

# Morbus Paget - současný pohled

Rozkydal, Z.

I. ortopedická klinika LF MU v Brně  
přednosta: doc. MUDr. P. Janíček. CSc.

# Morbus Paget

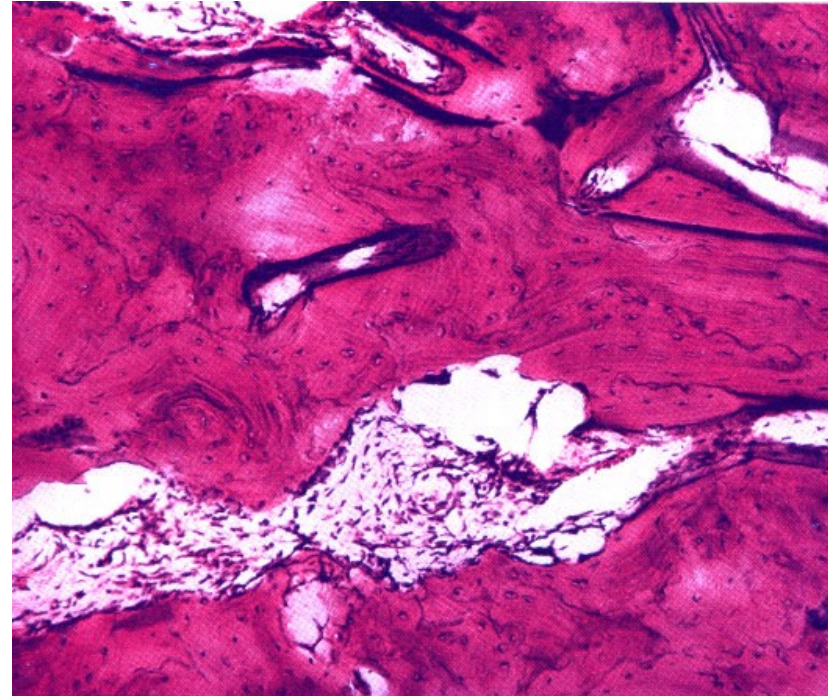
Chronické metabolické onemocnění skeletu

Extenzivní osteoklastická resorpce  
a chaotická kostní formace

Mozaika plst'ovité a lamelární kosti

Tvorba nové periostální kosti  
- zesílená kortikalis

V okolí hrubých kostních trámců je  
fibróza a výrazný vrůst kapilár



# Morbus Paget

Zvýšení průměru kosti

Ztluštění a deformace kosti

Místa sklerotické, křehké a měkké kosti

Snížení pevnosti kosti

Zvýšení krevního průtoku kostí až 20 x



# Lokalizace

Může zasáhnout téměř všechna místa skeletu

Monoostotická forma - 20 %

Polyostotická forma - 80 %

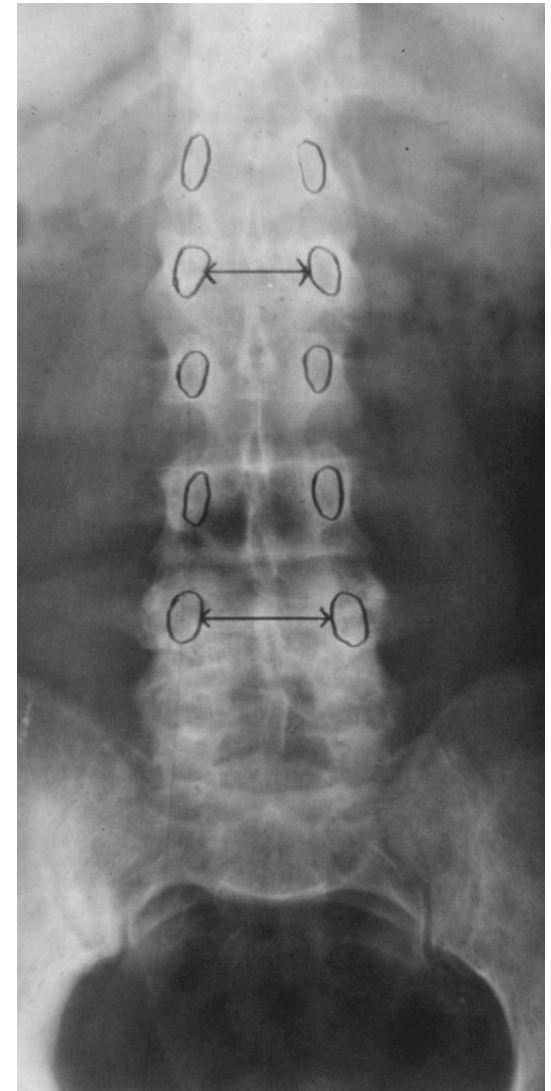




Zhrubělá kostní trámčina pánve  
sekundární osteoartróza kyčle



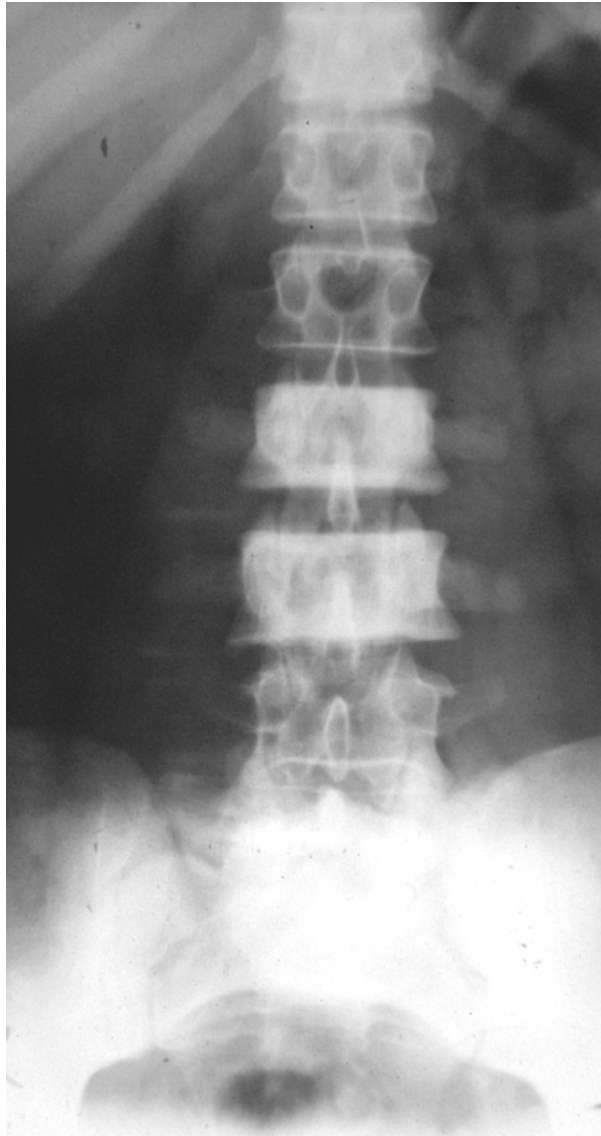
Rozšíření a zvětšení  
os sacrum



Rozšíření interpedikulárních  
distancí

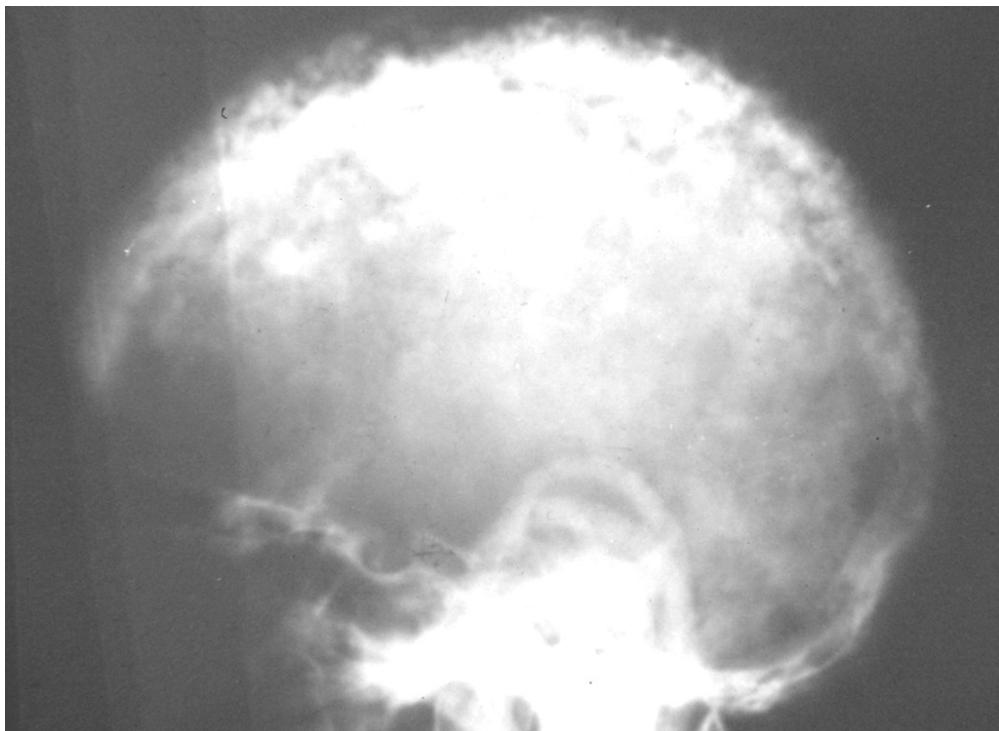


Zhrubělá kostní trámčina  
Obratlová těla jsou širší  
Obratle jsou jakoby nafouklé



Osteoblastická fáze





Mapovitá ložiska sytých okrsků  
- chomáčky bavlny



Osteoporosis circumscripta

# Výskyt

## PD- Paget's disease of bone

Velká Británie, USA, Austrálie

Nový Zéland, Německo, Francie, Malta

V zemích s vyšší prevalencí- druhé nejčastější metabolické onemocnění skeletu (5 - 8 %)

ČR cca 1% populace

# Klinický průběh

Jen 5% nemocných je symptomatických

V Anglii je cca 750 000 případů PD,  
z toho jen cca 37 tisíc je symptomatických (5 %)

Často objeveno náhodně nebo při vzniklých komplikacích

# Klinické projevy

**Bolest** - hyperémie kostní, zvětšování a ohýbání kostí  
iritace periostu, zvýšený intramedulární tlak  
útlak nervů  
sekundární osteoartróza  
zlomeniny  
malignizace

**Celková únava a slabost, somnolence**  
- tzv. "stealing syndrom"  
- přetížení srdce

**Deformity**

**Komplikace**



# Komplikace

Patologické zlomeniny  
neúplné- pseudofrakturny  
úplné

Osteoartróza

Postižení hlavových nervů 2. ,3. ,5. ,7., 8.  
Hluchota, závratě, neuralgia n. trigeminus

Bazilární invaginace

Dentální problémy - uvolnění zubů  
Útlak míšních kořenů L páteře, LIS





Osteoartróza kyčlí u m. Paget

# Komplikace

Hypertenze

Ischemická choroba srdeční

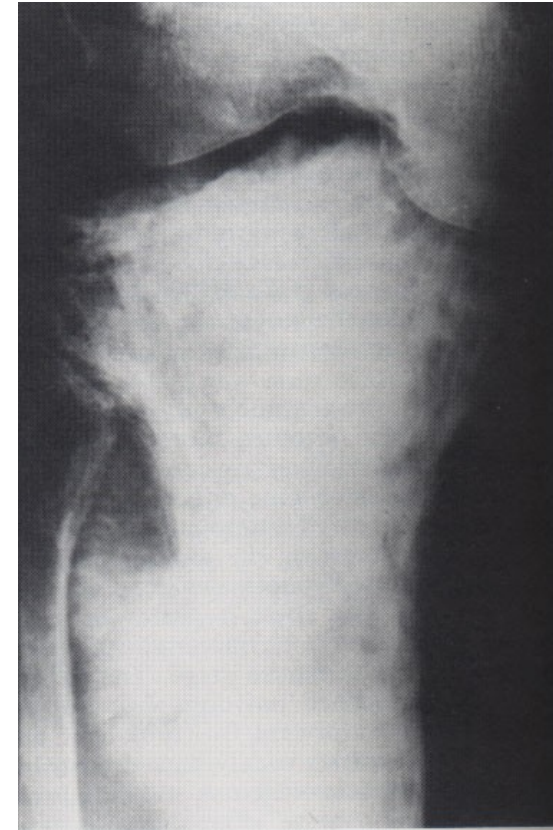
Kardiomegalie

Maligní degenerace

- osteosarkom, fibrosarkom, chondrosarkom

Nefrolithiasis

Kalcifikace měkkých tkání



# Diagnostika

Anamnéza

Objektivní vyšetření

RTG, CT

Scintigrafie Tc

Labor: ALP (norma 0,50-2,28 ukat/l )

Kostní isoenzym ALP (norma 0,18- 0,38 ukat/l)

Calcium, Fosfor

FW, CRP

Probatorní excize



# Laboratorní vyšetření

ALP celková

Kostní ALP

PINP      N - terminální propeptid kolagenu  
- marker kostní novotvorby

Urine NTx    N telopeptidový crosslink kolagenu  
- marker kostní resorpce

Méně důležité: CTx, Osteocalcin, deoxypyridinolin

# Indikace k léčbě

Symptomatická fáze nemoci

Odstranit kostní bolest, zlepšit kvalitu života

Normalizovat hladinu celkové ALP

Snížit aktivitu ložisek (scinti Tc)

Zabránit komplikacím (zlomeniny, artróza, hluchota  
komprese nervů, prevence deformity kostí)

Snížit vaskularitu a krvácení před plánovanou operací



# Kontraindikace k léčbě

Asymptomatický pacient

Metabolicky neaktivní léze- žádné osteolytické okrsky

Nízká hladina vit. D- musí být upravena před léčbou  
- prevence těžké hypokalcémie a sek HPT

# Bisfosfonáty

Váží se na kostní minerál na povrch HA krystalů  
zvláště na ty, které podléhají osteoklastické resorpci

Amino BP: Eti, Tilu, Clodr- inhibují kostní resorpci  
tvorbou toxického analogu adenosim trifosfátu.

N- BP: AIn, Iba, Pami, Rise, Zole  
Inhibují v osteoklastu farnesyl pyrofosfát syntetázu-  
ovlivňují formaci cytoskeletu osteoklastů

Tlumí kostní rezorpci a kostní obrat  
Normalizují zvýšenou hladinu ALP

Biochemická remise 75 - 95 % 6-12 měsíců po skončení léčby

# Efekt BP podle ALP

BP	režim	trvání	% normální ALP
Etidronát	400 mg/den	6 měsíců	15 %
Clodronát	1600 mg/den	6 měsíců	60 %
Pamidronát	60 mg/den i.v.	3 dny	53 %
Alendronát	40 mg/den	6 měsíců	63 %
Risedronát	30 mg/den	2 měsíce	73 %
Ibandronát	6 mg/den i.v.	2 dny	70 %
Zoledronát	5 mg i.v.	1 den	89 %

Vždy Calcium 1500 mg/den a vit D 800 IU/den

# Efekt BP

Zoledronát- 93 % pacientů návrat ALP do normy za 6 měsíců

Pamidronát- 35 % pacientů návrat ALP do normy.

Zoledronát- 89 % pacientů návrat ALP do normy

Risedronát- 58 % pacientů návrat ALP do normy

Zoledronát- nejsou vedlejší účinky z p. os aplikace

Zoledronát- zlepšení kvality života

Trvání efektu u nemocných v remisi po Zole:

2 roky- 98 % pac. mělo normální ALP

5 roků- 87 % pac. mělo normální ALP

# Vedlejší účinky BP

GIT iritace, oesophagitis- 20-30 %

Flue like nemoc- 30 % po Zole

Symptomatická hypokalcémie

- prevencí je aplikace vit D a kalcia před léčbou

Subfebrilie, myalgie

Atypické subtrochanterické zlomeniny 2%

Osteonekroza čelisti 1 %

Uvolnění zubů- 12 %

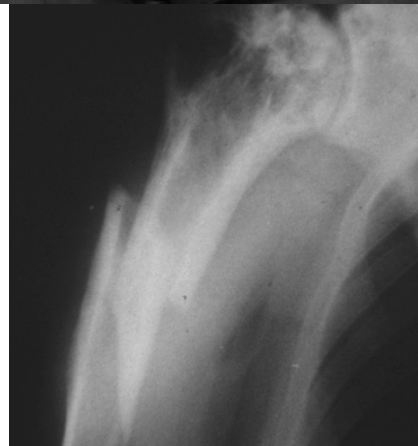
# Prognóza

Rozsah postižení

Aktivita choroby

Lokalizace

Komplikace





# Soubor nemocných

## I. Ortopedická klinika LF MU v Brně

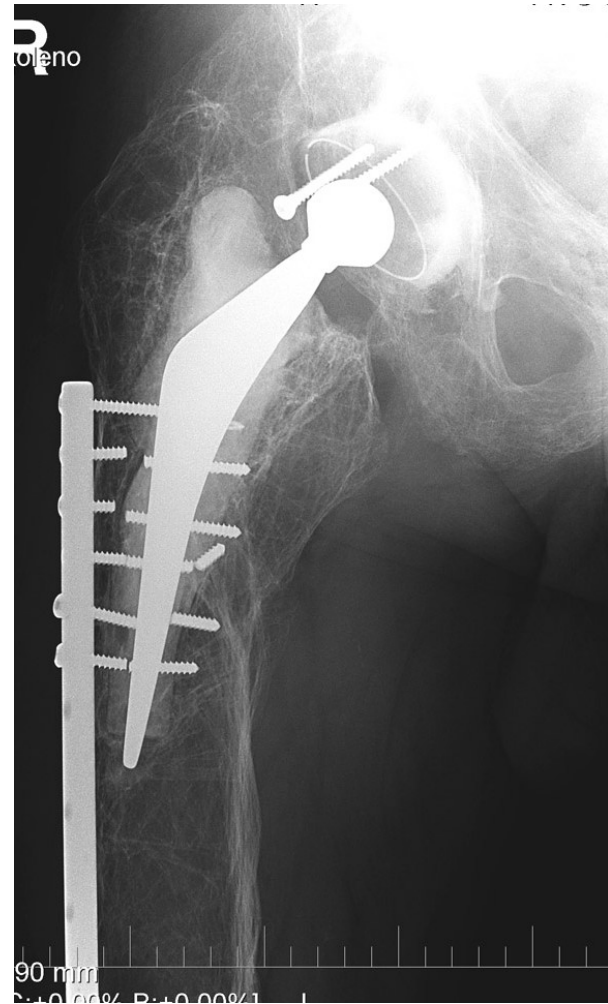
n= 26

Lehký průběh	9
Středně těžký průběh	13
Těžký průběh	4

1



2004



2014

M, 1955

THA dx 2004

Stav po periprotetické zl.



2006



2014

M, 1955  
OS periprotetické zl. 2006



M, 1955  
ALP 11,1 ukat/l – 4,19 ukat/l  
Cementoplastika L2  
Aclasta i.v.



M., 1929

Varózní deformita femuru, těžká osteoartróza kyčle a kolena

Poslední kontrola v r. 2010

3



M, 1950  
Polyostotická forma  
ALP až 30 ukat/l.  
Aclasta i.v.

4



2012

2014

M, 1958

Polyostotická forma, pseudofraktura tibie, ložiska na kalvě a L2

ALP 7,54 ukat/l

Bonefos

5



2011



2015

F., 1941,  
Monoostotická forma, THA 2011



6



M, 1935  
Polyostotická forma,  
Bonfos 2x ročně  
ALP pokles na 4,8 ukat/l po léčbě



M, 1935  
Polyostotická forma,  
Bonefos 2x ročně  
ALP pokles na 4,8 ukat/l po léčbě

7



F., 1939

THA dx 2014, TKA sin 12011

zl. lev femuru, obou zápěstí

chron. bolesti LS, obou ramen



F., 1939  
THA dx 2014, TKA sin 12011  
zl. lev femuru, obou zápěstí  
chron. bolesti LS, obou ramen

8



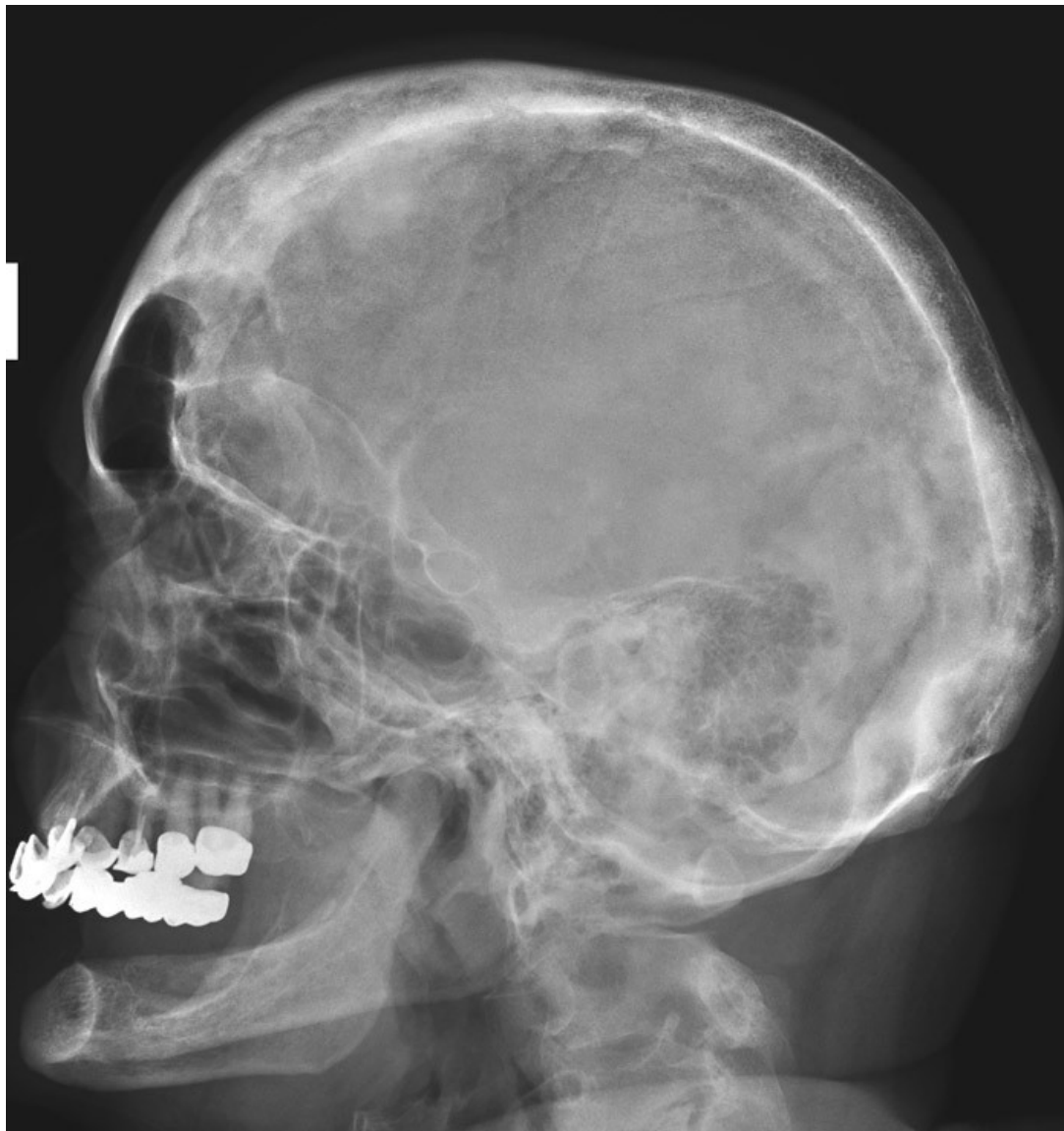
F., 1943

Polyostotická forma, sacrum, LS, kalva, Th páteř, pánev,



F., 1943

Polyostotická forma, sacrum, LS, kalva, Th páteř, pánev,



F., 1943

Polyostotická forma, sacrum, LS, kalva, Th páteř, pánev,



F., 1943

Polyostotická forma, kalva, LS a Th páteř, pánev,

THA sin 2011, TKA utr 2012, 2013

ALP 3,78 ukat/l



# Jiná léčba

NSA, opioidy

Calcitonin- nausea, flushing, malý efekt

Denosumab: monoklonální protilátka proti RANKL, inhibuje OK resorpci u případů, kde je nízká glomerulární filtrace

Neridronát- i.v. a i.m. aplikace, celkem 200 mg

25 mg týdně po 2 měsíce- efekt i po 12 měsících

86 % snížení bolesti

Tocilizumab- inhibitor IL- 6 (používán u RA)

IL -6 stimuluje proliferaci OK a inhibuje růst OB u PD

Hlavní úloha abnormálního fenotypu osteoklastů u PD

# Perstektivy

Genomová analýza- cca 30 genů u PD

Myelom, OP, RA- kostní eroze, kostní metastázy

U všech je zvýšená formace osteoklastů

Zvýšená tvorba RANK ligand a IL-6 - zvýšený počet osteoklastů

CSF1 gen- kóduje cytokin (macrophage colony- stimulating factor - klíčový cytokin, který produkují kmenové buňky kostní dřeně a OB. Je zvýšen u PD.

Protilátka proti němu může ovlivnit průběh PD.

Děkuji Vám za pozornost

