

# Historie Pagetovy kostní choroby

T. HÁLA<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>SYNARC and Center for Clinical and Basic Research, SYNARC/CCBR Czech, Pardubice

<sup>2</sup>Osteocentrum, Krajská nemocnice Pardubice, Fakulta zdravotnických studií, Univerzita Pardubice

## SOUHRN

Hála T.: **Historie Pagetovy kostní choroby**

Pagetovu kostní chorobu jako první popsal Sir James Paget, který se domníval, že objevil novou klinickou jednotku. Z archeologických nálezů však je zřejmé, že se tato choroba vyskytovala u lidí již dávno a že dokonce lokalizace postižení byla podobná té, jaká je běžná v dnešní době. V článku je uveden i popis pacienta s touto chorobou samotným Jamesem Pagetem, který dokládá, jakým byl schopným diagnostikem a lékařem.

**Klíčová slova:** Pagetova kostní choroba, Sir James Paget, archeologické nálezy

## SUMMARY

Hála T.: **The history of Paget's disease of bone**

Paget's disease of bone was first described by Sir James Paget who considered it to be a newly described disease entity. However, archaeological findings suggest that the disease had been present in humans long before that, with localization of the defect similar to that commonly found in modern times. The text also contains a description of a patient written by James Paget himself, proving his abilities as a diagnostician and physician.

**Keywords:** Paget's disease of bone, Sir James Paget, archaeological findings

*Osteologický bulletin 2007; 12 (4):144–147*

**Adresa:** MUDr. Tomáš Hála, Osteocentrum, Krajská nemocnice Pardubice, Kyjevská 44, 532 03 Pardubice, tel.: 466 019 113, e-mail: osteohala@nem.pce.cz

Došlo do redakce: 24. 5. 2007

Přijato k tisku: 7. 9. 2007

## Úvod

Pagetova kostní choroba je nemoc charakterizovaná nadměrnou kostní resorpcí v určitých oblastech skeletu následovanou chaotickou nadměrnou novotvorbou kosti, vaskularizací a fibrotizací kostní dřeně. Výsledná kost je dezorganizována s mozaikovitým uspořádáním lamelární a plstovité kosti. Etiologie Pagetovy choroby není přesně známa. Sám Sir Paget považoval tuto chorobu za zánět kostí. Objevují se hypotézy o genetických vlivech a účasti virů v procesu patogeneze choroby. Genetická predispozice je určena chromozomem 18q a některé práce ukazují i na chromozom 6. Už před 30 lety začaly první studie upozorňovat na možnou souvislost Pagetovy kostní choroby a virů. Zvláště skupina paramyxovirů (virus spalniček, synciciální respirační virus, virus vztekliny) se objevovala ve výsledcích z těchto studií. Další imunohistologické studie prokázaly přítomnost viru parainfluenzy. Stejně tak zůstává nejasné proč je výskyt Pagetovy choroby omezen na některé lokality, když přítomnost těchto virů je běžná na celém světě.

Choroba se vyznačuje odchylkami ve všech fázích procesu kostní remodelace. Převážná většina pacientů s Pagetovou chorobou je ve věku nad 50 let. Je odhadováno, že asi 70 % pacientů s Pagetovou chorobou kostí je asymptomatických. Sarkomatózní degenerace je nejzávažnější komplikace choroby. Výskyt této komplikace je menší než 1 %.

Dědičnost je odhadována v rozmezí 15–40 % [1].

Přesný způsob dědičnosti neznáme. Byly popsány etnické a geografické rozdíly ve výskytu Pagetovy kostní choroby. V některých oblastech světa je výskyt choroby relativně častý, v jiných velmi vzácný. Výskyt Pagetovy choroby kostí je relativně častý v Evropě, Severní Americe, Austrálii a Novém Zélandu. K zemím s největším výskytem Pagetovy choroby patří Anglie (4,6 %), Francie (2,4 %), Irsko (1,7 %), Španělsko a Německo (1,3 %). Nižší výskyt je hlášen z Norska a Švédska (0,3 %). Relativně běžný výskyt Pagetovy choroby je uváděn z Austrálie a Nového Zélandu (3–4 %). Výskyt v USA je odhadován na 2–3 % u populace starší 55 let [2]. Prevalence choroby v České republice není známa. V Čechách se touto problematikou zabýval profesor Kocián, jehož publikace jsou dobře dostupným zdrojem v českém jazyce [8]. Diagnóza choroby je založena na pečlivém vyšetření lékařem, laboratorních testech a radiologickým vyšetření. V terapii jsou metodou volby bisfosfonáty, z nichž nyní nově zoledronát je účinný a poskytuje pacientům komfort v podobě jednorázového podání infuze [3].

## Sir James Paget (1814–1894)

Sir James Paget se narodil v Anglii 11. ledna 1814, v městečku Great Yarmouth, které do svých 20 let vpodstatě neopustil. Jeho otec byl podnikatel. Obchody se v té době příliš nedařily, a tak jeho otec zbankrotoval. Mladý James

Paget proto nemohl jít ve stopách svého staršího bratra a studovat vybranou vysokou školu. Absolvoval základní školu v Great Yarmouth a o studiu na vysoké škole v Cambridge University si mohl nechat pouze zdát. Již v mládí byla jeho velkým koníčkem botanika a ve věku 20 let vydal knihu s názvem *Natural History of Yarmouth*. Vydání této publikace bylo velkým Jamesovým úspěchem navzdory tomu, že pro nemožnost studia na vysoké škole neovládal latinu ani řečtinu, jejichž znalost byla v té době poznávacím znamením studovaných lidí.

Jeho píle a pracovitost ho nakonec přivedla ke studiu lékařství v nemocnici St. Bartholomew's Hospital v Londýně, kde brzy patřil k nejlepším studentům. Získal několik ocenění v oblasti chirurgie a chemie. Jeho největší úspěch jako studenta medicíny bylo popsání *Trichinella spiralis*. V roce 1836 absolvoval College of Surgeons a ačkoliv byl úspěšným studentem, nemohl získat místo praktikujícího lékaře, neboť nebyl absolventem univerzity. Přijal místo správce muzea patologie v St. Bartholomew's Hospital, kde záhy publikoval *Catalogue of the Pathological Specimens of St. Bartholomew's Hospital*. Jeho nadání a úspěchy nakonec vedly k tomu, že byl v roce 1861 přijat jako plnohodnotný chirurg v St. Bartholomew's Hospital. Sir James Paget obdržel řadu ocenění, včetně udělení rytířského řádu v roce 1871.

V současné době je jeho jméno spojeno s osteitis deformans, Pagetovou chorobou kostí, kterou jako první popsal. Paget věřil, že osteitis deformans byla nová choroba, ale výzkumy kostí z archeologických nalezišť potvrdily výskyt Pagetovy kostní choroby již dříve (nalezy lidských kostí v oblasti Lancashire v Anglii, které jsou datovány kolem roku 900, mají jasné známky postižení osteitis deformans). Z pozdější doby existuje dokonce obraz od Quinter Metsyse (1465–1530) zobrazující starého muže s tvarem hlavy, který by mohl být vysvětlen lokalizací Pagetovy choroby v lebce. Obraz je umístěn v Národní galerii v Londýně.

Sir James Paget také jako první popsal osteochondritis dessicans, která je v současnosti známa jako Osgood-Schlatterova nemoc. James Paget si také jako první uvědomil, že nervus medianus může být utlačován v průběhu zápěstí, což bylo také později potvrzeno. Sir James Paget rovněž jako první popsal několik nerevmatických onemocnění jako například: Pagetovu chorobu prsní bradavky, trombózu axilárních žil, fibrosarkom břišních svalů a rekurentní absces. Dnes je po něm pojmenované oddělení v nemocnici Svatého Bartoloměje v Londýně a v roce 1996 byla v jeho rodném městě otevřena nemocnice nesoucí jeho jméno [4,5]. Další rozvoj diagnostiky Pagetovy kostní choroby umožnilo objevení rentgenu v roce 1895, tedy rok po smrti Sir Jamese Pageta. Jednalo se o přelomový moment, neboť bylo možné radiologicky detekovat postižené kosti. První radiologicky potvrzený záchyt Pagetovy kostní choroby byl popsán v roce 1896. Potom následoval rozvoj laboratorních diagnostických testů. V roce 1929 byl u pacientů s Pagetovou kostní chorobou poprvé popsán vzestup hladiny alkalické fosfatázy v séru.

Pro zajímavost jsou uvedeny některé publikace Jamese Pageta [4]:  
Paget J. *Lectures on Surgical Pathology*. Two vols. London: Longman 1853.



Obr 1.

Sir James Paget. Převzato z: Buchanan WW. Sir James Paget (1814–1894). S povolením Oxford University Press

Paget J. Cases that bone-setters cure. *British Medical Journal* 1867;1:1.

Paget J. On the production of some of the loose bodies in joints. *St Bartholomew's Hospitals Reports* 1870;6:1.

Paget J. A case of Necrosis of the Femur, without external inflammation. *Transactions of the Clinical Society of London* 1870;3:183.

Paget J. On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *St Bartholomew's Hospital Reports* 1874;10: 87.

Paget J. *Clinical lectures and essays*. Howard Marsh, ed. London, Longmans Green, 1875.

Paget J. On a form of chronic inflammation of bones (osteitis deformans). *Med Chir Soc* 1877;60:37–40.

Paget J. Additional cases of osteitis deformans, notes on seven cases. *Trans Med Soc* 1882;65:225–36.

Jak už bylo uvedeno, Sir James Paget si myslel, že objevil novou chorobnou jednotku. Ukázalo se, že byla nalezena už na kostrách v Egyptě pocházející z doby asi 3 000 let před Kristem. Velmi zajímavá práce byla publikována v roce 2002 Rogersem a kol., kteří analyzovali asi 3 000 koster umístěných pod kostelem Svatého Petra ve městě Barton v Anglii [7]. Na základě antropologických kritérií byly do sledování zařazeny kostry lidí ve věku nad 35 let. Dalším požadavkem bylo zachování kostry alespoň ze 40 %. Bylo vybráno 667 koster, které splnily tyto kritéria. Všechny kosti byly posouzeny vizuálně a radiograficky. Bylo nalezeno

15 případů výskytu Pagetovy kostní choroby. Prevalence choroby pro tuto populaci byla 2,2 % [7].

*Tabulka 1* popisuje nálezy (upraveno dle Rogers at al 2002). Nálezy byly tedy popsány u 11 mužů a 3 žen. Výskyt v jednotlivých lokalizacích je podobný těm v dnešní době [7]. Distribuce postižení do jednotlivých oblastí ukazuje *tabulka 2* (upraveno dle Rogers at al 2002).

Je velmi zajímavé sledovat popis osteitis deformans u pacienta samotným Sirem Jamesem Pagetem v jeho práci: Paget J. On a form of chronic inflammation of bones (osteitis deformans), kterou přednesl před Royal Medical and Surgical Society of London. Pro zachování původnosti je ponechán popis v původním znění [6]. „I first saw this gentleman in 1856, when these things had been observed for two years.

Tabulka 1

| Pohlaví  | věk             | století | lokalizace                              |
|----------|-----------------|---------|-----------------------------------------|
| muž      | 39–44           | 18–19   | distální tibie                          |
| žena     | dospělá         | 18–19   | pánev, ulna a distální femur            |
| muž      | dospělý         | 18–19   | lebka, patní kost                       |
| muž      | více než 45     | 18–19   | proximální humerus a tibie              |
| muž      | 39–44           | 16–17   | pánev, bederní obratle, kostrč          |
| žena     | více než 50     | 16–17   | humerus, femur, proximální tibie        |
| muž      | více než 50     | 16–17   | humerus, femur                          |
| muž      | 45–50           | 14–17   | pánev, femur, kostrč bederní obratle    |
| muž      | více než 45 let | 14–17   | humerus a prst ruky                     |
| muž      | více než 45 let | 14–15   | radius                                  |
| neurčeno | dospělý         | 12–13   | distální tibie                          |
| žena     | více než 45 let | 12–13   | hrudní a bederní obratle, kostrč, pánev |
| muž      | více než 45 let | 12–13   | prst ruky, pánev, proximální humerus    |
| muž      | více než 45     | 10–13   | femur a distální tibie                  |
| muž      | 35–39           | 10–13   | pánev, bederní obratle, kostrč          |

Tabulka 2

| postižená oblast | lokality Barton | současnost |
|------------------|-----------------|------------|
| pánev a kostrč   | 38 %            | 58 %       |
| bederní páteř    | 36 %            | 37 %       |
| femur            | 30 %            | 32 %       |
| tibie            | 21 %            | 20 %       |

Except that he was very grey and looked rather old for his age, he might have been considered as in perfect health. He walked with full strenght and power, but somewhat stiffly. His left tibia, especially in its lower half, was broad, and felt nodular and uneven, as if not only itself but its periosteum and the integuments over it were thickened. In a much less degree similar changes could be felt in lower half of the left femur. This limb was occasionally but never severely painful, and there was no tenderness on pressure ... The left femur and tibia became larger, heavier, and somewhat more curved. Very slowly those of the right limb followed the same course, till they gained very nearly the same size and shape. The limbs thus became nearly symmetrical in their deformity, the curving of the left being only a little more outward than that of the right. At the same time, or later, the knees became gradually bent, and as if by rigidity of their fibrous tissues, lost much of their natural range and movement. The skull became gradually larger, so that nearly every year, for many years, his hat, and the helmet that he wore as a member of a Yeomanry Corps needed to be enlarged ... The shape and habitual posture of the patient were thus made strange and peculiar. His head was advanced and lowered, so that the neck was very short, and the chin, when he held his head at ease, was more than an inch lower than the top of the sternum. The short narrow chest suddenly widened into a much shorter and broad abdomen, and the pelvis was wide and low. The arms appeared unnaturally long, and, though the shoulders were very high, the hands hung low down by the thighs and in front of them. Altogether, the attitude in standing looked simian, strangely in contrast with the large head and handsome features ... In January 1876 he began to complain of pain in his left forearm and elbow which, at first, was thought to be neuralgic. But it grew worse, and swelling appeared about the upper third of the radius and increased rapidly, so that, when I saw him in the middle of February, it seemed certain that a firm medullary or osteoid cancerous growth was formed round the radius. Still the general health was good ... After this time however, together with rapid increase of the growth upon the radius, there were gradual failure of strenght and emaciation, and on the 24<sup>th</sup> of March, after two days of distress with pleural effusion on the right side, he died ... Holding then the disease to be an inflammation of bones, I would suggest that, for brief reference and for the present, it may be called after its most striking character Osteitis deformans. A better name may be given when more is known of it.“

Pro úplnost uvádím ještě český překlad:

Poprvé jsme viděl tohoto muže v roce 1856, kdy projevy byly pozorovány již po dobu 2 let. Kromě toho, že byl velmi šedý a vypadal starší na svůj věk, cítil se zdrav. Jeho chůze byla pevná a energická, ale poněkud strnulá. Jeho levá tibie, zvláště v její dolní polovině, byla rozšířená, na pohmat nerovná, uzlovitá a nerovnoměrná, jako kdyby nejenom kost ale též okostice a vazy byly ztlustělé. V mnohem menším stupni byly tyto změny rovněž hmatné v dolní polovině levého femuru. Tato končetina byla občas bolestivá, ale nikdy ne těžce a nebyla citlivá na tlak. Levý femur a tibie se zvětšily, ztěžkly a byly poněkud více zakřivené.

Velmi pomalu se tyto změny objevily i na pravé končetině, kde postupovaly obdobně, dokud končetina nezískala stejnou velikost a tvar. Deformity obou končetin byly téměř identické, zakřivení vlevo bylo v porovnání s pravou končetinou nepatrně výraznější. Současně nebo později se kolena postupně ohnula a jakoby tuhostí fibrózní tkáň ztratila svůj přirozený rozsah a pohyblivost. Postupně se zvětšila lebka, takže skoro každý rok, v průběhu mnoha let, bylo nutné zvětšovat jeho klobouk a přilbu, kterou nosil jako člen hradní stráže.

Tvar a držení těla bylo zvláštní a nezvyklé. Jeho hlava byla předkloněná dopředu a dolů, krk byl velmi krátký a při uvolněném držení hlavy dosahovala brada více než jeden palec pod horní část sternu. Krátký, úzký hrudník se náhle rozšiřoval do ještě více zkráceného a širokého břicha, pánev byla široká a nízko uložená. Paže byly nepřírozně dlouhé a ačkoliv byla ramena velmi vysoko, ruce visely dolů podél přední strany stehů. Celkově vzato, držení těla při stožení bylo opičího rázu, což podivně kontrastovalo s širokou hlavou a příjemnými rysy obličeje. V lednu 1876 si začal stěžovat na bolest v levém předloktí a lokti, která byla nejprve považována za bolest neuralgickou. Ale když se bolest zhoršila a objevil se otok asi v horní třetině radia a když tyto potíže rychle postupovaly ..., zdálo se mi jisté, když jsem ho viděl v polovině února, že se kolem radia objevil rakovinný růst z dřene nebo z kosti. Celkový zdravotní stav byl dosud dobrý. Nicméně posléze společně s rychlým růstem změn na radiu se objevila ztráta síly a vyčerpanost a 24. března pacient zemřel po 2denních obtížích s pleurálním výpotkem ... Domníval jsem se, že to je zánět kostí a v současné době bych navrhl, pro stručnost vyjadřování, název Osteitis

deformans, podle nejvíce nápadného rysu nemoci. Lepší jméno použijeme až budeme o této nemoci vědět více.“

### Závěr

O 150 let později, kdy jsou k dispozici vyspělé diagnostické a léčebné metody, stejně nevíme o Pagetově chorobě všechno a osteitis deformans zůstává stále poněkud záhadnou nemocí. Stejně jako kdysi, byla diagnostika založena na pečlivém vyšetření, použití laboratorních testů, zejména alkalické fosfatázy a pečlivě provedeného a zhodnoceného RTG. Stejně postupy využíváme i v dnešní době. Použitím moderních bisfosfonátů v léčbě Pagetovy kostní choroby lze podstatně snížit aktivitu choroby a zlepšit kvalitu života pacientů. S příchodem zolendronátu, který nabízí zcela novou kvalitu v léčbě Pagetovy choroby, vzbudil i novou vlnu zájmu o tento chorobný stav.

### Literatura:

1. Miron-Canelo JA, Del Pino-Montes J, Vicente-Arroyo M, Saenz-Gonzalez MC. Epidemiological study of Paget's Disease of bone in a zone of the province of Salamanca (Spain). The Paget's Disease of the Bone Study Group of Salamanca. Eur. J. Epidemiol. 1997;13:801–805.
2. Siris E, Roodman D. Paget's bone disease of bone. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, fifth edition, 495–506.
3. Reid IR, Miller P, Lyles K et.al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. N Engl J med. 2005;353:898–908.
4. Buchanan W W. Sir James Paget (1814–1894). Rheumatology 2003;42:1107–1108.
5. Pearce JMS. Sir James Paget: a biographical note. Q J Med 1997;90:235–237.
6. Jones AR. Sir James Paget. The Journal of bone and joint surgery 1951;33B:446–451.
7. Roger J. Jeffrey DR, Watt I. Paget's Disease in an Archeological Population. J Bone Miner Res 2002;17:1127–1134.
8. Kocián J. Kostní Pagetova choroba. Triton. 1998.