



Metabolik Kemik Hastalıklarında Radyonüklid Görüntüleme

Radionuclide Imaging in Metabolic Bone Diseases

© Gonca Kara Gedik

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Öz

Metabolik kemik hastalıkları kemik yapım ve yıkımının artışı ve buna ikincil olarak kemik sintigrafisinde artmış Tc-99m işaretli difosfonat tutulumunun görüldüğü, iskelet sisteminin yaygın biçimde etkilendiği bir grup hastalığı kapsar. Kemik sintigrafisinde izlenen artmış radyoaktif madde tutulumu, çoğunlukla artmış osteoblastik aktivite ve daha az olarak da artmış damarsal yapılanmaya ikincil olarak gelişir. Bu nedenle, tüm iskelet metabolizmasının fonksiyonel bir görüntülemesi olan kemik sintigrafisi; metabolik kemik hastalıklarının tanısında, komplikasyonların ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu derlemede, kemik sintigrafisi ve diğer radyonüklid görüntüleme yöntemlerinin metabolik kemik hastalıklarının değerlendirilmesindeki rolü anlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kemik, metabolik hastalık, radyonüklid görüntüleme

Abstract

Metabolic bone diseases include a group of diseases in which the skeletal system is widely affected and increased bone formation and destruction with increased Tc-99m-marked diphosphonate uptake is observed in bone scintigraphy. Increased radioactive material uptake observed in bone scintigraphy mostly develops secondary to increased osteoblastic activity and less frequently increased vascular structure. Therefore, bone scintigraphy, a functional imaging of the entire skeletal metabolism plays an important role in the diagnosis of metabolic bone diseases, evaluation of complications and response to treatment. In this compilation, the role of bone scintigraphy and other radionuclide imaging methods in the evaluation of metabolic bone diseases is explained.

Keywords: Bone, metabolic disease, radionuclide imaging

Giriş

Metabolik kemik hastalıkları, kemik metabolizmasında yaygın ya da lokalize değişikliklere neden olan heterojen bir grup iskelet sistemi patolojilerini temsil eder. Bunlar çoğu zaman, biyokimyasal ve mikroskobik veya makroskobik morfolojik değişikliklerle birliktelik gösterir. Metabolik kemik hastalıklarının bazı özellikleri ya da komplikasyonları radyografik olarak gösterilebilirken kemik sintigrafisi; yüksek duyarlılığı nedeniyle tanıda, komplikasyonların saptanmasında ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde daha değerli olabilmektedir (1).

Herhangi bir hasara kemik dokusunun verdiği yanıt, hasarın tipinden bağımsız olarak, yeni kemik oluşumu ve artmış yeniden yapılanmayı içerir (2). Bu olay kemik sintigrafisine, ilgili alanda fokal artmış radyoaktif madde tutulumu olarak yansır. Buna karşılık metabolik kemik hastalıklarında, kemik yapım ve yıkımı arasında genel bir dengesizlik mevcut olup, bu sürecin net etkisi sintigrafik görünümü belirler (2).

Metabolik kemik hastalıkları genel olarak kalsiyum metabolizmasındaki değişikliklerle bağlantılı olup pek çok metabolik kemik hastalığında mevcut olan artmış kemik yapım ve yıkımı, genellikle etkilenen kemikteki azalmış

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Gonca Kara Gedik, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

E-posta: goncakara@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-4607-8615

©Telif Hakkı 2022 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

kalsiyum içeriğiyle ilişkilidir (2). Kemik sintigrafisinde izlenen yaygın artmış radyoaktif madde tutulumu, bu artmış yapım ve yıkım sonucu gelişir (3). Kemik sintigrafisinde kullanılan Tc-99m işaretli difosfonatlar, yeni kemik oluşumunun gerçekleştiği bölgelere adsorbe olur ve aktif kemik mineralizasyonunun gözlemlendiği alanlara afiniteleri daha fazladır (1). Kemik sintigrafisi, yüksek duyarlılık ve tüm vücut görüntüleme kapasitesi nedeniyle metabolik kemik hastalıklarında kullanılmakta ve iskelet sistemini yaygın biçimde etkileyen bu hastalık grubunun fokal komplikasyonlarının değerlendirilmesinde, önemli bir rol oynamaktadır (3). Tek foton emisyon tomografisi (SPECT) ve son zamanlarda kullanımı artan SPECT/bilgisayarlı tomografi (BT) gibi hibrid görüntüleme yöntemleri de kemik hastalıklarında kullanılmakta olup metabolik kemik hastalıklarında özellikle vertebral tutulumların değerlendirilmesinde planar görüntülemeye ek katkı sağlamaktadır (1). Pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme yönteminin üstün kantitatif karakteristikleri sayesinde, kemiğe spesifik bir ajan olan Flor-18 (F-18) işaretli sodyum florid (NaF) ile gerçekleştirilen PET görüntüleme, metabolik kemik hastalıklarında kemik metabolizmasının farklı yönlerini yansıtan parametrelerin ölçümü ve monitorizasyonunda, faydalı bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda F-18 NaF PET/BT görüntülemesinde hesaplanan standartlaştırılmış tutulum değerinin (*standardized uptake value* - SUV) floridin kemik mineral yapısındaki net tutulumu ve osteoblastik aktivitesi ile korele olduğu gösterilmiştir (4). Osteoblastik aktiviteyi azaltan tedavilerin SUV değerlerindeki azalmayla korele olduğu bu nedenle SUV'nin metabolik kemik hastalıklarında tedavi yanıtının kantifikasyonunda kullanılabileceği bildirilmektedir. Son yıllarda, PET görüntülemenin sağladığı kantitatif ve metabolik bilgi, manyetik rezonans (MR) görüntüleme gibi farklı anatomik yapıların ayırımı sağlayan bir modalite ile bir araya getirilerek PET-MR hibrid sistemleri geliştirilmiş, yüksek yumuşak doku kontrastı sayesinde kas iskelet sistemi hastalıklarının değerlendirilmesinde PET/BT'den daha çok tercih edilen bir yöntem olmuştur (4).

Kalsiyum ve kemik metabolizmasının regülasyonu kompleks ve multifaktöriyel olup, parathormon (PTH), kemik ve böbrek gibi iki ana hedef organa etki ederek bu mekanizmalarda önemli rol oynar (2). PTH'nin böbrekteki etkisi kalsiyum ve magnezyum geri emilimini artırmak ve fosfor geri emilimini azaltmaktır (2). Kemik dokuda ise PTH, osteoklastları aktive ederek kalsiyumun kana salınımına ve demineralizasyona neden olur (2). Vitamin D kalsiyum metabolizması üzerindeki etkisini, en aktif metaboliti olan 1,25-dihidroksikolekalsiferol

(kalsitriol) aracılığıyla gerçekleştirir. Kalsitriolun ana etkisi bağırsaktan ve böbrekten kalsiyum ve fosfor geri emilimini artırmaktır (2).

Metabolik Kemik Hastalıklarında Kemik Sintigrafisinde İzlenen Bulgular

Metabolik kemik hastalıklarında kemik sintigrafisinde izlenen klasik görünüm, iskelet sisteminde difüz artmış radyoaktif madde tutulumudur (2). Kemik yapıların radyoaktif maddeye olan artmış aviditesi, ekskresyon için dolaşımda var olan ulaşılabilir radyofarmasötüğün azalmasına ve bu nedenle böbreklerin olduğundan daha düşük intansitede görüntülenmesine veya hiç görüntülenmemesine neden olur (2). İskelet sistemindeki difüz artmış radyoaktif madde tutulumuyla birlikte azalmış böbrek ve yumuşak doku aktivitesi nedeniyle bu iki yapı arasında gelişen yüksek kontrast, kemik sintigrafisinde klasik olarak "süper scan" paterni olarak adlandırılır (2). Bu nedenle metabolik kemik hastalığında kemik sintigrafisinin değerlendirilmesinde sadece kemik yapılar değil, yumuşak dokular, böbrekler ve mesane de gözden geçirilmelidir.

Metabolik kemik hastalıklarında kemik sintigrafisinde iskelet sisteminde izlenen diğer görünümeler şu şekilde sıralanabilir (3):

- Kalvaryum ve mandibulada artmış radyoaktif madde tutulumu (Şekil 1a);
- Kostakondral bileşelerde artmış radyoaktif madde tutulumu (tespih tanesi görünümü); manibrium sternide ve korpus sterninin lateral yüzlerinde artmış radyoaktif madde tutulumu (kravat işareti, Şekil 1a; bazı olgularda sternumda difüz tutulum yerine horizontal lineer tutulum paterni de görülebilir: çizgili kravat işareti).
- Periartriküler alanlarda, uzun kemiklerde ve aksiyel kemik yapılarında artmış radyoaktif madde tutulumu.
- Fraktür, psödofraktür ve brown tümörler gibi komplikasyonlar nedeniyle ilgili alanda fokal artmış radyoaktif madde tutulumu.

Derlemenin bundan sonraki kısmında bazı metabolik hastalıklardan bahsedilmiş; bu hastalıklarda kemik sintigrafisi ve diğer radyonüklit görüntüleme yöntemlerinin hastalığın idaresindeki rolü tartışılmıştır.

Primer Hiperparatiroidi

Primer hiperparatiroidi, hipofosfatemi ve hiperkalsemiyle sonuçlanan artmış PTH salınımı ile karakterize bir bozukluktur. Olguların %80'inde artmış PTH salınımının nedeni paratiroid adenomudur; daha nadiren bir ya da daha fazla bezde izlenen paratiroid

hiperplazisi sonucu gelişir (2). Hastaların büyük bir kısmı asemptomatik olmakla birlikte ilerlemiş olgularda peptik ülser, nefrolitiazis ve artmış kemik rezorbsiyonu görülebilir. Radyografik bulgular, bu hastalığın günümüzde artan oranda erken evrede saptanmasından dolayı genellikle normal olmakla birlikte, subperiostal kortikal rezorbsiyon ve osteopeni kemik surveylerde izlenebilir (2).

Tüm vücut kemik sintigrafisinde düşük düzeyde difüz artmış radyoaktif madde tutulumu, kemik ve yumuşak dokular arasında yüksek kontrast dikkati çekebilir ancak; sintigrafi normal olarak da izlenebilir. Bu nedenle primer hiperparatiroidinin tanısında kemik sintigrafisi rutin olarak kullanılmamaktadır. Kemik sintigrafisinde kalvaryum, sternum, mandibula ve büyük eklemlerin periartiküler kısımlarında izlenebilen artmış radyoaktif madde tutulumu, hiperparatiroidinin diğer formlarına göre primer hiperparatiroidide daha nadiren karşımıza çıkar. Metabolik kemik hastalıklarında kemik sintigrafisi ve radyografik görüntülemenin karşılaştırıldığı bir çalışmada, primer hiperparatiroidi tanılı hastaların %50'sinde sintigrafi metabolik kemik hastalığını



Şekil 1. Yaygın kemik ağrısı, sağ el baş parmağı ve göğüs kafesi sol kesiminde şişlik şikayeti ile başvurmuş, kronik böbrek yetmezliği nedeniyle takip edilen 53 yaşında erkek hasta. Kemik sintigrafisinde anterior (a) ve posterior (b) görüntülerde kalvaryum, uzun kemiklerin kortikal kesimlerinde difüz; sağ 7. kosta ön yüzü ve sol pubik kemikte fokal (oklar) artmış radyoaktif madde tutulumu izlendi. Böbrekler ve mesane visualize edilemedi. F-18 FDG PET/BT görüntülemesinde (c), vertebral kolon, pelvik kemik yapılar ve apendiküler kemiklerin kortikal kesimlerinde artmış FDG saptandı. Ek olarak fokal artmış FDG tutulumları (oklar) izlendi; mesane ve böbreklerde FDG'nin eksresyonuna ait görünüm mevcut değildi

FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi

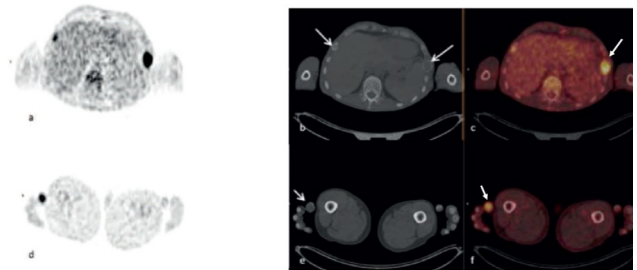
düşündürmüşken kemik survey, hastaların %21'inde primer hiperparatiroidi bulgularını göstermiştir (5).

Brown tümörler (osteitis fibroza sistika), bölgesel olarak kemik kaybının hızlı geliştiği, kaybedilen alanların aktif, vasküler ve çoğalmakta olan fibröz dokuyla tamamlandığı, neoplastik olmayıp hücresel tamir süreci sonucu gelişen lezyonlardır (2). İnsidansı primer hiperparatiroidide %3, sekonder hiperparatiroidide %1,5-1,7 olarak bildirilmektedir (6). Lezyon çevresindeki reaktif osteoblastik aktivite kemik sintigrafisinde genellikle fokal artmış radyoaktif madde tutulumuna neden olur (Şekil 1a, b) ancak lezyonun ekspansil karakteri sonucu azalmış tutulum da izlenebilir (2). Osteoklast benzeri dev hücre içeren Brown tümörlerde florodeoksiglukoz (FDG) PET/BT görüntülemesinde artmış FDG tutulumu izlenmekte olup (Şekil 1c, Şekil 2) monosit-makrofaj kökenli osteoklastların artmış intraselüler glukoz metabolizması, olası mekanizma olarak öne sürülmektedir (7,8).

Bazı hızlı ilerleyen agresif primer hiperparatiroidi olgularında hiperkalsemi nedeniyle kemik sintigrafisinde ektopik kalsifikasyonla uyumlu akciğer ve midede radyoaktif madde akümüasyonları izlenebilir (3). Ancak ektopik kalsifikasyonun tanısız bir özellik olmadığı, sitotoksik ilaç kullanımı, malignansi ve hiperkalsemiye neden olan diğer durumlarda da görülebileceği akılda bulundurulmalıdır.

Renal Osteodistrofi

Renal osteodistrofi, kronik renal yetmezlikle ilişkili hiperparatiroidi (sekonder veya tersiyer) ve osteomalazi gibi iki metabolik bozukluk sonucu iskelet sisteminde gelişen değişiklikleri kapsar. Kronik renal yetmezlik sonucu azalmış fosfat eksresyonu, serum fosfat



Şekil 2. F-18 FDG PET/BT görüntülemenin transaksial PET (a, d), BT (b, e) ve füzyon (c, f) görüntüleri. BT görüntülerinde kostalar ve sağ el başparmakta litik lezyonlar (b-e, oklar); füzyon görüntülerinde bu bölgelerde artmış FDG tutulumları saptandı (c-f, oklar). Sağ el baş parmağından alınan biyopsi Brown tümör olarak rapor edildi

FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi

düzeyinde artışa neden olur. Bu durum, serum kalsiyum düzeyini düşürerek paratiroid bezlerini uyarılmasına ve bezlerden artmış PTH salınımıyla sonuçlanır. Osteomalazi ise, renal dokunun kaybı nedeniyle, 25-hidroksikolekalsiferolün kalsitriole dönüşmemesi ve bu nedenle serum kalsiyumunun azalması sonucu gelişir. Azalmış serum kalsiyumu, PTH salınımını artırır (2).

Renal osteodistrofide kemik yapılarında izlenen histolojik bozukluklar bir spektrum halinde izlenir ve günümüzde 3 ana tipe geliştiği düşünülmektedir: Yüksek yapım-yıkım, düşük yapım-yıkım ve mikst tip (2). Adinamik ya da aplastik kemik hastalığı ek tip olarak görülebilmekle birlikte bu histolojik tipin, düşük yapım-yıkımın uç varyantı olduğu düşünülmektedir (2). Kemik dokusunda yüksek yapım ve yıkımın görüldüğü form hastalığın en sık karşımıza çıkan tipidir ve kemik sintigrafisinde izlenen bulgular sekonder hiperparatiroidinin neden olduğu artmış kemik yapımı ve yıkımı sonucu gelişir. Sintigrafide kemik ve yumuşak dokular arasında yüksek bir kontrast mevcuttur, bulgular “süper scan” görünümü ile uygunluk gösterir (Şekil 1a, b). Kalvaryumda sütür hatlarında aşırı belirginleşmenin eşlik ettiği artmış radyoaktif madde tutulumu, beraberinde mandibula ve maske benzeri periorbital alanda izlenen artmış tutulumla birlikte, kemik sintigrafisinin renal osteodistrofi açısından patognomonik bulgularıdır (9). Kostakondral bölgelerde tesbih tanesi görünümü ve sternumda kravat işareti sıklıkla izlenir. Primer renal hastalığın iskelet maturasyonu üzerindeki etkisi “renal cücelik” olarak da adlandırılabilir ve bu hastalarda kemik sintigrafisinde uzun süreli epifiziyel radyoaktif madde akümüasyonu görülebilir (9). Mesane, renal yetmezlik nedeniyle visualize edilemeyebilir ve bu bulgu, renal osteodistrofinin yaygın metastatik hastalık ve diğer metabolik hastalıklar gibi “süper scan” görünümünün izlendiği diğer bozukluklardan ayrılmasına yardımcı olur (Şekil 1a, b). Brown tümör ve kistik lezyonlar nedeniyle asimetric görünümün izlendiği primer hiperparatiroidinin aksine, renal osteodistrofide kemik sintigrafisinde genellikle simetrik tutulum izlenmektedir. Ancak sekonder hiperparatiroidinin Brown tümör oluşumuna sebebiyet verebilmesi nedeniyle heterojen ve asimetric tutulumlarla da kendini gösterebilir. Düşük yapım-yıkımın görüldüğü tipte azalmış kemik yapım yıkımı ve kemik sintigrafisinde azalmış tutulumu neden olabilir. Diyaliz hastalarında izlenebilen adinamik kemik hastalığının geçmiş yıllarda alüminyum toksisitesi nedeniyle de gelişebileceği öne sürülmüş ancak fazla alüminyum depozisyonu olmayan hastalarda

da bu kemik hastalığının görülmesi ve günümüzde diyaliz solüsyonlarında alüminyum içeren fosfat bağlayıcılarının yerine kalsiyum tuzlarının kullanılması, bu durumun alüminyum tuzlarının artmış absorpsiyonu sonucu gelişmiş olabileceğini düşündürmektedir (2). Bu tipin klinik önemi, diyaliz hastalarının günümüzdeki uzun yaşam seyri nedeniyle ileri yaşlarda olmaları, kemiğin fizyolojik mikrofraktürlere karşı verdiği yeniden modellenme cevabının yetersizliği nedeniyle gelişen mekanik güçsüzlüğün, fraktür riskini artırmasıdır (10).

F-18 NaF PET görüntüleme, renal osteodistrofi başta olmak üzere metabolik kemik hastalıklarının değerlendirilmesinde kullanılabilir. Kemikteki lokal kan akımı ve NaF geçişinin *in vivo* olarak kantifiye edilebilmesi hatalığın tiplendirilmesini ve tedaviye yanıtın moniterize edilmesini sağlayabilir. Tc-99m disfosfonatlarla karşılaştırıldığında, F-18 NaF'nin küçük moleküler yapısı ve kemik matriksine doğal katılım sağlayabilmesi nedeniyle kemik dokusu tarafından ekstraksiyonunun kemik kan akımı ile orantılı olduğu gösterilmiştir (4). Messa ve ark. (11) tarafında yapılan bir çalışmada renal osteodistrofide kemiğin metabolik aktivitesi F-18 NaF PET ile araştırılmış ve kemik formasyonunun histomorfometrik göstergeleri ile karşılaştırılmıştır. F-18 NaF'nin plazmadan kemik mineral kompartmanına net klirensi renal osteodistrofinin yüksek yapım-yıkım alt tipinde düşük yapım-yıkım tipine göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (11). FDG PET/ BT görüntülemeye ise renal osteodistrofli olgularda aksiyel kemik yapılarında, kalvaryum ve mandibulada difüz, kostakondral bölgelerde fokal ve apendiküler kemik yapılarında lineer kortikal paternde artmış FDG tutulumları literatürde metabolik “süper scan” paterni olarak bildirilmiş, artmış kemik yapım ve yıkımının neden olduğu hipermetabolizmanın artmış FDG tutulumuna neden olduğu öne sürülmüştür (12,13).

Osteomalazi

Osteomalazi, vitamin D eksikliğinin neden olduğu kemiğin organik matriksinin mineralizasyon bozukluğudur. Vitamin D eksikliği; diyetle yetersiz alım, malabsorpsiyon, güneş ışığına yetersiz maruziyet neticesinde vitamin D'nin azalmış endojen üretimi ya da renal hastalık nedeniyle kalsitriol oluşumundaki azalma nedeniyle gelişebilir (2). Osteomalazi büyüme plakları kapanmadan gelişirse infantil osteomalazi ya da rikets olarak adlandırılır. Bu durumda büyümekte olan kemik mineralize olamaz, büyüme plakları ve metafizlerde disorganizasyon, büyüme plaklarının uzunlukları ve genişliklerinde azalma görülür.

Kemik sintigrafisi genellikle anormal olarak izlenmekle birlikte spesifik olmayıp, diğer metabolik kemik hastalıklarla benzer karakteristik özellikler gösterir. Periartiküler ve kostakondral bölgelerde, kalvaryum, mandibula ve vertebral kolonda kemik sintigrafisinde artmış radyoaktif madde tutulumu izlenir (3). Kemik sintigrafisinde izlenen bu artmış radyoaktif madde tutulumunun, sekonder hiperparatiroidi nedeniyle geliştiği düşünülmektedir (3).

Psödofraktürler (Looser zon veya milkman fraktürleri) hastalığın erken evrelerinde saptanabilirler. Genellikle simetrik ve kemik yüzeyine dik olarak gelişim gösterirler. En sık olarak skapula, femur boynunun medial kısmı, pubik ramus, ulnanın proksimal 1/3'ü, radiusun distal 2/3'ü, kostalar, klavikula, metakarpaller, metatarsaller ve falanksalarda görülürler (3). Kemik sintigrafisinde psödofraktür sahalarında fokal artmış radyoaktif madde tutulumu izlenir ve özellikle kostalardaki psödofraktürlerin saptanmasında radyografiden daha duyarlı bir görüntüleme yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır (3). Buna karşılık pelvik bölgedeki lezyonlar bazen simetrik olmaları ve mesane aktiviteleri nedeniyle gözden kaçırılabilir. Bu nedenle osteomalazide pelvik bölgedeki psödofraktürlerin saptanmasında SPECT görüntüleme duyarlılığı artıran bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.

Geçmiş yıllarda diyaliz hastalarında gözlenen alüminyumla indüklenen osteomalazide kemik sintigrafisinde izlenen bulgular, yukarıda tarif edilenlerden farklılık göstermekte olup alüminyumun kalsifikasyon alanlarına depolanması nedeniyle mineralizasyonu bloke etmesi sonucu gelişir. Bu etki neticesinde kemik sintigrafisinde kemik yapılarında azalmış radyoaktif madde tutulumu ve yüksek zemin aktivite izlenir (9). Literatürde Desforaksamin tedavisi sonrası bu hastalarda kemik sintigrafisinin kalitesinin yükseldiği bildirilmektedir (9).

Paget Hastalığı

Paget hastalığı (osteitis deformans), ilk olarak 1877 yılında James Paget tarafından tanımlanmış, yapısal olarak anormal kemik dokusunun aşırı üretimi ile karakterize, lokalize bir kemik hastalığıdır (9). Etiyolojisi bilinmemekle birlikte osteoklastları etkileyen yavaş virüs enfeksiyonu olabileceği düşünülmektedir (2). Genelde poliostatik olmakla birlikte monostatik de olabilir (3). Klasik olarak 3 evrede izlenir: Litik, osteoblastik ve geç inaktif faz (2). Hastalığın ilk evresinde artmış osteoklastik aktivitenin neden olduğu aşırı kemik rezorpsiyonu mevcuttur. Bunu, aşırı vaskülarizasyon ve osteoblastik

aktivitenin görüldüğü, normal lameller kemik dokusunun, immatür kollajenden zengin bağ dokusuyla mozaik biçimde depolanarak yer değiştirdiği kompanzatuvar osteoblastik evre izler. Bu evrede karakteristik kortikal kalınlaşmaya neden olan subperiostal yeni kemik oluşumu da görülür. Artmış kapiller ve arteriol sayısı ve dilate venöz sinüsler nedeniyle hipervaskülerite gelişir. Ekspansiyon gelişen ve vasküleriteden zengin bu kemik dokusu, fraktür ve deforme gelişimine açık hale gelir. En çok pelvik kemik yapılar, vertebralara, femur, tibia ve kalvaryumda görülmekle birlikte iskelet sistemindeki tüm kemik yapılar etkilenebilir (3).

Paget hastalığında kemik sintigrafisinde izlenen bulgular genellikle karakteristik olup, osteoporozis sirkumsikripta haricinde, etkilenen kemiğin çoğunluğu ya da tamamını kaplayan geniş bir alanda artmış osteoblastik aktivite ve hipervaskülerite nedeniyle yoğun artmış radyoaktif madde tutulumu görülür (3). Osteoporozis sirkumsikripta ise, Paget hastalığında litik fazda kafa kemiklerinde izlenen görünüm olup, kemik sintigrafisinde lezyonun sadece sınırlarında artmış tutulum dikkati çekerken tedavi sonrası dönemde lezyonda dağınık fokal tutulum paterni görülebilir. Uzun kemiklerdeki pagetik lezyonlar genellikle artiküler sınırdan başlar ve şaft boyunca progresse olur. Paget hastalığında izlenebilen diğer görünüm arasında vertebral hastalıkta transvers ve spinöz proseslerde izlenen artmış tutulum nedeniyle gelişen ters dönmüş üçgen görünümü (Miki Fare işareti), monoostatik mandibula hastalığında izlenen "Kara sakal" işareti ve pelvis, vertebral kolon ve üst femoral tutulumda izlenen "kısa pantolon" görünümüdür (3).

Kemik sintigrafisi Paget hastalığında tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve komplikasyonların saptanmasında faydalı olabilmektedir. Kalsitonin ya da bifosfonat tedavisi sonrası kemik sintigrafisinde izlenen görünümde değişiklik gösterir; tedavi öncesi dönemde izlenen uniform artmış radyoaktif madde tutulumu, dağınık fokal paterne dönüşebilir (3). İdrar hidroksiprolin ve serum alkalin fosfataz düzeylerindeki değişiklikler, tedavinin erken döneminde cevap değerlendirilmesinde daha güvenilir olmakla birlikte monoostatik veya limitli poliostatik hastalarda yetersiz kalabilir (1,3). Bu hastaların takibinde kemik sintigrafisinin kullanımı önerilmekte olup tedavi sonrası dönemde hastalık bölgesinde azalmış radyoaktif madde tutulumu izlenebilir. Biyokimyasal parametreler normale dönse bile, takipte sintigrafide yeniden ortaya çıkan artmış tutulumlar uzun dönem takipte hastalığın yeniden aktivasyonu açısından daha tanışal bir belirteç olarak

karşımıza çıkmaktadır (1,9). Tedavi yanıtının etkinliğini belirlemede Ga-67 de kullanılabilir. Elektron mikroskop çalışmalarında Paget hastalığında osteoklast nüklusunda yüksek Ga-67 konsantrasyonu bildirilmiştir (2). Tedavi, etkisini osteoklast sayı ve aktivitesini azaltarak gösterdiği için lezyondaki Ga-67 aktivitesi, yanıt değerlendirilmede kullanılabilir.

Paget hastalarının %1'inden azında osteosarkom gelişebilir (9). Poliostatik hastalığı olanlarda malignansi gelişme riski daha fazladır (9). Kemik sintigrafisinde sarkom gelişen bölgede izlenen görünüm genellikle paget hastalığıyla izointens artmış tutulumdur (9). Nadiren yoğun artmış tutulum sahası içerisinde fotopenik soğuk alan izlenebilir (9). Bu durumda malign transformasyonun konfirmasyonunun radyografi, BT ve biyopsi ile gerçekleştirilmesi gerekir. Her iki durumda da kemik sintigrafisinde genellikle izlenen artmış radyoaktif madde tutulumu nedeniyle Paget hastalığında osteosarkomun saptanmasında Tc-99m difosfonatların ve diğer radyofarmasötiklerin kullanılabilirliği araştırılmış, sarkom bölgesinde, çevre pagetik kemikten daha yoğun Ga-67 ve Tl-201 tutulumları literatürde bildirilmiştir (9). Paget hastalığında FDG PET görüntülemeye izlenen bulguların araştırıldığı bir çalışmada, pagetik kemiğin hastaların çoğunda patolojik artmış FDG tutulum göstermediği; sadece alkalin fosfataz düzeyi yüksek olan aktif hastalarda düşük düzeyde artmış FDG tutulumunun gözlemlendiği bildirilmiş olup FDG PET'in benign Paget hastalığı ve ilişkili sarkomu ayırt etmede potansiyel bir rolü olabileceği öne sürülmüştür (14).

Paget hastalığının bir komplikasyonu olan fraktürler kemik sintigrafisi ile saptanabilirler. Stres fraktürleri, yaygın artmış tutulumun gözlemlendiği arka plan içerisinde fokal artmış radyoaktif madde tutumları olarak izlenir. Ancak fraktür ve psödofraktürler yaygın yoğun artmış tutulum sahaları içerisinde maskelenerek sintigrafik olarak saptanamayabilirler.

Paget hastalığında bölgesel kemik metabolizması parametreleri kantifiye edilmesi amaçlanan bir çalışmada, NaF PET ile dinamik görüntüleme yapılmış, normal kemikle karşılaştırıldığında pagetik kemikte mineral kısım ve toplam kemik dokuda yüksek plazma klirens değerleri elde edilmiştir (14). Yapılan diğer çalışmalarda F-18 NaF PET görüntülemeye elde edilen SUV değerinin dinamik çalışmalarda elde edilen klirens değerleri ile korele olduğu, SUV'nin paget hastalığında tedaviye yanıtın takibinde invazif olmayan bir yöntem olarak kullanılabilirliği bildirilmiştir (15,16).

Osteoporoz

Osteoporoz, kemik korteks ve trabeküllerinde incelleme ve trabeküllerin azalması ile karakterize kemik kütesinin azaldığı bir hastalıktır. Tanısında kemik mineral dansitometri kullanılmakta olup kemik sintigrafisinde kemik yapılar da azalmış radyoaktif madde tutulumu nedeniyle düşük kemik yumuşak doku oranı izlenir ve vertebraların tanımlanmasında zorluk mevcuttur (1,3). Osteoporotik kemikler minör travmayla fraktüre uğrayacak kadar kırılırlar. Kemik yapılarıdaki azalmış radyoaktif madde tutulumuna rağmen bu yetmezlik fraktürlerine karşı gelişen osteoblastik aktivite belirgin olup sintigrafide ilgili alanda fokal artmış radyoaktif madde tutulumu izlenir. Vertebral kollaps durumunda sintigrafide horizontal lineer artmış tutulum paterni dikkati çeker (9). Tutulumun intansitesi 6-18 ay içerisinde zamanla azalma gösterir bu nedenle sintigrafi, fraktürün yaşı ile ilgili de değerlendirme yapma imkanı sağlar (1). Vertebral kollapsın tipik görünümü, daha fokal olarak izlenen metastatik hastalıktan ayrılmasını sağlar. Buna karşın, vertebral nöral arkta gelişen fraktürlerde radyoaktif madde akümüasyonu daha lokalize şekilde izlendiğinden bu lezyonların korpusdaki metastatik hastalıktan ya da faset eklemlerdeki dejeneratif değişikliklerden ayırmak için SPECT yöntemi kullanılmalıdır (3). Kemik sintigrafisi sadece fraktürün saptanmasında değil osteomyelit ve "non-union" gibi fraktür komplikasyonlarının değerlendirilmesinde de faydalı bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.

Frost ve ark. (17) tarafından yapılan bir çalışmada postmenopozal kadınlarda F-18 NaF dinamik PET/BT ile bifosfonat risedronat tedavisi sonrası 6. ayda plazma klirensinde %18 azalma gösterilmiş, osteoporozda tedavi yanıtının kantifikasyonunda dinamik PET ile plazma klirens ölçümlerinin kullanılabilirliği bildirilmiştir. Yapılan bir başka çalışmada postmenopozal kadınlarda bifosfonat tedavisi başlangıcında ve tedavi sonrası 3. ve 12. aylarda statik NaF PET/BT görüntülemesi yapılmış; 12. ayda lomber bölgeden hesaplanan SUV değerlerinde %14 azalma ve kemik mineral dansitometride buna eşlik eden %8,2 artış raporlanmıştır (18).

F-18 FDG PET travmatik fraktür ve malignansiden kaynaklanan patolojik fraktürü ayırmada rol oynayabilmektedir. Yapılan çalışmalarda, malign fraktürlerde hesaplanan SUV değerlerinin, akut osteoporotik ya da travmatik gibi benign fraktürlerde hesaplanan SUV değerlerinden anlamlı ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir (19,20).

MR, kemik yapıdaki su içeriğini ve porozitesini ultra kısa eko zamanı ölçümü gibi yöntemlerle kantifiye edebilmekte, kemik kalitesi ve kırık riski hakkında bilgi verebilmektedir. PET/MR hibrit görüntüleme sistemleri

metabolik kemik hastalıklarının erken saptanmasında ve korunmada umut vadeden bir yöntem olabilir.

Sonuç

Kemik sintigrafisi; yüksek duyarlılığı, tüm vücut görüntülemeye imkan sağlaması ve hastalığa tipik tanısal sintigrafik görünüşleri nedeniyle, metabolik kemik hastalıklarının değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir. PET/BT ve PET/MR hibrit görüntüleme yöntemleri, metabolik kemik hastalıklarında gelişen moleküler ve yapısal değişiklikleri bir arada sunabilmesi nedeniyle bu hastalıkların değerlendirilmesinde daha gelişmiş ve umut vadeden yöntemler olarak görünmektedir.

Kaynaklar

1. Cook GJR, Gnanasegaran G, Chua S. Miscellaneous indications in bone scintigraphy: metabolic bone diseases and malignant bone tumors. *Semin Nucl Med* 2010;40:52-61.
2. Elgazzar AH, Silberstein EB. Skeletal scintigraphy in non-neoplastic osseous disorders. In: Henkin. RE, Bova D, Dillehay GL et al (Eds). *Nuclear Medicine 2nd Edition*. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2006: p. 1121-1181.
3. Abdelrazek S, Szumowski P, Rogowski F. et al. Bone scan in metabolic bone diseases. *Nucl Med Rev* 2012;15:124-131.
4. Yoder JS, Kogan F, Gold GE. PET-MRI for the study of metabolic bone disease. *Curr Osteoporos Rep* 2018;16:665-673.
5. Fogelman I, Carr D. A comparison of bone scanning and radiology in the evaluation of patients with metabolic bone disease. *Clin Radiol* 1980;31:321-326.
6. Sager S, Aliyev A, Halaç M et al. Positron emission tomography/computed tomography imaging of Brown tumors mimicking multiple skeletal metastases in patient with primary hyperparathyroidism. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16:850-852.
7. Gedik GK, Ata Ö, Karabağlı P, et al. Differential diagnosis between secondary and tertiary hyperparathyroidism in a case of a giant-cell and brown tumor containing mass. *Hell J Nucl Med* 2014;17:214-217.
8. Kuwahara K, Izawa S, Murabe H, et al. Increased 18F-fluorodeoxyglucose uptake in a brown tumor in a patient with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2408-2409.
9. Magee M, White CP, Murray IPC. Growth and metabolic disorders. In: Ell PJ, Gambhir SS editors. *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. 3rd Edition. Churchill: Livingstone; 2004. p. 739-757.
10. Malluche HH, Monier-Faugere MC. Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients. *Kidney Int Suppl* 1992;38:62-67.
11. Messa C, Goodman WG, Hoh CK, et al. Bone metabolic activity measured with positron emission tomography and F18 fluoride ion in renal osteodystrophy: correlation with bone histomorphometry. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:949-955.
12. Lawal I, Ankrah A, Ololade K, et al. Renal osteodystrophy presenting as a metabolic superscan on F-18 FDG PET/CT. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e8471.
13. Ghesani N, Jung J, Patel S, et al. Superscan caused by renal osteodystrophy: Observed on 18F FDG PET/CT scan. *Indian J Nucl Med* 2013;28:251-252.
14. Cook GJ, Maisey MN, Fogelman I. Fluorine-18-FDG PET in Paget's disease of bone. *J Nucl Med* 1997;38:1495-1497.
15. Cook GJ, Blake GM, Marsden PK, et al. Quantification of skeletal kinetic indices in Paget's disease using dynamic 18F-fluoride positron emission tomography. *J Bone Miner Res* 2002;17:854-859.
16. Installe J, Nzeusseu A, Bol A, et al. 18F-fluoride PET for monitoring therapeutic response in Pagetic disease of bone. *J Nucl Med* 2005;46:1650-1658.
17. Frost ML, Cook GJ, Blake GM, et al. A prospective study of risedronate on regional bone metabolism and blood flow at the lumbar spine measured by 18F-fluoride positron emission tomography. *J Bone Miner Res* 2003;18:2215-2222.
18. Uchida K, Nakajima H, Miyazaki T, et al. Effects of alendronate on bone metabolism in glucocorticoid-induced osteoporosis measured by 18F-fluoride PET: a prospective study. *J Nucl Med* 2009;50:1808-1814.
19. Schmitz A, Risse JH, Textor J, et al. FDG- PET findings of vertebral compression fractures in osteoporosis: preliminary results. *Osteoporos Int* 2002;13:755-761.
20. Kato K, Aoki J, Endo K. Utility of FDG PET in differential diagnosis of benign and malignant fractures in acute to subacute phase. *Ann Nucl Med* 2003;17:41-46.