

FİZİKSEL TIP

BİR OLGU NEDENİYLE JUVENİL PAGET HASTALIĞI

A CASE WITH JUVENILE PAGET'S DISEASE

İhsan ÜSTÜN MD*, Tuncay DELİBAŞI MD*, Müjde AKTÜRK MD*, Selma KARAAHMETOĞLU MD*, Fehmi AKSOY MD**

* Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Dahiliye Kliniği

** Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü,

ÖZET

Juvenil Paget Hastalığı genç hastalarda görülen ve kemik deformitelerine neden olan nadir bir hastalıktır. Vakamız Juvenil Paget hastalığı ile uyumlu olarak kemik deformiteleriyle seyreden, yüksek serum alkalen fosfataz ve idrar hidroksiprolin düzeyleri olan 19 yaşında erkek hastayı anlatmaktadır. Bu nadir görülen hastalık literatürle birlikte yeniden gözden geçirilmiştir.

Anahtar Sözcükler : Juvenil Paget's

SUMMARY

Juvenile Paget's Disease is a rare disease which affects young patients causing skeletal deformities. Our case was an 19 years old boy who has skeletal deformities with elevated serum alkaline phosphatase and high urine hydroxyproline levels consistent with Juvenile Paget's Disease. This unusual disease is renewed with literature.

Key Words : Juvenile , Paget's

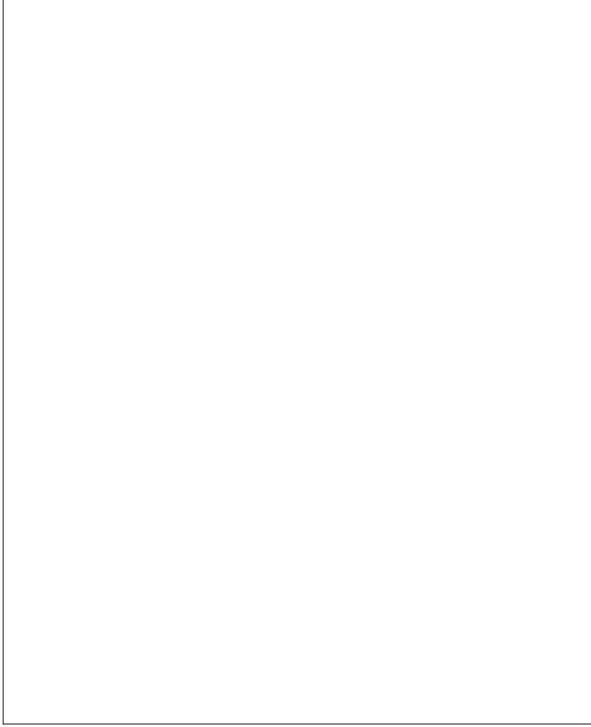
GİRİŞ

Familiyal idiyopatik hiperfosfatazi veya juvenil paget hastalığı çocuklarda nadir görülen artmış kemik yapımı ve yıkımı ile seyreden otozomal resesif bir kemik hastalığıdır ve progresif iskelet deformiteleri , kabaca trabeküle ve genişlemiş kemik, serum alkalen fosfataz ve idrar hidroksiprolin düzeylerinde artış ile karakterizedir (1-5). Bir çok vaka osteoblastlardan salgılanarak osteoklastogeneziste rol alan osteoprotegerin adlı proteini kodlayan genlerin mutasyonu sonucu ortaya çıkar (12). Bu hastalarda tübüler kemiklerde bowing deformitesi ve kırılma eğilimi vardır (9). Hastalarda şiddetli hareket kısıtlılığı olabilir ve yürümede, emeklemede, oturmada zorluk çekebilirler (5). Hastalarda serum alkalen fosfataz yüksekliğinin yanında serum asit fosfataz, ürik asit ve lösin aminopeptidaz düzeylerinde de artış görülebilir(5). Hastalarda 3. ve 4. dekalarda çok ağır deformiteler gelişebilir. Tedavisinde pamidronat, etidronat, alendronat ve tirokalsitonin kullanılır (5,8,14,15,16,17).

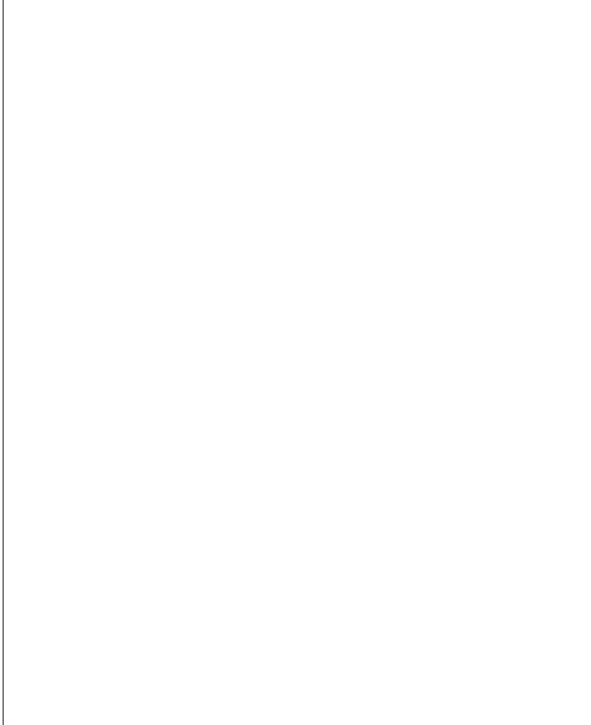
VAKA

Ankara Numune Hastanesi 1.Dahiliye polikliniğine zayıflık, halsizlik, kemik ağrısı şikayetleri ile müracaat eden 19 yaşın-

daki erkek hastanın bu şikayetleri bebekliğinden beri mevcutmuş. Hastanın kalça hareketleri ağrılıymış ve yürümekte zorluk çekiyormuş. Kırık öyküsü yoktu. Aile anamnezinde hastalığıyla ilgili herhangi bir özellik bulunamadı. Çocukluğunda aynı şikayetler nedeniyle başvurduğu doktorlar tarafından herhangi bir teşhis konulmamış ve herhangi bir tedavi uygulanmamış. Fizik Muayenede ateş: 36.8 C, nabız: 80/dk, kan basıncı:110/80mmHg, solunum: 16/dk. Genel durumu iyi, bilinci açık koopere, zeka düzeyi normal olarak değerlendirildi, kaşektik görünümünde, 37kg ağırlığında ve 170cm boyunda, hastada her iki humerus ve femur O-bahn görünümünde (Resim 1), ekstremiteler normalden uzun, yürümekte zorluk çekiyor ve kalça hareketleri zorlukla gerçekleşiyordu. Diğer sistem bulguları normaldi. Laboratuvar bulgularından sedimentasyon 39mm/saat, hemoglobin 12 gr/dl, lökosit sayısı 8110 mm³, trombosit sayısı 262.000 mm³ idi. Biyokimyasal değerlerinden Ca 2.25 mmol/L (N: 2.1-2.6), iyonizeCa 1.06 mmol/L (N: 1.05-1.25), fosfor 1.45mmol/L (N: 0.8-1.50) alkalen fosfataz 574 U/L (N: 98-279) , alkalen fosfataz izoenzim çalışması %96 kemik ile uyumlu bulundu ve hastanın diğer biyokimyasal parametreleri normaldi. Hastanın idrar tetkiki normaldi. 24 saatlik idrarda kalsiyum ve fosfor atılımı normaldi fakat hidroksiprolin atılımı 213 mg/gün (N: 63-180) idi ve artmıştı. 25- hidrok-



Resim 1. Femurda eğilme (bowing deformitesi)



Resim 2. Her iki ekstremitte O-bahn görünümünde

si vitamin D (vit.D3) düzeyi 18 ng/ml (N:10-40) ve parathormon düzeyi 35.8 pg/dl (N:12-72) idi. Hastanın istenilen radyo-

lojik incelemelerinde kafa grafisinde kraniumda petroz kemiklerde skleroz ve kontur düzensizlikleri vardı ve özellikle dış tabulada belirgin incelme ve yer yer defektif görünümler mevcuttu. Her iki femurda kemik şaftta genişleme, bowing deformitesi mevcuttu. Kemik skleroze ve litik görünümündeydi. Pelviste belirgin osteoporoz ve bununla uyumlu trabeküler yapılarda kabalaşma ve kortikal incelmeler mevcuttu. Hastanın lomber skolyozu vardı. El grafisinde kortikal incelme ve trabeküler yapılarda kabalaşma saptandı. Kemik sintigrafisinde ise tüm vücut kemikleri normal anatomik şeklini kaybetmiş olup, düşük aktivite tutulumu dikkati çekmekteydi. Ayrıca her iki humerus kortikal kesimde diffüz; sağ femur 1/3 proksimal kesiminde fokal ve her iki tibiada irregüler aktivite artışı izlenmekteydi. Hastanın marfanoid görünümü nedeniyle istenilen ekokardiografisi normaldi ve göz konsültasyonu sonucunda herhangi bir patoloji saptanmadı. Bu tetkikler sonucunda metabolik kemik hastalığı düşünülerek kemik biyopsisi yapıldı. Ulnar kemik biyopsisinde lamellar yapının düzensizleştiği eosinofilik ve basofilik boyanma gösteren düzensiz alanların mevcudiyeti Paget hastalığı ile uyumlu bulundu (Resim 3). Hastaya alendronat tedavisi başlandı ve takibe alındı.

TARTIŞMA



Resim 3. HE x 10. Eozinofilik ve bazofilik boyanma gösteren düzensiz alanlar

Juvenil Paget hastalığı, kronik idiopatik hiperfosfatazya veya herediter hiperfosfatazya çok nadir görülen bir sendrom olup küçük yaşlarda başlayan kemik kırıkları ve kemikte bowing deformiteleri ile seyreden ve kemiğin Paget hastalığının konjenital formu olduğu düşünülen bir hastalıktır (2-4). İlk olarak Bakwin ve Elger tarafından 1956 yılında tanımlanmıştır (5). Kemiklerin anormal yapıda büyümesi ve sonuçta iskelet deformitelerine yol açmasından dolayı hastaların erken yaşta teşhis edildiği bildirilmiştir. Hastamızın da hikayesinden bekliliğin-

den bu yana kalça hareketlerinin ağırlı olduğu ve yürümekte zorluk çektiği öğrenildi. Hastamızın femur ve humerusu O-bein görünümündeydi ve skolyozu mevcuttu (Resim2). Bu hastalarda otozomal resesif geçiş gözlenirse de ekspresyonda farklılıklar görülebilmektedir. Aynı ailede bile klinik olarak tutulumda farklılıklar saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda bu hastalarda kemik döngüsünü baskılayan osteoprotegerin eksikliği saptanmıştır(10). Hastamızın aile öyküsünde bir özellik bulunmadı. Bu hastalarda hareketlerde kısıtlılık olduğu bildirilmiştir ve erken yaşta dişlerde kayıp, kafada büyüme ve kısa boyluluk görülmektedir. Hastamızın boyu yaşına göre normal sınırlardaydı. Literatürde de boyu yaşına göre uzun hastalar mevcuttu (1). Juvenil Pagetli hastaların radyografilerinde uzun kemiklerde trabekülasyonda azalma, medulla ve korteks ayırımında zorluk, jeneralize kortikal kalınlaşma, osteoporoz, vertebralarda yassılaşma, bikonkavite ve skolyoz görülebilmektedir(5). Hastamızın kafa grafilerinde petröz kemiklerde skleroz ve kontur düzensizlikleri özellikle dış tabulada incelmeye ve yer yer defektif görünümler izleniyordu. Her iki femurda kemik şaftta genişleme, boving deformitesi ve kemiklerde kontur düzensizlikleri, sklerotik ve defektif görünümler mevcuttu.

Pelviste belirgin osteoporoz ve lomber skolyozu vardı. Literatürde osteositler tarafından kollojen yapımında artış olduğu fakat primitif fibröz dokunun kompakt lameller kemiğe dönüşmediği bildirilmektedir. Klasik olarak Paget hastalığında görülen kemiğin histolojik kesitteki mozaik patterni Juvenil Paget hastalığında görülmeyebilir (2-6). Hastamızda sağ ulnadan alınan kemik biyopsisinde bazı alanlarda lameller yapının düzensizleştiği saptandı. Kemikte Paget hastalığı düşünülmesi nedeniyle materyal polarize ışık mikroskopisinde de incelendi. Polarize ışık mikroskopisinde mozaisizm gözlenmediği ancak lameller yapıda düzensizlik dikkati çekti. Bu hastalarda alkalen fosfataz aktivitesinde artış, idrarda hidroksiprolin, piridinolin düzeyinde artış ve kanda osteokalsin düzeyinde artış saptanabilmektedir (1-4). Hastamızın yapılan tetkiklerinde alkalen fosfataz düzeyi ve 24 saatlik idrarda hidroksiprolin düzeyi normalin üzerinde bulundu. Hastamız, şikayetlerinin genç yaşta başlaması, kemik grafilerinin, laboratuvar bulgularının desteklemesi ve kemik biyopsisinin Paget hastalığını destekler nitelikte olması sonucunda Juvenil Paget Hastalığı tanısını aldı. Kırık öyküsünün, aile hikayesinin olmaması ve skleralarının normal olması nedeniyle osteogenezis imperfektadan ayrılmaktaydı. Vitamin D, kalsiyum, fosfor, parathormon düzey-

lerinin normal olması nedeniyle de rikets hastalığından ayrılmaktaydı. Literatürde bifosfonat tedavisi ile Juvenil Pagetli hastalarda klinik olarak düzelme ve serum alkalen fosfataz ve osteokalsin ile idrar deoksipiridinolin düzeylerinin normal düzeylere gerilediğinin görülmesi üzerine hastaya bifosfonat tedavisi planlandı ve alendronat 10mg/gün başlanarak takibe alındı (8, 14, 15, 16).

KAYNAKLAR

1. Doyle H, Woodhouse NJY, Glen ACA et al. Healing of the bones in juvenil Paget's disease treated by human calcitonin. British Journal of Radiology 47: 9-15,1974.
2. Golob DS, McAlister WH, Mills BG et al. Juvenil Paget disease :life-longfeatures of a mildly affected young woman. J Bone Miner Res 11:132-42, 1996
3. Chosich N, Long F, Wong R, et al. Post-partum hypercalcemia in hereditary hyperphosphatasia(juvenile Paget's disease). J Endocrinol Invest 14:591-7, 1991
4. Antoniadis K, Karakasis D, Kapetanios G et al. Chronic idiopathic hyperphosphatasemia. Oral Surg Oral Med Oral 76:200-4, 1993.
5. Resnick D, Niwayama G. Paget Disease. ED: Resnick D. Diagnosis of Bone and Joint Disorders. 3rd edition. p:1962 1995, W.B.Saunders Company.
6. Louis V, Stephen M, Franc MB. Metabolic Bone Disease and Clinically Related Disorders. p:555 1994.
7. Lauter ML. Disorders of cartilage and connective tissue. ED: John Klippel, Paul A.Dieppe. Rheumatology.1st edition. p:7 1994, Time Mirror International Publishers.
8. Demir E,Bereket A,Ozkan B et al. Effect of Alendronate treatment on the clinical picture and bone turnover markers in chronic idiopathic hyperphosphatasia. J Pediatr Endocrinol Metab 2000 Feb ;13(2) :217-21.
9. Golob DS et al; Juvenile Paget Disease:Life long features of a mildly affected young woman. J Bone Miner Res.1996 Jul;11(7):1041.
10. Whyte MP,Obrecht SE, Finnegan PM et al. Osteoprotege-

- rin deficiency and Juvenile Paget's disease. N Engl J Med 2002 Jul 18;347(3):175-84.
11. Fauci A, Braunwald A. Harrison's Principles of Internal Medicine 15th Edition. p:2294. 2001. McGraw-Hill Company.
 12. Cundy T: Idiopathic hyperphosphatasia. Semin Musculoskelet Radiol 2002 Dec ;6(4):307-12.
 13. Cundy T, Hegde M, Naot D et al: A mutation in the gene TNFRSF11B encoding osteoprotegerin causes an idiopathic hyperphosphatasia phenotype. Hum Mol Genet 2002 Sep 1;11 (18):2119-27.
 14. Spindler A, Berman A, Mautalen C et al. Chronic idiopathic hyperphosphatasia. J Rheumatol 1992 Apr ;19(4):642-5.
 15. Cassinelli HR, Mautalen CA, Heinrich JJ et al. Familial idiopathic hyperphosphatasia (FIH): response to long term treatment with pamidronate. Bone Miner 1992 Nov; 19(2):175-84.
 16. Singer F, Siris E, Shane E et al. Hereditary hyperphosphatasia: 20 year follow up and response to disodium etidronate. J Bone Miner Res 1994 May;9(5):733-8.
 17. Tuysuz B, Mercimek S, Ungur S et al. Calcitonin treatment in osteoectasia with hyperphosphatasia (Juvenile Paget's disease): radiographic changes after treatment. Pediatr Radiol 1999 Nov;29(11):838-41.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. İhsan Üstün

Ev: Geçim Sok.13/11.Cebeci /Ankara

Tlf:0 533 7120864