

Pismo uredništvu/Letter to the editor

PAGETOVA BOLEZEN – NENAVADNA POGOSTNOST V KOROŠKI REGIJI

PAGET'S DISEASE – UNUSUALLY HIGH PREVALENCE IN THE REGION OF
KOROŠKA

Marjana Predikaka

Oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska 1, 2380 Slovenj
Gradec

Ključne besede *Pagetova bolezen; osteitis deformans; poliohistična oblika; serumska alkalna fosfataza*

Izvleček *Pagetova bolezen (PB) kosti je ponekod po svetu pogosta, v Sloveniji pa je redka. Njena etiologija ni znana, čeprav je bila klinična slika prvič opisana že pred 130 leti. Kot možne vzroke navajajo genetske spremembe, viruse in škodljive snovi v okolju, med njimi tudi svinec. V Koroški regiji smo ugotovili veliko število bolnikov s PB. Bolniki večinoma živijo v Zgornji Mežiški dolini, kjer je okolje močno onesnaženo s svincom. Prevladujejo moški, vsi imajo poliohistično obliko te bolezni s povišano serumsko alkalno fosfatazo, edini simptom so bolečine v kosteh. Razlog za pogostejše pojavljanje PB v tej regiji je lahko večja prisotnost svinca v okolju.*

Key words *Paget's disease; osteitis deformans; bone turnover; polyostotic form; serum alkaline phosphatase*

Abstract *Paget's disease (PD) of bones is very common in the world, but uncommon in Slovenia. The cause of PD is still unknown, though 130 years ago the first description of the disease was published. Some genetic changes, viruses or toxic environmental influences, such as lead may play the role. In the region of Koroska (Carinthia) an unusually high prevalence of PD has been found. All patients live in the Upper Meziska Valley, which is known for its pollution with lead. Males are more affected, all patients have polyostotic form of PD with elevation of serum alkaline phosphatase, with a bone pain as their only complaint. Maybe lead from environment could be the reason for the high prevalence of PD in this region.*

Uvod

Pagetova bolezen (PB) ali osteitis deformans (M 88,9 po 10. reviziji Mednarodne klasifikacije bolezni) je bolezen starejših ljudi. Zanj je značilna lokalizirana motnja v remodelaciji kosti. Na obolelem mestu se najprej pojavi pospešena osteoklastična resorpcija kosti, sledi ji sekundarna osteoblastična tvorba nove kosti. Ta kost je deformirana, manj trdna, bolj vaskularizirana in bolj lomljiva (1-3). Vzroki PB še vedno niso jasni, čeprav jo je že leta 1877 v Angliji prvi opisal Sir James Paget (4). Mnogi avtorji navajajo kot možne vzroke različne viruse, vendar specifičen virus ni bil najden (5-7). Kot možne vzroke navajajo še zunanje dejavnike (8, 9), težke kovine, med njimi tudi svinec in druge toksične snovi (10-14). V zadnjem desetletju omenjajo kot možne vzroke genske spremembe, povezane s kromosomom 18q in genom SQSTM1, ki kodira protein p62 (15). Možno je, da čisto običajna

virusna okužba že zgodaj v življenju pri genetsko predisponiranih ljudeh poškoduje osteoklaste, kar se čez desetletja odrazi kot PB. Histološki pregled obolele kosti pokaže številne in nenormalne osteoklaste, ki imajo več jeder. Osteoblasti so normalni, le njihovo število je pomnoženo. Nova kost ima sliko mozaične primitivne kosti z nepravilno položenimi lamelami. Kostni mozeg je prepreden s fibroznim vezivnim tkivom in krvnimi žilami. Kostni matriks je lahko nepopolno mineraliziran (1). PB se redko pojavlja pred 40. letom starosti, prevalenca s starostjo narašča. Pogostejša je v določenih družinah (1, 14, 15) in v določenih delih sveta (Velika Britanija, Nova Zelandija, Avstralija, Severna Amerika). Redka je v Aziji, Afriki, Skandinaviji (1-3, 15), prav tako pri nas (1). Pogosto je asimptomatska. Lahko je obolela le ena kost (monoohistična oblika) ali pa je prizadetih več kosti (poliohistična oblika). Najpogosteje so prizadete medenica, hrbtenica, lobanja, stegnenica, golenica. V prede-

lu obolele kosti se pojavlja bolečina tako v mirovanju kot pri gibanju. Boleč in vnet je lahko sklep, ki se prilega oboleli kosti, lahko se tudi deformira. Možna je oglušlost, ohromitev različnih možganskih živcev, paraplegija in okvara kavde ekvine. Pojav sarkoma na oboleli kosti je redek zaplet. Na PB pomislimo, če najdemo povišano alkalno fosfatazo in normalne ostale jetrne teste. Rentgenske spremembe obolele kosti so tipične. Uporabne podatke nam da scintigrafija okostja (1, 15). Drugi diagnostični postopki običajno niso potrebni.

Pri našem večletnem delu z bolniki je pritegnila našo pozornost ugotovitev, da se v Koroški regiji, zlasti Zgornji Mežiški dolini, pojavlja sorazmerno večje število bolnikov s PB kot drugod v Sloveniji. Odločili smo se, da raziščemo pogostnost in značilnosti pojavljanja PB v tej regiji ter ugotovimo morebitne vzroke za tako pogosto pojavljanje. Zaradi opisane možnosti povezave med PB, poklicno izpostavljenostjo svincu in izpostavljenostjo svincu v življenjskem okolju, smo hkrati preverjali, ali obstaja ta možnost tudi pri naših bolnikih.

Metode in bolniki

Raziskava je bila retrospektivna. Pregledali smo razpoložljivo medicinsko dokumentacijo vseh bolnikov s PB, ki so se v letih od 2001 do 2005 zdravili v internistični ambulanti Splošne bolnišnice Slovenj Gradec. Dodatne podatke smo pridobili z analizo ankete, ki smo jo opravili med obolelimi. Zanimala nas je starost ob postavitvi diagnoze, spol, oblika PB, morebitna obolelost več družinskih članov, poklicna izpostavljenost svincu in izpostavljenost svincu v življenjskem okolju.

Rezultati

Razpr. 1. Značilnosti naših bolnikov.

Table 1. Patients' characteristics.

Bolniki Patients	Leto rojstva Year of birth	Spol Sex	Leto odkritja Year of detection	AF APh µkat/l	Oblika Form	Bivališče Habitation	Druž. pojavi. Family history
I. G.	1924	Ž / F	1996	18,06	Poliost.	ČRNA	Ne / No
Z. T.	1928	Ž / F	2001	12,72	Poliost.	MEŽICA	Ne / No
K. M.	1928	M / M	2001	3,25	Poliost.	MEŽICA	Ne / No
A. O.	1932	M / M	1993	16,39	Poliost.	ČRNA	Ne / No
V. P.	1932	M / M	1996	11,02	Poliost.	MEŽICA	Da / Yes
R. Š.	1932	Ž / F	2004	7,26	Poliost.	RAVNE	Ne / No
E. R.	1947	M / M	1998	19,20	Poliost.	MEŽICA	Da / Yes
J. R.	1948	M / M	1998	-	Poliost.	MEŽICA	Da / Yes
A. M.	1951	M / M	2000	7,10	Poliost.	MEŽICA	Ne / No
P. R.	1956	M / M	1997	5,86	Poliost.	ČRNA	Da / Yes
D. M.	1959	M / M	2004	3,25	Poliost.	ČRNA	Ne / No

AF / A Ph-alkalna fosfataza / Alkaline phosphatase (n = 0,58–2,15 µkat/l)
M - moški / man
Ž - ženska, F - female
Poliost. - poliohistotska oblika / polyostotic form

V letih od 2001 do 2005 je bilo v internistični ambulanti Splošne bolnišnice Slovenj Gradec pregledovanih 11 bolnikov s PB. Pet bolnikov je bilo k nam napotenih s sumom na PB zaradi bolečin v kosteh in zvišanih vrednosti alkalne fosfataze, ostalim je bila postavljena dia-

gnoza v drugih zdravstvenih ustanovah. Povprečna starost bolnikov ob odkritju PB je bila 59,2 leta; najmlajši je imel 41 let, najstarejši 73 let. Prevladovali so moški, saj jih je bilo kar osem (73 %). Vseh 11 bolnikov je imelo prizadetih več kosti (poliostotična oblika PB). Odkrili smo dve družini z dvema obolelima članoma (v eni dva brata, v drugi strica in nečaka).

Vsi bolniki so tožili o bolečinah v obolelih kosteh. Jakaost bolečin je bila sorazmerna z aktivnostjo boleznih. Drugih simptomov bolniki niso navajali. Vrednosti serumske alkalne fosfataze so bile pri vseh zvišane (povprečna vrednost $10,4 \pm 6$ µkat/l), pri starejših bolnikih so bile vrednosti ob postavitvi diagnoze višje.

Med moškimi obolelimi je bilo rojenih in vse življenje živi v Zgornji Mežiški dolini šest, dva sta se tja priselila v najzgodnejšem otroštvu (v prvem in v četrtem letu starosti) in tu stalno živita. Med bolnicami sta bili dve rojeni in vse življenje živita v Zgornji Mežiški dolini, ena bolnica je bila rojena in živi na Ravnah. V družinah naših bolnic s PB trenutno ni drugih obolelih družinskih članov. Sedem od osmih moških je vsaj 20 let delalo na delovnih mestih, izpostavljenih svincu, vse življenje pa so preživel v okolju, ki je bilo onesnaženo s svincem.

Razpravljanje

Glede na podatke o pojavljanju PB v Sloveniji (1), ki so sicer pomanjkljivi (registra bolnikov s PB v Sloveniji še nimamo), smo v naši ambulanti zdravili sorazmerno veliko število bolnikov s PB. Dodatno nas je presenetila ugotovitev, da je 10 od 11 obolelih preživel večino svojega življenja (8 jih je bilo tam tudi rojenih) v Zgornji Mežiški dolini, ki šteje le 7582 prebivalcev (prevalenca PB v tem okolju je torej kar 1,3/1000 prebivalcev). Med našimi bolniki je razmerje med spoloma 2,6:1 v korist moških, v literaturi navajajo 1,8:1. Povprečna starost bolnikov 59 let ob odkritju bolezni se ujema s podatki iz literature (2, 3). Pri vseh obolelih smo ugotovili poliostotično obliko bolezni in nobene monoostotične oblike. Ta je tudi sicer bistveno redkejša, pojavlja se le v približno 15 %, verjetno zaradi tega, ker je povsem asimptomatska in jo odkrijemo le slučajno. Razen ene bolnice živijo vsi bolniki s PB v okolju, ki je močno onesnaženo s svincem, nekateri so bili hkrati tudi desetletja izpostavljeni svincu na delovnem mestu. Podobnega podatka v literaturi nismo zasledili, saj v člankih, ki omenjajo možnost povezave PB in svinca, opisujejo bodisi izpostavljenost na delovnem mestu ali na domu kot posledico onesnaženosti vode s svincem zaradi uporabe svinčenih vodovodnih cevi ali uporabe barvil na osnovi svinca za beljenje hiš v preteklosti. Natančnih podatkov o stopnji izpostavljenosti svincu pri naših bolnikih s PB nimamo in tudi ne moremo potrditi vzročne povezave med izpostavljenostjo svincu in pojavljanjem PB.

Zaključki

V Zgornji Mežiški dolini je število obolelih s PB bistveno večje kot drugje na Koroškem in verjetno tudi v

Sloveniji. Večina bolnikov je bila večji del življenja izpostavljena okolju, ki je močno onesnaženo s svincem. Mogoče je, da med izpostavljenostjo svincu in PB obstaja vzročna povezava, kar pa bi bilo potrebno potrditi z nadaljnjimi raziskavami.

Zahvala

Spoštovanemu kolegu prim. mag. Francu Verovniku, dr. med., se iskreno zahvaljujem za pomoč, nasvete in pripombe pri pisanju prispevka.

Literatura

1. Kocijančič A. Pagetova bolezen. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*, 3. izdaja. Ljubljana: Littera Picta; 2005. p. 927–9.
2. Nagant de Deuxchaisnes C. Paget's disease of bone. In: Klippel J, Dieppe AP, Brooks PM, Carette Simon, Dequeker J, Gerber LH. *Rheumatology*. Section 7, Hong Kong: Mandarin Offset ltd; 1994. p. 391–6.
3. Cush JJ, Kavanaugh AF, Olsen NJ, Stein CM, Kazi S, Saag K, et al. Paget's disease. In: *Rheumatology. Diagnosis and therapeutics*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1999. p. 287–9.
4. Paget J. On a form of chronic inflammation of bones. *Med Chir Trans* 1877; 60: 37–64.
5. Rebel A, Basle M, Pouplard A, Kouyoumdjian S, Filmon R, Lepatezour A. Viral antigens in osteoclasts from Paget's disease of bone. *Lancet* 1980; 2: 344–6.
6. Singer FR, Mills BG. Evidence for a viral etiology of Paget's disease of bone. *Clin Orthop* 1983; 178: 245–51.
7. O'Driscoll JB, Anderson DC. Past pets and Paget's disease. *Lancet* 1985; 2: 919–21.
8. Barker DJP. The epidemiology of Paget's disease. *Met Bone Dis Relat Res* 1981; 3: 231–4.
9. Barker DJP, Chamberlain AT, Detheridge FM, Gardner MJ, Guyer PB. Low lead levels in pagetoid bone. *Met Bone Dis Relat Res* 1982; 4: 243–7.
10. Barry PSI. A comparison of concentrations of lead in human tissues. *Br J Ind Med* 1975; 32: 119–39.
11. Heard MJ, Chamberlain AC. Uptake of lead by human skeleton and comparative metabolism of lead and alkaline earth elements. *Health Phys* 1984; 47: 857–65.
12. Wittmers LE, Aufderheide AC, Wallgren J, Rapp G, Alich A. Lead in bone, IV. Distribution of lead in the human skeleton. *Arch Environ Health* 1988; 43: 381–91.
13. Spencer H, Sontag SJ. Occupational and environmental exposure to lead and Paget's disease of bone. *Envir Int* 1994; 20: 619–26.
14. Spencer H, O'Sullivan V, Sontag SJ. Occupational exposure to lead. *J Trace Elem Exper Med* 1994; 7: 53–8.
15. Walsh JP. Paget's disease of bone. *Med J Aust* 2004; 181: 262–5.