

Dr Nenad Nenadić<sup>1</sup>,  
dr Ljiljana Kolarski-Nenadić<sup>2</sup>,  
dr Tatjana Stojanović<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dom zdravlja Zvezdara, Beograd

<sup>2</sup> Dom zdravlja „Dr Simo Milošević”, Beograd

# Izolovana asimptomatska povišena alkalna fosfataza – put ka dijagnozi Morbus Paget

## Ključne reči

alkalna fosfataza,  
osteitis deformans

## Sažetak

Pagetova bolest (*osteitis deformans*) se karakteriše prekomernom resorpcijom kostiju osteoklastima posle čega sledi zamena normalne kostne srži sa vaskularnim fibroznim tkivom. Prevalenciju je veoma teško odrediti jer je bolest veoma često asimptomatska. Stoga se često otkriva kada je radiografija učinjena iz nekog drugog razloga ili zbog pojave visokih vrednosti alkalne fosfataze tokom rutinske biohemijske kontrole krvi u pacijenata. Na osnovu brojnih autopsija urađenih iz drugih razloga, očekivana incidencija je 3-5% kod osoba preko 50 godina, te je utvrđeno da je pojava ove bolesti veća sa godinama starosti. Uzrok ove bolesti je za sada nepoznat. Radiološki pregledi indikuju da je frekvencija kod odrasle populacije oko 1% u SAD, V. Britaniji i Australiji. **Cilj rada** je da prikazemo slučaj muškog pacijenta koji je došao zbog neregulirane hipertenzije u internističku ordinaciju i put ka dijagnostici Morbus Paget.

## Prikaz slučaja

Pacijent Ž. S., star 68 godina, upućen je 11. januara 2005. godine na internistički pregled zbog neregulirane arterijske hipertenzije. Pri prijemu pacijent je bio svestan, orijentisan prema sebi i drugima, u vremenu i prostoru, acijanotičan, afebrilan, osrednje osteomuskularne građe, pokretan, normalne boje kože i vidljivih sluznica i odavao je utisak lakšeg bolesnika. Bolesnik se prilikom uzimanja anamneze nije žalio na pojavu bolova u bilo kom delu tela. Imao je cilindričan oblik grudnog koša, obostrano respiratorno pokretan uz normalan disajni šum; srčana radnja je bila ritmična, tonovi srca jasni i bez šumova; TA pri prvom pregledu je bio 170/110 mmHg; jetra i slezina se nisu pipale uz normalno čujnu peristaltiku. Svi pokreti glave i ekstremiteta, pasivno ili aktivno izvedeni, nisu ukazivali na ograničenu pokretljivost ili pojavu bolnih mesta. EKG: sinusni ritam, normogram, Fr: 88/min, PQ int. 0,14 sec, QRS kompl. 0,10 sec, QT int: 0,39, inkompletni blok desne grane Hissa uz znake za HLK, nije bilo ožiljnih promena niti promena u ST seg. i T talasima u smislu ishemije ili lezije. Početne analize krvi: SE=16; Leu: 6,1; Ery: 4,31; Hgb: 137 g/lit; hct: 0,39; Trombo: 211; leu formula: 20,6% Lymph.; 5,8% monocita; 73,6% granulocita; biohemijske analize krvi: Šuk: 5,1; holesterol: 5,8; trigliceridi: 0,77; ureja: 6,3; kreatinin: 76; AST: 11; ALT: 24; ukupni proteini: 61,3 g/lit; direk. bilirubin:

4,7; alkalna fosfataza: 9524; nalaz urina i urinarnog sedimenta je bio bez patoloških vrednosti.

Zbog mogućih laboratorijskih grešaka traženo je kompletno ponavljanje KKS i biohemijskih analiza krvi uz izvesne dopune; patološka visoka vrednost alkalne fosfataze od 14. januara je bila 6714, dok su sve ostale analize krvi bile u granicama referentnih vrednosti. Sledeći zadatak je bio da odredimo poreklo alkalne fosfataze, da li vodi poreklo iz kostiju ili iz crevnog trakta. Urađene su nove analize krvi koje nisu mogle da budu urađene u Domu zdravlja: novi nalazi krvi od 20. januara: alkalna fosfataza 6600, serumska alfa amilaza 59; fosfati: 1,23; jonizovani Ca: 1,20; gama GT 11; AST 20; ALT 10; amilaza u urinu: 263. Svi ovi nalazi su ukazivali da je poreklo visokih vrednosti alkalne fosfataze iz kostnog sistema. Vrednosti urađenih hormonskih analiza zbog sumnje na hiperparatireoidizam su pokazale normalne vrednosti hormona: PTH 20 ng/lit i kalcitonina 5 ng/lit. Pacijentu je urađen UZ pregled tireoidne žlezde i vratne regije kao i UZ abdomena i male karlice. Pri ovim pregledima nisu videne patološke promene koje bi ukazivale na razlog visokih vrednosti alkalne fosfataze. Dok je trajalo ispitivanje, pacijentu su visoke vrednosti alkalne fosfataze regulisane davanjem lekova iz grupe ACE inhibitora (Enalapril 20 mg 2x1 tbl). Pacijentu su 28. januara u DZ urađeni Rtg snimci lobanje, snimci LS dela kičme-

nog stuba i Rtg snimak karlice. Na snimcima lobanje se vidi da je struktura kostiju kalvarije nehomogena zbog nehomogenih sklerotičnih i litičnih zona, dok su kostne gredice haotično raspoređene. Slične promene su viđene u temporalnim kostima, dok postoji izražena skleroza kostiju lica i vilice. Snimci LS dela kičme: kostne gredice tela L1 i L2 su prореđene, sklerotične, haotično raspoređene, slične promene ali slabije izražene u ostalim pršljenovima i njihovim nastavcima. Viđena je fraktura tela L2 pršljena. Snimak karlice je pokazivao da su kostne gredice karličnih kostiju prореđene, preostale hipertrofične i haotično raspoređene. Nakon urаđenih Rtg snimaka, urаđen je i dopunski pregled urаđen 22. januara na Institutu za nuklearnu medicinu - scintigrafija kostnog skeleta. Scintigrafski nalaz je ukazivao na pojačano fokalno nakupljanje, akumulaciju osteotropnog radiofarmaka u projekciji kostiju lobanja, L2, sakrumu i acetabulumu desnog femura.

Sa svim urаđenim analizama je poslat na konzilijarni pregled na Institut za reumatologiju pri KCS, gde je zaključeno da se radi o Morbus Paget i započeta je terapija preparatima na bazi bifosfonata.

## Diskusija

Uzrok ove podmukle bolesti za sada nije poznat. Prevalenciju je veoma teško odrediti jer je bolest najčešće asimptomatska uprkos izraženim strukturnim oštećenjima kostiju, što zbunjuje mnoge kliničare i istraživače. Pokušaji pomoću elektronske mikroskopije da se otkrije uzočnik bolesti, ukazuju na prisustvo intranuklearnih inkluzija koje liče na nukleokapsid virusa morbila. Postupak indirektnе imunofluorescencije koja koristi antitela na virus morbila, ukazuje da su inkluzije zaista virusni nukleokapsid, ali kod nekih osoba sa Pagetovom bolešću osetoklasti i mononuklearne ćelije u kostnoj srži sadrže drugi tip nukleokapsida - virusa respiracionog sincicijuma, što navodi na heterogenost mogućih ali ne i dokazanih uzočnika.

Karakteristika ove po svemu zagonetne bolesti je izražena resorpcija kostne potke. U ranoj fazi resorpcija kosti dominira i tada je kost dobro vaskularizovana – tzv. *osteolitička* ili destruktivna faza bolesti. Veoma često je prekomerna resorpcija praćena brzim formiranjem nove kosti. U toj mešanoj fazi bolesti, stepen formiranja kosti je tako prilagođen da povećana kostna resorpcija ne utiče na ravnotežu kalcijuma u organizmu. Kada se aktivnost bolesti smanjuje, nivo resorpcije može progresivno opadati u odnosu na formiranje kosti, even-

tualno dovodeći do nastanka teških, gustih i slabo vaskularizovanih kostiju - tzv. *osteoplastična* ili sklerotična faza u evoluciji bolesti.

Kostni metabolizam je u korelaciji sa povećanim nivoom alkalne fosfataze u plazmi, koja je veća upravo u Pagetovoj bolesti nego u bilo kom drugom oboljenju. Jako povećana kostna resorpcija povećava oslobađanje jona kalcijuma (*Ca*) i fosfata (*PO<sub>4</sub>*) iz kosti, koncentracija ovih jona je u krvi normalna, verovatno zbog odlaganja ovih minerala u ovu kost i zbog sekrecije paratireoidnog hormona negativnom povratnom spregom. Povremeno, u slučaju narušene ravnoteže, na primer, kod pojave fraktura ili dugotrajne imobilizacije, može doći do skoka u nivou *Ca* u krvi i pojačane ekskrecije urinom, a ako formiranje „nove” kosti prevazilazi resorpciju (što se retko dešava), nivo paratireoidnog hormona u krvi može biti povećan.

Ova bolest najčešće zahvata karlične kosti, zatim femur, kosti lobanje, tibiju, lumbosakralni deo kičme, klavikulu i rebra, dok su male kosti najčešće pošteđene. Kliničke manifestacije zavise od stepena razvijenih patoanatomskih promena, ali ono što dominira jeste gotovo potpuno odsustvo simptoma i pored izraženih radiografskih promena i visokih vrednosti alkalne fosfataze. Ako se pojavi bol, javlja se kod pritiska deformisane kosti na ogranke nervnih puteva i najčešći je bol u leđima ili nogama. Bol je tup ili može biti oštar, kao ubod nožem.

Ozbiljne neurološke komplikacije mogu nastati zbog preteranog rasta kostiju lobanje i kompresije moždanih struktura. Kompresija kičmene moždine može prouzrokovati paraplegiju, posebno kod komplikacija u torakolumbalnom delu kičme a patološke frakture kičme mogu da izazovu ozlede kičmene moždine na više nivoa.

Većini bolesnika nije potrebno lečenje jer je oboljenje lokalizovano i ne uzrokuje simptome.

Indikacija za terapiju, najčešće bifosfonatima, jeste uporan bol u zahvaćenim kostima. Pacijenti koji uzimaju bifosfonate treba takođe da svakog dana uzimaju dodatno kalcijum u dozi 1-1,5 g i oko 400 i.j. vitamina D.

Iako je bolest retka, na nju svakako treba misliti kod svih pacijenata kojima se u nalazima krvi nađu visoke vrednosti alkalne fosfataze i tada odrediti odgovarajuće dijagnostičke metode radi pravovremene dijagnoze.

Dr Nenad Nenadić<sup>1</sup>,  
dr Ljiljana Kolarski-Nenadić<sup>2</sup>,  
dr Tatjana Stojanović

<sup>1</sup> Health center Zvezdara, Belgrade

<sup>2</sup> Health center „Dr Simo Milosevic”, Belgrade

## Isolated asymptomatic high level of alkaline phosphatase – the way to diagnosis Paget’s disease

### Ključne reči

alkaline phosphatase,  
osteitis deformans

### Abstract

Paget’s disease of bone (osteitis deformans) is usually focal but may be widespread. The initial event is excessive resorption of bone by cells such as osteoclasts, followed by the replacement of normal marrow by vascular, fibrous connective tissue. The prevalence is difficult to determine because the disease is often asymptomatic and is frequently detected when roentgenograms are obtained for other reasons or because of a high level of alkaline phosphatase on routine blood screening. On the basis of autopsy examination, the incidence is estimated to be about 3-5% in individuals over age 50, there is increased likelihood of occurrence with increasing age. The cause is unknown. Figures based on radiologic surveys indicate less than a 1% frequency in the adult populations in USA, Great Britain and Australia. The motive of our work is to present a male patient who came to the attention of internal medicine because of uncontrolled hypertension and the way to find out Paget’s disease.

### Literatura

1. Singer FR, Krane SM. *Paget’s disease of bone. In: Metabolic Bone Disease and Clinical Related Disorders*. LV Avioli; San Diego, Academic Press, 1998; pp 545-603.
2. Drezner MK. *Proceeding of third international symposium on Paget’s disease*. Napa, California, USA, November 29-30.1998. *J Bone Miner Res*. 1999;14 (Suppl 2):1.
3. Horrocks L et al. *Familial Paget’s disease of bone: Patterns of inheritance and frequency of linkage to chromosome 18*. *Bone* 2000;26:577.
4. Bone HG, Kleerekoper M. *Clinical review 39: Paget’s disease of bone*. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1179.
5. Krane SM. *Paget’s disease of bone*. In: *Current Therapy of Endocrinology and Metabolism*, CW Bardin (ed.) Philadelphia, BC Decker. 1991;pp 456-460.
6. Harinek HD et al. *Relation between signs and symptoms in Paget’s disease of bone*. *Q J Med* 1986;226:133.
7. McDonald DJ, Sin FH. *Total hip arthroplasty in Paget’s disease*. *J Bone Joint Surg* 1987; 69A:766.