

Sakroiliak Eklem Tutulumu ile Seyreden Alkalen Fosfatazın Normal Olduğu bir Paget Hastası

A Paget Patient with Sacroiliac Joint Involvement and Normal Alkaline Phosphatase Level

Yunus Ugan¹, Mehmet Şahin², Şevket Ercan Tunç³, İsmail Hakkı Ersoy⁴, Banu Kale Köroğlu⁴, İrem Arı⁵

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Romatoloji B.D., ²İmmunoloji B.D., ³Romatoloji B.D., ⁴Endokrinoloji ve Metabolizma B.D., ⁵İç Hastalıkları A.D., Isparta

Özet

Paget Hastalığı, artmış osteoklastik aktivite sonrası aşırı kemik yapımıyla karakterize olan ve osteoporozdan sonra ikinci sıklıkta görülen bir kemik hastalığıdır. Genellikle ileri yaştaki erkeklerde görülmektedir. Klinik olarak kemik ağrıları, patolojik kırıklar, nörolojik ve işitsel problemler görülse de hastaların çoğu asemptomatik seyretmektedir. Hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılamamakla beraber genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Tanı alkalen fosfataz yüksekliği ve radyolojik bulgular ışığında koyulur. Tedavide bifosfonatlardan büyük oranda fayda görülmektedir. Burada yoğun bel ve kalça ağrısı ile kliniğimize başvuran, alkalen fosfataz değerleri normal sınırlarda seyreden ve sakroiliak eklem tutulumu olan, kemik sintigrafisi bulguları ile Paget hastalığı tanısı koyduğumuz bir olgu takdim edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Kemik Paget Hastalığı, Alkalen Fosfataz, Osteoklast

Abstract

Paget's disease is the most frequent disorder of bone after osteoporosis characterized by excess bone growth due to increased osteoclast activity. It is usually seen in older males. Patients are often asymptomatic but sometimes bone pain, fractures, neurological and hearing problems can be seen. Although the pathogenesis of disease is not clear, genetical factors are thought to play role on pathogenesis. Paget's disease is diagnosed by elevated serum alkaline phosphatase activity and abnormal radiological findings. Bisphosphonates are useful in controlling disease activity. Here, we present a patient admitted to our clinic with severe pelvic and back pain, mimicking sacroiliitis, diagnosed via bone scintigraphy as Paget's disease in contrast to normal alkaline phosphatase levels.

Key Words: Paget's Disease of Bone, Alkaline Phosphatase, Osteoclast

GİRİŞ

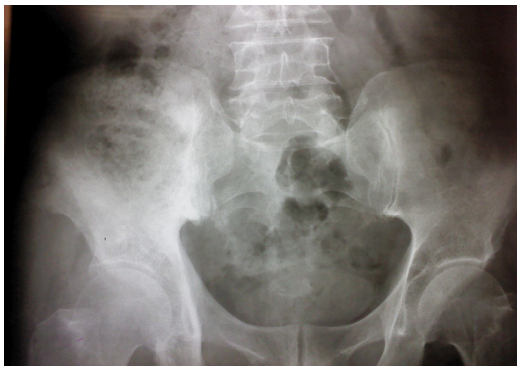
Paget hastalığı, osteitis deformans olarak da bilinen ve batı toplumunda osteoporozdan sonra ikinci sıklıkta görülen bir kemik hastalığıdır (1). Paget hastalığı genellikle kemikleri fokal olarak tutar (monostotic), ancak yaygın tutulum da (polistotic) görülebilir (2). Elli beş yaş üstü beyaz nüfusun yaklaşık %1-2'sinde görülmekte olup, tanı anında ortalama yaş 58'dir (3,4). Etiyolojide paramikrovirüslerin ve genetik yatkınlığın rol oynadığına inanılmaktadır (5). Paget hastalığında başlangıçta osteoklastik aktivitede artış gözlenir ve bunu osteoblastik aktivite artışı izler. Sonuçta kemik normal yapısını kaybederek dezorganize hipertrofik ve zayıf kemik yapıya dönüşür (6).

Klinik olarak kemik ağrıları, patolojik kırıklar, nörolojik ve işitsel problemler görülse de hastaların çoğu asemptomatik seyretmektedir. Hastalık en çok pelvis, femur, omurga, kafatası ve tibiada görülmektedir (4). Laboratuvar olarak alkalen fosfataz (ALP) yüksekliği çok önemli olmasına rağmen hastaların %15'inde normal olarak saptanabilir (7). Bu vaka takdiminde ALP düzeyleri normal sınırlarda seyreden ve hastalığın nadiren etkilediği sakroiliak eklem tutulumu ve sakroiliit ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken bir Paget hastalığı olgusunu takdim ediyoruz.

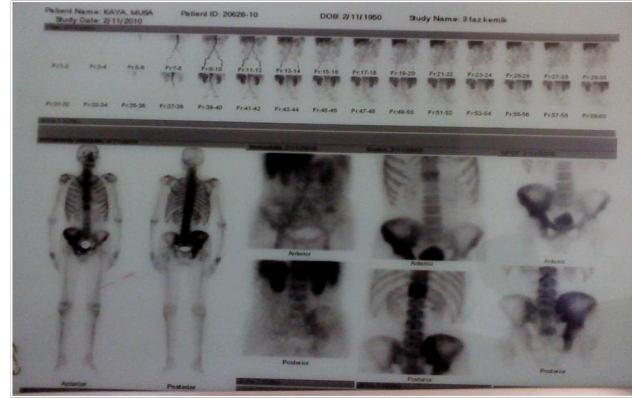
OLGU

Daha öncesinde herhangi bir şikâyeti olmayan 62 yaşında erkek hasta son 2,5 aydır belirginleşen, progressif sırt, bel ve kalça ağrısıyla polikliniğimize başvurdu. Ağrısı hem istirahat hem de hareket halinde devam eden, karın duvarına, kasıklara ve bacaklara yayılan karakterdeymiş. Ağrıyla beraber ateş, terleme, kilo kaybı tariflemeyen hasta son 3 aydır iştihesinde azalma olduğunu ifade ediyordu. Ağrısı başlangıçta non-steroid antiinflamatuar ilaçlara (NSAİİ) kısmen cevap vermekte iken son günlerde artık cevap veremeye başlamış ve zaman zaman intramusküler enjeksiyonlar yaptırmak zorunda kalıyormuş. Ağrı gece ve gündüz aynı özelliklerde oluyormuş ve pozisyonla değişiklik göstermiyormuş. Ağrısı progressif şekilde artan hasta ileri tetkik ve tedavi için kliniğimize yatırıldı. Özgeçmişinde hipertansiyon dışında özellik yoktu. Fizik muayenede; kan basıncı: 140/90 mmHg, nabız: 84/dk, ateş: 36,5 derece olarak ölçüldü. Sistemik muayenesinde kayda değer patolojik bulgu yoktu. İskelet sistemi muayenesinde; torako-lomber bölgede aksiyel alanda palpasyonla belirgin hassasiyeti mevcuttu. Lomber vertebra anterior fleksiyonu kısıtlıydı. Sağda sakroiliak eklem direkt kompresyonu pozitif. Kalça eklem açıklığı normal ve ağrısızdı. FABERE ve FADIR testleri

negatifti. Diğer eklem muayeneleri normaldi. Laboratuvar incelemelerinde; eritrosit sedimantasyon hızı: 30 mm/ saat, C reaktif protein: 62,9 mg/dl (0-6), lökosit: $8,9 \times 10^3 / \mu\text{L}$, Hb: 12,6 g/dl, Hct: % 35, trombosit: $331 \times 10^3 / \mu\text{L}$, Brucella aglütinasyonu: negatif, ALP: 79 (30-120) U/L, Ca: 10,1 (8,8-10,6) mg/dl, P: 3,6 (2,5-4,5) mg/dl. Diğer biyokimyasal incelemeler normal sınırlardaydı. PSA: 0,5 (0-4) ng/mL ve serbest PSA: 0,15 (0-1) ng/mL olarak saptandı. Protein elektroforezi normal sınırlarda, immüno globülinler: IgA: 110 mg/dl (70-400), IgG: 800 mg/dl (700-1600), IgM: 73 mg/dl (40-230) idi. PA akciğer grafisi, kafa grafisi ve lumbosakral grafide belirgin bir patoloji saptanmadı. Pelvis grafisinde özellikle sağ iliak kanatta sakroiliak eklemi de içeren sklerotik görünüm ile sakroiliak eklemden düzensizlik dikkati çekiyordu (Şekil 1). Toraks tomografisinde T11-T12 disk aralığında düzensizlik ve vertebra end plateleri sklerotik olarak saptandı. Sakroiliak eklem Magnetik Rezonans İncelemesinde (MRI); sağda iliak kemik ve sakroiliak eklem komşuluğunda kemik iç yapıda heterojenite ve bozulmaya neden olan patolojik görünüm izlendi. Bu görünümün kronik enfeksiyon, mekanik veya tümöral değişikliklere bağlı olabileceği düşünülerek ayırıcı tanı için kemik sintigrafisi planlandı. Tüm vücut sintigrafisinde; torakal 12. vertebra, sağ iliak kanat ve acetabulum bölgesinde belirgin osteoblastik aktivite artışı izlendi (Şekil 2). Özellikle prostata yönelik yapılan ürolojik muayenesinde patolojik bulguya rastlanılmadı. Tüm batin ultrasonografisi ve tomografisinde karaciğerde en büyüğü 4 mm olan 2-3 adet basit kist dışında patoloji saptanmadı. Hasta işitme kaybı tanımlaması nedeniyle yapılan işitme testlerinde; bilateral sensorinöronal işitme kaybı saptandı. Hastanın klinik seyrinde ağrısı giderek artış gösterdi. Başlangıçta NSAİİ yanıt verirken daha sonra yanıt alınmadı ve narkotik analjezik grubu ilaçlar tedaviye eklenerek ağrısı kontrol altına alındı. Malignite taramalarında anormal bulgusu olmayan ve inflamatuvar romatolojik bir patoloji düşünülmeyen hastada ALP düzeyleri normal olmasına rağmen, klinik bulgular özellikle sintigrafi bulguları ile birleştirildiğinde hastada Paget hastalığı ön planda düşünüldü. Bifosfanat ajanlardan alendronat 70 mg / hafta ve kalsitonin 100 IU 1X1



Şekil 1. Pelvis grafisinde özellikle sağ iliak kanatta sakroiliak eklemi de içeren sklerotik görünüm ile sakroiliak eklemden düzensizlik.



Şekil 2. Tüm vücut sintigrafisinde; torakal 12. vertebra, sağ iliak kanat ve acetabulum bölgesinde belirgin osteoblastik aktivite artışı.

i.m. tedavisi başlandı. Takiplerinde klinik olarak rahatlayan hasta poliklinik takibine alındı.

TARTIŞMA

Paget hastalığı çoğunlukla yaşlı popülasyonu etkileyen, sebebi bilinmeyen, kemik döngüsünde fokal artışla karakterize bir hastalıktır. Paget hastalığında hastalar en sık kemik ağrısıyla başvururken çoğu hasta asemptomatik seyretmektedir (8). Kemik ağrısının daha çok artmış vaskülariteye bağlı intramedüller basınç artışı, kemiğin genişlemesi, periost tutulumu ve mikrofraktürlere bağlı olarak geliştiğine inanılmaktadır (9). Hastalık en çok pelvis, femur, omurga, kafatası ve tibiada görülmektedir (4). Paget hastalığında kronik ağrı en sık yakınmadır ve ağrı 60 yaş üzerindeki bireylerin 2/3'ünde hastalığı ortaya çıkaran bulgudur (9). Hastalığın tutulum yerine göre değişmekle beraber hastalar en çok bel, sırt ve kalça ağrısından yakınmaktadır. Paget hastalığında nadirde olsa sakroiliak eklem tutulumu görülebilir ve bu spondiloartrit grubu hastalıklarla ve vertebral hiperosteozisle karıştırılabilir (10,11). Bizim hastamızda özellikle sırt ve bel ağrısı ön planda idi. Ağrısını arttıran/azaltan belirgin bir pozisyon veya zaman tanımlamıyordu. Ağrısı narkotik analjeziklerle bile güçlükle kontrol altına alınıyordu.

Hastamızın yaşı ve klinikte ağrı özellikleri düşünüldüğünde özellikle maligniteler ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekiyordu (Tablo 1) (12). Bu nedenle özellikle primer veya metastatik kemik tümörleri, plazma hücre hastalıkları öncelikli olarak düşünüldü. Ancak malignite için yaptığımız incelemelerde patolojik bir bulgu saptanmadı.

Paget hastalığında kemik ağrısı dışında patolojik kırıklar, nörolojik ve işitsel problemler görülebilir. Nörolojik olarak paresteziler, mesane barsak disfonksiyonu ve paraparezilerle karşılaşılabılır (7). Ayrıca kulaktaki kemik yapıların tutulumuna bağlı olarak bizim hastamızda da olduğu gibi sensorinöral işitme kaybı % 61 vakada görülebilir (13). Bunun dışında ileri düzey hastalarda damarlanma artışına bağlı olarak hiperkinetik dolaşım meydana gelmekte ve buda kalp

Tablo 1. Spondiloartropati dışında sakroiliit yapan nedenler

Hiperparatroidizm	Tüberküloz
Ailesel Akdeniz Ateşi	Bruçella
Whipple Hastalığı	Pyojenik Sakroileit
Paget Hastalığı	Maligniteler
Behçet Hastalığı	Retinoid Tedavi
Sinovit-Akne-Püstülozis-Hiperostosis-Osteitis (SAPHO) Sendromu	

Tablo 2. Paget hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlar

İlaçlar	Doz ve süre
Kalsitonin	50-100 Ü sc hergün veya haftada 3 kez, 6-18 ay
Etidronat	200-400 mg/gün oral, 6 ay
Alendronat	40 mg/gün oral, 6 ay
Risedronat	30 mg/gün oral, 6 ay
Zoledronik asit	4 mg iv

yetmezliğine yol açabilmektedir (14).

Genellikle hastalar asemptomatik oldukları için rutin taramalar sırasında ALP yüksekliği saptanmakta ve çoğu hasta bu şekilde tanı almaktadır. Gerçekten de Paget hastalarının laboratuvar incelemelerinde; kemik döngüsünü gösteren kemik kaynaklı ALP değeri hastaların %85'de artmış olarak saptanır (7). Buna karşın hastaların %15'da kemik spesifik ALP değerleri normal olarak saptanabilir (7). Bu durumun hastalığın tutulum derecesiyle ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (7). Bizim hastamızda da tutulum sadece 2 fokal bölgede olduğu için ALP değerleri normal olarak saptanmış olabilir. Hastalarda kalsiyum ve fosfor değerleri genellikle normal sınırlardadır.

Paget hastalığında genel radyolojik görüntü lokalize kemik hipertrofisi alanları ile lizis ve sklerozun miks lezyonları şeklindedir. Çekilen lumbosakral ve pelvis grafisinde sağ iliak kanattaki skleroz artışı ve sakroiliak eklem düzensizliği spondiloartropati grubu hastalıkları da ayırıcı tanıda düşündürdü. Ancak hastanın ağrısı klinik olarak inflamatuvar doğada değildi. Sakroiliak eklem MRI bulguları da spondiloartropatilerle uyumlu değildi. Paget hastalığının hem tanısını koymakta, hem de yaygınlığını saptamada tüm vücut kemik sintigrafisi yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca hastalığa ait lezyonları saptamada radyografiden daha sensitiftir (15). Fogelman ve ark. yaptığı bir çalışmada semptomatik Paget hastalığı olan 23 hastanın kemik lezyonlarını radyografi %74 oranında saptarken, sintigrafinin %95 oranında saptadığını göstermişlerdir (16). Hastamızın sintigrafi bulguları özellikle tanıda bize oldukça yardımcı olmuştur. Sintigrafi bulguları Paget ile birlikte özellikle metastatik prostat kanserinde de ortaya çıkabilirdi. ALP normal sınırlarda olması özellikle ayırıcı tanıda daha dikkatli davranmamıza yol açtı. Ancak prostat incelemelerinde ve diğer odaklarda malign bulguya rastlanılmaması Paget hastalığı tanımızı güçlendirirdi. Sonuçta mevcut klinik semptomlar ve radyolojik bulgular ışığında hastamıza Paget hastalığı teşhisi koyuldu.

Hastalığın tedavisinde kemik rezorpsiyonunu engelleyen çeşitli ajanlar kullanılmaktadır (Tablo 2) (15). Bunlar arasında ilk kullanılan ajan kalsitonindir. Ancak kemik döngüsünü azaltmada bifosfanatlardan daha az etkili ve fiyat olarak daha pahalıdır (15). Günümüzde bifosfanatları tolere edemeyen hastalarda kullanımı ön plandadır. Paget hastalığının en etkin tedavisi bifosfanat ajanlarla yapılmaktadır. Biz de hastamıza ağrısının yoğun olması ve ülkemiz şartlarında alendronatı 40 mg/gün dozunda veremememiz nedeniyle kalsitonin 100 IU 1x1 i.m. ve alendronat 70 mg / hafta tedavisi başladık. Klinik

olarak 1. haftada kısmen rahatlayan hastamızı önerilerle kontrole çağırdık.

Burada takdim ettiğimiz vakada yoğun kemik ağrısı yakınması ile birlikte sakroiliak eklem tutulum bulguları olan hastalarda ALP normal de olsa Paget hastalığının ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiğini ve tanısında kemik sintigrafi bulgularının çok önemli olduğunu vurgulamak istedik.

Kaynaklar

1. Ankom MA, Shapiro JR. Paget's Disease of Bone (Osteitis Deformans). J Am Geriatr Soc 1998;46:1025-33.
2. Joseph LS. Paget's disease of bone: a review of epidemiology, pathophysiology and management. Ther Adv Musculoskel Dis 2009;1:107-25.
3. Ralston, S.H. Pathogenesis of Paget's disease of bone. Bone 2008;43:819-25.
4. Siris ES, Canfield RE. Paget's disease of bone. Trends Endocrinol Metab. 1991;6:207-12.
5. Siris ES, Lyles KW, Singer FR, Meunier PJ. A clinical approach to diagnosis and management of Paget's disease of bone. J Bone Miner Res 2001;16:1379-87.
6. Griz L, Caldas G, Banderia C, Assunção V, Banderia F. Paget's disease of bone. Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50:814-22.
7. P.D. Delmas, P.J. Meunier. The management of Paget's disease of bone. N Engl J Med 1997;336:558-66.
8. Langston AL, Ralston SH. Management of Paget's disease of bone. Rheumatology 2004;43:955-9.
9. Hamdy RC, Moore S, LeRoy J. Clinical presentation of Paget's disease of the bone in older patients. South Med J 1993;86:1097-100.
10. Bezza A. Sacro-iliac involvement in the course of Paget disease. Report of 6 cases. Pres Med 1999;28:1157-9.
11. Marcelli C. Pagetic vertebral ankylosis and diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. Spine 1995;20:454-9.
12. Imboden J, Hellmann DB, Stone JH. Section II rheumatoid arthritis & spondyloarthropathies. In: Current Rheumatology Diagnosis & Treatment. Vol Chapter 18: Spondyloarthropathies. 1st ed. United States of America: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2004.
13. Wermers RA, Tiegs RD, Atkinson EJ, Achenbach SJ. Morbidity and mortality associated with Paget's disease of bone: a population-based study. J Bone Miner Res 2008;23:819-23.
14. Hansen MF, Nellisery MJ, Bhatia P. Common mechanisms of osteosarcoma and Paget's disease. J Bone Miner Res 1999;14:39-44.
15. PL Selby, MWJ Davie, SH Ralston, MD Stone. Guidelines on the Management of Paget's Disease of Bone. Bone 2002;3:366-73.
16. I Fogelman, D Carr. A comparison of bone scanning and radiology in the assessment of patients with symptomatic Paget's disease. Eur J Nuclear Med 1980;5:417-21.