

Morbus Paget – jednoduchá diagnostika?

E. KAČEROVÁ^{1,2}, E. DOKOUPILOVÁ¹

¹Medical Plus, s. r. o., Uherské Hradiště, revmatologicko-osteologická ambulance; ²Nemocnice Kyjov, interní oddělení

SOUHRN

Kačerová E., Dokoupilová E.: **Morbus Paget – jednoduchá diagnostika?**

Je diagnostika Pagetovy choroby jednoduchá? Autoři článku se ve čtyřech kazuistikách nad touto otázkou zamýšlejí. Na prezentovaných kazuistikách je demonstrována různorodost klinických i rentgenologických známek choroby a mnohdy i nutnost bioptické verifikace v rámci diferenciální diagnostiky, jak je prezentováno u pacientů z kazuistiky 3 a 4.

Klíčová slova: morbus Paget, klinický obraz, RTG diagnostika, biopsie

SUMMARY

Kačerová E., Dokoupilová E.: **Paget disease – a simple diagnosis?**

Is the diagnosis of Paget disease simple? The authors present four case reports to address the question. The case reports demonstrate the diversity of clinical and radiographic manifestations of the disease and the frequent need for confirmation by biopsy as part of differential diagnosis, as seen in two of the patients.

Keywords: Paget disease, diagnosis, X-ray, biopsy

Osteologický bulletin 2017; 22(4):146–151

Adresa: MUDr. Erika Kačerová, Medical Plus, s. r. o., Uherské Hradiště, revmatologicko-osteologická ambulance, Obchodní 1507, 686 01 Uherské Hradiště, e-mail: erika.kacerova@seznam.cz

Došlo do redakce: 18. 10. 2017

Přijato k tisku: 24. 1. 2018

Úvod

Morbus Paget je lokalizované onemocnění skeletu, které je charakterizované ložisky enormně akcelerované a hlavně dezorganizované kostní remodelace, jejímž důsledkem je porušení makro i mikro-architektury kostí. Může mít formu monoostotickou, či polyostotickou. Jelikož se nejedná o onemocnění difuzní, ale pouze lokalizované, nacházíme při polyostotickém postižení, mezi okrsky postižené tkáně, vždy kost s normální lamelární strukturou. Nejčastěji bývá postižena pánev, hrudní a bederní páteř, femur, lebka, tibia, humerus a sternum. Může být postižena jakákoliv kost. Výskyt choroby stoupá s věkem, je vzácný před 40. rokem věku a postižení jsou hlavně muži [1–4].

Jedná se o druhé nejčastější onemocnění skeletu, ale ve výskytu na světě jsou četné geografické rozdíly. Nejčastěji se vyskytuje u populace anglosaské, vzácná

je u populací afrických a asijských. V České republice se nejedná o časté onemocnění, i když mnoho případů může zůstat nerozpoznáno [1–7].

Etiologie a patogeneze

Příčina patologické aktivace osteoklastu je neznámá. Objevuje se několik teorií. Nejčastěji je zmiňován vliv infekce u geneticky predisponovaných jedinců. O virové etiologii se začalo uvažovat po nálezů jaderných inkluzních tělísek připomínajících paramyxoviry. Nejčastěji jsou zmiňovány respiračně syncytiální virus nebo virus spalniček. V různých souborech 15–40 % pacientů s Pagetovou chorobou mělo pozitivní rodinnou anamnézu. Riziko postižení je pro potomky v první generaci 7× větší než u osob bez předků s touto chorobou. Zdá se, že familiární forma se nejsilněji váže

k mutaci genu kódujícího vazebnou bílkovinu sekvestosom (SQSTM1) na chromozómu 5q35, který kóduje expresi proteinu p62 s následným ovlivněním signální cesty, vedoucí k aktivaci NF- κ B. Ale ne všichni nositelé mutace SQSTM1 onemocní. Onemocnění je tedy geneticky heterogenní a vývoj fenotypu je vázán na víc genů [7].

Primárně postižené buňky jsou osteoklasty. Jsou výrazně zmnoženy, jsou větší a obsahují velké množství jader a jaderných inkluzí. A jelikož není rozpojena vazba mezi resorpcí a novotvorbou, dochází k enormně vystupňované kostní remodelaci, jejímž výsledkem je chaoticky uspořádaná tkáň nízké kvality. Plstovitá kost je zvýšeně vaskularizovaná, má větší objem a zvýšené riziko fraktur [1–4].

Klinické projevy

Pacient je mnohdy asymptomatický a na onemocnění upozorní náhodný RTG nález, či vyšetřování v rámci diferenciální diagnostiky elevace ALP. Klinické projevy mohou vyplývat z komplikací a lokalizací postižených míst – sekundární artróza v kyčelním kloubu při postižení pánve, patologické fraktury, útlakové syndromy, periodontální postižení, spinální stenóza, deformity kostí. Polyostotická forma může vést až k hyperkinetické cirkulaci se známkami kardiální insuficience. Maligní zvrát v osteosarkomu se udává v 0,2–1 % [2–6].

Diagnostika

Laboratorní vyšetření

Bývají několikanásobně zvýšené hodnoty kostní frakce sérové aktivity alkalické fosfatázy (S-ALP), ale normální hodnoty nevylučují monoostotické postižení v iniciálním stadiu choroby. U pagetického osteosarkomu bývají hladiny S-ALP již často v normě. Jsou zvýšené markery kostního obrátu P1NP, CTX, ale hladina osteokalcinu je většinou normální, či jen lehce zvýšená.

RTG obraz

Je poměrně variabilní. V první fázi převládají osteolytické změny, provázené vystupňovanou novotvorbou se zhruběním kortikalis, ztlustěním a nepravidelností kosti trabekulární. U pokročilé choroby převládají sklerotické změny.

Na kalvě bývají osteolytické změny – osteoporosis circumscripta, resp. spíše geografické lytické léze až po smíšené léze – lyticko – blastického charakteru obrazu chomáčeků bavlny – „cotton wool“.

Osteolytické změny na dlouhých kostech – tzv. V znamení – (plamen svíčky nebo stéblo trávy – „candle flame or blade of grass“) v diafýze dlouhých kostí se ztlustěním kortikalis, často na laterálním zakřivení femuru a anteriorní křivatuře tibie. V oblasti pánve je ztlustění trabekulární kosti sakra a ilických

kostí, protruze acetabula, sekundární artrotické projevy kloubů. Na páteři jsou deformity obratlů krčních, hrudních, bederních, popisující se jako rám obrázku („picture – frame vertebra“). Velmi často je kombinace všech změn.

Obr. 1

Kazuistika 1 – muž, narozen 1937:
postižení pánve l. sin. při m. Paget – rozšířená
a zhrubělá kortikalis, houbovitá přestavba kosti trámčité
se sekundární koxartrózou
Zdroj: Archiv MEDICAL PLUS, s. r. o.



Obr. 2

Kazuistika 3 – muž, narozen 1959:
koxartróza IV. stadia, přestavbové změny
Zdroj: Archiv MEDICAL PLUS, s. r. o.



Ostatní vyšetřovací metody

Důležitá je scintigrafie skeletu, která je nespecifická a lokalizuje jen postižená místa. Komputerová tomografie (CT) je vhodná k diferenciální diagnostice Pagetovy nemoci a eventuálních osteolytických metastáz. Magnetická rezonance (MR), ev. pozitronová emisní tomografie s CT (PET CT) je vhodná u sklerotických forem, např. k odlišení od osteoblastických metastáz karcinomu mammy. Nezastupitelnou úlohu má kostní biopsie v nejasných případech.

Obr. 3

Kazuistika 3 – muž, narozen 1959:
již jasné postižení pánve l. sin. při m. Paget
s těžkou sekundární koxartrózou a protruzí acetabula
Zdroj: Archiv MEDICAL PLUS, s. r. o.



Obr. 4

Kazuistika 3 – muž, narozen 1959:
postižení klíčku l. dx. při m. Paget
Zdroj: Archiv MEDICAL PLUS, s. r. o.



Terapie

Terapie musí být komplexní. Úlevu od bolesti poskytují nesteroidní antirevmatika (NSA). Je vhodný dostatečný příjem či suplementace preparáty vápníku 1 200 mg/den + 800 IU vitamínu D. Zpomalení progresu choroby, tedy inhibice aktivace osteoklastů, je dosažitelná použitím bisfosfonátů – u nás preferujeme kyselinu zoledronovou 5 mg i.v. Důležitou úlohu má fyzioterapie. K léčbě patří též operační řešení komplikací a skeletálních deformit.

Diferenciální diagnostika

V diferenciální diagnostice je nutno zvážit: osteoporózu, osteomalacii, hyperostosis frontalis interna, dále pak maligní a benigní kostní tumory. Nelze zapomínat též na hematologické malignity, fibrózní kostní dysplazii, či kostní metastázy solidních tumorů.

Kazuistika 1 – muž, narozen 1937

Anamnéza

Trpí chronickou ischemickou chorobou srdeční, arteriální hypertenzí, chronickou fibrilací síní s kontrolou frekvence na léčbě warfarinem, st. p. operaci páteře 2009, 2011 pro protruzi 3. a 4. Obratle bederního. 2012 došetřován pro elevaci S-ALP, vyšetřen v osteocentru Brno, doplněna scintigrafie skeletu a rentgenologické vyšetření – uzavřeno jako m. Paget. V terapii 2012–2013 9 měsíců alendronát 70 mg + cholecalciferol 2 800 IU 1× týdně. Poté pacient na kontroly nechodil. V roce 2015 pro polyartralgie odeslán k nám k revmatologickému vyšetření.

Subjektivně udává mechanický typ bolesti velkých kloubů, bolesti dolní č. zad, hýždí, bez ranní ztuhlosti, bez anamnézy otoků kloubů. V objektivním nálezu klouby bez artritického syndromu, RT negativní, anti-CCP negativní, HLA B27 negativní.

Laboratorní vyšetření: Kreatinin 104 $\mu\text{mol/L}$, mineralogram v normě, ALP 6,25 $\mu\text{kat/L}$, jaterní testy v normě, zvýšená kostní isoforma ALP, PINP. Denzita kostního minerálu (BMD, DXA): krček femuru $-3,3$ SD T-skóre, L1-4 nelze (st. p. operaci).

Scintigrafie skeletu – nehomogenní přestavba v levé lopatě kyčelní kosti, levém acetabulu, horním raménku stydké kosti, těle sedací kosti, křížové kosti, v sakro-iliakálním skloubení – podezření na m. Paget, diferenciálně diagnosticky uvažována fibrózní dysplazie, nelze též vyloučit metastatické postižení skeletu.

RTG

Bylo doplněno elfo bílkovin – bez paraproteinu, urologické a plicní vyšetření, ultrazvukové vyšetření břicha, stolice na okulní krvácení bez patologického nálezu (obr. 1).

Před podáním kyseliny zoledronové proběhlo kardiologické a stomatologické vyšetření. Uzavřeno jako m. Paget, generalizovaná artróza.

21. 4. 2016 podán zoledronát 5 mg i. v.

7/2016 došlo k poklesu kostní izoformy ALP, s normálním mineralogramem.

2/2017 přetrvává nízká hodnota kostní izoformy ALP, s normálním mineralogramem, remise onemocnění.

Scintigrafie skeletu 2/2017 – popisované změny z 9. 6. 2015 nepozorujeme.

Kazuistika 2 – žena, narozena 1949

Anamnéza

Do roku 2013 se s ničím neléčila. Od 5/2013 pozoruje výrůstky na hlavě, vyšetřena na chirurgii, kde doplněno CT hlavy se závěrem hyperostosis frontalis interna, není indikace k excizi.

8/2013 se přidávají bolesti v oblasti levé kyčle a levého kolena. Dle ortopedického vyšetření koxartroza I. stupně, gonartróza II. st.

10/2013 doplněna scintigrafie skeletu, kde zvýšená četnost impulzů v lebce ložiskového charakteru parietálně vpravo a frontálně vlevo, podél švu sagitálního a nadočnicového oblouku, dále v levém femuru a jeho epifýze – vysloveno podezření na m. Paget, či polyostotickou kostní fibrózní dysplazii, metastatický proces nepravděpodobný.

11/2013 CT lebky – hyperostóza frontálních kostí, v měkkých tkáních při kalvě sytíci útvary frontálně.

CT femurů – mírně rozšířená kortikalis ve střední části femuru více mediálně 6 cm, kde i jemná reakce periostu – obraz patologické reakce periostu na patologii měkkotkáňovou, nelze však vyloučit ani kostní lézi.

1/2014 vyšetřena na ortopedické klinice – nejedná se o primární kostní tumor.

Odeslána k nám jako suspektní m. Paget.

Subjektivně udává bolesti výrůstků na hlavě, bolesti, zejména v noci, v oblasti LDK, pocení. Objektivně klouby bez artritického syndromu, RT negat., HLA b27 negat.

Denzita kostního minerálu (BMD, DXA) krček femuru $-2,3$ SD T-skóre L1-4 $-2,5$ SD T-skóre.

Laboratorní vyšetření: Kostní izoforma ALP jen lehce zvýšená, normální hodnoty mineralogramu, jaterních testů, parathormonu, osteokalcinu, celkové ALP, 25-OH-D vitamínu, krevního obrazu, elfo bílkovin bez paraproteinu.

Diagnóza morbus Paget spíše sporná, proto odeslána na III. interní kliniku Olomouc k profesorovi Horákovi, kde dovyšetřena a propuštěna se závěrem hyperostosis frontalis na RTG lebky.

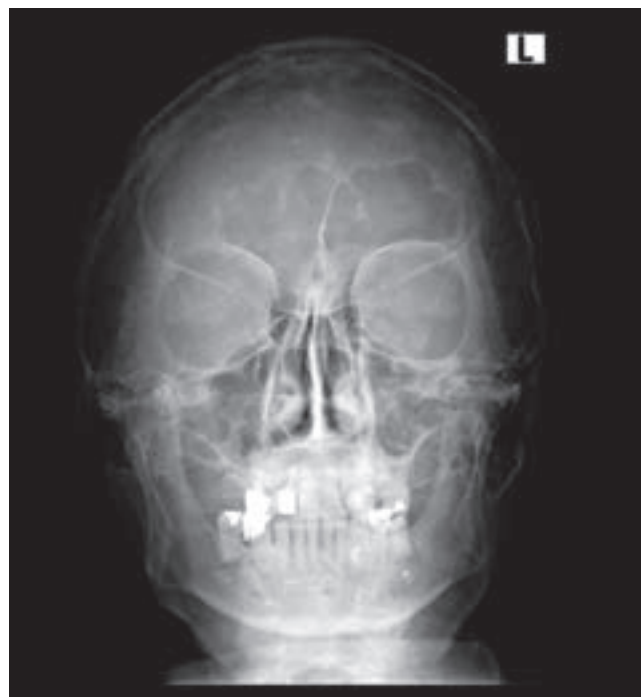
Z ložisek na kalvě histologicky verifikovaný difuzní velkobuněčný B-lymfom.

PET CT – ložiska v distální části levého femuru okolní měkké tkáně, v obratlech, na kalvě. Těle, příčný výběžek Th1 l. sin. a ve 3. žebře, Th 2, na kalvě v ložisku vycházející z kalvy Zahájena chemoterapie, na kontrole 2017 je popisována remise onemocnění.

Od 2017 progresu úbytku BMD, zahájena antiresorpční terapie v naší ambulanci.

Obr. 5a, b

Kazuistika 4 – muž, narozen 1943: postižení lebky při m. Paget – smíšený typ, rozšíření kortikalis, osteolyticko – blastické změny připomínající chomáčky bavlny, postižení C páteře – syndesmofyty při ankylozující spondylitidě
Zdroj: Archiv Nemocnice Kyjov



Kazuistika 3 – muž, narozen 1959

Odeslán k osteologickému vyšetření pro koxartrózu vlevo a zachycenou osteoporózu na RTG snímku (obr. 2).

BMD DXA: krček femuru $-1,0$ SD T-skóre, L1-4 $-3,1$ SD T-skóre.

Laboratorní vyšetření: Kostní izoforma ALP, $6\times$ zvýšená, normální hodnoty mineralogramu, jaterních testů, parathormonu, osteokalcinu, PINP, celkové ALP, 25-OH-D vitamínu, krevního obrazu.

9/2015 doplněna scintigrafie skeletu, kde výrazná akumulace radiofarmaka v pravé klavikule, celé levé části pletence pánevního – suspektní m. Paget, či jiný typ dysplázie (obr. 3, 4).

1/2016 podán zoledronát 5 mg. 4/2016 normalizace kostní izoformy ALP, normální mineralogram. 9/2016 normální kostní izoforma ALP, normální mineralogram. 5/2017 normální kostní izoforma ALP, normální mineralogram, nemoc v remisi. Pro těžkou osteoartrózu levého kyčle odeslán na I. Ortopedickou kliniku Fakultní nemocnice u sv. Anny – dle RTG nálezu diagnóza m. Paget a těžká koxartróza levého kyčelního kloubu, indikován k výměně kyčle – totální endoprotéze, která je naplánována na jaro 2018.

Kazuistika 4 – muž, narozen 1943**Anamnéza**

Fibrilace síní chronická, kontrola frekvence, na anti-koagulační terapii. Chronická ischemická choroba srdeční, hypertenze, chronická obstrukční plicní nemoc

Obr. 6

Kazuistika 4 – muž, narozen 1943:
postižení celé pánve – kostní struktura hrubá,
nepravidelná s okrsky zvýšené i snížené sytosti
a rozšířené kosti

Zdroj: Archiv Nemocnice Kyjov



(CHOPN) II.–III. stupně, ankylozující spondylitida V. stupně.

11/2016 vyšetřován na urologii, při CT ledvin jako vedlejší nález zachyceny na skeletu přestavbové změny pánve s maximem v oblasti sakra, kde difúzně až lytické defekty, skvrnitá nehomogenní struktura prvního obratle bederního.

Odeslán k vyšetření na interní ambulanci 17. 1. 2017, kde krevní obraz v normě, ELFO bílkovin bez paraproteinu, kompletní mineralogram a jaterní testy v normě. Doporučena scintigrafie kostí, kde patrný mnohočetný přestavbový nález kalvy, páteře a pánve smíšeného blasticko – lytického/ typu. V rámci diferenciální diagnózy nutno pomýšlet i na mnohočetný myelom.

27. 1. 2017 pro elevovanou hodnotu kostní izoformy ALP vysloveno podezření na m. Paget, doplněno RTG lebky, kde popsána hrubá, nepravidelná kostní struktura s okrsky zvýšené i snížené sytosti a rozšířené kosti, možný m. Paget, eventuálně smíšená metastatická lo-

Obr. 7

Kazuistika 4 – muž, narozen 1943:
Th páteř – syndesmofyty při ankylozující spondylitidě,
přechod Th a L páteře nelze validně hodnotit
Zdroj: Archiv Nemocnice Kyjov



žiska. Na pánvi je nález kostní struktury podobný jako na kalvě (obr. 5, 6, 7).

Laboratorní vyšetření 17. 1. 2017: Mineralogram (včetně S-Ca 2,36 mmol/l), kreatinin a jaterní testy v normě, vyšší kostní izoforma ALP.

Laboratorní vyšetření 27. 1. 2017: Mineralogram v normě, kromě hypokalcemie Ca 2,06 mmol/l a hypofosfatemie 0,51 mmol/l, kreatinin a jaterní testy v normě, vyšší kostní izoforma ALP a parathormon. Krevní obraz v normě, ELFO bílkovin bez paraproteinu.

Otázkou byl pokles S-Ca, vyšší hladina parathormonu.

Vysvětlení

Souběžně byl pacient odeslán nejen na interní ambulanci, ale i na onkologickou ambulanci, kde 20. 1. 2017 uzavřeno jako metastatické poškození skeletu, podány 4 mg zoledronátu bez řádné substituce vápníku a vitamínu D.

Dne 27. 1. 2017 také na EKG zachycen junkční rytmus a vzhledem k minerálové dysbalanci odeslán k hospitalizaci k úpravě medikace a zahájení substituce vápníkem a vitamínem D. Za hospitalizace proveden kontrolní odběr kostní izoformy ALP, kde významný pokles.

Vzhledem k rozdílným závěrům interní a onkologické ambulance byl odeslán 3/2017 k hospitalizaci na

I. Ortopedickou kliniku Fakultní nemocnice u sv. Anny k provedení biopsie z pánve, histologické vyšetření potvrdilo dg. m. Paget. Terapie již podána na onkologické ambulanci.

Závěr

Diagnostika Pagetovy choroby je vzhledem k rozmanitosti příznaků, souběžným chorobám u pacientů většinou staršího věku, poměrně složitá. Důležité je na onemocnění myslet, hlavně při izolovaně zvýšených hodnotách ALP s doplněním kostní frakce ALP a neváhat s provedením kostní biopsie ve sporných případech. Důležitá je mezioborová spolupráce a vzájemná spolupráce.

Literatura

1. Němec P et al. Revmatologie pro praxi. Praha, Mladá fronta, a. s., 2017:513.
2. Štěpán JJ. Pagetova kostní choroba. Revmatologie. Praha, Maxdorf 2012; s. 557–562.
3. Ralston SH, Langston A, Reid IR. Pathogenesis and management of Paget's disease of bone. Lancet 2008;372:155–163.
4. Seton M. Paget's disease of bone. Rheumatology, 4th, Hochberg MC, Philadelphia: Mosby (Elsevier) 2008; p 2003.
5. Seton M, Krane SM. Use of zoledronic acid in the treatment of Paget's disease. Ther Clin Risk Manag 2007;3:913–918.
6. Whyte MP. Clinical Practice. Paget's disease of bone. N Engl J Med 2006;355:593–600.
7. Žofková I. Osteologie a kalcium-fosfátový metabolismus. Grada 2012.