

# Νόσος Paget

Σ Π Υ Ρ Ο Σ Ν Ν Ι Κ Α Σ  
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ  
snnikas@yahoo.com



# ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ (2 ΕΤΗ)



ΕΛΠΕΝ 1/17

MSD (9/17)

BIANEX (4/16)

ΕΕΜΜΟ (11/16)

ΕΠΕΜΥ (12/16)

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΡΕΥΝΩΝ (11/16)

ROCHE (11/15)

NOVARTIS (11/15)

PHIZER (11/15)

ΚΑΜΙΑ  
ΓΙΑ ΤΗΝ ΣΗΜΕΡΙΝΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ

---

# εισαγωγή

Διαταραχή  
οστικής  
εναλλαγής

Με έναρξη ως  
εκτεταμένη οστική  
απορρόφηση

Ακολουθούμενη  
από αντιδραστικά  
αυξημένο οστικό  
σχηματισμό

Δομικά  
αποδιοργανωμένο  
οστικό μωσαϊκό  
(ωσπεν βονε)

Μηχανικά  
ασθενές

μεγαλύτερο

Λιγότερο  
συμπαγές

Αγγειοβριθές

Πιο επιρρεπές σε  
κατάγματα

Η 2<sup>η</sup> πιο συχνή οστική διαταραχή των ηλικιωμένων (μετά την ΟΠ)

**Είναι**



**Καλόηθες**

**χρόνιο**

**εστιακό**

**μεταβολικό**

**“ανθρώπινο”**

**νόσημα των οστών**

*(νόσος των οστεοκλαστών ?)*

**osteitis deformans**

Σιρ Θαμεσ Παγκετ 1877

---

# Αιτιολογία



**Είναι άγνωστη**

- **Γενετικοί & περιβαλλοντικοί** παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί
- **Συχνά** στην Ευρώπη (Λανχασηιρε, Αγγλία/ Γαλλία, Γερμανία)
  - Βόρια Αμερική
  - Αυστραλία , Νέα Ζηλανδία
  - Σπάνια σε Ασία και Αφρική, Σκανδιναβία, Νότια Ευρώπη

Στις ΗΠΑ, οι περισσότεροι ανήκουν στη **λευκή φυλή**

# Γενετική προδιάθεση



- Οικογενής σχέση αναφέρθηκε από τον Πιχκ 1883
- Το 12-40% των ασθενών αναφέρουν οικογενειακό ιστορικό
- 1<sup>ου</sup> βαθμού συγγενείς => 7ξ κίνδυνο
- Σε 2 μελέτες φάνηκε αυξημένη συχνότητα ΔΘΩ1 και ΔΡ2 αντιγόνων (χλασσ II ΗΛΑ) –
  - (το εύρημα αυτό δεν είναι σταθερό)

# Γενετική προδιάθεση



Σε κάποιες μελέτες φάνηκε συσχέτιση με χηρομοσομο αρμ 18θ (ΠΔΒ2)

ΔΕΝ επιβεβαιώθηκε στις περισσότερες οικογένειες με Παγετ δισεασε

Άρα : γενετική ετερογένεια

:

# Άλλοι γενετικοί παράγοντες

Πρώιμη έναρξη  
Εκτεταμένη νόσο

Μεταλλάξεις στο σεθουεστοσομε **SQSTM1/p62 γονίδιο (ΠΔΒ3)** - στο 30% των οικογενών περιπτώσεων με Παγερ – *ίσως η πιο σοβαρή συσχέτιση*

ΣΘΣΤΜ1/π62 προτείν =>

σελεχτιπε αχτιπατορ ΝΦΒ  
(νυχλεαρ φαχτορ καππα-Β)  
τρανσχριπτιον φαχτορ =>

Διαφοροποίηση  
οστεοκλαστών

Αυξημένα επίπεδα **IL-6** στον μυελό των οστών και στο περιφερικό αίμα

- Υπόθεση **ιογενούς** λοίμωξης => αυξάνει την IL-6 και IL-6 ρεχεπτορ γενεσ / επιφαινόμενο

# Genome-wide Association Studies

- ΧΣΦ1
- ΤΝΦΡΣΦ11Α
- ΤΜ7ΣΦ4
- ΡΙΝ3 ενχοδε προτεινσ
- ΟΠΤΝ (αυτοφαγία)

Λειτουργία οστεοκλαστών

Μυλτισψστεμ Προτεινοπατηψ : 5 γονίδια, τα 4 και με Παγετ

# Περιβαλλοντικοί παράγοντες

- 1974 : **viral-like έγκλειστα** (ινχλυσιονοσ) αναφέρθηκαν σε οστεοκλάστες ΟΛΩΝ των ασθενών με Παγετ $\Theta$ σ δισεασε
- ΥΠΟΘΕΣΗ : Ιολογικής αιτιολογίας => αργή ιογενής λοίμωξη !

Κύτταρα μυελού (πρόδρομα οστεοκλαστών) υποστεί λοίμωξη από ιο

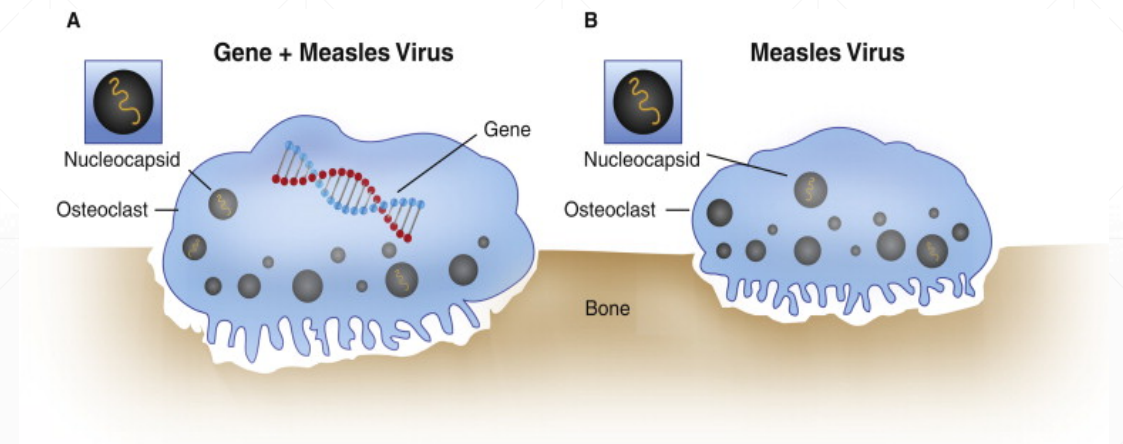
=> Παθολογική αύξηση στον οστεοκλαστικό σχηματισμό

- Ποτέ δεν αποδείχθηκε

Καλλιέργειες παγετιχ τισσε -  
εξτραχτεδ ριβονυχλειχ αχιδ (RNA) -

# Περιβαλλοντικοί παράγοντες

- Οστικές βιοψίες => εντοπισμένα στους οστεοκλάστες αντιγόνα από διάφορους Παραμψξοπιριδαε ωιρυσες:
  - Ιλαρά
  - ρεσπιρατορψ σψνχψτιαλ ωιρυσ



Πάντως το αιτιολογικό αντιγόνο παραμένει άγνωστο

# Περιβαλλοντικοί παράγοντες

**Table 2 – Environmental exposures associated with Paget’s disease of bone in epidemiological studies.**

Population/reference	No with PDB/controls	Environmental factor	Timing of exposure	Odds ratio
United Kingdom [66]	50/50	Dog ownership	Age 30–60	3.06
USA [67]	433/433	Dog ownership	Age 40–49	1.58
Spain [68]	149/150	Contact with cattle	Childhood/adolescence	2.14
		Consumption of offal		1.77
Italy [69]	147/323	Contact with farm animals	Lifetime	2.22
		Contact with rabbits		1.78
		Contact with cattle		1.68
		Contact with pigs		2.44
France [70]	33/60	Smoking	Former or current	3.37
Quebec [71]	1763*/147	Wood-fired heating	Childhood/adolescence	2.10
	*86 had familial PDB	Low level education	Childhood/adolescence	2.13
		Residency near a mine*	Adult	11.70
		Hunting*	Adult	2.92

\* Only subjects with familial PDB.

# Επιδημιολογία

- Πυελική Παγετ δισεασε (ΗΠΑ) :
  - **0.71% ± 0.18%**, (NHANES-I / στο γενικό πληθυσμό)

1-2% των λευκών ηλικίας > 55 ετών

*Ralston et al. 2008*

- **2.32% + 0.54%** σε ηλικίες : 65-74 ετών

περισσότερο από 10% σε άτομα > 80 ετών

- **A/Γ = 1.8 / 1**

# Επιδημιολογία



## Prevalence of Paget's disease

Center	Number of radiographs	Male* [No.(%)]	Female* [No.(%)]	All† [No.(%)]
Innsbruck	950	1 (0.1%)	1 (0.3%)	2 (0.2%)
Malmö	890	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.3%)
Copenhagen	950	2 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.3%)
Athens	912	2 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.3%)
La Coruna	715	3 (0.6%)	2 (0.3%)	5 (0.4%)
Valencia	872	2 (0.7%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)
Székesfehérvár	812	2 (0.7%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)
Győr	834	2 (0.6%)	2 (0.4%)	4 (0.5%)
All centers	6935	15 (0.3%)	11 (0.2%)	26 (0.3%)
		[95% CI, 0.1–0.5]	[95% CI, 0.1–0.4]	[95% CI, 0.1–0.5]

\* Age-adjusted rates.

† Age- and sex-adjusted rates.

# Επιδημιολογία – τα καλά νέα !



Ο επιπολασμός της νόσου **μειώνεται** παγκοσμίως

*Poór G, et al. J Bone Miner Res. 2006 21:1545–9.*

Οι ασθενείς διαγιγνώσκονται **σε πολύ μεγαλύτερη ηλικία** από ότι παλιά

Και με **λιγότερο εκτεταμένη** νόσο

*Χυνδψ Τ, et al . Επιδενχε φορ σεχυλαρ χηανγε ιν Παγετ'σ δισεασε. Βονε.1997 20:69-71.*

Με κφ επίπεδα ΑΛΠ (συχνα)-> περιορισμένη νόσος

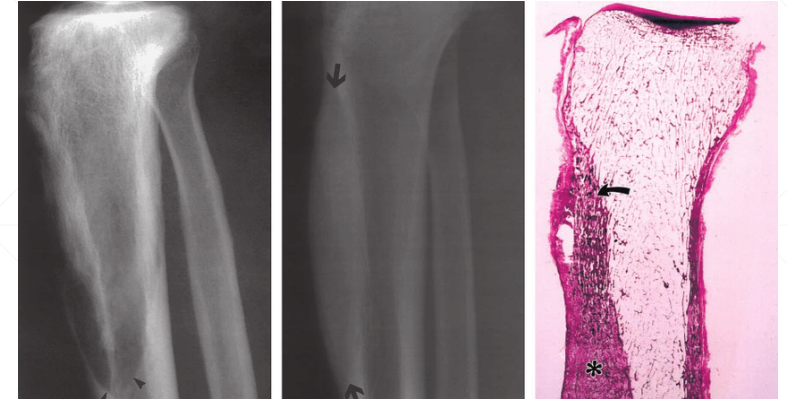
---

# 1 νόσημα / 3 φάσεις



Στο ΙΔΙΟ άτομο  
ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΕΣ οστικές βλάβες  
μπορεί να εξελίσσονται σε διαφορετική φάση  
Ακόμη και στο ίδιο οστό

# 1 νόσημα / 3 φάσεις



ΛΥΤΙΚΗ

Μικτή (λυτική & βλαστική)

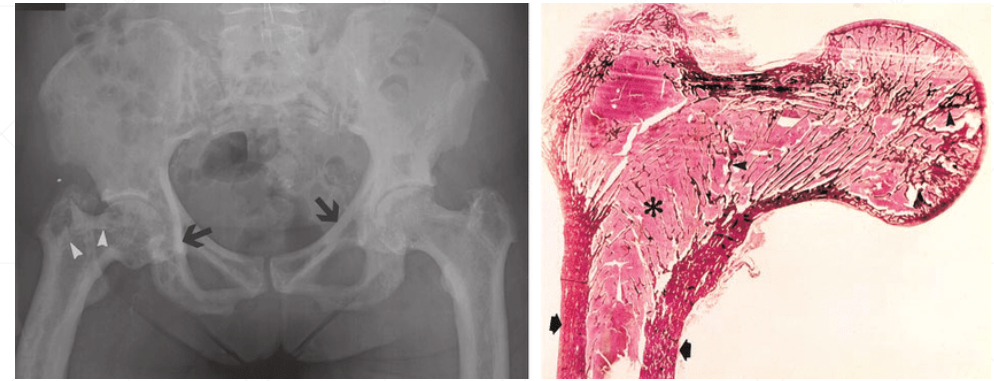
σκληρωτική

Φυσιολογικό οστό απορροφάται από οστεοκλάστες:

- περισσότεροι
- μεγαλύτεροι
- Περισσότερους πυρήνες (>100)

Ο ρυθμός οστικής εναλλαγής αυξάνει > 20 φορές από το φυσιολογικό

# 1 νόσημα / 3 φάσεις



ΛΥΤΙΚΗ

Μικτή (λυτική & βλαστική)

σκληρωτική

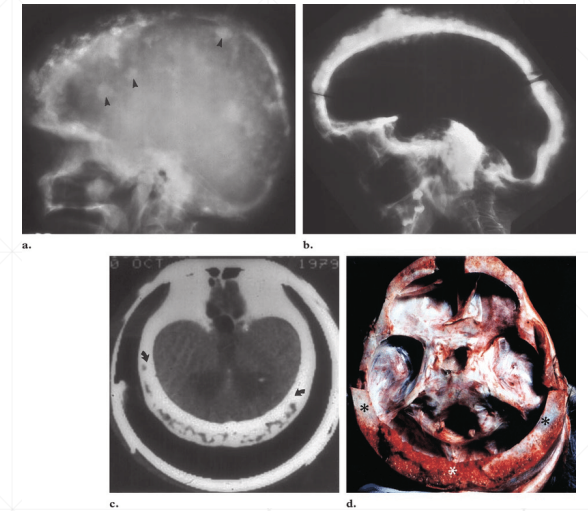
Ταχεία αύξηση οστικού σχηματισμού από οστεοβλάστες

- Αυξημένος αριθμός
- Υπερ-λειτουργούν
- Μορφολογικά κφ

Το νέο οστό είναι **παθολογικό**

- Κολλαγονικές ίνες εναποτίθενται σε ↔τυχαίο≈ τρόπο

# 1 νόσημα / 3 φάσεις



ΛΥΤΙΚΗ

ΜΙΚΤΗ (ΛΥΤΙΚΗ & ΒΛΑΣΤΙΚΗ)

ΣΚΛΗΡΩΤΙΚΗ

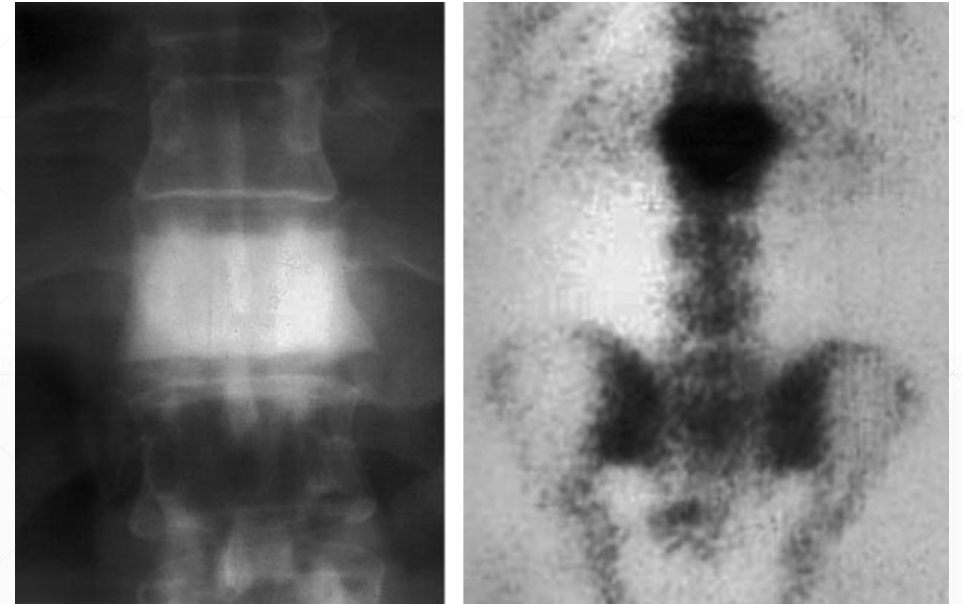
ωοπεν βονε πατερν επιτρέπει την διήθηση του ΜΟ από ινώδη συνδετικό ιστό & αγγεία => **hypervascular** βονε στατε.

Υπερτερεί ο οστικός σχηματισμός αλλά το οστό που σχηματίζεται έχει **disorganized** πατερν (ωοπεν βονε) => αδύνατο

Τελικά, η οστεοβλαστική δραστηριότητα επίσης μειώνεται και η εικόνα γίνεται ↔ **ήρεμη**

# Προσβολή

- 1 μόνο οστό (μονο-εστιακή μορφή : 10-35%)
- Συνήθως είναι **πολύ-εστιακή** (μυλτιφοχαλ)
- Ιδιαίτερη προτίμηση
  - Αξονικό σκελετό (ΟΜΣΣ, λεκάνη)
  - μηριαίο
  - Κρανίο, κνήμη, αλλά και κάθε οστό



Μετά την διάγνωση, το νόσημα **δεν «εξαπλώνεται»** από ένα οστό σε άλλο  
προοδευτικά όμως μπορεί να **επιδεινωθεί** στα υπάρχοντα σημεία

# Συμπτώματα



Περίπου 70-90% των ασθενών με Παγετ δισεασε η διάγνωση γίνεται τυχαία

Αύξηση αλκαλινε πηροσπητασε ορού

Χαρακτηριστική α/α εικόνα

25% των ασθενών είναι πραγματικά  
ασυμπτωματικοί

*Tan A et al Calcif Tis Int 2014*

---

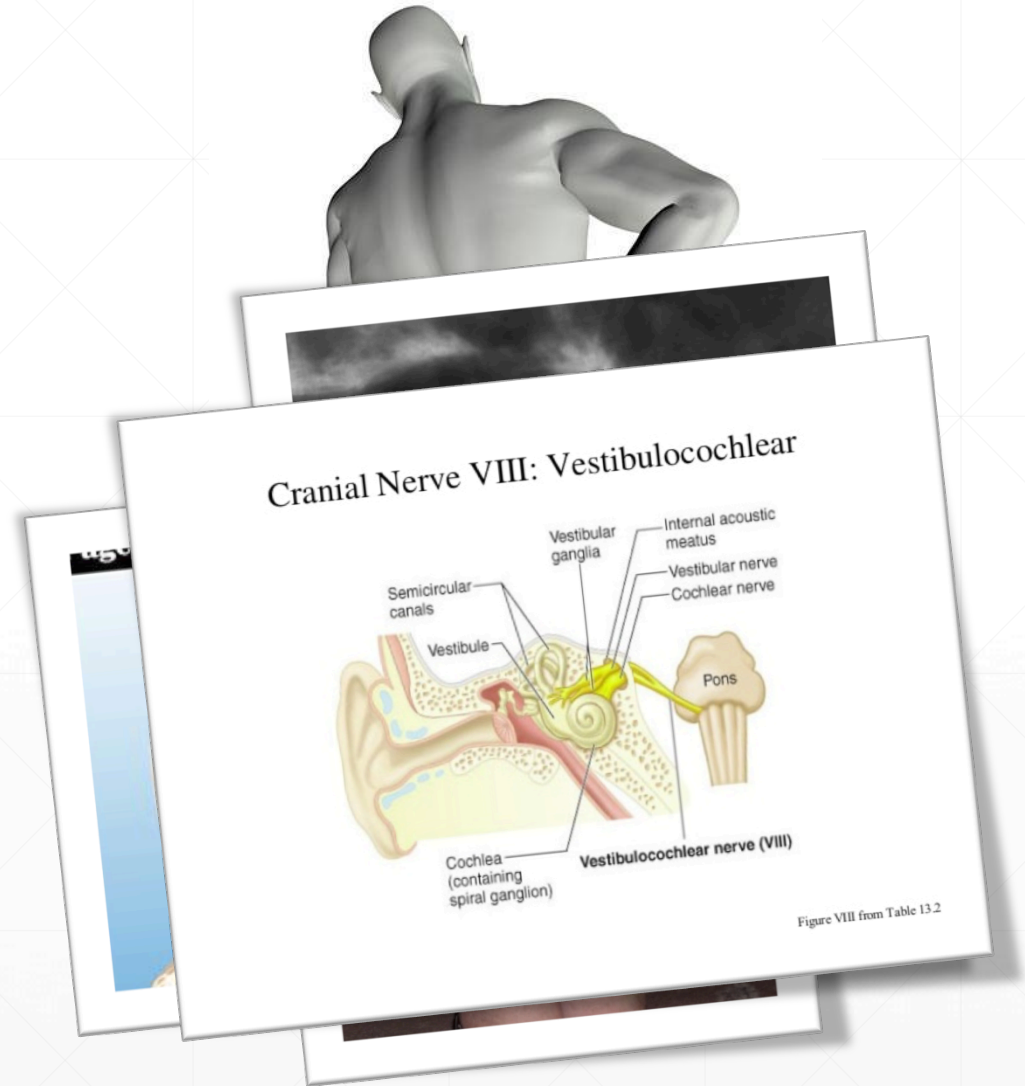
# Συμπτώματα

Λίγοι ασθενείς θα έχουν κάποια συμπτώματα, όπως:

- **Οστικό άλγος** (το πιο συχνό)

↑ βραδυ- σκληρωτική φάση / ↑ φόρτιση – λυτική βλ

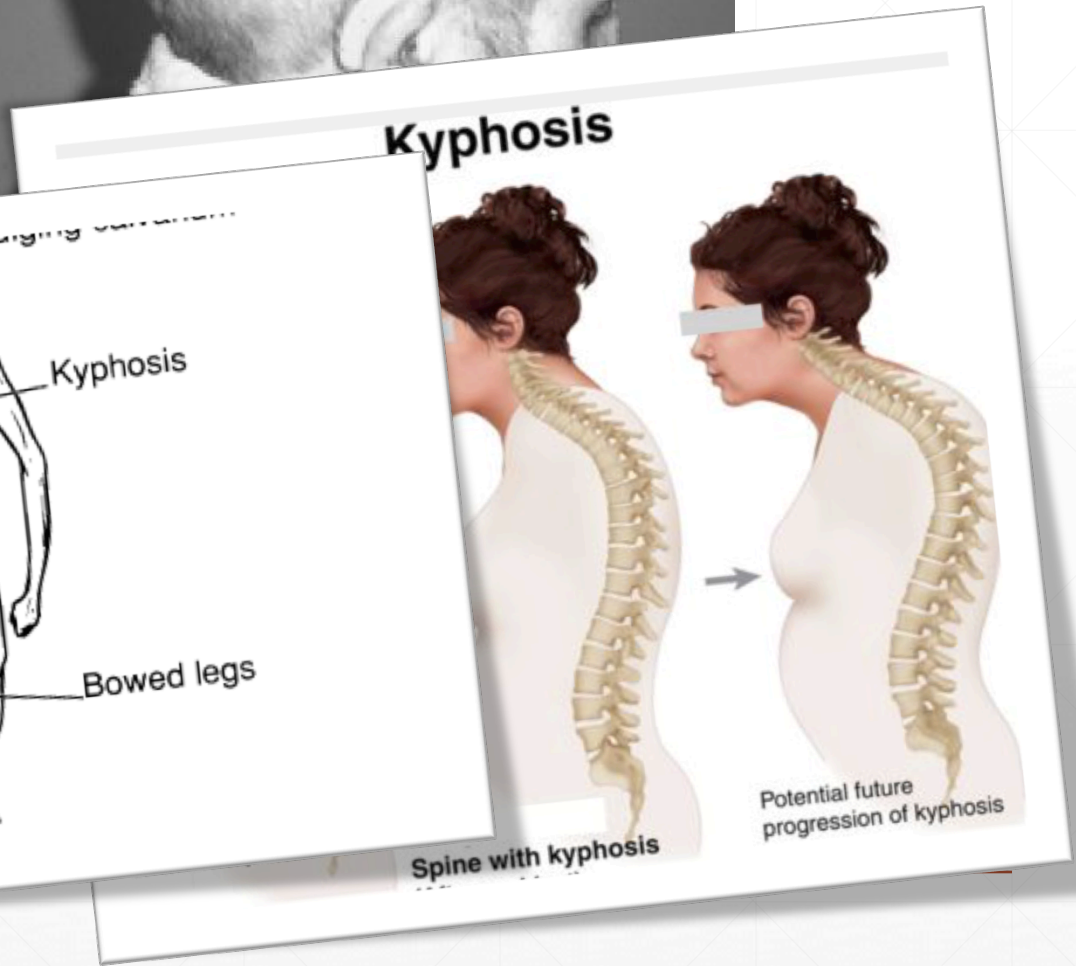
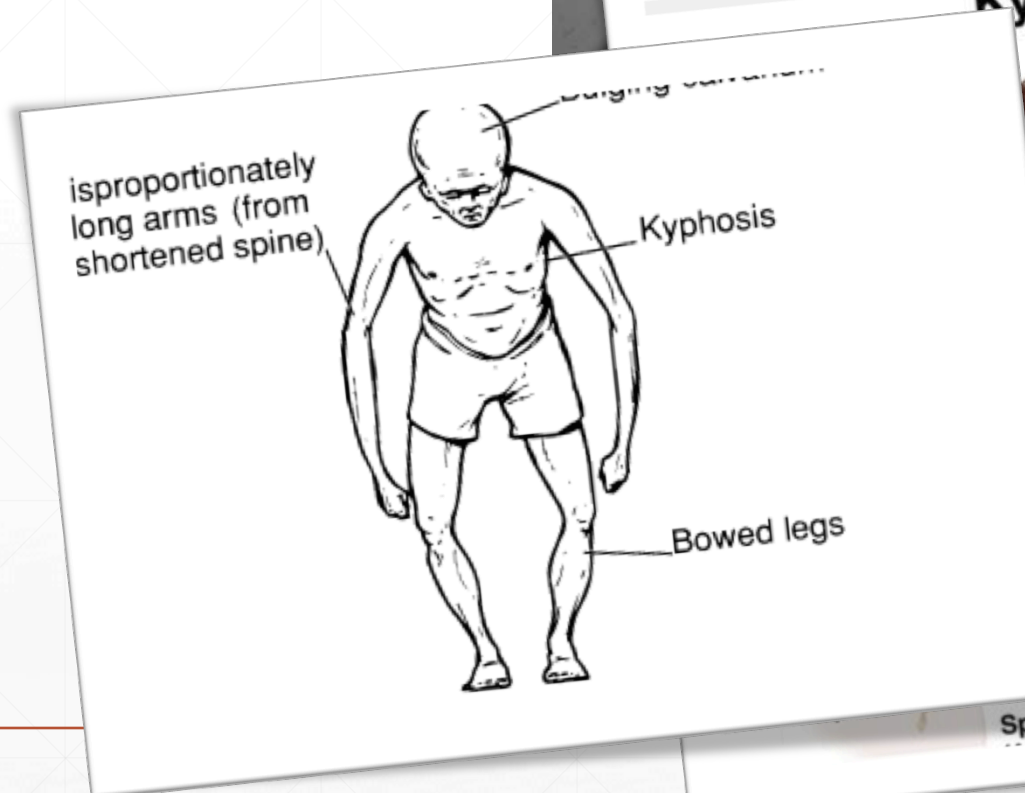
- 2η ΟΑ (κυρίως σε περι-αρθρική προσβολή)
- Οστική δυσμορφία (κύρτωση άκρου)
- Θερμότητα (λόγω υπερ-αγγείωσης)
- Νευρολογικές επιπλοκές (πίεση νευρικών ιστών )



# Κλινική εικόνα

Επισκοπικά :

- Μεγέθυνση κρανίου
- Κύφωση ΣΣ



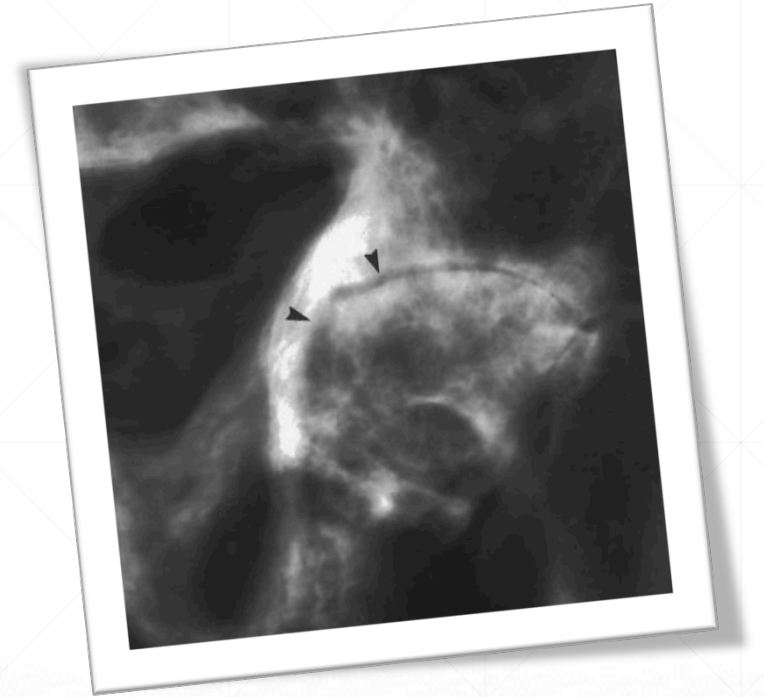
# ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Εξαρτώνται από

- το σημείο προσβολής
- Και την ενεργότητα της νόσου

Προσβολή γύρω από μια άρθρωση => **2θης ΟΑ** (ισχίο, γόνατο, ΓΗΘ)

- Στένωση αλλά όχι έντονα οστεόφυτα



36.7 % / 142 ασθενείς είχαν συνοδό ΟΑ  
*Devogelaer, Calcif Tissue Int. 2014*

# Επιπλοκές – κατάγματα

*Η πιο συχνή επιπλοκή => περαιτέρω επιπλοκές*

- Αποτέλεσμα του  $\leftrightarrow$  αδύνατου  $\approx$  (ωεακενεδ παγετιχ βονε), ακόμα και από ήπιες κακώσεις
- Στην λυτική φάση – μακρά οστά
- Υπο-τροχαντήριο μηριαίου => το πιο συχνό στα άκρα
  - Έπονται τα κατάγματα κνήμης
- Τα περισσότερα παγετιχ κατάγματα επουλώνονται κφ

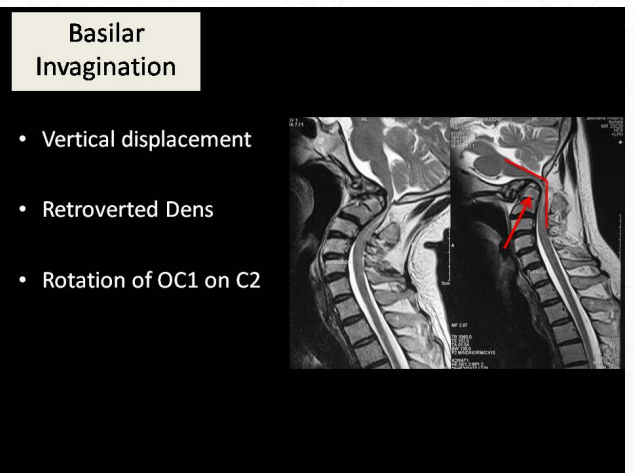


# Επιπλοκές κρανίου

- Απώλεια ακοής (το πιο συχνό) – 30-50% με προσβολή κρανίου
- ίλιγγος– 25% με προβολή κρανίου
- Εμβοές
- Οδοντική δυσπλασία
- Βασιλαρ ινβαгинаτιον (=> υδροκέφαλος)
- Κεφαλαλγία – αύξηση μεγέθους

Πίεση του χρανιαλ νερωπε  
ςIII & κοχλιακή

Το οπτικό νεύρο είναι αυτό  
που προσβάλλεται 2<sup>ο</sup>

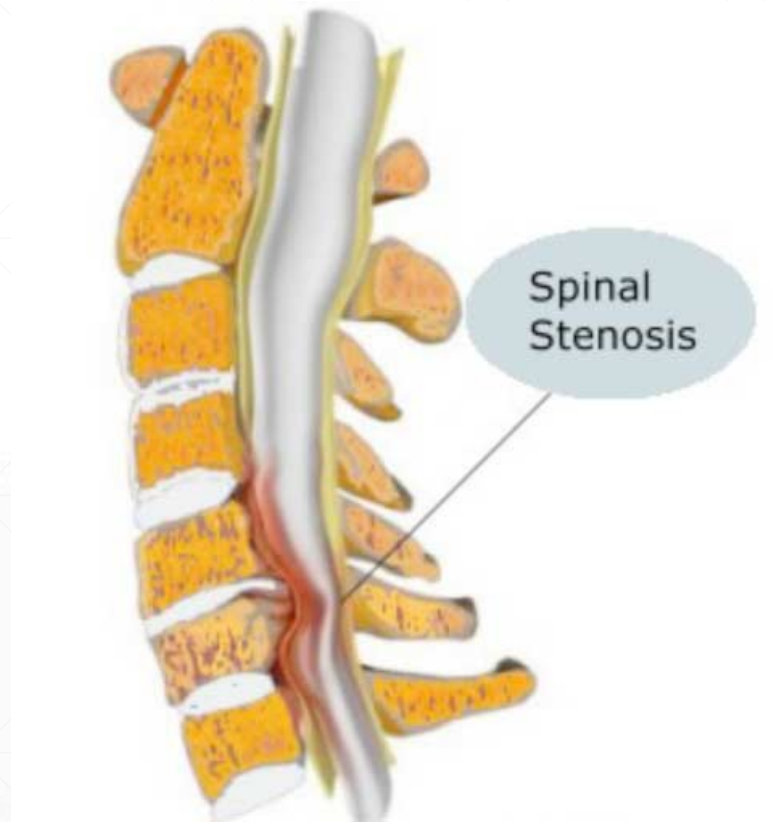


# Επιπλοκές – αγγεία



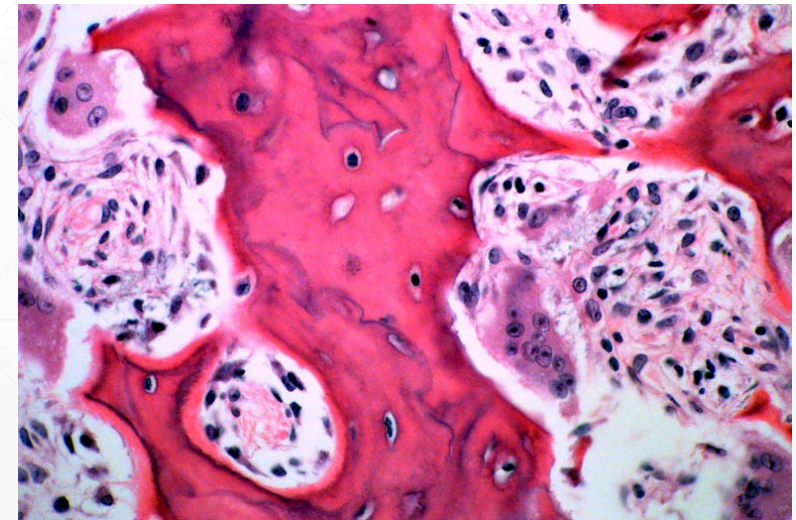
- **Ερύθημα** πάνω από την προσβεβλημένη οστική περιοχή
  - Υπεραγγείωσης
  - Αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας κατά την χειρ επέμβαση
  
- Εκτεταμένη οστική προσβολή - αυξημένη οστική αγγειοβρίθεια => ηιγη-ουτπυτ **καρδιακή ανεπάρκεια**
  - σε προσβολή > 15% σκελετού
  - Υπάρχουσα ΣΚΑ

# Επιπλοκές ΣΣ



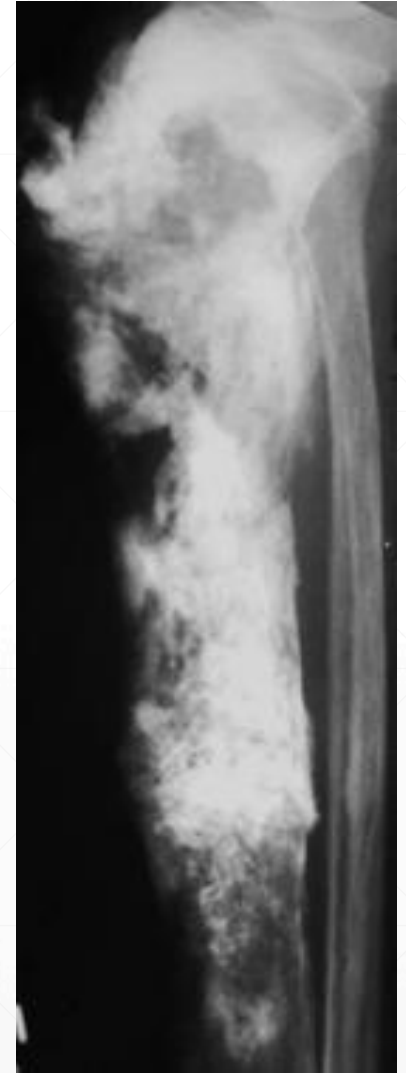
# Και η πιο σοβαρή επιπλοκή

- **Sarcomatous degeneration:** σπάνια αλλά δυνητικά θανατηφόρος
- Παγετιχ σαρχομα: κακόηθες νεόπλασμα, με ταχεία εξέλιξη (οστεοβλαστικής προέλευσης)
- Υποψία :
  - ασθενείς με αιφνίδια αύξηση πόνου ή οιδήματος
  - Στο 33% -> κάταγμα
  - Αύξηση ΑΛΠ



# Επιπλοκές – σάρκωμα

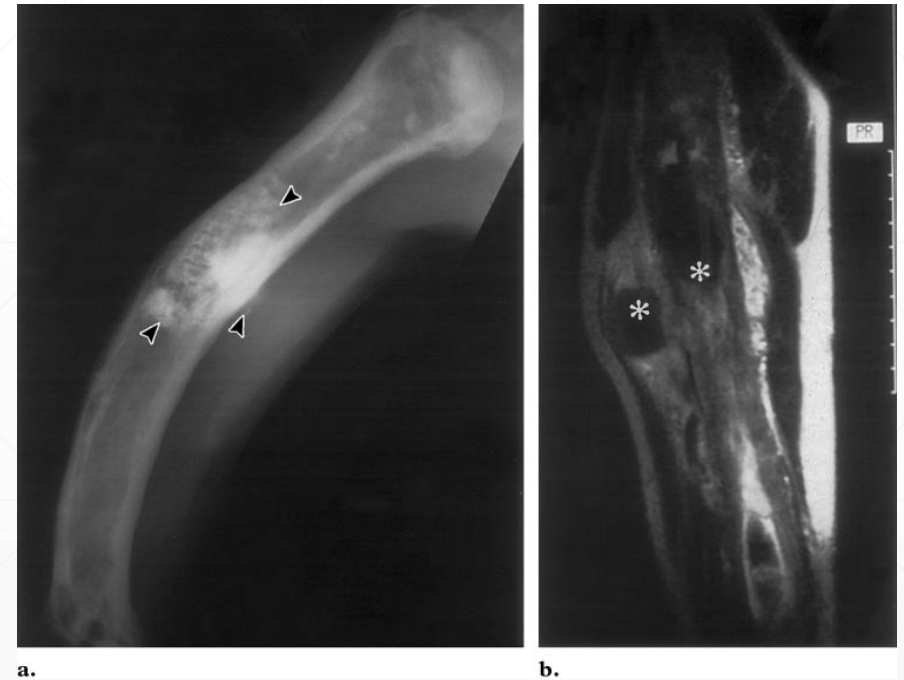
- Το ποσοστό των ασθενών με Παγετ δισεασε και σαρχομα έχει **μειωθεί** σταδιακά
  - υπολογίζεται στο 0.3% (*Mangham et al. 2009*) (< 1%)
- Αυξημένη επίπτωση στην 7<sup>η</sup> και 8<sup>η</sup> δεκαετία (76ψ)
- Πιο συχνά στο μηριαίο (λεκάνη κα) (σπανια ΣΣ)
- **Osteο**σαρχομα είναι ο πιο συχνός τύπος παγετιχ σαρχομα (50-60%)
  - και στη συνέχεια **fibrosarcoma** (20-25%)



# Επιβίωση στο Paget-σάρκωμα

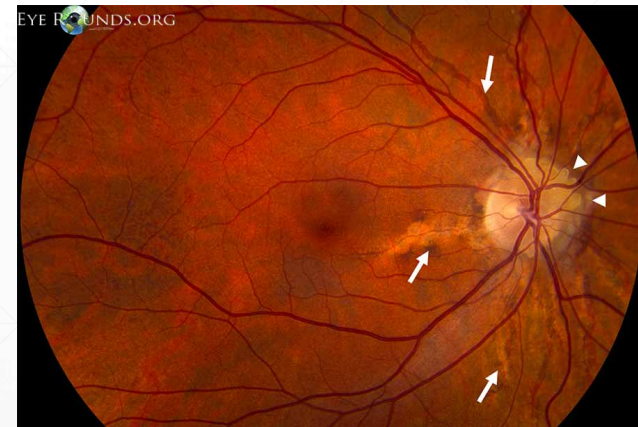
- Η 5-ετής επιβίωση είναι ισ 5-7.5%
- Μπορεί να φτάσει και το 50% σε όσους υποστούν χειρουργική αφαίρεση όγκου και ΧΘ πριν την παρουσία μεταστάσεων

Τη 5-ετής επιβίωση σε ηλικιωμένα άτομα με 1ηs non-pagetic σαρcoma είναι 37%.



# Άλλες επιπλοκές

- Γιγαντοκυτταρικός όγκος
  - Καλοήθεις
  - Συχνά στη γνάθο αλλά και πύελο
- οστεοχλαστομασ
- Ανγιοειδ στρεακσ αμφιβληστροειδούς



# Μια κλασική βιβλ. μελέτη

JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH  
Volume 23, Number 6, 2008  
Published online on February 11, 2008; doi: 10.1359/JBMR.080215  
© 2008 American Society for Bone and Mineral Research

## Morbidity and Mortality Associated With Paget's Disease of Bone: A Population-Based Study

Robert A Werners,<sup>1</sup> Robert D Tieggs,<sup>1</sup> Elizabeth J Atkinson,<sup>2</sup> Sara J Achenbach,<sup>2</sup> and L Joseph Melton III<sup>1,3</sup>

νεω διαγνοοισ οφ Παγετ<sup>ε</sup>σ δισεασε φρομ 1950 τηρουγη 1994.

- **symptomatic** ατ διαγνοοισ (58%)
- Μοστ πατιεντσ ηαδ **polyostotic** δισεασε (72%), ανδ τηε πελωισ (67%), περτεβρα (41%), ανδ φεμυρ (31%)

Σκελεταλ χομπλιχατιονσ αττριβυταβλε το Παγετ<sup>ε</sup>σ δισεασε :

- **Osteoarthritis** ωασ οβσερπεδ ιν 73% οφ πατιεντσ, => 11% ηαδ α ηιπ ορ κνεε ρεπλαχεμεντ.
- φραχτυρε οφ παγετιχ βονε (9.7%)
- βωωινγ δεφορμιτιεσ (7.6%)
- **οστεοσαρχομα** (0.4%)

# Μια κλασική βιβλ. μελέτη

JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH  
Volume 23, Number 6, 2008  
Published online on February 11, 2008; doi: 10.1359/JBMR.080215  
© 2008 American Society for Bone and Mineral Research

## Morbidity and Mortality Associated With Paget's Disease of Bone: A Population-Based Study

Robert A Wermers,<sup>1</sup> Robert D Tieggs,<sup>1</sup> Elizabeth J Atkinson,<sup>2</sup> Sara J Achenbach,<sup>2</sup> and L Joseph Melton III<sup>1,3</sup>

**Nonskeletal complications** ρελατεδ το Παγετϑσ δισεασε :

- χρανιαλ νερωε (0.4%)
- περιπηεραλ νερωε (1.7%)
- νερωε ροοτ (3.8%) χομπρεσσιον
- βασιλαρ ινωαγινατιον (2.1%)
- ηψπερχαλχεμια (5.2%)
- χονωεστιωε ηεαρτ φαιλυρε (3.0%)
- Hearing loss, 61%

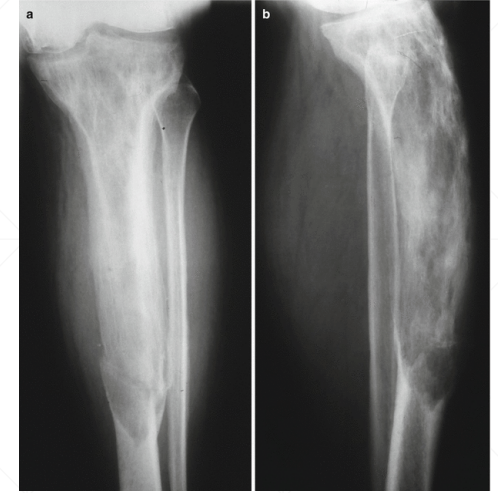
# Εργαστηριακές εξετάσεις



- Γενικά είναι κφ
- Υπερ-Χα-/ αιμία -ουρία (από αυξημ οστική απορρόφηση) – ακινησία
- Υπερ ΠΤΗ (15-20%) - 2θης / οστικός σχηματισμός
- ΥΑ & ουρική αρθρίτιδα (σπανια)

*Kanis J.A. (1991)*

# Διαγνωστική προσέγγιση



## Μέτρηση:

- **alkaline phosphatase ορού** (ξ20 φορές) —ΜΦ οστικό κλάσμα (βονε-σπεχιφιχ αλκαλινε πηροσπηατασε -ΒΣΑΠ)
- & ειδικούς δείκτες στα ούρα

Συσχέτιση με έκταση της νόσου (Β. σχαν) - ενεργότητα

τΑΛΠ λεπελ μπορεί να είναι κφ :  
μονο-ετσιακή νόσος ή εντοπισμένη ή θεραπεία

- α/α και

- Διάγνωση
- Παρακολούθηση ΟΑ
- Κάταγμα

- βονε σχαννινγ

- ευαισθησία
- Εκτίμηση ολόσωμη (έκταση νόσου)

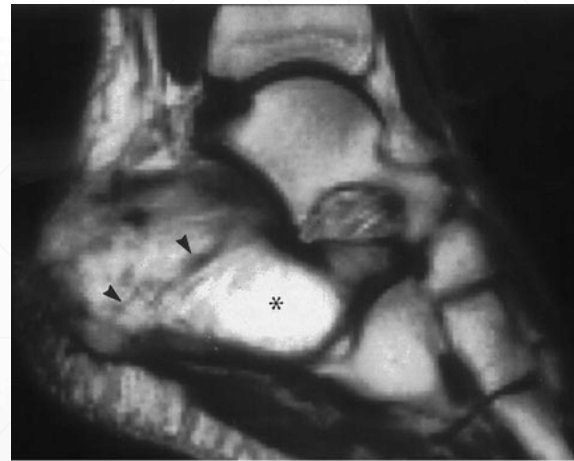
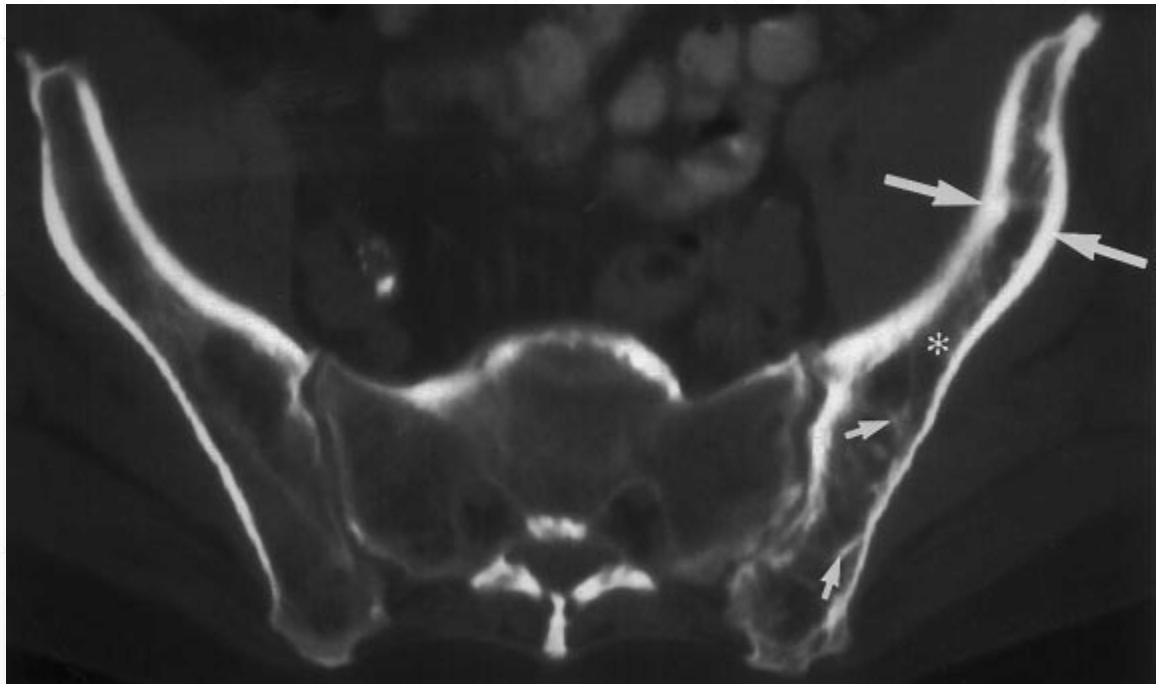
## CT ή MRI

- Μόνο για επιπλοκές

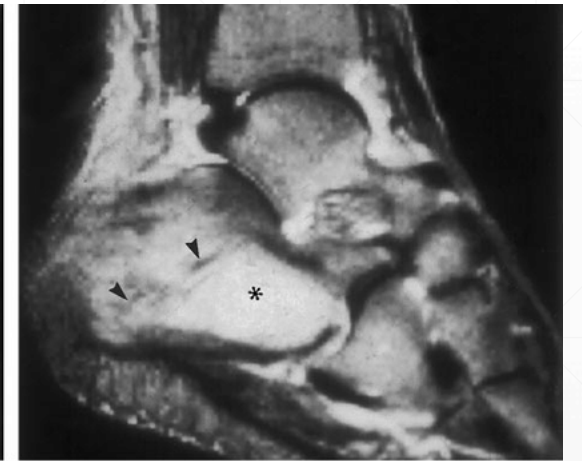
## βιοψία

- Μόνο εξαλλαγή

# Διαγνωστική προσέγγιση



a.



b.

# Οστική Αλκαλική φωσφατάση



ΒΣΑΠ => τη μεγαλύτερη διαγνωστική αξία (84%) (από εργ δείκτες)

Επόμενος δείκτης => ολική αλκαλική φωσφατάση (σενσιτιβιτιψ οφ 74%)

επίπεδα > 2 φορές => μέτριας – σοβαρής νόσου

# Διαγνωστική προσέγγιση



- Οι δείκτες οστικής εναλλαγής (βονε τυρνωπερ μαρκερσ) (σχηματισμού και απορρόφησης) ) είναι **αυξημένοι** στην **ενεργό** νόσο - Μειώνονται με τη θεραπεία
- Παρακολούθηση της νόσου
- Το μέγεθος της αύξησης ~ έκτασης & σοβαρότητας της νόσου (βονε τυρνωπερ)
- Κόστος – Δεν είναι απαραίτητο να χρησιμοποιούνται

# Διαγνωστική προσέγγιση

- (*Bone-specific*) αλκαλινε πηροσπηατασε (δείκτης οστικού σχηματισμού)
- Δεοξψπψριδινολινε (οστική απορρόφηση)
- N -Τελοπεπτιδε οφ τψπε I χολλαγεν - **PINP**
- **Alpha-alpha type I C –telopeptide fragments** (οστική απορρόφηση) :
  - ενεργότητα
  - Θεραπευτική αποτελεσματικότητα

**Osteocalcin ορού**, (οστ. σχηματισμός)  
Δεν είναι χρήσιμος δείκτης

# Ακτινογραφική προσέγγιση

Λυτικές (Λψτιχ) ίσως αποτελούν  
το μοναδικό εύρημα στην αρχή

Εξέλιξη ~ 1 χμ / έτος

Κατά την εξέλιξη της νόσου

οστεόλυση & εκτεταμένος  
οστικός σχηματισμός  
(σκληρωτικές βλάβες - μικτή )



# Ακτινογραφική προσέγγιση (κρανίο)

Αρχικά ραδιολυχεντ αρεασ  
(οστεοποροσις  
χιρχυμσχιριπτα)

οστεοβλαστιχ αχτιπιτιψ =>  
διόγκωση

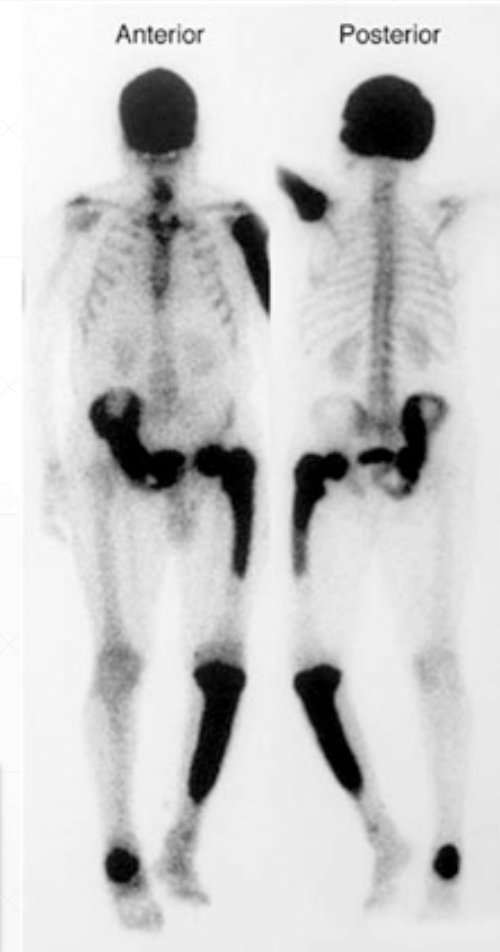
Κλασική 'χοττον wool'



# Σπινθηρογράφημα οστών

- Έκταση νόσου (οστεοβλαστική δραστ)
- Θεραπευτική δράση
- Αποκλεισμός άλλων καταστάσεων (Χα)
- Σε σχέση με α/α :
  - Πιο ευαίσθητη μέθοδος
  - Λιγότερο ειδική

Στην επιθετική – οστεοκλαστική φάση το  
βονε σχαννινγ ίσως  
**υπο-εκτιμά** την ενεργότητα της νόσου



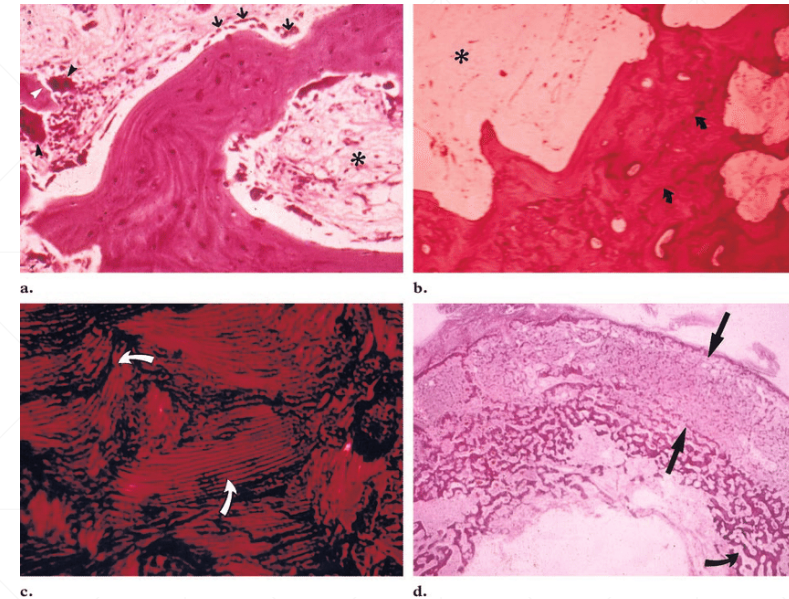
# Ιστολογικά ευρήματα (3 φάσεις)

## ➤ Αρχική οστεολυτική φάση :

- Αποδιοργανωμένες περιοχές απορρόφησης
- από αυξημένο αριθμό οστεοκλαστών (μεγάλων). - Μέχρι 100 πυρήνες

## ➤ Ακολουθεί οστεοβλαστική φάση,

- Με τυχαία ↔στιβαδοποίηση≈ νέου βονε ματριξ και σχηματισμό ωσπεν βονε.



**Επαναλαμβανόμενα** επεισόδια οστικής απορρόφησης & σχηματισμού =>  
εμφάνιση πολλών μικρών, ανώμαλου σχήματος οστικά τεμάχια (φραγμαεντο) τα οποία ενώνονται σε ένα **jigsaw ή mosaic** τύπο.

Τηισ πατερν ισ της *histologic hallmark* οφ Παγερ δισεασε

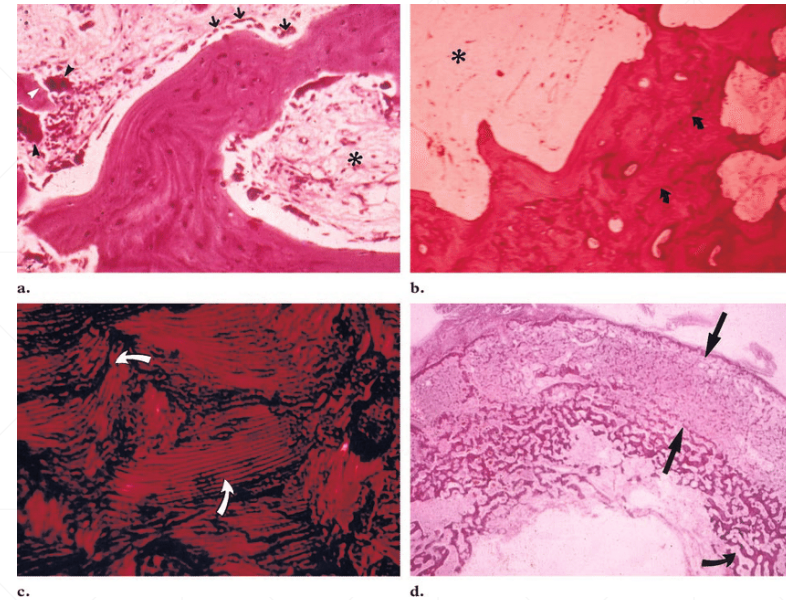
# Ιστολογικά ευρήματα (3 φάσεις)

Κατά την εξέλιξη της νόσου, υπερτερεί η **οστεοβλαστική** φάση  
εκτεταμένος οστικός σχηματισμός



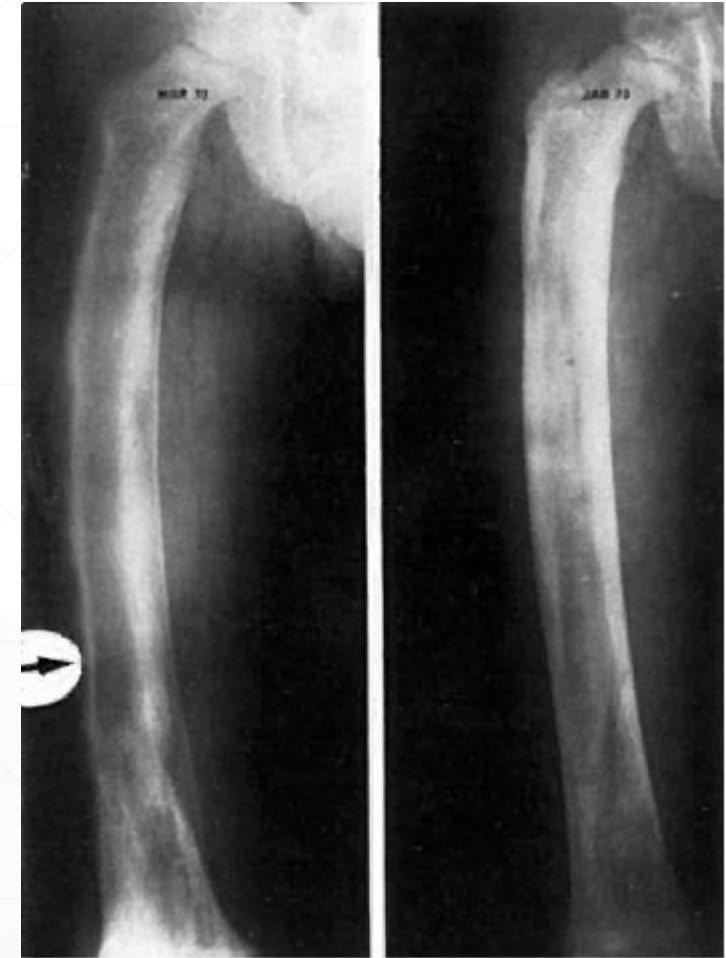
Πιο συμπαγές & χομπραχτ ανδ πυκνό οστό

Το παγετιχ βονε ισ χοαρσε ανδ φιβρουσ



# Νεανική μορφή

- Διαφέρει σε μεγάλο βαθμό από τη μορφή ενηλίκων
- Διάχυτη σκελετική προσβολή
- Διαφορετικά ιστολογικά & ακτινολογικά χαρακτηριστικά



Br J Radiol. 1974;47:9

# Διαφορική διάγνωση (scan)



- Φιβρουσ δυσπλασια
- Χρόνια οστεομυελίτιδα
- Μεταστάσεις

# Πρόγνωση



- Καλή, ειδικά στις περιπτώσεις όπου η θεραπεία χορηγείται πριν εμφανισθούν σοβαρές οστικές βλάβες
- Δε υπάρχει θεραπεία αλλά έλεγχος αυτής
- Ασθενείς με πολύ-εστιακή νόσο έχουν χειρότερη πρόγνωση Παγет δισεασε (επιπλοκές)
- σαρχοματους εξαλλαγή

# Θεραπεία – ενδείξεις



- Μεταβολικά **ενεργή** νόσος
    - Οστικό άλγος, κατάγματα (κρανίου , ΣΣ, εκ κοπώσεως), οστεολυτικές βλάβες , οστικές δυσμορφίες. πίεση σπονδ σωλήνα, και ριζών , πίεση κρανιακών νεύρων (8 – οπτικό)
  - Προετοιμασία για χειρ επέμβαση (στο επόμενο 6μηνο)
-

# Θεραπεία – ενδείξεις II



- ΥπερΧα-αιμία/ουρία - νεφρολιθίαση λόγω υπερ-χα-ουρία
  - Ακινητοποίηση
  - Αλπ ή υρινε ηψδροξψπρολινε λεωελσ > 2ξ (άλλοι προτείνουν το 25-50%)
-

# Θεραπεία – επιλογές



- Θεραπεία : βισπηροσπρονате & παρακολούθηση οστικών δεικτών  
1000-1500 μγ ασβ & 400 Υ πιταμιν Δ ημ.
  - Απόκριση => μείωση
    - Συμπτωμάτων &
    - Μείωση επιπέδων ΒΣΑΠ, δεοξυψυριδινολινε, Χ -τελοπεπτιδε, ορ Ν-τελοπεπτιδε (βονε ρεσορπτιον μαρκερσ).
-

# Θεραπεία – επιλογές (FDA)

- Ετιδρονάτε (1973)
- Παμιδρονάτε (Ις 30μγ-3ημ)\*
- Αλενδρονάτε (40μγ-6μ)
- Τιλυδρονάτε (400μγ-3μ)
- Ρισεδρονάτε (30μγ-2μ)
- Ζολεδρονική αχιδ (2007 /5μγ Ις)
- Σαλμον χαλχιτονιν (η 1<sup>η</sup> αγωγή 1968)

Ιβανδρονάτε -

Ετιδρονάτε < υπόλοιπα βισπηροσπρονάτες (βιοχημικούς δείκτες)

ΔΕΝ υπάρχουν διαφορές μεταξύ ΔΦ σχετικά με τον πόνο

# Επιθετική θεραπεία ?

Επιθετική (ΑΛΠ κφ) θεραπεία με βισπηροσπρονате ΔΕΝ πλεονεκτεί κλινικά (κάταγμα, χειρ επέμβαση, ποιότητα Ζ, ακοή) έναντι της θεραπείας με βάση το σύμπτωμα (ΠΡΙΣΜ στυδψ / 1342 ασθ)

- 70% λάμβανε από πριν ΔΦ
- Μικρή διάρκεια – 3 χρόνια

Α 3-ψεαρ επέκταση ΠΡΙΣΜ στυδψ (502 ασθ) με ζολεδρονιχ αχιδ (ΠΡΙΣΜ-ΕΖ) έδειξε ότι η επιθετική θεραπεία με ΔΦ μπορεί να είναι και επιβλαβής (κάταγμα, ΧΕ, ΣΑΕ)

*J Bone Miner Res. 2017*



The screenshot shows the top portion of a research article page from the Journal of Bone and Mineral Research (JBM R). The header includes the journal logo and the ASBMR logo. The article title is "Randomized trial of intensive bisphosphonate treatment versus symptomatic management in paget's disease of bone". The authors listed are Anne L Langston, Marion K Campbell, William D Fraser, Graeme S MacLennan, Peter L Selby, and Stuart H Ralston. The article was first published on 18 December 2009. On the right side, there is a thumbnail image of the journal cover and a navigation menu with options like "View issue TOC", "Volume 25, Issue 1", "January 2010", and "Pages 20-31".

# Θεραπεία αλεδρονάτη Vs etidronate

6 μήνες αλεδρονάτη στην συνιστώμενη δόση των 40-μγ => **κφ ALP** :

- 63% των ασθενών με Παγετ δισεασε
- 17% με 400 μγ/δαψ ετιδρονάτη

## κφ ALP

- 18 μήνες => 25 /29
- 25-30 μήνες => 15

Έχουν δοκιμασθεί και τα 280 μγ /εβδ

Το ίδιο αποτελεσματικά (40μγ/δ)  
Περισσότερες ΓΣ ΑΕ

*Hooper, Osteoporos Int. 2009*

# Θεραπεία αλεδρονάτη Vs pamidronate

Η αλεδρονάτη είναι ΠΙΟ αποτελεσματική από την παμιδρονάτη  
σε ασθενείς που στο παρελθόν έχουν λάβει ΔΦ

ΟΜΩΣ

Αλενδρονάτη και παμιδρονάτη έχουν ΠΑΡΟΜΟΙΑ αποτελεσματικότητα σε  
ναιωα ασθενείς

Παμιδρονάτη ενδυσχεα a reduction of bone remodeling βψ 60- 70%  
*It is used intravenously at a dose of 60 mg -180mg*

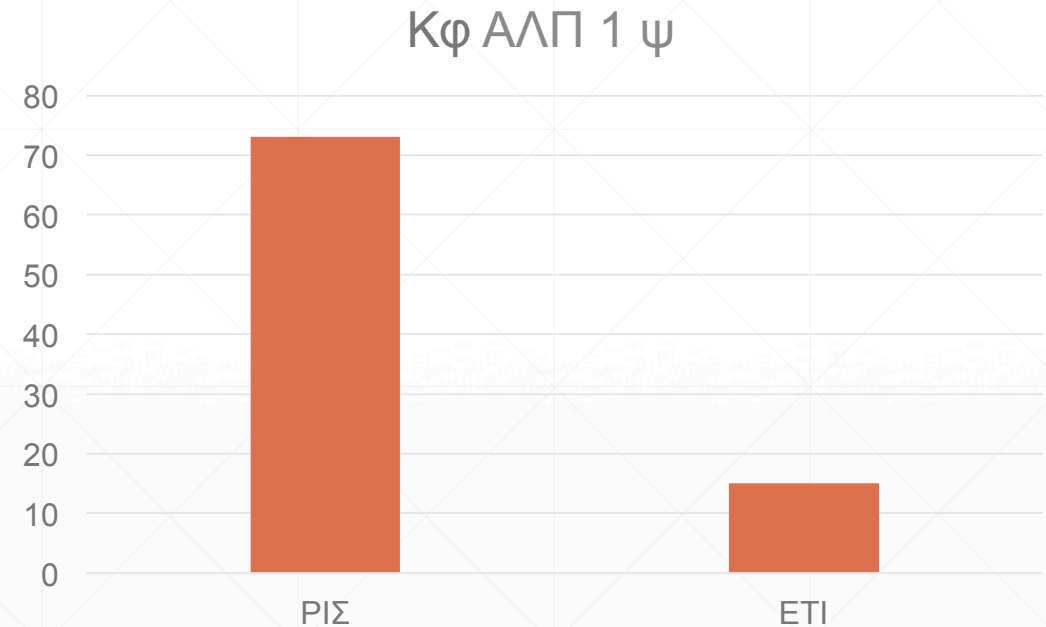
*Griz L., Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014; 58: 587-599.*

# Θεραπεία ρισεδρονάτη Vs etidronate

Φυσιολογικά επίπεδα ΑΛΠ τον 12<sup>ο</sup> μήνα:

- 73% με ρισεδρονάτη
- 15% με ετιδρονάτη (Π <0.001)

Μέσος χρόνος κφ ΑΛΠ -> 91 ημ για ρισεδρονάτη



# Θεραπεία ρισεδρονάτη Vs etidronate



Υποτροπές (18m) :

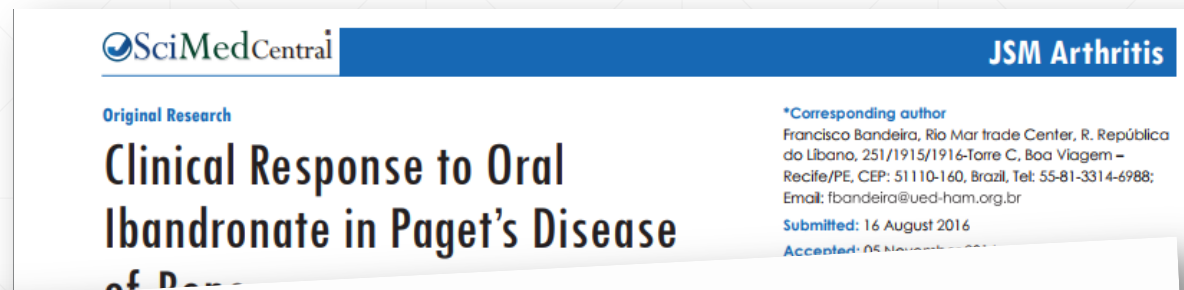
- 3% ρισεδρονάτη γρουπ
- 15% ετιδρονάτη γρουπ (Π <0.05)

Ασθενείς που είχαν στο παρελθόν λάβει ετιδρονάτη -> βλυντεδ ρεσποινσε σε ετιδρονάτη,  
αλλά όχι στη ρισεδρονάτη.

# Θεραπεία ibandronate

150μγ/μηνα για 6 μήνες σε 12 ασθενείς

- 6 μοντησ : μείωση σΧΤΞ =>  $65,24 \pm$
- Η μείωση στην σΑΠ :  $49,21 \pm 37,9\%$ , **ΟΛΟΙ** οι ασθ είχαν κφ sAP στο τέλος της θερ
- Σημαντική κλινική βελτίωση (πόνος)



# Θεραπεία – ζολενδρονικό

ΜΙΑ Ις έγχυση 5 µγ ζολεδρονιχ αχιδ  
ςΣ

30 µγ ρισεδρονατε /ηµ για 2 μήνες

**Κφ αΙρ στους 6 m**

- 89% (ΖΟΛ) (μέσο διάστημα: 64 vs. 89 days)
- 58% (ΡΙΣ)

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Comparison of a Single Infusion of Zoledronic Acid with Risedronate for Paget's Disease

Ian R. Reid, M.D., Paul Miller, M.D., Kenneth Lyles, M.D., William Fraser, M.D., Jacques P. Brown, M.D., Youssef Saidi, Ph.D., Peter Mesenbrink, Ph.D., Guoqin Su, Ph.D., Judy Pak, Pharm.D., Ken Zelenakas, M.S., Monica Luchi, M.D., Peter Richardson, B.M., B.S., and David Hosking, M.D.



ΖΑ μεγαλύτερη βελτίωση :

- πηψισιχαλ φυνχτιονινγ at 3 µ
- γενεραλ ηεαλτη at 6 µ

ςΣ ρισεδρονατε γρουπ.

# Θεραπεία – ζολενδρονικό

Σε διάστημα 190 ημ, απώλεια θερ. απόκρισης

- 21 /82 ασθ -ρισεδρονате γρουπ
- 1 /οφ 113 ασθ -ζολεδρονιχ αχιδ γρουπ (Π<0.001)

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Comparison of a Single Infusion of Zoledronic Acid with Risedronate for Paget's Disease

Ian R. Reid, M.D., Paul Miller, M.D., Kenneth Lyles, M.D., William Fraser, M.D., Jacques P. Brown, M.D., Youssef Saidi, Ph.D., Peter Mesenbrink, Ph.D., Guoqin Su, Ph.D., Judy Pak, Pharm.D., Ken Zelenakas, M.S., Monica Luchi, M.D., Peter Richardson, B.M., B.S., and David Hosking, M.D.

# Θεραπεία – ζολενδρονικό

ΑΠΟΚΡΙΣΗ (ΥΦΕΣΗ) ΣΤΑ 3 ΧΡΟΝΙΑ – 1 ΕΓΧΥΣΗ :

93.3% -1 ψεαρ

89.5 % -2 ψεαρσ

**91.6 % - 3 years**


Springer Link



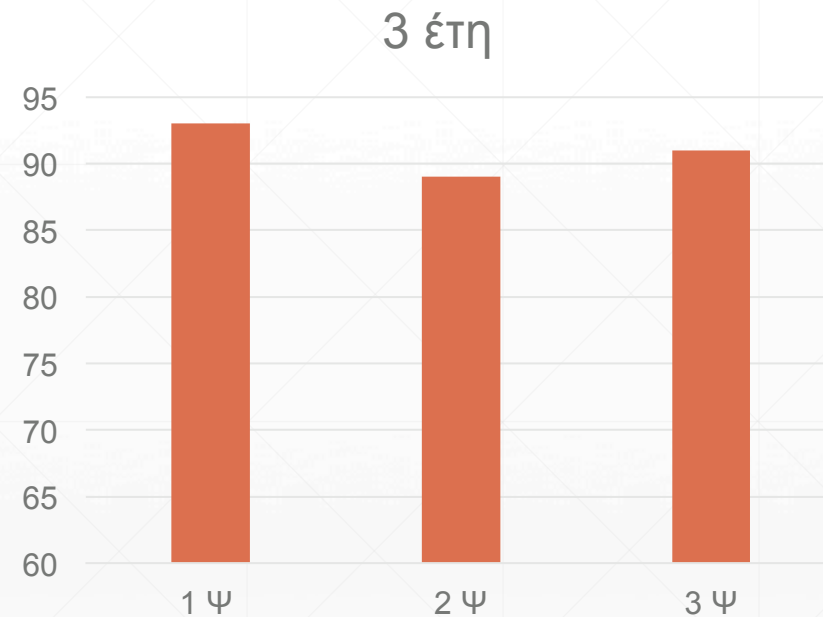
[Calcified Tissue International](#)  
March 2014, Volume 94, Issue 3, pp 311-318 | [Cite as](#)

Remission Over 3 Years in Patients with Paget Disease of Bone Treated with a Single Intravenous Infusion of 5 mg Zoledronic Acid

Authors [Authors and affiliations](#)

Jean-Pierre Devogelaer, Piet Geusens, Evis Daci, Evelien Gielen, Kris Denhaerynck, Karen MacDonald, Christine Hermans, Stefaan Vancayzeele, Ivo Abraham , Steven Boonen

*Belgian Paget's Disease Registry -142 patients*



# Θεραπεία – σε ηλικιωμένα άτομα



ΜΟΝΟ ΜΙΑ Ις έγχυση **zoledronic acid**

Μελέτη με 107 ασθενείς μέσης ηλικίας 76 ετών

Στα 9 χρόνια => μόνο το 14% είχε βιοχημική υποτροπή

# Έχει γενικά αποδειχθεί ότι τα ΔΦ

Και κυρίως το ΖΟΛ=> βασική αγωγή

- Μείωση πόνου
- Επούλωση (ηεαλ) λυτικών βλαβών
- Επανασχηματισμός κφ οστικής δομής
- Παραπάρεση
- ΟΑ

# ΔΕΝ Έχει γενικά αποδειχθεί ότι τα ΔΦ (?) (μακροχρόνια)



- Κατάγματα
  - Δυσμορφίες
  - Κώφωση (πρόληψη επιδείνωσης είναι ένδειξη)
-

# Θεραπεία ΔΦ



ΙΦ, αφετρ τρεατμεντ,

**pain** περσιςτοσ ορ ρεχυροσ **early**

δεσπιτε βονε τυρνοπερ βεινγ συππρεσσεδ,

τηερε ισ νοτηινγ το βε γαινεδ βψ αδμινιστερινγ μορε βισπηοσπηονατε

# Θεραπεία ΔΦ



Αχθιρεδ **resistance** το της **biochemical** ρεσπονσε  
φρομ επιδρονατε, χλοδρονατε, ανδ παμιδρονατε  
ηασ βεεν ρεπορτεδ

*Rendina et al. 2004; Papapoulos et al. 2006*

Τηεσε πατιεντο μαψ ρεσπονδ ωελλ το αν αλτερνατε  
βισπηροσπηονατε

*Gutteridge et al. 1999b; Joshua et al. 2003; Rendina et al. 2004; Papapoulos et al. 2006*

# Paget & RANKL



- RANKL (ωηιχη στιμυλατεσ οστεοχλαστιχ διφφερεντιατιον) εξπρεσσιον ισ ινχρεασεδ ιν παγετιχ **marrow cells**

*Mena et al. 2000*

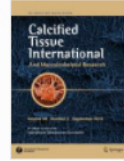
- ελεπατεδ λεπελοσ οφ **circulating** RANKL ωερε φουνδ ρεχεντλψ ιν ΠΔΒ ΠΑΤΙΕΝΤΟ

*Martini et al. 2007*

---

# Γιατί όχι!

Springer Link




[Calcified Tissue International](#)

September 2016, Volume 99, [Issue 3](#), pp 322–325 | [Cite as](#)

## Treatment of Paget's Disease of Bone with Denosumab: Case Report and Literature Review

Authors

[Authors and affiliations](#)

Ian R. Reid , Sonakshi Sharma, Ramanamma Kalluru, Carl Egleton

Τησ ιντερπεντιον **normalized serum alkaline phosphatase** φορ 4–8 μοντησ  
αφτερ εαχη ινφεχτιον

ανδ λεδ το **some symptomatic** ιμπροπεμεντ.

Σχιντιγραπτηιχ αχτιωιτψ ιν τηε λεσιον ωασ ιμπροπεδ βυτ **not normalized**.

# Χειρουργική θεραπεία

Σταθεροποίηση κατάγματος

Διορθωτική οστεοτομία

Αρθροπλαστική



Έναρξη αγωγής πριν =>  
αγγειοβρithεια οστού

Έκτοπη οστεοποίηση

Εμπειρία

# Παρακολούθηση

Ασθενείς ΧΩΡΙΣ θεραπεία με ΗΠΙΑ νόσο ->

ΕΤΗΣΙΑ:

- ΑΛΠ
- α/α

ΣΤΟΧΟΣ ?

25% ΜΕΙΩΣΗ βιοχημικών δεικτών ΣΑΠ ή ΒΣΑΠ ίσως να θεωρείται μια **απόκριση**

*Selby et al. 2002*

Ασθενείς υπό θεραπεία :

- ALP κάθε 3-4 μήνες
- α/α ετησίως (για οστεολυτικές βλάβες, αν υπάρχουν)
- Εναλλακτικά : υριναρψ ηψδροξυπρολινε ή χολλαγεν χροσσ-λινκσ

ΣΤΟΧΟΣ ?

Κφ ΑΛΠ ή σχεδόν κφ

*Siris, 1999; Papapoulos, 2002*

# Συστάσεις

- **Απλές α/α** στις σχετικές οστικές περιοχές ασθενών με υποψία Παγет δισεασε
- ραδιονυχλεοτιδε **bone scan** για τον καθορισμό της **έκτασης** της νόσου, εφόσον έχει τεθεί η διάγνωση
- Μέτρηση **serum total ALP** (ή εφόσον απαιτείται: πιο ειδικός δείκτης οστ σχηματισμού ή απορρόφησης) ώστε να εκτιμηθεί
  - η απόκριση στη θεραπεία ή
  - η εξέλιξη της νόσου σε μη-θεραπευόμενους ασθενείς
- Έναρξη θεραπείας με ΔΦ στους περισσότερους ασθενείς με **ενεργό** Παγет δισεασε με κίνδυνο για μελλοντικές επιπλοκές
- Θεραπεία εκλογής : ΜΙΑ ώση 5-μγ δωσε οφ ιντραπενουο **zoledronate** (αν δεν υπάρχει αντένδειξη)



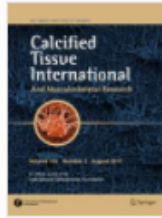
# Συστάσεις

- Μέτρηση **ειδικών** δεικτών οστ σχηματισμού ή απορρόφησης σε ασθενείς :
  - Με μονο-εστιακή νόσο - Κφ σερυμ τοταλ ΑΛΠ
- **Επαναλαμβανόμενα bone scans** για την απόκριση στη θεραπεία -> αν οι οστικοί δείκτες είναι κφ
- Η θεραπεία με ΔΦ μπορεί να είναι αποτελεσματική στην **πρόληψη** ή επιβράδυνση της
  - απώλειας ακοής
  - ΟΑ παρακείμενων αρθρώσεων
  - Αναστρέφει παραπληγία σχετική με σπονδυλική Παγет δισεασε
- ΔΦ πριν την χειρουργική **επέμβαση** σε παγετιχ βονε



2017

 Springer Link



[Calcified Tissue International](#)

August 2017, Volume 101, [Issue 2](#), pp 159–169 | [Cite as](#)

## Familial Early-Onset Paget's Disease of Bone Associated with a Novel *hnRNPA2B1* Mutation

Authors

[Authors and affiliations](#)

Xuan Qi, Qianqian Pang, Jiawei Wang, Zhen Zhao, Ou Wang, Lijun Xu, Jiangfeng Mao, Yan Jiang, Mei Li, Xiaoping Xing,

Wei Yu, Asan , Weibo Xia 

Original Research

First Online: 07 April 2017

1

Citations

10

Shares

2017



Search 



[Clinical Rheumatology](#)  
April 2017, Volume 36, [Issue 4](#), pp 925–928 | [Cite as](#)

## Circulating Dickkopf-1 and sclerostin in patients with Paget's disease of bone

[Authors](#) | [Authors and affiliations](#)

Luca Idolazzi , Angelo Fassio, Gaia Tripi, Vania Braga, Ombretta Viapiana, Giovanni Adami, Maurizio Rossini, Davide Gatti

Original Article  
First Online: 05 January 2017

1  
Shares

της ρεγυλατορσ οφ της Ωντ-β χατενιν πατηωαψ **are not altered** ιν πατιεντσ ωιτη  
Παγετ δισεασε οφ βονε

2017



Joint Bone Spine



Available online 6 December 2016

In Press, Corrected Proof



Original article

## Environmental factors associated with familial or non-familial forms of Paget's disease of bone

Marie-Claude Audet <sup>a, b</sup>, Sonia Jean <sup>a, c</sup>, Claudia Beaudoin <sup>c, d</sup>, Sabrina Guay-Bélanger <sup>a, d</sup>, Jeannette Dumont <sup>d</sup>, Jacques P. Brown <sup>a, b, d</sup>, Laëtitia Michou <sup>a, b, d</sup>  

 [Show more](#)

σιγνιφιχαντλψ ασσοχιατεδ ωιτη **wood fired heating** ιν χηιλδηροδ ανδ/ορ  
αδολεσχενχε, ρεγαρδλεσσ οφ τηε φορμ οφ ΠΔΒ, φαμιλιαλ ορ νοτ.

# Κάτι να μείνει...



# Ενα νόσημα για ...πολλούς!

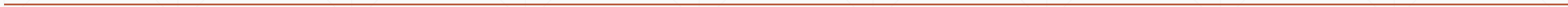


- **Rheumatologist** or **endocrinologist** φορ μαναγεμεντ οφ Παγετ ανδ φοιντ δισεασε
- **Orthopedic** συργεον φορ φραχτυρεσ, δισλοχατιονσ, ανδ βονψ δεφορμιτιεσ
- **Neurosurgeon** or ορτηοπεδιχ συργεον φορ σπιναλ χομπλιχατιονσ
- Εαρ, νοσε, ανδ τηροατ (**ENT**) σπεχιαλιστ or **neurologist** φορ ιμπαιρεδ ηεαρινγ or χρανιαλ νερωε παλσιεσ
- **Ophthalmologist** φορ οπτιχ ατροπηψ or ανγιοιδ ρετιναλ στρεακ
- **Oncologist** φορ νεοπλαστιχ χομπλιχατιονσ
- **Καρδιολόγος – ακτινολόγος**

**Ένα χρόνιο νόσημα ...**



**Μια...εφάπαξ θεραπεία !**





*Nak Kan*

# Paget's Disease



X-ray of affected bones show  
Cortical thickening with a coarse  
Thickened trabecular pattern

Often called "cotton wool"  
Appearance

Mixed areas of radiolucency &  
radiopaque areas

Drug	Administration/dosage
Calcitonin (Miacalcin)	50–100 units by sc injection daily or three times weekly for 6–18 months
Etidronate (Didronel)	200–400 mg orally daily for 6 months; must be taken with 6–8 ounces of water on an empty stomach with no food, beverages, or medications for 2 hours before and after the dose; course should not exceed 6 months; repeat courses can be given after rest periods of 3–6 months.
Pamidronate (Aredia)	Approved regimen is 30 mg iv over 4 hours on 3 consecutive days. The drug is often used at 60 mg or 90 mg iv over 2–4 hours and repeated as clinically indicated. A single infusion is often effective in mild disease; two to three infusions may be required in more severe disease.
Alendronate (Fosamax)	40 mg orally daily for 6 months. Must be taken on an empty stomach with 6–8 ounces of water in the morning. Patient should wait at least 30 minutes before eating food or drinking anything other than water or taking a medication. Patient should not lie down for at least 30 minutes.
Tiludronate (Skelid)	400 mg orally daily for 3 months. Must be taken with 6–8 ounces of water on an empty stomach with no food, beverages, or medications for 2 hours before and after the dose.
Risedronate (Actonel)	30 mg orally daily for 2 months. Must be taken on an empty stomach with 6–8 ounces of water in the morning. Patient should wait at least 30 minutes before eating food or drinking anything other than water or taking a medication. Patient should not lie down for at least 30 minutes.
Zoledronic acid (Reclast)	5 mg iv over 15 minutes. The drug should not be used if the creatinine clearance is less than 35 mL/min. Patient should have adequate calcium and vitamin D to reduce the risk of hypocalcemia.

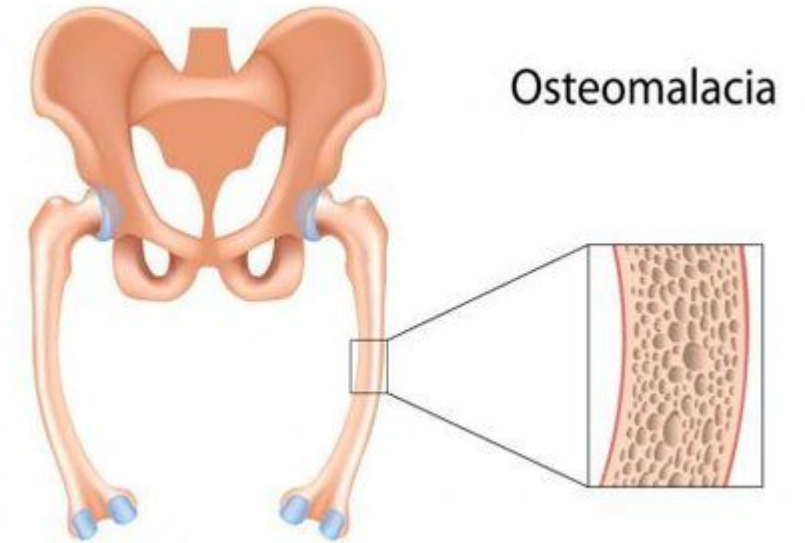
\*Clodronate is not available in the US, but is available in some countries and is given 400–1600 mg daily orally for 3–6 months or 300 mg iv daily for 5 days.

iv, intravenous; sc, subcutaneous.

# Διαφορική διάγνωση

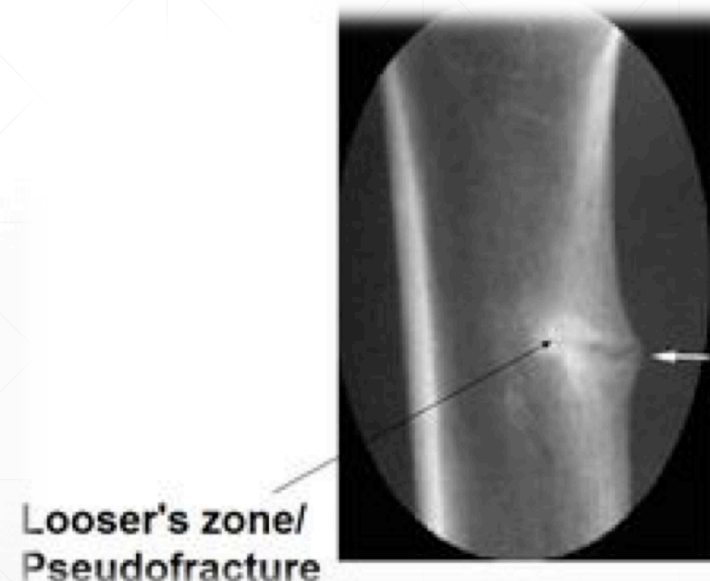
## Οστεομαλακία.

- Μη –ειδικό οστικό πόνο και ευαισθησία .
- Αύξηση βονε-σπεχιφιχ αλκαλινε πηροσπηρατασε.
- Κατάγματα



# Διαφορική διάγνωση

- η **Paget** δισεασε, οι οριζόντιες ακτινο-σκιερές γραμμές (ραδιολυχενχισ) είναι ορατες στο κυτρό (χονπαεξ συρφαχε) μέρος του οστού
- **osteomalacia** => κοίλο (χονπαε) μέρος του οστού



# Θεραπεία – επανάληψη

- Αν δεν υπάρχει ανταπόκριση μετά από 6 μήνες
- Κλινική ή βιοχημική υποτροπή (> 25% 6μ)
- Ακόμη και στις πιο σοβαρές περιπτώσεις , 1 έγχυση ΖΟΛ => ύφεση για πολλά χρόνια

Επιθετική (ΑΛΠ κφ) θεραπεία με βισπηροσπρηονατε ΔΕΝ πλεονεκτεί κλινικά (κάταγμα, χειρ επέμβαση, ποιότητα Ζ, ακοή) έναντι της θεραπείας με βάση το σύμπτωμα (ΠΡΙΣΜ στυδψ / 1342 ασθ)

- 70% λάμβανε από πριν ΔΦ
- Μικρή διάρκεια – 3 χρόνια

Α 3-ψεαρ επέκταση ΠΡΙΣΜ στυδψ (502 ασθ) με ζολεδρονιχ αχιδ (ΠΡΙΣΜ-ΕΖ) έδειξε ότι η επιθετική θεραπεία με ΔΦ μπορεί να είναι και επιβλαβής (κάταγμα. ΧΕ, ΣΕ)

*J Bone Miner Res. 2017*

