



# Asimptomatski povišena alkalna fosfataza u serumu – dijagnoza ili put do dijagnoze Morbus Paget (prikaz slučaja)

## Asymptomatic Elevated Serum Alkaline Phosphatase – Diagnosis or Path to Diagnosis – Morbus Pagets (Case Report)

Ljiljana Tadić<sup>1</sup>, Nikola Krstić<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Vojna bolnica Niš

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

### Apstrakt

Morbus Paget (osteitis deformans) je neinflamatorno, metaboličko oboljenje skeleta, nepoznate etiologije koje karakteriše koštano remodelovanje uzrokovano prekomernom resorpcijom kostiju osteoklastima i kompenzatornim povećanjem aktivnosti osteoblasta.

Cilj rada bio je da se prikaže bolesnik sa asimptomatski povišenom vrednošću alkalne fosfataze i diferencijalno dijagnostičke dileme koje su pratile ovu laboratorijsku abnormalnost.

Prikazan je muškarac dobi 62 godine, koji je upućen na pregled reumatologu zbog laboratorijski verifikovane povišene vrednosti alkalne fosfataze (ALP) u serumu ranga 269 I/U. Subjektivno je bio bez tegoba. Bez bolova u kostima. Ostale tegobe po sistemima je negirao. U sklopu redovne kardiološke kontrole urađena je laboratorijska dijagnostika i viđena povišena vrednost ALP, zbog čega je upućen reumatologu. Ostali hematološki i biohemijski parametri, kao i tumorski markeri, bili su u referentnim granicama, uključujući i Ca, P, 25(OH)D i PTH u serumu. MSCT pregledom karlice u projekciji krila desne ilijačne kosti viđena je okrugla osteosklerotična promena prečnika 19mm, što je inicijalno moglo ukazivati na sekundarni depozit. Sakralna kost bila je u potpunosti izmenjena brojnim osteosklerotičnim promenama koje nalikuju sekundarnim depozitima. U scintigrafiji skeleta nalaz je odgovarao prisustvu sekundarnih depozita u L5, sakrumu, krilu leve ilijačne kosti, levom SI zglobu i krilu desne ilijačne kosti. Biopsijom promene u sakrumu, patohistološki nalaz pokazao je metaboličku bolest kostiju tipa osteitis deformans - Morbus Paget.

Terapija bisfosfonatom i vitaminom D u narednih godinu dana, a potom samo vitaminom D, rezultovala je urednim vrednostima Ca, P, ALP i 25(OH)D uz dobro opšte stanje bolesnika.

Neophodno je u sklopu ispitivanja asimptomatskih nejasnih stanja praćenih biohemijskim abnormalnostima uraditi kompletnu i potpunu dijagnostiku.

**Ključne reči:** alkalna fosfataza, morbus Paget, biopsija kosti, bisfosfonati

### Abstract

Morbus Paget (osteitis deformans) is a non-inflammatory, metabolic disease of the skeleton, of unknown etiology, characterized by bone remodeling caused by excessive bone resorption by osteoclasts and a compensatory increase in osteoblast activity.

The paper aimed to present a patient with an asymptomatic elevated value of alkaline phosphatase and the differential diagnostic dilemmas that accompanied this laboratory abnormality.

It is a 62-year-old man referred to a rheumatologist for a laboratory-verified elevated serum alkaline phosphatase (ALP) value of 269 I/U. Subjectively, he had neither complaints nor bone pain. He denied other system complaints. As part of the regular cardiological check-up, laboratory diagnostics were performed and an elevated ALP value was seen, which is why he was referred to a rheumatologist. Other hematological and biochemical parameters, as well as tumor markers, were within reference limits, including serum Ca, P, 25(OH)D, and PTH. MSCT examination of the pelvis in the projection of the wing of the right iliac bone showed a round osteosclerotic change with a diameter of 19 mm, which initially could indicate a secondary deposit. The sacrum was completely altered by numerous osteosclerotic changes resembling secondary deposits. In skeletal scintigraphy, the finding corresponded to the presence of secondary deposits in L5, sacrum, wing of the left iliac bone, left SI joint, and wing of the right iliac bone. Biopsy of changes in the sacrum, and pathohistological findings showed a metabolic bone disease of the type osteitis deformans - Morbus Paget.

Therapy with bisphosphonate and vitamin D for the next year, and then only with vitamin D, resulted in normal values of Ca, P, ALP, and 25(OH)D with a good general condition of the patient. It is necessary to perform complete diagnostics as part of the investigation of asymptomatic unclear conditions accompanied by biochemical abnormalities.

**Key words:** alkaline phosphatase, Paget's disease, bone biopsy, bisphosphonates



## Uvod

Morbus Paget (osteitis deformans – PDB) je neinflamatorno, metaboličko oboljenje skeleta, nepoznate etiologije koje karakteriše koštano remodelovanje uzrokovano prekomernom resorpcijom kostiju osteoklastima i kompenzatornim povećanjem aktivnosti osteoblasta. Bolest godinama može biti asimptomatska, a kada se klinička slika ispolji, dominiraju bolovi u kostima u zahvaćenoj regiji, deformiteti i frakture kostiju. Koštane lezije u M. Paget slabe strukturni integritet kosti, što dovodi do povećanog rizika od preloma i deformiteta i može, u retkim slučajevima, dovesti do maligniteta. Tačan uzrok M. Paget je nepoznat, ali se sumnja da kombinacija uticaja životne sredine, genetike, virusa i zapaljenja doprinosi nastanku bolesti. Osteoklasti su primarne ćelije u patogenezu Pagetove bolesti i potiču od imunoloških prekursora. PDB polako napreduje unutar pogođenih skeletnih mesta i, ako se ne leči, često dovodi do prekomernog patološkog rasta kostiju, sa bolom u kostima, deformitetom i verovatno povećanim rizikom od komplikacija – fraktura. Dakle, primarni cilj lečenja je vraćanje normalnog koštanog prometa, kako bi se ublažio bol u kostima ili drugi simptomi i eventualno sprečile komplikacije. PDB je bilo jako komplikovano lečiti sve do otkrića antiresorptivnih agenasa, kao što su prvo kalcitonin i kasnije bisfosfonati. Sa razvojem moćnih intravenskih bisfosfonata kao što je zoledronat, omogućena je bolja kontrola aktivnosti bolesti tokom dužeg perioda, i značajno poboljšanje kliničkog lečenja ovog poremećaja koji može dovesti do invaliditeta (1–4).

## Cilj rada

Prikazati bolesnika sa asimptomatski povišenom vrednošću alkalne fosfataze i diferencijalno dijagnostičke dileme koje su pratile ovu laboratorijsku abnormalnost.

## Prikaz bolesnika

Muškarac dobi 62 godine upućen na pregled reumatologu zbog laboratorijski verifikovane povišene vrednosti alkalne fosfataze (ALP) u serumu ranga 269 I/U. Subjektivno je bio bez tegoba. Bez bolova u kostima. Do tada se internistički lečio od povišenog krvnog pritiska. Ostale tegobe po sistemima je negirao. U sklopu redovne kardiološke kontrole urađena je laboratorijska dijagnostika i viđena povišena vrednost ALP, zbog čega je upućen reumatologu. Ostali hematološki i biohemijski parametri, kao i tumorski markeri, bili su u referentnim granicama, uključujući i Ca, P, 25(OH)D i PTH u serumu koji je urađen naknadno. Radiološki nalaz pluća bio je uredan, a u ultrazvučnom nalazu abdomena u februaru 2018. godine, suspektan hemangiom u jetri, koji MSCT pregledom abdomena nije viđen. U radiološkom nalazu LS kičme i karlice sa kukovima u februaru 2018. godine, viđene su degenerativne promene, ali MSCT pregledom karlice u

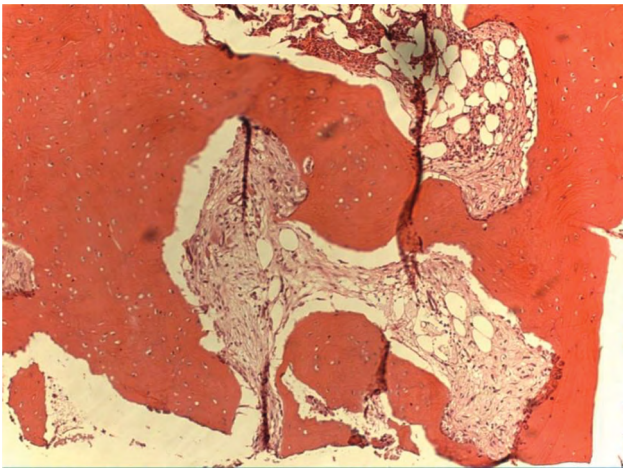


Slika 1. Scintigrafija skeleta

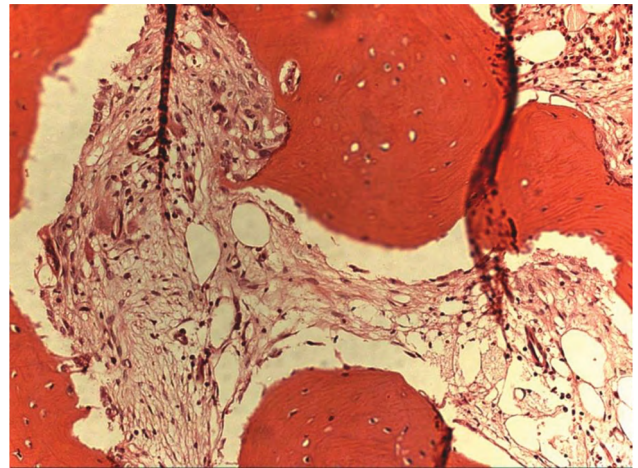
junu 2018. godine, u projekciji krila desne ilijačne kosti viđena je okrugla osteosklerotična promena prečnika 19 mm, što je inicijalno moglo ukazivati na sekundarni depozit, što bi i objasnilo povišenu vrednost ALP. Sakralna kost bila je u potpunosti izmenjena brojnim osteosklerotičnim promenama koje nalikuju sekundarnim depozitima. Koštana denzitometrija urađena je u februaru 2018. godine i nalaz mineralne koštane gustine je bio uredan. U urađenoj scintigrafiji skeleta u julu 2018. godine, nalaz je odgovarao prisustvu sekundarnih depozita u L5, sakrumu, krilu leve ilijačne kosti, levom SI zglobu i krilu desne ilijačne kosti (Slika 1).

U avgustu 2018. godine sagledan je i od strane neurohirurga koji indikuje dalje ispitivanje. MR pregledom karlice i kukova u avgustu 2018. godine, opisane su subsantimetarske pseudocistične promene u čitavom sakrumu koje mogu odgovarati neoinfiltrativnim fokusima. Nepravilna lezija sličnih signala viđena i u desnoj ilijačnoj kosti, veličine 20 mm. MR pregledom karlice u oktobru 2018. godine nalaz je bio bez bitnijih promena. U MR nalazu torakalnog i lumbosakralnog dela kičmenog stuba u avgustu 2018. godine u telu L2 pršljena viđena cistična lezija dijametra 12 mm sa sklerotičnim rubom. S obzirom na viđene promene urađen je i gastroskopski i kolonoskopski pregled, kao i pregled i skrining urologa i hematologa. Nalazi su bili uredni, te je konzilijarno (radiolog, hematolog, ortoped, neurohirurg) indikovana biopsija promene u sakrumu, što je i učinjeno u martu 2019. godine. Sve vreme su vrednosti ALP u serumu bile povišene, a bolesnik, osim vidne anksioznosti, ostale tegobe je negirao. Patohistološki nalaz učinjene biopsije sa promene u sakralnoj kosti, u parafinskom kalupu, pokazao je koštano tkivo dominantno tipa spongioze. Koštane gredice su bile široke, mozaične građe, sa naglašenim kit linijama mineralizacije. Oko gredica se uočavao aktivan osteoplastni rub uz stvaranje nemineralizovanog osteoida. Viđeni su brojni osteoklasti koji su ispunjavali lakunarne prostore i destruirali koštano tkivo. Između gredica su bili prisutni vaskularni prostori, dilatirana vasa vasorum uz lakostepenu proliferaciju fibroblasta (slike 2, 3, 4, 5).

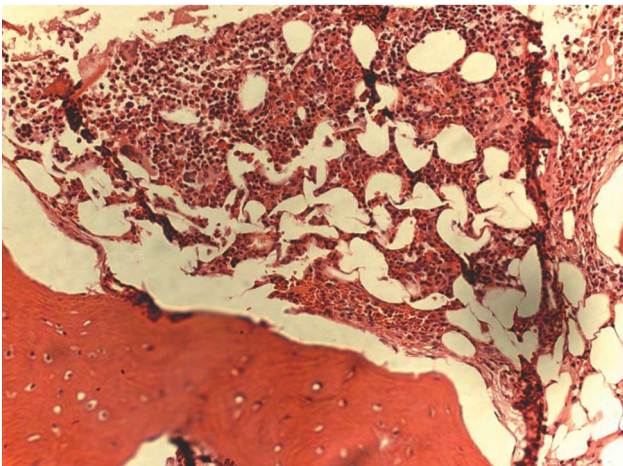
Zaključak patologa na osnovu viđenog patohistološkog nalaza, je da se radi o metaboličkoj bolesti kostiju tipa osteitis deformans -Morbus Paget.



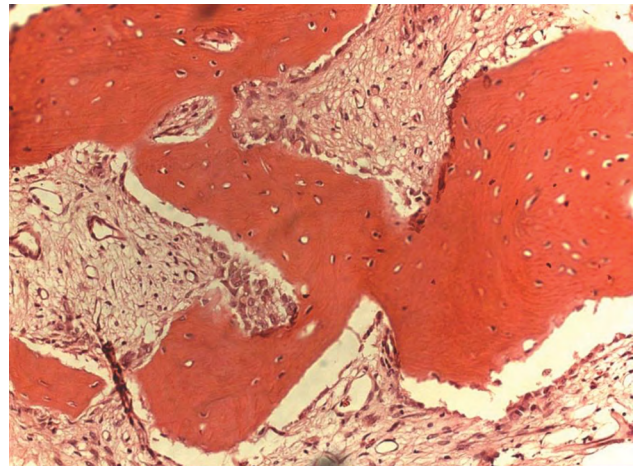
Slika 2. Koštano tkivo dominantno tipa spongioze



Slika 4. Brojni osteoklasti koji ispunjavaju lakunarne prostore i destruišu koštano tkivo



Slika 3. Koštane gredice široke, mozaične građe, sa naglašenim kit linijama mineralizacije



Slika 5. Dilatirana vasa vasorum uz lakostepenu proliferaciju fibroblasta

Po dobijanju definitivne dijagnoze, uz laboratorijske nalaze: Ca 2,52, P 1,17, ALP 301, ordinirana je terapija: parenteralni bisfosfonat (ibandronat 3mg/3ml I iv tromesečno) i vitamin D u dozi od 3500 ij dnevno. Meseć dana od ordiniranja prve doze terapije: vrednosti u serumu: Ca 2,26, P 1,14, ALP 132, 25(OH)D 51,62. Nastavljena je terapija bisfosfonatom i vitaminom D u narednih godinu dana, a potom samo vitaminom D. Vrednosti Ca, P, ALP i 25(OH)D su i dalje uredne uz dobro opšte stanje bolesnika.

## Literatura

1. Nebot Valenzuela E, Pietschmann P. Epidemiology and pathology of Paget's disease of bone - a review. *Wien Med Wochenschr* 2017; 167(1-2): 2-8.
2. Klemm P, Dischereit G, von Gerlach S, Lange U. Morbus Paget des Knochens – eine aktuelle Übersicht zu Klinik, Diagnostik und Therapie [Paget's disease of bone-a current review of clinical aspects, diagnostics and treatment]. *Z Rheumatol* 2021; 80(1): 48-53.
3. Rabjohns E, Hurst K, Ghosh A, Cuelar M, Rampersad R, Tarrant R. Paget's Disease of Bone: Osteoimmunology and Osteoclast Pathology. *Curr Allergy Asthma Rep* 2021; 21(4): 23.
4. Merlotti D, Rendina D, Cavati G, Abate V, Falchetti A, Mingiano C, Nuti R, Gennari L. Drug treatment strategies for paget's disease: relieving pain and preventing progression. *Expert Opin Pharmacother* 2023; 24(6): 715-27.

## Zaključak

Iako je povišena vrednost ALP ukazivala u toku skrininga na postojanje neoplazme nepoznatog ishodišta i paraneoplastičnog sindroma, dopunskim ispitivanjem, biopsijom kostiju, postavljena je dijagnoza Pagetove bolesti. Zato je neophodno u sklopu ispitivanja asimptomatskih nejasnih stanja praćenih biohemijskim abnormalnostima uraditi kompletnu i potpunu dijagnostiku.