

Η ΝΟΣΟΣ PAGET ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

A. Αβραμίδης, FACP

Επ. καθηγητής ΑΠΘ, Δ/ντης Ενδοκρινολογικής κλινικής
Ιπποκρατείου Γενικού Νοσ/μείου Θεσσαλονίκης

Η νόσος Paget των οστών χρονολογείται από την νεολιθική περίοδο, αφού παθολογικά οστικά ευρήματα βρέθηκαν σε σκελετούς της νεολιθικής εποχής. Ως ιδιαίτερη νόσος περιγράφηκε πάντως το 1877 από τον Άγγλο ιατρό Sir James Paget, ο οποίος την ονόμασε «παραμορφωτική οστεΐτιδα» (osteitis deformans). Η νόσος Paget είναι η δεύτερη συχνότερη οστική μεταβολική νόσος στο Ενωμένο Βασίλειο και προσβάλλει περίπου το 2.5% των ανδρών και το 1.6% των γυναικών ηλικίας άνω των 55 ετών.

Στην Ελλάδα, υπολογίζεται ότι ο επιπολασμός της νόσου είναι μόλις 0.5% .

Έχει καταστεί σαφές από μελέτες ότι στην παθογένεια και στην εκδήλωση της νόσου Paget υπεισέρχεται πέραν του περιβαλλοντικού και γενετικού παράγοντα.

Στις περισσότερες μελετηθείσες οικογένειες, ο τρόπος κληρονομικότητας είναι *επικρατών αυτοσωματικός με ατελή διεισδυτικότητα*, η οποία αυξάνει με την ηλικία.

Τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί αρκετή πρόοδος στην διερεύνηση της γενετικής βάσης της νόσου Paget, με την ανακάλυψη μεταλλάξεων σε τέσσερα διαφορετικά γονίδια. Σε αυτό το σημείο υπεισέρχεται η σπουδαιότητα των περιβαλλοντικών επιδράσεων και των αλληλεπιδράσεων μεταξύ γονιδίων που δείχνουν ότι η εκδήλωση της νόσου Paget είναι πολυπαραγοντική.

Η περαιτέρω έρευνα αναμένεται να ανοίξει νέους δρόμους τόσο στη διαγνωστική όσο και στη θεραπευτική προσέγγιση της νόσου.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η αιτιολογία της νόσου Paget δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως μέχρι και σήμερα (24-29). Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις για την ύπαρξη ισχυρού γενετικού υπόβαθρου, αλλά και για την επίδραση ορισμένων περιβαλλοντικών παραγόντων.

Το 15-20% των ασθενών έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό . Οι ασθενείς αυτοί νοσούν νωρίτερα (μέση ηλικία εμφάνισης της νόσου τα 51 έτη, έναντι 59 των υπολοίπων) και έχουν αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν κάταγμα (27% έναντι 11%).

Συμπερασματικά, τα μέχρι σήμερα στοιχεία ενισχύουν την πρωταρχική αντίληψη για την αιτιολογία της νόσου Paget. Παρότι δεν έχει ακόμη αποδειχθεί, θεωρείται ότι *η νόσος προκαλείται από μια βραδέως δρώσα υποκλινική ιογενή λοίμωξη των οστεοκλαστών σε ένα γενετικά προδιαθετειμένο άτομο*. Μετά από μια λανθάνουσα περίοδο ετών ένα άγνωστο εκλυτικό αίτιο προκαλεί την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών, οι οποίοι διαταράσσουν την οστική ανακατασκευή και προκαλούν την κλινική εκδήλωση της νόσου.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΩΝ ΟΣΤΙΚΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ

Η νόσος Paget χαρακτηρίζεται από μια αλληλουχία γεγονότων σε κυτταρικό επίπεδο που έχουν ως τελικό αποτέλεσμα την αντικατάσταση του φυσιολογικού οστού των προσβεβλημένων περιοχών από αποδιοργανωμένο οστίτη ιστό. Ο ρυθμός της οστικής ανακατασκευής είναι ιδιαίτερα αυξημένος, έως και 5-10 φορές, αλλά μόνο σε κατά τόπους εστίες. Στη φυσική ιστορία της νόσου διακρίνονται τρία στάδια:

Οστεολυτική φάση

Μικτή φάση

Σκλήρυντική φάση

Η νόσος Paget είναι σπάνια σε νέους κάτω των 30 ετών. Ωστόσο, η επίπτωσή της αυξάνεται με την ηλικία

Η νόσος Paget μπορεί να προσβάλλει:

- ένα μόνο οστό στο 10-20% των ασθενών (**μονοοστική**) ή
- συνήθως ασύμμετρα δύο ή περισσότερα οστά (**πολυοστική**)

Οι εστιακές οστικές βλάβες που υπάρχουν κατά τη διάγνωση, είναι συνήθως οι μόνες που εμφανίζονται και οι ίδιες που εξελίσσονται στην πορεία της νόσου.

Η ξαφνική εμφάνιση νέων βλαβών χρόνια μετά τη διάγνωση είναι μάλλον ασυνήθιστη .

Τα σημεία του σκελετού που επηρεάζονται συχνότερα είναι: η λεκάνη , το μηριαίο, η κνήμη, το κρανίο, η σπονδυλική στήλη.

Οι δύο κύριες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου Paget είναι:

- ο μυοσκελετικός άλγος και
- οι παραμορφώσεις των οστών

Πολλές φορές το άλγος της νόσου Paget είναι δύσκολο να διακριθεί από το άλγος της οστεοαρθρίτιδας.

Η καλή ανταπόκριση στην ειδική για τη νόσο αγωγή (π. χ, καλσιτονίνη, διφωσφονικά) συνηγορεί ότι το άλγος προέρχεται από τις οστικές και όχι τις αρθρικές βλάβες).

Σπανιότερα παρατηρούνται:

- κατάγματα τραυματικά ή αυτόματα
- νευρολογικές επιπλοκές
- καρδιαγγειακές επιπλοκές
- μεταβολικές διαταραχές
- νεοπλασματική εξαλλαγή των βλαβών

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια με υψηλό όγκο παλμού μπορεί να παρατηρηθεί σε περιπτώσεις με εκτεταμένη ενεργό νόσο και προσβολή μεγαλύτερη του 30% του σκελετού.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Τόσο η ασυμπτωματική υπερουριχαιμία, όσο και η επίπτωση της ουρικής αρθρίτιδας είναι μεγαλύτερη στη νόσο Paget. Το **ασβέστιο και ο φωσφόρος του ορού είναι φυσιολογικά**, αλλά σε ασθενείς που παραμένουν κλινίηρεις για μεγάλο χρονικό διάστημα μπορεί να παρατηρηθεί υπερασβεστιαμία, υπερασβεστιουρία και νεφρολιθίαση.

ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΕΣ ΕΞΕΡΓΑΣΙΕΣ

Το **οστεοσάρκωμα** της νόσου Paget απαντά σε ποσοστό λιγότερο από 1% των ασθενών με Paget κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα με πολυοστική νόσο. Παρόλα αυτά αποτελεί ένα σημαντικό μέρος (3-18 %) του συνολικού αριθμού οστεογενούς σαρκώματος.

Οι βλάβες είναι πολύ κακοήθεις και οι ασθενείς όταν πρωτοδιαγιγνώσκονται ήδη έχουν

μεταστάσεις κυρίως στους πνεύμονες.

Η τυπική εμφάνιση του σαρκώματος έχει ορισμένα σημεία που μπορούν να μας κάνουν να υποψιαστούμε την ανάπτυξη οστεοσαρκώματος, όπως η εμφάνιση:

- ▷ κατάγματα,
- ▷ απώλειας βάρους,
- ▷ ύπαρξη νυκτερινού ιδρώτα η
- ▷ εμφάνιση νευρολογικών επιπλοκών.

Βιοχημικά παρατηρείται μια ταχεία αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης.

Από **ακτινολογικής απόψεως** τα χαρακτηριστικά είναι :

- επιθετική λυτική αλλοίωση του οστού
- καταστροφή του φλοιού και
- παρουσία μιας μάζας μαλακών μορίων

Θεραπεία του οστεοσαρκώματος της νόσου Paget είναι απογοητευτική.

Η επιβίωση είναι γενικά πολύ χαμηλή απ ότι φαίνεται από τη διεθνή βιβλιογραφία. Λόγω της ομοιότητας της επιβίωσης σε ασθενείς που θεραπεύτηκαν μεταξύ των ετών 1946-1967 και των ετών 1972-2001 φαίνεται ότι δεν υπάρχει πρόοδος στη θεραπεία του σαρκώματος της νόσου Paget σε αντίθεση με τις επιτυχίες που αναφέρονται με το σύνθημα σάρκωμα σε άτομα χωρίς νόσο Paget.

Η κακή αυτή πρόγνωση σε άτομα με σάρκωμα της νόσου Paget οφείλεται εις τον μεγάλο βαθμό ανάπλασης γι' αυτό και δεν υπάρχει διάκριση ανάμεσα στους ιστολογικούς τύπους του σαρκώματος όσον αφορά την κλινική τους εξέλιξη και την επιτυχία ή μη της θεραπευτικής αντιμετώπισης.

ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΟΓΚΟΙ Οι **γιγαντοκυτταρικοί όγκοι** (Giant cell tumors, GCT) είναι ένα άλλο νεόπλασμα που παρατηρείται στη νόσο Paget και μπορεί να είναι μονήρεις ή πολλαπλοί. Είναι πολύ σπάνιοι. Στην νόσο Paget είναι περίπου 100 φορές λιγότερο συχνοί από ότι σε άτομα που δεν έχουν νόσο Paget. *Ενδιαφέρον είναι ότι η εμφάνιση των γιγαντοκυτταρικών όγκων στα οστά του κρανίου ή του προσώπου σχεδόν πάντα τις οφείλονται στη νόσο Paget σε αντίθεση με γιγαντοκυτταρικούς όγκους που συνήθως παρατηρούνται σε άλλα οστά σε άτομα που δεν έχουν νόσο Paget.*

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ PAGET

Οι περισσότεροι ασθενείς με τη νόσο Paget είναι ασυμπτωματικοί και η διάγνωση τίθεται τυχαία με την ανεύρεση των χαρακτηριστικών βιοχημικών και ακτινολογικών ευρημάτων. Ένας κατά τα άλλα υγιής ηλικιωμένος ασθενής με φυσιολογικό ασβέστιο ορού και αυξημένες τιμές αλκαλικής φωσφατάσης, χωρίς άλλες ενδείξεις ηπατικής νόσου, έχει πολλές πιθανότητες να πάσχει από τη νόσο Paget. Για να τεθεί με ασφάλεια η διάγνωση πρέπει σε κάθε περίπτωση να αποκλειστεί το ενδεχόμενο άλλης νόσου, κυρίως πρωτοπαθών ή μεταστατικών καρκινικών βλαβών.

Εργαστηριακά ευρήματα. Οι ασθενείς με εκτεταμένη νόσο Paget έχουν παθολογικά αυξημένους οστικούς βιοχημικούς δείκτες που αντανακλούν την αυξημένη οστεοβλαστική (αλκαλική φωσφατάση, οστεοκαλσίνη) και οστεοκλαστική δραστηριότητα (υδροξυπρολίνη, πυριδινολίνη, δεοξυπυριδινολίνη, τελοπεπτιδία του κολλαγόνου). Οι δείκτες αυτοί μπορεί να βρεθούν πολύ πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια επί πολυοστικής προσβολής ή συμμετοχής του κρανίου. Οι βιοχημικοί δείκτες και κυρίως η αλκαλική φωσφατάση, είναι χρήσιμοι στην εκτίμηση της ενεργότητας και της έκτασης της νόσου, αλλά και της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής αγωγής. Νεότεροι δείκτες δε φαίνεται να πλεονεκτούν έναντι της αλκαλικής φωσφατάσης.

Η οστεοκαλσίνη υπολείπεται σε ευαισθησία της αλκαλικής φωσφατάσης, δηλαδή αυξάνεται λιγότερο συγκριτικά με την τελευταία.

Σπινθηρογράφημα. Το σπινθηρογράφημα είναι η πλέον ευαίσθητη εξέταση για την εντόπιση

των οστικών βλαβών και την αξιολόγηση της έκτασης της νόσου Paget, αλλά δεν είναι ειδική. Τα προσβεβλημένα οστά εμφανίζονται ως θερμές εστίες. Η αυξημένη αιμάτωση και ο υψηλός ρυθμός οστικής ανακατασκευής στις κατά τόπους βλάβες προκαλούν έντονη καθήλωση του ραδιοφαρμάκου (επισημασμένα διφωσφονικά). Ωστόσο, παρόμοια εικόνα μπορεί να δώσουν εκφυλιστικές, φλεγμονώδεις ή μεταστατικές βλάβες.

Παλιές ακτινογραφίες ή εργαστηριακές εξετάσεις είναι ιδιαίτερα χρήσιμες, καθώς όταν είναι φυσιολογικές στο σχετικά πρόσφατο παρελθόν κάνουν απίθανη την ύπαρξη της νόσου Paget.

Οι νευρολογικές επιπλοκές της νόσου Paget είναι σχετικά σπάνιες, αλλά συνήθως σοβαρές και μπορεί να αφορούν το κεντρικό ή το περιφερικό νευρικό σύστημα. και συμβαίνουν ως αποτέλεσμα συμπίεσης νευρικού ιστού ή ως αποτέλεσμα ισχαιμίας του.

Για τη συμπίεση συνήθως ευθύνεται η αύξηση του μεγέθους των οστών, τα οποία βρίσκονται σε στενή ανατομική συνάφεια με νευρικό ιστό, τον οποίο και συμπιέζουν. Επίσης το προσβεβλημένο οστό είναι επιρρεπές σε κατάγματα, τα οποία μπορούν επίσης να οδηγήσουν σε συμπίεση νευρικών δομών. Η ισχαιμία του νευρικού συστήματος στη νόσο Paget μπορεί να είναι αποτέλεσμα συμπίεσης αγγειακών δομών λόγω της αύξησης του μεγέθους των οστών ή αποτέλεσμα φαινομένων υποκλοπής (vascular steal phenomena) από το υπεραιματούμενο οστό.

Νευρολογικές επιπλοκές εντοπιζόμενες στην ή παρά τη σπονδυλική στήλη θα εμφανίσει το 4-10% του συνόλου των ασθενών με νόσο Paget.

Οι εντοπιζόμενες στο κρανίο νευρολογικές επιπλοκές είναι σπάνιες με εξαίρεση την προσβολή του ακουστικού νεύρου, που θα εμφανισθεί στο 13% του συνόλου των ασθενών.

ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΤΟΥ ΚΡΑΝΙΟΥ: ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΕΣ ΚΡΑΝΙΑΚΩΝ ΝΕΥΡΩΝ

Παρά το γεγονός ότι μπορεί να προσβληθεί οποιοδήποτε από τα κρανιακά νεύρα το **ακουστικό νεύρο** είναι το συχνότερα προσβαλλόμενο στην κρανιακή εντόπιση της νόσου Paget. Απώλεια ακοής συμβαίνει στο 12-50% των ασθενών με νόσο Paget του κρανίου και μπορεί να είναι νευροαισθητηριακή, αγωγιμότητας ή μεικτού τύπου.

ΕΓΚΟΛΕΑΣΜΟΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΣΤΕΛΕΧΟΥΣ

Σε προχωρημένη νόσο Paget του κρανίου, μπορεί να υπάρξει κάθοδος της βάσης του κρανίου προς την αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης, με αποτέλεσμα τη συμπίεση του εγκεφαλικού στελέχους και της παρεγκεφαλίδας και συνακόλουθο εγκολεασμό. Έτσι, μπορεί να προκληθεί αποφρακτικός υδροκέφαλος, πυραμιδική συνδρομή, συμπίεση της παρεγκεφαλίδας και των κατώτερων εγκεφαλικών και ανώτερων αυχενικών νεύρων.

ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ

Η ακριβής συχνότητα της κεφαλαλγίας στο σύνολο των ασθενών με νόσο Paget είναι άγνωστη, αλλά πιθανολογείται στο 30% των ασθενών με κρανιακή προσβολή. Η κεφαλαλγία περιγράφεται ως σοβαρή, συχνά ινιακή και επιδεινώνεται με το βήχα, το φτάρνισμα και την κόπωση.

Στένωση του σπονδυλικού σωλήνα συμβαίνει στο 10-20% του συνόλου των ασθενών με νόσο Paget.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ PAGET ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Η μεγάλη πλειοψηφία των πασχόντων από νόσο Paget είναι ασυμπτωματικοί και οι περισσότεροι απ' αυτούς δεν πρέπει να θεραπεύονται. Μερικοί ασυμπτωματικοί ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από τη θεραπεία, αλλά οι κύριες ενδείξεις έναρξης αγωγής είναι:

- ❑ η ανακούφιση από τα συμπτώματα (άλγος, τοπική θερμότητα)

□ η αντιμετώπιση ή η πρόληψη των επιπλοκών

Η εισαγωγή στην θεραπευτική φαρμάκων που έχουν και ισχυρότερη κατασταλτική δράση στην δραστηριότητα της νόσου και μακρύτερη διάρκεια δράσης οδηγεί στην αποδοχή πιο ελαστικών κριτηρίων για την απόφαση μας κατά πόσον πρέπει να χορηγηθεί θεραπεία ή όχι. Η ελπίδα ότι, ακόμη και σε ασυμπτωματικά άτομα η ισχυρή αυτή θεραπεία μπορεί να προλάβει την δημιουργία παραμορφώσεων ή και σοβαρών επιπλοκών, πιθανότατα θα επιβεβαιωθεί από στατιστικά στοιχεία.

ΕΙΔΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Η θεραπεία της ν. Paget πρέπει να στοχεύει στην καταστολή της δραστηριότητας των οστεοκλαστών. Οι παράγοντες που έχουν εγκριθεί για θεραπεία της ν. Paget περιλαμβάνουν την **καλσιτονίνη** και τα **διφωσφονικά**. Η καλσιτονίνη χορηγείται υποδορίως ή ενδορρινικά, ενώ από τα διφωσφονικά η ετιδρονάτη, τλουδρονάτη, αλενδρονάτη και ρισεδρονάτη από στόματος και η παμιδρονάτη και το Ζολενδρονικό οξύ ενδοφλεβίως. Το νιτρικό γάλλιο αποδείχθηκε αποτελεσματικό όταν χρησιμοποιήθηκε ερευνητικά, αλλά δεν έχει έγκριση για χρήση στη ν. Paget. Η χορήγηση ανασυνδυασμένης **οστεοπροτεγερίνης** πιθανώς να αποτελέσει μια ακόμη θεραπευτική επιλογή στο μέλλον. Η χορήγηση φαρμάκων που διεγείρουν τον οστικό σχηματισμό, όπως η τεριπαρατίδη (συνθετική παραθορμόνη) και το στρόντιο δεν έχουν καμία θέση στην αντιμετώπιση της ν. Paget.

Κύρια ένδειξη αποτελεσματικότητας της θεραπείας αποτελεί η ύφεση των συμπτωμάτων. Η συνυπάρχουσα μείωση των δεικτών οστικού μεταβολισμού είναι μια επιπλέον ένδειξη ότι η αγωγή αποδίδει.

Η εμπειρία μας με την θεραπεία με Ζολενδρονικό οξύ (ACLASTA) είναι εξαιρετικά θετική με άμεσα κλινικά, βιοχημικά και σπινθηρογραφικά βελτιωμένα αποτελέσματα.

Για εκτενέστερη ανάλυση του προβλήματος βλ. στο βιβλίο

A.ABPAMIDH Η νόσος Paget των οστών

2007 ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΡΟΤΟΝΤΑ,ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ ipokratis@ipokratis.gr

Ηλεκτρονικό Βιβλίο e-ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑ

A. Αβραμίδης, FACP

Ενδοκρινολόγος , Δ/ντης της Ενδοκρινολογικής Κλινικής
του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης, α.επ. καθηγ. ΑΠΘ

Το ηλεκτρονικό βιβλίο **e-ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑ** αποτελείται από 4 CD όπου περιέχονται όλα τα θέματα της κλινικής ενδοκρινολογίας υπό μορφή διαλέξεων με σύνδεση με αντίστοιχα περιστατικά από την μεγάλη πείρα της Ενδοκρινολογικής κλινικής του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης .

Περιλαμβάνει 177 διαλέξεις, 300 περιστατικά, 900 θέματα απεικονιστικά που συνδέονται με τα περιστατικά και περίπου άλλες 4.000 απεικονίσεις ευρημάτων.

Γράφτηκε για να βοηθήσει τα εκπαιδευτικά προγράμματα των ειδικευομένων παθολόγων, ενδοκρινολόγων ή γενικών ιατρών που τόση ανάγκη έχουν από στήριξη από πεπειραμένους ομιλητές και από ύπαρξη υλικού για διάφορα θέματα.

Ανάλογη βοήθεια με εύληπτο τρόπο μπορεί να αντλήσει και ο μεμονωμένος νέος ιατρός Παθολόγος-Ενδοκρινολόγος-Γεν.ιατρός στην προσπάθειά του να καλύψει αυτόν τον τεράστιο τομέα της Εσωτερικής Παθολογίας που αποτελεί η Κλινική Ενδοκρινολογία.

Τα οφέλη του κάθε ιατρού τόσο στην βελτίωση της κλινικής του επάρκειας όσο και στην επιτυχία του στις εξετάσεις ειδικότητας είναι προφανή.

Οι διαλέξεις. Κάθε διάλεξη είναι αυθύπαρκτη-αυτόνομη και καλύπτει πλήρως το αντίστοιχο θέμα γιαυτό και πιθανόν να υπάρχουν αλληλοεπικαλύψεις με άλλες διαλέξεις. Ο αναγνώστης καθοδηγείται να εμπεδώσει αυτά που έμαθε από την διάλεξη με τα **κλινικά δεδομένα** (περιστατικά) που συλλέχθηκαν κατά την 20ετη πορεία της κλινικής και αφορούν 29.000 ασθενείς

Μπορεί κανείς να περιηγηθεί στο βιβλίο μέσω του INTEPNET στην διεύθυνση

http://www.meidiama.gr/e_endo_demo/

Η δικαίωση όλων των συνεργατών (που είναι όλοι τους Ενδοκρινολόγοι που εκπαιδεύτηκαν στην Ενδοκρινολογική Κλινική του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης) θα είναι η συμβολή στην καλύτερη εκπαίδευση των νέων ιατρών για τους οποίους καταβλήθηκε όλος αυτός ο κόπος.