

Αντιμετώπιση της νόσου του Paget με χορήγηση ζολεδρονικού οξέος

Ν. Κρίκης, Κ. Τζιόμαλος, Γ. Σφήκας, Α. Καραγιάννης, Β. Περιφάνης, Β. Γεωργοπούλου¹,
Α. Παπανικολάου², Φ. Χαρσούλης

Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ,

¹Α' Ακτινολογικό Εργαστήριο, ²Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, ΓΝΘ "Ιπποκράτειο", Θεσσαλονίκη

Περιγράφεται η αντιμετώπιση ενός ασυμπτωματικού ασθενούς με νόσο του Paget με χορήγηση ζολεδρονικού οξέος. Η διάγνωση στηρίχθηκε στα ακτινολογικά ευρήματα, την οστική βιοψία και την αυξημένη αλκαλική φωσφατάση. Η αυξημένη αλκαλική φωσφατάση ελαττώθηκε και παρέμεινε μέσα στα φυσιολογικά όρια, επί

δεκαπέντε μήνες, μετά χορήγηση μιας μόνο δόσης 4 mg ζολεδρονικού οξέος, ενώ τα ακτινολογικά ευρήματα από τα οστά παρέμειναν αναλλοίωτα. Ανασκοπείται ο ρόλος των διφωσφονικών στη νόσο του Paget και αναφέρονται τα συγκριτικά πλεονεκτήματα του ζολεδρονικού οξέος. *Ιπποκράτεια 2004, 8 (1): 7-10*

Η νόσος του Paget αποτελεί μια διαταραχή του σκελετού, όπου εστιακές βλάβες αυξημένης οστικής απορρόφησης αντικαθίστανται με νέο, αγγειοβριθές, αλλά αποδιοργανωμένο και ανώριμο οστού με έντονη ίνωση, αυξημένη τάση παραμόρφωσης και ελαττωμένη μηχανική αντοχή^{1,2}. Είναι αρκετά συχνή στην Ευρώπη, όπου προσβάλλει το 3% του πληθυσμού άνω των 55 ετών και ιδιαίτερα στην Αγγλία όπου το αντίστοιχο ποσοστό ανέρχεται σε 4,6%. Τα τελευταία χρόνια η συχνότητα και βαρύτητα της φαίνεται να έχουν ελαττωθεί^{1,3}. Στην Ελλάδα η συχνότητα εμφάνισης της νόσου φαίνεται ότι ανέρχεται σε 0,5%. Η αιτιολογία της παραμένει αδιευκρίνιστη. Πιθανολογείται η ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης (το υπεύθυνο γονίδιο εντοπίζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 18 ή στο χρωμόσωμα 6), όπως και η επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων όπως π.χ. προηγούμενη λοίμωξη από παραβλεννοϊούς^{2,5}. Οι περισσότεροι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί. Η διάγνωση τίθεται τυχαία μετά την ανεύρεση αυξημένων δεικτών οστικού μεταβολισμού (αλκαλικής φωσφατάσης, υδροξυπρολίνης ούρων) ή χαρακτηριστικών ακτινολογικών οστικών αλλοιώσεων, ενώ οι κυριότερες εκδηλώσεις της νόσου είναι οστικά άλγη, σκελετικές παραμορφώσεις περισσότερο εμφανείς στα μακρά οστά, στο κρανίο και στις κλείδες, κατάγματα, οστεοαρθρίτιδα. Σε λιγότερο από 1% των ασθενών παρατηρείται κακοήθης εξαλλαγή σε οστεοσάρκωμα, ινοσάρκωμα, χονδροσάρκωμα)^{1,6}.

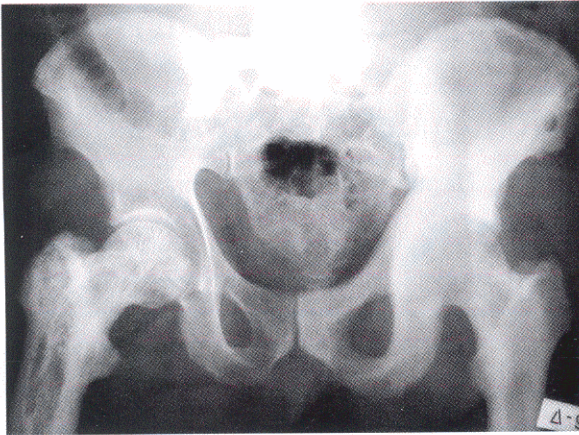
Η θεραπεία της νόσου Paget πρέπει να στοχεύει στην καταστολή της δραστηριότητας των οστεοκλαστών. Αυτό γίνεται με τη χρήση των διφωσφονικών τα οποία αποτελούν θεραπεία εκλογής για τη νόσο^{1,7}. Το ζολεδρονικό οξύ είναι νεότερο διφωσφονικό, πιο ισχυρό σε σχέση με τα προηγούμενα και αναστέλλει αποτελεσματικά τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών, χωρίς να αναστέλλει την επιμετάλλωση του οστεοειδούς⁸⁻¹⁰, όπως συνέβαινε με την ετιδρονάτη.

Δεδομένου ότι η νόσος είναι σχετικά σπάνια στη

χώρα μας και η πείρα από την αντιμετώπισή της περιορισμένη, περιγράφεται η αντιμετώπιση ενός ασθενούς με νόσο του Paget με χορήγηση ζολεδρονικού οξέος.

Περιγραφή της περίπτωσης

Άνδρας, 60 ετών, προσήλθε εξαιτίας κολικού του αριστερού νεφρού. Στον ακτινολογικό έλεγχο διαπιστώθηκαν οστεοβλαστικές αλλοιώσεις στα οστά της πυέλου, της σφυοϊεράς μοίρας της σπονδυλικής στήλης και των μηριαίων οστών. Από το ατομικό αναμνηστικό αναφέρεται νεφρολιθίαση και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου προ 11 ετών, μετά το οποίο υποβλήθηκε σε εγχείρηση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, και λάμβανε αγωγή με μετοπρολόλη, ακετυλοσαλικυλικό οξύ και ατορβαστατίνη. Κατά την κλινική εξέταση δεν διαπιστώθηκαν παθολογικά ευρήματα. Ο αιματολογικός έλεγχος ήταν φυσιολογικός, ενώ στο βιοχημικό έλεγχο διαπιστώθηκαν αυξημένη αλκαλική φωσφατάση (alkaline phosphatase, ALP) 321 IU/L (Φ.Τ. 30-125 IU/L), φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου, φωσφόρου, παραθορμόνης ορού και προστατικού αντιγόνου. Η νεοπλασία του πεπτικού συστήματος αποκλείσθηκε με ενδελεχή ενδοσκοπικό έλεγχο. Η ακτινογραφία λεκάνης-ισχίων-ΟΜΣΣ-μηριαίων οστών έδειξε την παρουσία διάχυτων οστεοβλαστικών αλλοιώσεων και μικρών διάσπαρτων οστεολυτικών εστιών, με πάχυνση και εκσήμανση των οστέινων δοκίδων στις απεικονιζόμενες οστικές δομές. Επίσης, παρατηρήθηκε πάχυνση της φλοιϊκής μοίρας, διεύρυνση της διάφυσης, αρχόμενη κύρτωση και μικρά οριζόντια ψευδοκατάγματα στο άνω τριτημόριο του αριστερού μηριαίου οστού (Εικ. 1). Η ακτινογραφία κρανίου ήταν φυσιολογική. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε βιοψία οστού από το δεξιό λαγόνιο οστού όπου διαπιστώθηκε απώλειά της αρχιτεκτονικής δομής των οστέινων δοκίδων, οργάνωση των οστικών πεταλιών δίκην μωσαϊκού, αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα και ίνωση των μυελωχώραν (Εικ. 2). Ο συνδυασμός της αυξημένης αλκαλι-



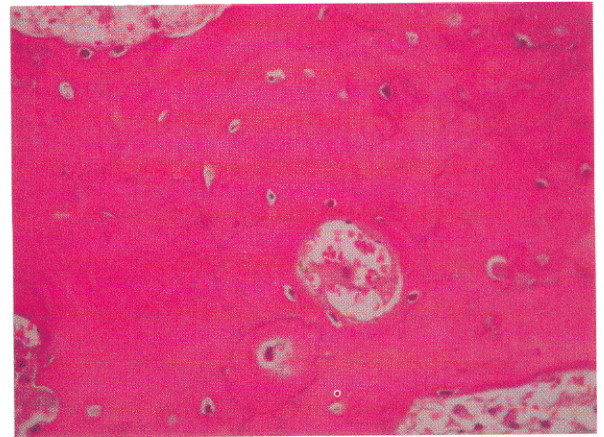
Εικόνα 1. Ακτινογραφία λεκάνης-ισχίων-ΟΜΣΣ-μηριαίων οστών, όπου διαπιστώνεται η παρουσία διάχυτων οστεοβλαστικών αλλοιώσεων και μικρών διάσπαρτων οστεολυτικών εστιών, με πάχυνση και εκσημανση των οστέινων δοκίδων στις απεικονιζόμενες οστικές δομές.

κής φωσφατάσης, των ακτινολογικών και των παθολογοανατομικών ευρημάτων έθεσε τη διάγνωση της νόσου του Paget. Στον ασθενή χορηγήθηκαν 4 mg ζολεδρονικού οξέος άπαξ ενδοφλεβίως. Δεν παρατηρήθηκε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια από τη χορήγησή του. Μετά από δεκαπέντε μήνες ο ασθενής παραμένει ασυμπτωματικός, με αμετάβλητη ακτινολογική εικόνα και φυσιολογικά επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης. Κατά την επανεξέταση του ασθενούς μετά από τέσσερις μήνες τα επίπεδα της αλκαλικής φωσφατάσης ορού είχαν επανέλθει στα φυσιολογικά όρια (αλκαλική φωσφατάση 60 IU/L).

Συζήτηση

Η νόσος του Paget είναι συνήθως ασυμπτωματική κατά τη διάγνωση. Ο πόνος δεν θεωρείται αξιόπιστος δείκτης της έκτασης της νόσου, καθώς περισσότερες από 70% των βλαβών είναι ασυμπτωματικές¹¹. Επιπλέον, σε 50% των περιπτώσεων ο πόνος οφείλεται σε εκφυλιστική αρθρίτιδα των παρακείμενων αρθρώσεων λόγω εντόπισης των βλαβών κοντά στον αρθρικό χόνδρο ή πίεση νευρικών στελεχών¹¹. Η νόσος προσβάλλει κυρίως τους σπονδύλους, τα μακρά οστά και το κρανίο¹². Το πιο χαρακτηριστικό ακτινολογικό εύρημα είναι η εντοπισμένη διόγκωση του οστού, η οποία δεν παρατηρείται σε κανένα άλλο από τα νοσήματα που προκαλούν οστεοσκλήρυνση, όπως για παράδειγμα οι μεταστάσεις από καρκίνο του προστάτη¹. Επίσης διαπιστώνεται πάχυνση του φλοιού των οστών και οστεολυτικές βλάβες¹. Τα ευρήματα στη βιοψία του οστού είναι παθολογικά της νόσου. Παρατηρείται διαμόρφωση του οστίτη ιστού εν είδει πλακώστρωτου ή μωσαϊκού, άναρχη εναπόθεση του κολλαγόνου, αγγειοβρίθεια και αυξημένος αριθμός οστεοβλαστών και πολυπύρηνων οστεοκλαστών¹.

Η εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου και της ανταπόκρισης στη θεραπεία στηρίζεται στον προσδιο-



Εικόνα 2. Βιοψία οστού από το δεξιό λαγόνιο οστού, όπου απεικονίζεται οστέινη δοκίδα με οργάνωση των οστικών πεταλιών δίχρη μωσαϊκού (χρώση αιματοξυλίνης-εωσίνης x400).

ρισμό της αλκαλικής φωσφατάσης, η οποία αντανάκλα τη δραστηριότητα των οστεοβλαστών¹³. Οι νεότεροι δείκτες οστικής παραγωγής και απορρόφησης, όπως η οστεοκαλσίνη και η υδροξυπρολίνη ούρων, δε φαίνεται να πλεονεκτούν έναντι της ALP^{3,14,15}.

Η πρωταρχική διαταραχή στη νόσο του Paget είναι η αυξημένη οστική απορρόφηση. Τα διφωσφονικά αυξάνουν την απόπτωση των οστεοκλαστών, προκαλούν άμεσα καταστολή της δραστηριότητάς τους και αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των πρόδρομων μορφών των οστεοκλαστών^{16,17}. Το ζολεδρονικό οξύ πλεονεκτεί διότι αυξάνει την οστική πυκνότητα και αποκαθιστά τη φυσιολογική οστική αρχιτεκτονική, σε αντίθεση με τα παλαιότερα παράγωγα που προκαλούσαν διαταραχές της επιμετάλλωσης του οστεοειδούς^{5,10}. Σε αυτό συντελεί η επαγόμενη από το ζολεδρονικό οξύ διέγερση του πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης και της οστεοσυνθετικής ικανότητας των οστεοβλαστών^{17,18}. Επίσης, το ζολεδρονικό οξύ ελαττώνει τον καταβολισμό του κολλαγόνου τύπου II, συμβάλλοντας έτσι στη διατήρηση της ακεραιότητας του αρθρικού χόνδρου¹⁹.

Το ζολεδρονικό οξύ επιτυγχάνει την ομαλοποίηση των τιμών της αλκαλικής φωσφατάσης σε 70-80% των ασθενών με νόσο του Paget, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά των πρώτων διφωσφονικών ήταν 50%^{7,10}. Επιπλέον, 50-75% των ασθενών παραμένει σε ύφεση για περισσότερο από ένα χρόνο μετά από μία μόνο συνεδρία^{10,16}. Η ελάττωση του ρυθμού οστικής εκτεταμένης ανακύκλωσης είναι πιο παρατεταμένη σε ασθενείς με ήπια δραστηριότητα της νόσου (ALP < 2-4 φορές των ανώτερων φυσιολογικών τιμών)¹.

Στη νόσο του Paget τα διφωσφονικά χορηγούνται κυρίως από το στόμα, απορροφώνται όμως σε πολύ μικρό ποσοστό από το γαστρεντερικό σωλήνα (<5%) και συχνά προκαλούν δυσπεπτικά ενοχλήματα ή και οισοφαγίτιδα. Ένα ακόμα σημαντικό μειονέκτημα εί-

ναί ότι πρέπει να λαμβάνονται για μεγάλο χρονικό διάστημα, τουλάχιστον έξι μήνες¹. Το ζολεδρονικό οξύ, χορηγούμενο ενδοφλεβίως μια φορά το χρόνο ή και σε αραιότερα χρονικά διαστήματα, επιτυγχάνει καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα²⁸. Επιπλέον, είναι πιο αποτελεσματικό από την παμιδρονάτη, το μοναδικό διφωσφονικό που χορηγήθηκε ενδοφλεβίως στη νόσο του Paget, και σε αντίθεση με αυτήν δεν είναι νεφροτοξικό^{9,17,20}. Ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται σπάνια και περιλαμβάνουν πυρετό, ναυτία, δυσκοιλιότητα, αρθραλγίες και ηλεκτρολυτικές διαταραχές, κυρίως υπασβεστιαμία^{20,21}. Στον ασθενή μας δεν παρατηρήθηκε καμιά ανεπιθύμητη ενέργεια από τη χορήγηση του.

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των νεότερων διφωσφονικών, όπως το ζολεδρονικό οξύ, οδήγησαν στην επέκταση των ενδείξεων χορήγησης θεραπείας και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με νόσο του Paget που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών λόγω της εντόπισης της νόσου^{5,16,22}. Έτσι, ο κίνδυνος εμφάνισης καταγμάτων ή νευρολογικών επιπλοκών που απορρέουν από την παρουσία βλαβών στη βάση του κρανίου, τη σπονδυλική στήλη και τα μακρά οστά των κάτω άκρων, καθιστούν επιβεβλημένη τη χορήγηση διφωσφονικών. Επιπρόσθετες ενδείξεις επιθετικής θεραπευτικής αντιμετώπισης αποτελούν η νεαρή ηλικία και η παρουσία αυξημένης δραστηριότητας της νόσου. Εντούτοις, δεν είναι ακόμα τεκμηριωμένο ότι η ελάττωση του ρυθμού της οστικής ανακατασκευής ελαττώνει τη συχνότητα εμφάνισης των επιπλοκών της νόσου. Συνεπώς, οι ενδείξεις χορήγησης θεραπείας παραμένουν εμπειρικές και πρέπει να εξατομικεύονται⁶.

Η παρακολούθηση των ασθενών συνίσταται στον προσδιορισμό της αλκαλικής φωσφατάσης κάθε 4-6 μήνες, μετά τη χορήγηση ζολεδρονικού οξέος. Η θεραπεία πρέπει να επαναλαμβάνεται όταν διαπιστωθούν επίπεδα υψηλότερα των φυσιολογικών ή υψηλότερα κατά 25% από την κατώτατη επιτευχθείσα τιμή μετά τη χορήγηση θεραπείας¹⁰. Επίσης, πρέπει να επαναλαμβάνεται ο ακτινολογικός έλεγχος των οστών που εμφανίζουν οστεολυτικές βλάβες, κυρίως αν πρόκειται για το κρανίο και τα οστά των κάτω άκρων, καθώς η χορήγηση των διφωσφονικών μπορεί να οδηγήσει σε αποκατάσταση αυτών των βλαβών¹. Συμπερασματικά, το ζολεδρονικό οξύ φαίνεται να πλεονεκτεί έναντι των άλλων διφωσφονικών που χορηγούνται σήμερα σε ασθενείς με νόσο του Paget.

Abstract

Krikis N, Tziomalos K, Sfikas G, Karagiannis A, Perifanis V, Georgopoulou V, Papanikolaou A, Harsoulis F. Treatment of Paget's disease with administration of zoledronic acid. Hippokratia 2004, 8 (1): 7-10

A case of an asymptomatic patient with Paget's disease who was treated with zoledronic acid is reported. The diagnosis was based on radiological findings, histology and elevated alkaline phosphatase. The

elevated alkaline phosphatase was decreased and remained within normal range for fifteen months, following a single intravenous administration of 4mg zoledronic acid, whereas the radiologic findings remained unchanged. The role of biphosphonates in Paget's disease is reviewed and the comparative advantages of zoledronic acid are pointed out.

Βιβλιογραφία

1. Delmas PD, Meunier PJ. The management of Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 1997, 336: 558-566
2. Noor M, Shoback D. Paget's disease of bone: diagnosis and treatment update. *Curr Rheumatol Rep* 2000, 2: 67-73
3. Fraser WD. Paget's disease of bone. *Curr Opin Rheumatol* 1997, 9: 347-354
4. Reddy SV, Kurihara N, Menaa C, Roodman GD. Paget's disease of bone: a disease of the osteoclast. *Rev Endocr Metab Disord* 2001, 2: 195-201
5. Siris ES. Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1998, 13: 1061-1065
6. Tiegs RD. Paget's disease of bone: indications for treatment and goals of therapy. *Clin Ther* 1997, 19: 1309-1329; discussion 1523-1524
7. Gatti D, Adami S. New bisphosphonates in the treatment of bone diseases. *Drugs Aging* 1999, 15: 285-296
8. Oades GM, Senaratne SG, Clarke IA, Kirby RS, Colston KW. Nitrogen containing bisphosphonates induce apoptosis and inhibit the mevalonate pathway, impairing Ras membrane localization in prostate cancer cells. *J Urol* 2003, 170: 246-252
9. Widler L, Jaeggi KA, Glatt M, et al. Highly potent geminal bisphosphonates. From pamidronate disodium (Aredia) to zoledronic acid (Zometa). *J Med Chem* 2002, 45: 3721-3738
10. Siris ES. Goals of treatment for Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1999, 14 (Suppl 2): 49-52
11. Meunier PJ, Salson C, Mathieu L, et al. Skeletal distribution and biochemical parameters of Paget's disease. *Clin Orthop* 1987, 217: 37-44
12. Vellenga CJLR, Pauwels EKL, Bijvoet OLM, Frijlink WB, Mulder JD, Hermans J. Untreated Paget's disease of bone studied by scintigraphy. *Radiology* 1984, 153: 799-805
13. Randall AG, Kent GN, Garcia-Webb P, et al. Comparison of biochemical markers of bone turnover in Paget disease treated with pamidronate and a proposed model for the relationships between measurements of the different forms of pyridinoline cross-links. *J Bone Miner Res* 1996, 11: 1176-1184
14. Blumsohn A, Naylor KE, Assiri AM, Eastell R. Different responses of biochemical markers of bone resorption to bisphosphonate therapy in Paget disease. *Clin Chem* 1995, 41: 1592-1598
15. Woitge HW, Oberwittler H, Heichel S, Grauer A, Ziegler R and Seibel MJ. Short- and long-term effects of ibandronate treatment on bone turnover in Paget disease of bone. *Clin Chem* 2000, 46: 684-690
16. Papapoulos SE. Paget's disease of bone: clinical, pathogenetic and therapeutic aspects. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1997, 11: 117-143
17. Reinholz GG, Getz B, Pederson L, et al. Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation, and gene expression in human osteoblasts. *Cancer Res* 2000, 60: 6001-6007.
18. Fromigue O, Body JJ. Bisphosphonates influence the proliferation and the maturation of normal human osteoblasts. *J Endocrinol Invest* 2002, 25: 539-546
19. Garnero P, Christgau S, Delmas PD. The bisphosphonate zoledronate decreases type II collagen breakdown in pa-

- tients with Paget's disease of bone. *Bone* 2001, 28: 461-464
20. Cheer SM, Noble S. Zoledronic acid. *Drugs* 2001, 61: 799-805; discussion 806
21. Cohen MH, Dagher R, Griebel DJ et al. U.S. Food and Drug Administration Drug Approval Summaries: Imatinib Mesylate, Mesna Tablets, and Zoledronic Acid. *Oncologist* 7: 393-400
22. Devogelaer JP. Treatment of bone diseases with bisphospho-

nates, excluding osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2000 Jul;12(4):331-335

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Ν. Κρίκης, Πάροδος 25^{ης} Μαρτίου 15-17, 56 625 Θεσσαλονίκη, Τηλ: 2310632266

Corresponding author: Krikis N, 15-17, 25th Martiou str., 56 625 Thessaloniki, Tel: 2310632266