

KEMİĞİN PAGET HASTALIĞI (OSTEİTİS DEFORMANS) (Bir Olgu Nedeniyle)

Dr. Mahmut Celâl APAYDIN (x)
Dr. Mahmut ŞAHİN (xx)

GİRİŞ :

İlk kez 1871 yılında James Paget tarafından tanımlanmış olan kemiğin Paget hastalığı (osteitis deformans); kemik yıkımı ve yeni kemik yapımının birlikte olduğu, kemik yapılarında kalınlaşma, deformite, kırık ve malign dejenerasyonla karakterize bir hastalıktır (1,3,4,5,13). Hastalık sıklıkla asemptomatik olduğundan prevelansını belirlemek zordur. Otopsi bulgularına bakıldığında 40 yaş üzerinde yaklaşık % 3 sıklıkla tesbit olunur ve görülme ihtimali yaşla birlikte artış gösterir (1,4,5).

Gerçek nedeni bilinmemektedir. Endokrin anormalliği gösteren inandırıcı bir kanıt ortaya konulamamıştır. Keza pagetik kemik damardan zengin olduğu halde primer vasküler bir anormallik de gösterilememiştir. Hastalık bulgularının bir kısmı glikokortikoidler, salisilatlar ve sitotoksik ilaçların kullanımı ile baskılanabilir ise de, esas lezyonların inflamatuvar olduğu hipotezini destekleyen yeterli bilgi yoktur (1,4,5,12,13).

Paget hastalığı "lokalize bir kemik hastalığı"dır. Bu hastalıkta kemik rezorpsiyonunun odaklar halinde artması ve buna kemik oluşumunda yeni odaklar şeklinde bir artışın eşlik etmesi söz konusudur. Yeni teşekkül eden trabeküller düzensizdir ve kemiğe mozaik biçimi olarak adlandırılan bir görünüm verir (12).

Hastalığın karakteristik bulgusu kemik formasyonunda artışın eşlik ettiği rezorpsiyon artışıdır. Erken fazda resorpsiyon hakimdir ve kemik aşırı derecede vaskülerdir. Bu durum "Osteoporotik faz" olarak adlandırılır ve bu dönemde eksternal kalsiyum balansı negatif olabilir. Çoğunlukla bu fazı yeni pagetik kemik oluşumu izler. Kemik yıkımı ve yeni kemik oluşumunun bir arada olduğu bu faz hastalığın "mixst fazı"dır. Aktivitenin azalması sonucu rezorpsiyonda azal-

(x) Atatürk Üni. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğr. Üyesi, Prof. Dr.

(xx) Aynı Anabilim Dalı Araşt. Gör.

ma, sert-yoğun ve daha az vasküler bir kemiğin oluştuğu faza da “Osteoblastik faz” denir. Bu dönemde kalsiyum dengesi pozitifdir. Kemik turnover hızı aktif Paget hastalığı olan hastalarda normalin 20 misline kadar bir artış gösterebilir (1,3,4,5,13).

Hastalık, klinik bulgu oluşturmada yıllarca asemptomatik kalabilir ve başka nedenlerle çekilen röntgen filmlerde tesadüfen ortaya konur. Semptomatik vak’alarda klinik tablo hastalığın yaygınlığı, özel kemik tutulumları ve komplikasyonların varlığına bağlı olarak değişiklikler gösterir. En yaygın şikâyet iskelet deformiteleri ve kas-iskelet ağrılarıdır (1-5).

Hastalığın en çok yerleştiği yerler cranium, klaviküller, uzun kemikler ve vertebralardır. İlk olarak hasta kemik üzerinde tipi ve şiddeti değişik künt veya keskin tarzda ağrı olabilir (1,3,5). Baştaki büyüme hastalar tarafından sıklıkla farkedilmez veya “sıcaklık basması” olarak hissedilebilir(5). Sırt ve baş ağrısı bazen ilk şikayettir, alt ekstremité ağrıları yaygındır. Kafatası tutulumları; duyma kaybı, baş dönmesi, kulak çınlaması, görme bozuklukları ile birlikte olabilir (1,3,5). Pagetik kemiğin kafa kaidesinde aşırı büyümesi beyin kompresyonuna bağlı olarak daha ciddi nörolojik komplikasyonlara yol açabilir. Spinal kordon kompresyonu ile parapleji ortaya çıkabilir (5).

Paget hastalığına tutulmuş ekstremitelerde kan akımı fevkalade artmıştır, kan damarlarında proliferasyon vardır, fakat arteriovenöz fistüllerin varlığı ortaya konulamamıştır(5). Bu durum, ciltteki vasodilatasyonla birlikte lokal sıcaklık artışına sebep olur. Hastalık iskeletin 1/3’ünü tutarsa, artmış kan akımı yüksek kardiyak out put ile birlikte olabilir. Nadiren yüksek debili kalp yetmezliğine yo laşabilir (1,5).

Hastalığın destrüktif fazında, ağırlık taşıyan kemiklerde sıklıkla inkomplet, multipl ve konveks yüzeyde kırıklar oluşabilir. Kırıklar önemli sakatlık bırakmaksızın kendiliğinden iyileşirler(1,5).

Sarkom, hastalığın en ciddi komplikasyonudur. Vak’aların % 1-5’inde görülür (3,5). En sık femur, humerus, kafa, yüz ve pelvis kemiklerinde ortaya çıkar, %20 vak’ada tümör multisentriktir. Ağrı ve terleme artışı, kemikte hızlı büyüme malign değişikliğin habercileri olabilir (3,5,13).

Laboratuvar Bulguları : Yeni kemik yapısının bir bulgusu olarak serum alkali fosfatazı artır. Hastalık stasyonier faza girince alkali fosfataz normale döner. Serum Ca ve fosfor düzeyleri genelde normaldir. Hastalığın aktif döneminde konnektif doku yıkımının belirtisi olarak idrarda hidroxyprolin atılımı artar. Serum alkali fosfatazı yüksekliği ve üriner hidroxyprolin atılımı ile hastalığın-aktivitesi arasında bir uygunluk vardır (4,5,13).

Radyolojik Bulgular : Kemiklerin normal trabekülasyonu bozulmuştur. Medulla ile korteks arasındaki sınır kaybolmuştur. Uzun kemiklerde lezyon kemiğin

bir ucundan başlayarak diafize ilerler, bu kemikler belirgin şekilde kalınlaşmış, genişlemiş ve eğilmiş olabilirler. Patolojik kırıklar hastalığın aktif döneminde görülür. Kafada, özellikle ön yarısında görülen sferoid defektler (Osteoporosis circumscripta) veya "harita kafa" görünümü tipiktir. Bu görünümün erken devrede görülür, üçüncü devrede klâsik cotton wool (atılmış pamuk) manzarası gelişir (1,2,5,13).

Paget hastalığı hiperparatiroidi, prostat ve meme ca'nın kemik metastazları, multipl myeloma ve fibröz displaziden ayırdedilmelidir (4,5,12).

Prognoz : Komplikasyonsuz olgular'da hasta normal ömrünü yaşar. Ağır fazlarında ileri dönemlerde oluşan iskelet deformiteleri ve kas zayıflıkları, hastanın hareketlerini kısıtlar.

Tedavi : Hastalık semptomatik değil ve lokalize ise genellikle tedaviye gerek yoktur. Etkilenmiş kemikte basit analjeziklere cevap vermeyen ısrarlı ağrı, nöral baskı, postür veya yürüme bozukluğuna yol açan ilerleyici deformite; yüksek debili kalp yetersizliği, hiperkalsemi, hiperkalsirü, tekrarlayan kırıklar, başlıca tedavi endikasyonlarını oluştururlar (5,7).

Aspirin 3.6-4 gr/gün dozlarda aylarca veya yıllarca kullanılabilir. Hastalığın aktivitesini baskılayabilir, plazma alkalen fosfataz düzeyi ve üriner hidroksiprolin atılımında azalma sağlayabilir (5).

İndometasin ve diğer NSA (Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, glukokortikoidler hastalığın aktivitesini azaltmak ve ağrıyı gidermek için kullanılmışlardır; ancak uzun süreli kullanmaları kısıtlıdır (5,11).

Tedavi için genel kabul görmüş iki ajan vardır. Bunlar; kalsitonin ve disodium etidronate (DSE)'dir. Mitramycin, aminohidroxypropylidene diphosphonate (APD) ve clodronate üzerinde çalışılan diğer ajanlardır. Bunlardan yalnızca mitramycin oldukça etkili gözükmesine rağmen hepatik, renal ve hematolojik toksitesi yaygın kullanımını engellemektedir (5,7,-10).

Kalsitonin 14 yıldır güvenle kullanılmaktadır. Kemik ağrısında azalma, nörolojik semptomlarda düzelme ve kardiyak output artışında azalma sağlar (5,7). Nötrolizan antikorlar gelişimi nedeniyle domuz kalsitonini yerine human kalsitonin kullanımı daha güvenlidir (6,9).

Disodium etidronate (DSE) oral kullanım avantajına sahiptir. Hem ağrıyı giderme hem de biokimyasal düzelme sağlama da etkilidir. 20 mg/kg gün'e kadar dozlarda 6 haftalık tedavi ile uzun süreli remisyona sağlayabilir. Kalsitoninden daha ucuzdur. Başlıca dezavantajı; doz ve tedavi süresiyle bağlantılı olarak osteomalaziye ve kemik kırıklarına yol açabilir (5,7,-10).

Ortopedik müdahaleler seçilmiş vak'alarda bir role sahiptir. Kemiklerin şekil bozukluğu ve kırıklar için özel uygulamalar yapılır, şiddetli kalça tutulumu olan

hastalarda total kalça replasmanı endike olabilir. Kırık veya ortopedik müdahaleler nedeniyle immobil kalmış hastalarda idrar ve serum calcium düzeyleri yakinen takip edilmelidir. Erken ambulasyon ve yeterli mayii alımı esansiyeldir(1,5,7).

VAK'A :

Hasta Z.T., 60 Y., erkek, emekli şoför, Prot. No: 12732, Van'dan müracaat ediyor. Şikâyetleri kemik ve eklem ağrıları, baş dönmesi, kilo kaybı, halsizlik, iştahsızlık, cildinde koyulaşma, çift görme ve kabızlık.

Hikâyesi: 8-10 yıldır eklem ve kemik ağrıları varmış, ancak basit analjeziklerle geçermiş, 4 ay kadar önce baş dönmesi, iştahsızlık, renginde giderek artan koyulaşma başlamış. Verilen ilaçlarla başdönmesi geçmiş, ancak iştahsızlık ve ciltte esmerleşme devam etmiş, kemikve eklem ağrıları artmış, kilo kaybetmeye başlamış, yürümesi zorlaşmış, baston kullanarak yürüyebiliyormuş, 4 ayda 12 kilo vermiş;

Öz ve Soy Geçmişi: 15 yıl önce, 2 yıl kadar sürerek tedaviyle geçen sağ dizinde ağrı ve şişme tarif ediyor. 4 yıl önce "geçici serebral atak" geçirmiş ve o zamandan beri sola baktığından çift görmesi oluyormuş. Hastanın babası ve iki kardeşi ölü, ölüm sebepleri bilinmiyor, bir kardeşi akıl hastası, üç kardeşi sağ ve sıhhatli imiş.

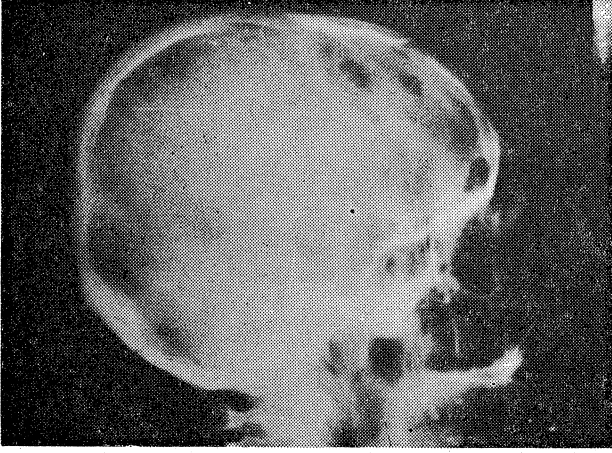
Fizik Muayene: Genel durumu orta, şuur açık koopere, durgun bir görünümü var, hareketleri yavaş, kan basıncı 100/60 mmHg., Nb: 96/dk. ritmik, ateş: 36,5C° (axiller), solunum sayısı 20/dk., cilt, ağız içi mukozası, dudaklar, el ve ayak uçlarında siyanozla karışık pigmantasyon artışı var. Akciğer alt zonlarında solunum sesleri azalmış, basmâkla humerus, tibia ve femur üzerinde ağrı tarif ediyor. Göz dibi: Grade 3 atrosklerotik.

Labratuar Bulguları: İdrar: Dansite 1012, protit: Negatif, Şeker: —, Sul-kowitch (+), Mikroskobi: Normal, hidroxyprolin bakılmadı, Bence-Jones Protein (—), 17-KS: Normal, 24 saatlik idrarda Ca: 102 mg (Normal), Fosfor: 532 mg (Düşük), Hematoloji: Hb: 10,2 gr/dl, BK: 4400/mm³, Sedimantasyon: 37-70 mm/1-2 saat, Formül lökosit: Çomak 2, parçalı 28, monosit 3, Eozinofil 2, bazofil 1, lenfosit: 64, Htc: % 33, Trombosit ++, Biokimya: BUN: % 28mg mg., Creatinin: % 1.1 mg, Na: 135 mEq/lt, K: 4.2 mEq/lt, Ca: % 10.2 mg., P: %3.9 mg., Alkalen fosfataz: 37 ve 36 İÜ/lt, AST: 42Ü/lt., ALT: 26 Ü., LDH: 216 Ü., Total Protein: 6 gr/dl, Alb: 3.7 gr/dl., Trigliserid: 156 mg/dl., T. Kolesterol: 169 mg/dl., Ürik Asit 5.9 mg/dl., Asit Fosfat: 5.4 Ü/lt., Prostatik asit fosfataz 0.9 Ü/lt.

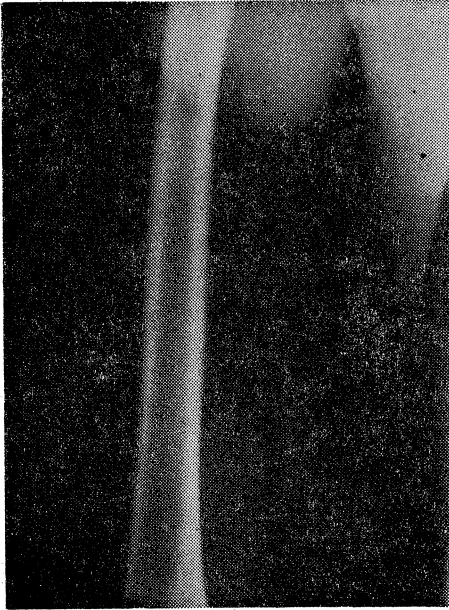
ASO, CRP, Latex: (—), Gruber-Widal: (—), Brucella agg. (—), Gaitada gizli kan (—), protein elektroforezi: Normal.

T3: 182 pgr/dl (N:75-175), T4:13.1 micgr/dl. (N: 4,5-12,5), TSH: 0.1 miü/ml (0.4-4,5), Kan Kortizölü: sabah 08.00: 0.6 ve 0.7, saat 15.00'de : 0.6 ve 0.5 micgr/dl, ACTH stimülasyonu sonrası kan kortizölü: 1.0 ve 0.8 micgr/dl bulundu.

Tele: KTO normal, Akciğer alanlarında kronik fibrotik değişiklikler var. EKG: Normal, Batın Ultranoğrafisi: Normal, EEG: Serebral hipoksiye bağlı olabileceği düşünülen, düşük voltajlı, dağınık teta dalgaları izlendi. Kemik iliği yayması normal, Radyolojik Bulgular: 2 yönlü cranium grafileri; craniumda multipl litik lezyonlar mevcut (Resim: 1). Biletaral uyluk grafileri; Sol femurda periostal ve endosteal kalınlaşma, medüller kavitede daralma (Resim: 2).



Resim 1: Craniumda multipl litik lezyonlar



Resim 2: Sol femurda periostal ve endosteal kalınlaşma, medüller kavitede daralma

TARTIŞMA :

Paget hastalığı; hiperparatiroidizm, özellikle prostat ve meme Ca olmak üzere habis tümörlerin kemik metastazları; fibröz displazi ve hastalığın aktif dönemlerinde, hiperkalsemi yapan diğer nedenlerden ayırdedilmelidir. Paget hastalığı bir “lokalize kemik hastalığıdır” ve “metabolik yada endokrinolojik” bir kemik hastalığı gözüyle görülmemelidir(12). Bu hastalıkta kemik rezorpsiyonunun odaklar halinde artması ve buna, kemik oluşumunda da yine odaklar halinde bir artmanın eşlik etmesi söz konusudur. Lokal kemik rezorpsiyonundaki ve teşekkülündeki bu belirgin artış, kemikte fokal kalınlaşmaya neden olur. Bizim vak’amızda femurda subperiosteal kalınlaşma vardı (Resim :2). Kafa grafilerinde de sferoid defektler (osteoprosis circumscripta) görülmekteydi (Resim:1)

Paget hastalığındaki bu kemik rezorpsiyonu ve teşekkülü artışına her zaman serum kalsiyum anomalileri eşlik etmeyebilir. Buna karşılık Paget hastalığının yerleştiği bir kemik, kırık olayı sonrasında olduğu gibi hareketsiz kalacak olursa, kemik rezorpsiyonunda artış meydana gelir ve buna kemik teşekkülünde bir artış eşlik etmez. Bu durumda hücre dışı mesafeye verilen kalsiyum miktarı hızla çoğalır ve hem serumdaki hem de idrardaki Ca düzeyleri yükselir (12). Vak’amızda hastalık aktif fazda değildi. Hareketsizlik de söz konusu olmadığından hiperkalsemi ve alkalenfosfataz yükseklği yoktu.

Malign tümörler, kemik rezorpsiyonunu uyarmak yoluyla hiperkalsemi meydana getirirler. Bu uyarılma doğrudan doğruya iskelet metastazlarının etkisiyle veya kemikteki lokal tümör proliferasyonu sonucu, ya da tümörün kemik rezorpsiyonunu uyaran tümöral faktörler salgılaması nedeniyle meydana gelebilmektedir. Multipl myelom, hiperkalseminin görüldüğü, kemik metastazlı hematolojik malign tümörler arasında en sık karşımıza çıkarıdır. Bence-Jones proteininin bulunmayışı, pelvis ve vertebra grafilerinin metastaz bulgusu göstermemesi, elektroforezin normal oluşu ve kemik iliğinde myelom hücrelerinin görülemeyişi, bu vak’ada M myelom ihtimalini uzaklaştırmaktadır.

Primer meme, prostat, akciğer ve pankreas kanserleri kemiklerde metastaz yapan solid tümörlerdir. Bu vak’ada klinik ve radyolojik bulgular akciğer ve meme kanserini düşündürmemektedir Klinik ve sonografik olarak pankreas Ca lehine bulgu yoktur ve prostat Ca için yapılan incelemeler negatif sonuç vermiştir. Asit fosfataz, prostatik asit fosfataz ve muayene bulguları normal bulunmuştur.

Hiperparatiroidi halinde kemiklerdeki şekil bozuklukları daha düzensiz ve daha çoktur. Hiperkalsemi ve hipofosfateni ile karakterizedir. İdrarda Ca ve fosfor atılımı artmıştır. Bu vak’ada kan Ca ve fosfor değerleri normal, 24 saatlik idrarda Ca normal, fosfor düşük bulundu.

Fibröz displazi veya Albright sendromu klinik olarak deride pigmentasyon artışı ile beraber endokrin anormalliklerle karakterizedir. Radyolojik olarak ke-

mik kortexinde rarefaksiyonlar ve medullada kavernler vardır; kemik kistik ve deforme'dir. Vak'anın radyolojik bulguları fibröz displazi'yi teyid etmemektedir.

Vak'anın geliş şikâyetleri, ileri yaş grubunda olması, klinik ve laboratuvar bulguları gözönüne alınarak Paget hastalığı tanısı kondu. Addison Hastalığı ile birlikte bulunuşu da ilginç bulunarak, son literatürün ışığı altında derlenerek yayınlanması uygun görüldü.

SUMMARY :

A Case of Pagethic Disease of Bone

A 60 years old man with paget's disease is presented. This disease based on new literature is discussed.

KAYNAKLAR

1. Fredich, R.: Paget's Disease of Bone. Cecil, Textbook of Medicine, 17 th Ed., Saunders International Edition, 1985, p: 1461-1463.
2. San, A., Öztürk, M., Aykurt, M., Turgut, K.: Paget Hastalığı (Osteitis Deformans). Atatürk Üni. Tıp Fakültesi Tıp Bülteni, 2: 11, 1979.
3. Samuell, L.T.: Orthopedics Principles and Their Application, Third Ed., J.B. Lippincott Company, Philadelphia, Toronto, 1977, p: 651-55.,
4. Tuna, N.: Romatizmal Hastalıklar. Ankara Üni. Tıp Fakültesi Yayınları, Ankara, 1982.
5. Krane, S.M.: Harrison's Principles of Internal Medicine. Eleventh Ed., McGraw-Hill Book Co., Newyork, 1987, p: 1900-1902.
6. Lakhanpal, J.: Paget's disease and osteoarthritis (Letter). Arthritis Rhevm, 11: 11414 -15, 1986.
7. Heath, D.A.: Treating Paget's disease. Br. Med. .,J., 20: 294, 1987.
8. Kanus, J.A.: Treating Paget's disease. Bir. Med. J., 4: 294, 1987.
9. Altman, R.D.: Synthetic Human Calcitonin in Refraction Paget's Disease of Bone. Arch. Int. Med., 147 (7): 1305-1308, 1987.
10. Pretson, C.J.: Effective short term tretment of Paget's disease with oral edidronate. B.M. Journal, 292: 78-80, 1986.
11. Crisp, A.J., Smith, M.C.: Combination therapy with calcitonin and prednisolon in Paget's disease of bone. Brit. Med. Journal of Rheumatology, 27: 156: -166, 1988.

12. Yüce, M.: Paget hastalığı olan ve kalça kemiği kırıldıktan sonra hiperkalsemi gelişen 80 yaşındaki kadın hasta (vak'a takdimi). Literatür, 3:: 10-19, 1987.
13. Smith, C.J.: Osteitis deformans. The merck manual, 14 th ed., 1982, p: 1242-1243.