

PAGET HASTALIĞI

Dr. Mustafa Şahin, Dr. Murat Cinel

Tanım

Kemiğin anormal olarak yeniden şekillendiği bir hastalıktır. Osteoitis Deformans olarak da adlandırılır. İlk kez 1812'de kemikte görülen fokal lezyonların tespiti ile vaka takdimleri şeklinde literatüre girmiş, sonrasında ise James Paget tarafından tanımlanmıştır .

Sıklık

Hastalığın genelde semptomsuz olarak seyretmesi sıklığını belirlemekte zorluğa neden olmaktadır. Almanya ve İngiltere'de 40 yaş üzeri nüfusta sıklığının %4 olarak tespit edildiği yayınlar mevcuttur. Daha çok Kuzey Avrupa ve İskandinav ülkelerinde görülmektedir. Ülkemizdeki sıklığı bilinmemektedir.

Etyoloji

Etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Kemiğin kronik iltihabi bir durumu olduğu düşünülmekle birlikte, patoloji preparatlarında virüslere ait inkluzyon cisimlerinin (parmyxovirus, kızamık viruslarına ait) gösterilmesi ile bir yavaş virüs infeksiyonu olabileceğini düşündürmektedir [1, 2]. Yine ailevi olgular olması nedeniyle HLA geçişli bir immünolojik hastalık olabileceği de diğer varsayımdır. RANK/RANKL sinyal yolu üzerinde etkili olan SQSTM1 gen bozuklukları ailevi Paget hastalıklarının %20-50 arasında tespit edildiği yayınlar mevcuttur [3].

Patogenez

Patogenezde osteoklastların kontrol dışı çoğalması ve aktive olması suçlanmaktadır. Çoğunlukla birden çok kemikte ancak fokal olarak artmış osteoklastik ve osteoblastik aktivite olur. Kontrolsüz bu yapım ve yıkım sonucunda kemikte parçalı-mozaik alanlar oluşur. Etkilenen bölgelerde öncelikli olarak kemik döngüsünün artması nedeniyle vaskülarite artışı, kontrolsüz yapım-yıkım süreci nedeniyle lamellar yapının bozulması ve en nihayetinde fibrotik değişiklikler gözlenir [4].

Klinik Bulgular

Hastalık 40 yaş üzeri kadın ve erkeklerde eşit sıklıkla görülür, ancak tanı genelde 50 yaş sonrasında konulur. Yavaş seyirli bir hastalıktır. Genelde asemptomatiktir, üçte ikisi tesadüfen bulunur. Tek veya birden fazla kemiği tutabilir. Tüm kemikleri tutabilmekle birlikte en sık tutulan bölgeler sakrum, vertebra, femur ve kafatası kemikleridir. En sık semptom tutulan kemik bölgesi üzerinde hissedilen lokal hassasiyettir. Bunun dışında etkilenen kemiklerdeki genişleme, minör travmalara bağlı kırıklar, nöral yapılara basıya bağlı iştime kayıpları baş dönmesi, çınlama, mekanik strese maruz kalan kemiklerde erken ortaya çıkan dejeneratif değişiklikler gözlenir. Artmış vaskülariteye bağlı vasküler çalma sendromu nedeniyle nadir de olsa yüksek debili kalp yetmezliği oluşabilir. Yine kafa tabanındaki kemik yapıların genişlemesine bağlı olarak beyin sapına bası sonucunda yutma güçlükleri ve bazı otonomik fonksiyon bozuklukları ortaya çıkabilir.

Artan kemik döngüsü nedeniyle osteosarkom oluşabilir ancak bu oran tüm Paget hastaları arasında %1 civarındadır. Genel olarak yaşam süresi üzerine etkisinin fazla olduğunun düşünülmediği bir

hastalık olmasına rağmen osteosarkom oluştuğunda beklenen yaşam süresi 1-3 yıla sınırlıdır. Yine Paget hastalığı olan bireylerde hiperparatiroidizm, gut, psödogut gibi diğer metabolik kemik hastalıklarının insidansının arttığı da bilinmektedir [4].

Tanı

Paget hastalığı genelde başka bir nedenle çekilen düz grafiler sonucunda tesadüfi olarak saptanır. Şüphelenilen hastalarda bakılan serum ALP (özellikle kemiğe spesifik ALP) düzeyindeki yükselme tanıda yardımcıdır, serum hidroksiprolin düzeyinde artma görülebilir. Hastaların serum kalsiyum, fosfor ve parathormon düzeyleri genelde normaldir ancak Paget Hastalığı'na diğer metabolik kemik hastalıklarının da eşlik edebileceği unutulmamalıdır. Şüphelenilen hastalarda çekilen kafa grafilerinde resorptif alanların görüldüğü "osteoporosis circumscripta" paterni oldukça patognomiktir. Bunun yanında diğer kemiklerde görülen litik, osteosklerotik alanlar (atılmış pamuk manzarası), uzun kemikler ve vertebralarda kalınlaşmalar, vertebrada kifoz belli başlı radyolojik bulgulardır. Kemik alanlarını değerlendirmek için kemik sintigrafisi, BT ve MRG den de yardım alınabilir. Radyolojik olarak değerlendirilemeyen olgularda kemik sintigrafisi tanı da yardımcı olabilir, artmış aktivite tutulumu gösterilebilir. Klinik ve radyolojik bulgular tanı için yeterli olsa da kesin tanı doku tanısı ile konur ve nadiren gerekir. Patolojide dev osteoklastların görülmesi tanı için diagnostiktir [4].

Tedavi ve İzlem

Hastalığın şiddeti ve yaygınlığına göre planlanır. Ortopedik cerrahiler öncesinde mutlaka tedavi verilmelidir. Tedavide birinci tercih oral veya intravenöz bisfosfanatlardır. Bu amaçla haftalık alendronat veya risedronat kullanılabileceği gibi, 6 ay-1 yıllık aralıklarla IV pamidronat (60-90mg) ve zoledronik asit (4-5mg IV)de kullanılabilir. Literatürde veriler kısıtlı olmakla birlikte IV tedavilerin oral tedavilerden daha faydalı olduğu düşünülmektedir. Kalsitonin tedavisi de kullanılabilmeyle birlikte bisfosfonatların kullanıma girmesi ile tedavide yeri azalmıştır, ağrısı olan hastalarda özellikle yararlı olabilmektedir. Kalsiyum ve vitamin D kullanımı rutin önerilmemekle birlikte ileri yaş olgularda faydalı olabilir. Komplikasyon gelişmeyen hastalarda yıllık takipler yeterlidir. Tedavi süresi ve ilaç dozları hastanın serum ALP düzeyi ve klinik bulguları değerlendirilerek yapılır [5]. Olası patolojik kırıklar ve gelişebilecek osteosarkom nedeniyle tutulan bölgelerin aralıklı görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesi önerilmektedir.

1. Kurihara, N., et al., *Osteoclasts expressing the measles virus nucleocapsid gene display a pagetic phenotype*. J Clin Invest, 2000. **105**(5): p. 607-14.
2. Reddy, S.V., F.R. Singer, and G.D. Roodman, *Bone marrow mononuclear cells from patients with Paget's disease contain measles virus nucleocapsid messenger ribonucleic acid that has mutations in a specific region of the sequence*. J Clin Endocrinol Metab, 1995. **80**(7): p. 2108-11.
3. Ralston, S.H., *Pathogenesis of Paget's disease of bone*. Bone, 2008. **43**(5): p. 819-25.
4. Melmed, P., *Mineral Metabolism*, in *Williams Textbook of Endocrinology*. 2011. p. 1237-1371.
5. Frederick R. Singer, H.G.B., *Paget's Disease of Bone: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2014.