

Kemiğin Monostotik Paget Hastalığı mı, Kemik Metastazı mı? Monostotic Paget Disease of Bone or Bone Metastasis?

Zelal KELEŞ, Nesrin DEMİRSOY*, Jale MERAY*, Özlem Erdem SÜER**

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, **Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Kemiğin Paget hastalığı artmış kemik döngüsü ile karakterize, erkek predominansı olan metabolik bir kemik hastalığıdır. Son yayınlara göre hastalığın sıklık ve şiddeti giderek azalmaktadır. Bu olgu sunumunda diz ağrısıyla başvuran ve pelvis grafisinde patolojik bulgular saptanması üzerine kemik biyopsisi yapılarak osteosklerotik kemik metastazı ve primer kemik tümörü ekarte edildikten sonra Kemiğin Paget hastalığı tanısı konan 55 yaşındaki bir bayan hasta sunulmakta ve hastalık gözden geçirilmektedir. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2008;54:73-6*

Anahtar Kelimeler: Kemiğin paget hastalığı, metastatik kemik hastalığı

Summary

Paget's disease of bone is a metabolic bone disorder with male predominance and characterized by increased bone turnover. Recent literature indicates a reduction in incidence and severity. We report a 55 years old female patient who was admitted with knee pain, and whose pelvis x-ray demonstrated pathological features. She was investigated with preliminary diagnoses of Paget's disease of bone, osteosclerotic bone metastasis and primary bone tumor. Histopathological examination of bone biopsy confirmed Paget's disease of bone and Paget's disease of bone is reviewed. *Turk J Phys Med Rehab 2008;54:73-6*

Key Words: Paget's disease of bone, metastatic bone disease

Giriş

Kemiğin Paget hastalığı (KPH) artmış kemik döngüsü ile karakterize, erkek predominansı olan metabolik bir kemik hastalığıdır. 40 yaş üstü nüfusta % 3-4 sıklıkta görülür (1,2). Yirmi yıl önceki epidemiyolojik verilere göre İngiltere, Avustralya, kıta Avrupası'nın bazı bölgelerinde daha sık, ABD'de nisbeten sık, fakat Japonya ve Çin'de nadir görülen bu hastalığın sıklık ve şiddetinin giderek azaldığı bildirilmektedir (3,4). En sık tutulan alanlar kafatası (%25-65), omurga (%30-75), pelvis (%30-75) ve uzun kemiklerin proksimal bölgeleridir (%25-30) (1,2).

KPH'de temel bozukluk kemiğin yeniden yapılanma sürecindeki anormal hızlanmadır. Başlangıçtaki litik fazda osteoklast hakimiyeti olup özellikle kafatasını (osteoporosis circumscripta) ve subkondral uzun kemikleri ilgilendiren osteoliz vardır. Bunu sırasıyla; osteoblastların tamir başlatarak kemikte büyümeye yol açtığı mikst (aktif) ve kemikte skleroz alanlarının oluştuğu blastik (geç, inaktif) dönemler izler (1,5).

KPH'de iskelet tutulumu monostotik veya poliestotik olabilir. Ancak asemptomatik klinik ile poliestotik tutulum sıktır. Hastaların ancak %10-35'inde bizim olgumuzdaki gibi monostotik tutulum görülür ve bu durumda tanı koymak oldukça zordur (2). Monostotik özellikteki bir olgu hastalığın fazıyla uyumlu olarak birtakım litik veya sklerotik kemik patolojileriyle karışabilir.

Bu olgu sunumunda, pelviste monostotik, osteosklerotik tutulum gösteren ancak klinik olarak asemptomatik olan bir KPH olgusu yer almakta, ayırıcı tanıda akla gelmesi gereken metastatik kemik hastalığı ve KPH gözden geçirilmektedir.

Olgu

Ellibeş yaşında bayan hasta dizlerinde ağrı şikayetiyle başvurdu. Kas iskelet sistemi muayenesinde; her iki kalçada Faber testi bilateral, sakroiliak kompresyon testi ise sağda pozitif. Sistemik muayenesinde; konjunktivalarda solukluk ve submandibular lenfadenopatileri dışında pozitif bulgu yoktu. Özgeçmişinde; 30 yıl önce peptik ülser nedeniyle Billroth 2 operasyonu, altı yıl önce

anastomoz hattından polip eksizeyonu operasyonu geçirmiş olduğu ve 15 yıldır anemisi bulunduğu öğrenildi. Hasta vitamin B12 ve demir eksikliği nedeniyle tedavi görmekteydi. Eritrosit sedimentasyon hızı 15 mm/saat, CRP'si negatifti. Serum Hb değeri 12.9 g/dl idi. Serum biyokimyasında alkalin fosfataz (ALP) değerleri (N: 42-128 IU/L) 238 ile 273 IU/L arasında değişen hastanın kalsiyum, fosfor düzeyleri normaldi. ALP'nin hem karaciğer, hem de kemik izoenzim aktivitelerinde artış saptandı. 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyi ise 75.5 mg olup, normalin biraz altındaydı. Hastanın serum parathormon ve 24 saatlik idrarda deoksipridinolin düzeyleri normal, serum osteokalsin düzeyi ise yüksekti. Pelvis grafisinde her iki kalça eklem aralıklarında süperomedialde daralma, ayrıca sağ iliak, pubik ve iskiyal kemiklerde yaygın sklerotik alan, superior pubik ramusta ve iskiyumda minimal hipertrofi saptandı (Resim 1). KPH, osteosklerotik kemik metastazı ve primer



Resim 1. Pelvis grafisinde sağ iliak, pubik ve iskiyal kemiklerde yaygın sklerotik alan, superior pubik ramusta ve iskiyumda minimal hipertrofi.

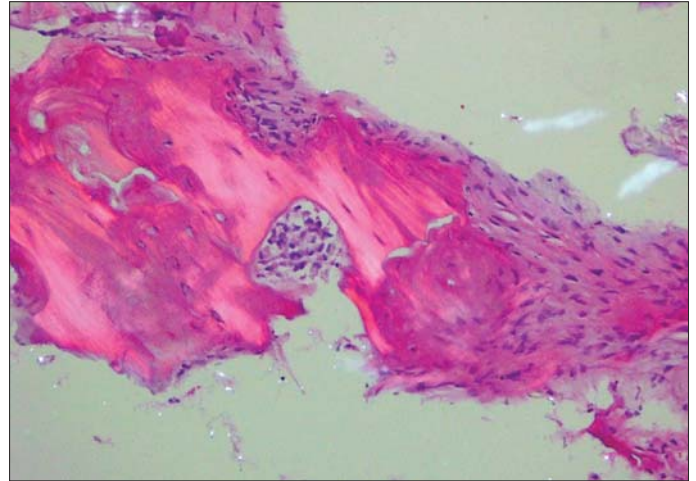


Resim 2. Kemiğin Paget hastalığı ile uyumlu kemik sintigrafisi.

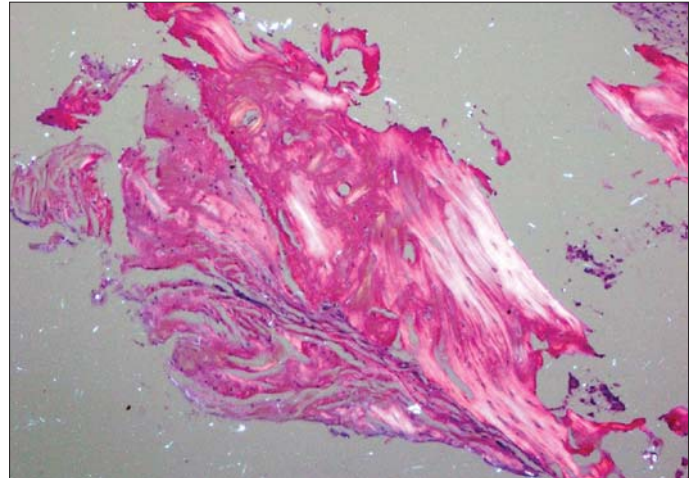
kemik tümörü ön tanılarıyla araştırmaya başlanan hastanın tümör belirteçleri normal sınırlarda bulundu. Akciğer grafisi ve mamografisinde patolojik bulgu yoktu. Gaitada gizli kan saptanmayan hastanın çift kontrastlı kolon grafisi normal bulundu. Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde; anastomoz hattında ödem, hiperemi ve polipoidler saptanan hastanın bu bölgeden yapılan biopsisinde maligniteye rastlanmadı. Abdominal bilgisayarlı tomografi sonucu normaldi. Anemisi geçirilmiş gastroduodenektomi operasyonunun kronik dönem komplikasyonu olarak değerlendirildi. Kemik sintigrafisi (Resim 2) KPH ile uyumlu gelen hastada lezyondan yapılan biyopsinin histopatolojik incelemesi de (Resim 3 ve 4) sklerotik fazda KPH ile uyumlu idi. Hastaya intramüsküler kalsitonin ve oral kalsiyum tedavileri başlandı.

Tartışma

KPH'nin etiolojisinde son yıllarda genetik faktörler üzerinde durulmaktadır, çünkü hastaların %15- 40'ında aile öyküsü mevcuttur. Birçok çalışmada ayrıca otozomal dominant paterni yansıtabilecek şekilde KPH bulunan aileler rapor edilmiştir. Genom çalışmalarında osteoklast farklılaşması ve aktivasyonunu etkileyen sequestosome 1, osteoprotegerin, RANK ligand gibi mediatörleri kodlayan birtakım gen mutasyonları saptanmıştır (5-7).



Resim 3. İrregüler kemik yapımı ile karakterli Paget hastalığı, polarize ışık mikroskobu (hematoksilen eozin, x100).



Resim 4. Fokal mozaik pattern ile karakterli alanlar, polarize ışık mikroskobu (hematoksilen eozin, x100).

KPH'de etkilenen osteoklastlarda herhangi bir virüs izole edilememiştir, ancak kızamık, respiratuvar sinsiyal virüs ve "canin distemper virüs" gibi paramiksovirüslere ait nükleokapsid proteinleri ve genleri gösterilmiştir. Dolayısıyla, genetik mutasyonu olan kişilerde virüsler gibi çevresel faktörlerin etkisiyle, osteoklast aktivasyonu olayı tetikleyen mekanizma gibi gözükmektedir (5,6).

Hastalığın gerçek yayılımını saptamak ancak tüm iskeletin görüntülenmesiyle başarılabilir. Halen kemik sintigrafisi bu amaçla yönelik en uygun yöntemdir (1,8). Aralıklarla yapıldığında tedavinin izlenmesi için de gayet objektif bir olanaktır (9). Kemik sintigrafisinde hastalığın bütün dönemlerinde tipik olarak artmış tutulum görülür (1). Artmış tutulumun nedeni, tedavi edilmemiş lezyonlarda anormal metabolik aktivite, remisyonadaki lezyonlarda ise mineralize dokudaki yapısal deformasyondur (10).

Vasireddy ve Halsey (11) iki olguda lomber bölgede kemik dansitometrisi ile tesadüfen KPH saptadıklarını bildirmişlerdir.

KPH'nin komplikasyonları arasında kemikte deformite ve kırık oluşumu, dejeneratif eklem hastalığı, nörolojik semptomlar ve neoplastik dönüşüm sayılabilir (2). Sarkomatöz değişim en korkulan komplikasyondur ve hastalığın vücuttaki yayılımıyla paralellik gösterecek şekilde %0.7 den %5-10 a kadar artan sıklıkta görülür (2,12).

KPH genellikle orta ve ileri yaşlarda ortaya çıktığı için ayırıcı tanıda sıklıkla metastatik kemik hastalığı akla gelmelidir. Bu tanı açısından zorlaştırıcı olabilir, çünkü literatürde KPH ile metastatik karsinomun bir arada görüldüğü olgular da tanımlanmıştır. Bu olgulardaki metastazlar meme, akciğer, böbrek, prostat, kolon ve vulva kanserlerinden kaynaklanmıştır (13,14). Oluş mekanizmasında KPH alanındaki artmış kanlanmanın metastaz için uygun ortam oluşturması suçlanmıştır. Öte yandan yanlılıkla metastatik hastalık tanısı ile takip edildikten sonra KPH tanısı alan olgular da tanımlanmıştır (15). Lenfoma veya myelom ile KPH birlikteliği nadir de olsa bildirilmiştir (2,16).

KPH ve kemik metastazları kemikte meydana gelen patofizyolojik değişiklikler açısından pek çok ortak özelliği paylaşırlar. Artmış interlökin-6 ve RANKL üretimi sonucu osteoklastogenezin aktivasyonu ile artmış osteoklast hücre sayısı her ikisindeki benzer başlangıç mekanizmasıdır (15,17). Kemik metastazlarında KPH'de olduğu gibi kemik yapımı, yıkımına eşlik eder ve hangi süreç ön plandaysa radyolojik görüntü onunla uyumlu olur. İskelet metastazları da saf osteolitik, saf osteosklerotik veya mikst osteolitik-sklerotik olabilir (18,22). Prostat, meme, mide, mesane ve akciğer kanserlerinde osteosklerotik metastazlar gelişebilir (18,23). Ayrıca primer kemik kanserlerinden osteosarkom (19), multipl myelom (20), lenfoma (21) da osteosklerotik görünümde olabilir.

Aksiyel iskelet, metastazların sık görüldüğü bir bölgedir ve kemik metastazlarının yaklaşık %80'i bu bölgede yerleşiktir (18). Monostotik Paget hastalığı da aksiyel iskelette daha sık görülür (2).

KPH'de pelvik skleroz osteoblastik metastazları taklit edebilir ancak daha sık asimetrik tutulum, belirgin trabeküler patern ve kemikte genişleme gibi tipik özelliklerle ayırtdilebilir. Ancak kemik metastazları da bazen KPH ve osteosarkoma taklit edecek şekilde kemikte ekspansiyona yol açabilirler (18). Olgumuzda pelvik skleroz hafif derecede ekspansiyonla birlikteydi, KPH'nin geç-sklerotik fazında genelde kemikte daha belirgin ekspansiyon ve deformasyon dikkat çekicidir.

Tanı esas olarak radyolojik bulgulara dayanır. Osteolitik, mikst ve sklerotik fazlardaki radyolojik görüntüler genellikle karakteristik olsa da bazen sklerotik ve litik metastazların ayırıcı tanısının yapılması gerekebilir (6).

Plazma ALP düzeyi klinik olarak hastalık aktivitesinin en değerli göstergesidir. Karaciğer hastalığı şüphesi mevcutsa izoenzim çalışması yapılmalıdır. Kemik kaynaklı ALP (KALP)'deki artış

daha özgüdür (6). İskelet metastazlarında da, genellikle de osteoblastik olanlarda KALP'de artış görülmektedir (24). Enzim düzeyleri hem KPH, hem de metastatik hastalıkta iskelet tutulumunun yaygınlığıyla paralellik gösterir (6,24). Olgumuzda KALP düzeyinde belirgin artış olmaması kemik patolojisinin tek bir alanla sınırlı olmasına bağlı olabilir.

Dolayısıyla sadece görüntüleme olanakları ve biyokimyasal bulgularla kesin tanıya varmak her olguda mümkün olmayabilir.

Bizim olgumuzda otuz yıl öncesine ait peptik ülser nedeniyle Billroth 2 operasyonu ve anastomoz hattından ortalama 20-30 yıl sonra anastomoz hattında kanser gelişme riski olduğu bilinmektedir (25). Ayrıca mide kanserlerinde iskelet metastazlarının en sık aksiyel iskelete olduğu ve osteosklerotik paternde de olabildiği literatürde bildirilmektedir (23,26,27). Chung ve arkadaşları (27) yakın zamanda yayınladıkları bir makalede pelviste osteoblastik metastazı olan gastrik kanserli bir olgu tanımlamışlar ve metabolik kemik hastalığının ayırıcı tanısı için kemik biyopsisine gidildiğini belirtmişlerdir.

Hastamızda ayrıca pelviste belirgin kemik genişlemesi ve deformasyonu, başka kemik tutulumu, kırık, sağırılık komplikasyonları gibi klasik KPH bulguları mevcut değildi ve kanser açısından riskli yaş grubunda idi. Osteosklerotik kemik metastazının kadındaki en sık nedeni olan meme kanserine yönelik araştırmaları normaldi. Kemik sintigrafisi sklerotik fazdaki KPH'yi destekledi ancak bu KPH tanısındaki en duyarlı yöntem olmasına rağmen kesin tanı koydurucu bir araç değildi. Hem metastatik hastalıkta hem de KPH'de tanı koymada duyarlılığı yüksek ancak özgüllüğü düşük bir yöntemdir ve daha çok takipte önemlidir (1,8).

Literatürde KPH tanısı ile ilgili şüpheye kalınan durumlarda kesin tanıya varmada kemik biyopsisine gidilebileceği bildirilmektedir (28). Hastamızda belirtilen nedenlerle ortopedi bölümüyle işbirliği yapılarak sağ pelvisteki sklerotik alandan kemik biyopsisi alındı. Histopatolojik inceleme sklerotik fazdaki KPH'yi destekledi. Bu arada üst gastrointestinal sistem endoskopik biyopsisinde gastrik kanser lehine bulgu saptanmadı.

Tedavi edilecek hastaların seçiminde göz önünde bulundurulması gereken bazı hususlar mevcuttur. Buna göre; KPH olan kısımlarda kemik ağrısı, spinal stenoz veya kord basısı gibi nörolojik komplikasyonların olması gibi semptomatik durumlarda ilaç tedavisi önerilmektedir. Asemptomatik hastalıkta ise, sekonder osteoartrit açısından eklemde komşu kemik, kord kompresyonu potansiyeli nedeniyle vertebra, işitme kaybı riski açısından kafa kasesi, oluşabilecek kırıklara karşı uzun kemik tutulumu ve osteolitik lezyon varlığı gibi ileride komplikasyon yaratma potansiyeli olan durumlarda ilaç tedavisi önerilmektedir (6,28). Olgumuzdaki lezyonun sağ kalça eklemine yakınlığı nedeniyle osteoartrit riski taşınması ve hastalık aktivitesinin devam ediyor olması nedeniyle ilaç tedavisine karar verildi.

KPH'nin tedavisinde kemik rezorpsiyonunu önleyen ajanlar kullanılmaktadır. Kalsitonin KPH'de kullanılan ilk osteoklast inhibitörü ajandır, kemik döngü belirteçlerinin düzeyini %50 oranında düşürmekte, kemik ağrısı ve bölgesel ısı artışı gibi semptomları azaltmakta, bazı komplikasyonların gerilemesinde de etkili olmaktadır. Ancak kemik döngüsünü baskılamada bifosfonatlardan daha az etkilidir ve daha pahalıdır. Ayrıca tedavi kesildiğinde etki süresi daha kısa sürmekte, tekrarlayan kullanımlarda osteoklast üzerindeki reseptör sayısında azalma veya antikor oluşumuna bağlı direnç gelişebilmektedir. Nazal formu FDA tarafından KPH'de kullanımı için onay görmemiştir. Eski dönemlerde tedavide ilk tercih olarak başvurulmuş kalsitoninlerin bugün artık bifosfonatları tolere edemeyen vakalarda kullanılmaları uygun görülmektedir. Tedavide 50-100 IU/gün (veya haftada 3

kez) dozda, intramüsküler veya subkutan olarak 6-18 ay süreyle kullanılır (28,29). Etidronat kalsitoninden sonra KPH tedavisinde kullanılmaya başlanan ilk bifosfonattır. Kalsitoninin birinci jenerasyon bifosfonat etidronata göre avantajı kemik mineralizasyonunu inhibe etmeyip litik lezyonların iyileşmesinde daha etkili olmasıdır. Kemik mineralizasyonu inhibisyonunun daha az miktarda olduğu ve daha güçlü antirezortif etkiye sahip ikinci, üçüncü ve dördüncü jenerasyon bifosfonatlar günümüzde KPH'de en sık başvurulan ve birinci seçenek olarak kabul edilen tedavi ajanlarıdır. FDA tarafından beş bifosfonatın (artan potense göre; etidronat, tiludronat, pamidronat, alendronat ve risedronat) KPH'de kullanımı onaylanmıştır. Bifosfonat tedavisi ile, aminobifosfonatlarda (alendronat, risedronat) daha belirgin olmak üzere, tedavi kesilmesinden sonra da devam eden uzun süreli remisyon ve ağrı azalması sağlanmaktadır. Hipokalsemi gelişme riskine karşı oral kalsiyum ve vitamin D tedavie eklenmelidir. Pamidronat intravenöz yoldan ve gözetim altında 2-3 günlük periyodlarla verilir. Etidronat ve pamidronata karşı rezistans geliştiği bildirilmiştir, bu durumda daha güçlü olan bifosfonatlarla tedaviye geçilmelidir. KPH tedavisi sırasında hasta 3-6 ay aralıklarla kemik belirteçleri ölçülerek takip edilmeli, normalin üst sınırında veya önceki en düşük seviyenin % 25 üstünde bir artış durumunda tekrar tedaviye başlanmalıdır. (28,29,30)

Hastamızın peptik ülser nedeniyle operasyon öyküsü ve dispeptik yakınmaları mevcut olduğu için intramüsküler kalsitonin tedavisini uygun gördük.

KPH ile kemiğin metastatik hastalığı yukarıda belirtildiği gibi pek çok benzerlik gösterebilir. Hastada kanser şüphesi uyandıracak özellikler de mevcutsa tanının histopatolojik olarak desteklenmesi önem kazanmaktadır.

Kaynaklar

- Smith SE., Murphey MD, Motamedi K, Mulligan ME, Resnick CS, Gannon FH. From the archives of the AFIP: radiologic spectrum of paget disease of bone and its complications with pathologic correlation. *Radiographics* 2002; 22:1191-216.
- Resnick D. Paget's disease of bone: current status and a look back to 1943 and earlier. *Am J Roentgenol* 1988;150:249-56.
- Doyle T, Gunn J, Anderson G, Gill M, Cundy T. Paget's disease in New Zealand: evidence for declining prevalence. *Bone* 2002; 31: 616-9.
- Cooper C, Schafheutle K, Dennison E, Kellingray S, Guyer P, Barker D. The epidemiology of Paget's disease in Britain: is the prevalence decreasing? *J Bone Miner Res* 1999;14:192-7.
- Roodman GD, Windle JJ. Paget disease of bone. *J Clin Invest* 2005;115:200-8.
- Walsh John P. Paget's disease of bone. *Med J Aust* 2004;181:262-5.
- Daroszewska A, Ralston SH. Genetics of Paget's disease of bone. *Clin Sci (Colch)* 2005;109:257-63.
- Love C, Din AS, Tomas MB, Kalappambath TP, Palestro CJ. Radionuclide bone imaging: an illustrative review 1. *Radiographics* 2003;23:341-58.
- Griffith K, Pearson D, Parker C, Thorpe S, Vincent RM, Hosking DJ. The use of a whole body index with bone scintigraphy to monitor the response to therapy in Paget's disease. *Nucl Med Commun* 2001;22:1069-75.
- Vellenga CJ, Pauwels EK, Bijvoet OL, Fijlink WB, Mulder JD, Hermans J. Untreated Paget disease of bone studied by scintigraphy. *Radiology* 1984;153:799-805.
- Vasireddy S, Halsey JP. Incidental detection of lumbar Paget's disease by bone densitometry. *Rheumatology* 2001; 40: 1424-5.
- Hadjipavlou A, Lander P, Srolovitz H, Enker IP. Malignant transformation in Paget's disease of bone. *Cancer* 1992; 70: 2802-8.
- Roberts JA. Paget's disease and metastatic carcinoma. *J Bone Joint Surg (Br)* 1986;68:22-3.
- Porcaro AB, Comunale L, Pistolesi G, Mobilio G. Prostate cancer and coexisting incidental Paget's disease—report on a case. *Int Urol Nephrol* 2001;33:499-502.
- Pulkanen K, Partanen K, Kataja V. Pagetic bone lesions in a patient with early breast cancer. *Acta Oncologica* 2002;41:566-8.
- Yu T, Squires F, Mammone J, DiMarcangelo M. Lymphoma arising in Paget's disease. *Skeletal Radiol* 1997; 26: 729-31.
- Roodman GD. Studies in Paget's disease and their relevance to oncology. *Semin Oncol* 2001;28:15-21.
- Skeletal metastases. In: Resnick-Kransdorf, editors. *Bone and joint imaging*, 3rd ed. Elsevier Saunders; 2005. p.1245-64.
- Tumors and tumor-like lesions of bone: Imaging and pathology of specific lesions. In: Resnick-Kransdorf, editors. *Bone and joint imaging*, 3rd ed. Elsevier Saunders; 2005. p.1120-98.
- Plasma cell dyscrasias and dysgammaglobulinemias. In: Resnick-Kransdorf, editors. *Bone and joint imaging*, 3rd ed. Elsevier Saunders; 2005. p.652-65.
- Lymphoproliferative and myeloproliferative disorders. In: Resnick-Kransdorf, editors. *Bone and joint imaging*, 3rd ed. Elsevier Saunders; 2005. p.685-702.
- Galasko CS. Mechanisms of lytic and blastic metastatic disease of bone. *Clin Orthop Relat Res* 1982;169:20-7.
- Aoki J, Yamamoto I, Hino M, Shigeno C, Kitamura N, Itoh H, et al. Sclerotic bone metastasis: radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1986;159:127-32.
- Demers LM, Costa L, Lipton A. Biochemical markers and skeletal metastases. *Cancer Suppl* 2000;88:2919-26.
- Sons HU, Borchard F. Gastric carcinoma after surgical treatment for benign ulcer disease: some pathologic-anatomic aspects. *Int Surg* 1987;72:222-6.
- Nakanishi H, Araki N, Kuratsu S, Narahara H, Ishikawa O, Yoshikawa H. Skeletal metastasis in patients with gastric cancer. *Clin Orthop Relat Res* 2004;423:208-12.
- Chung YS, Cho TY, Ha CY, Kim HY, Lee KJ, Park CH, et al. An unusual case of osteoblastic metastasis from gastric carcinoma. *Yonsei Med J* 2002;43:377-80.
- Lyles KW, Siris ES, 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.
- Langston AL, Ralston SH. Management of Paget's disease of bone. *Rheumatology* 2004;43:955-9.
- Hadjipavlou AG, Gaitanis IN, Kontakis GM. Paget's disease of the bone and its management. *J Bone Joint Surg (Br)* 2002;84: 160-9.