

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

Klinik und Diagnose des Morbus

Paget

Mikosch P, Trifina E, Roschger P

Haller J, Klaushofer K

Journal für Mineralstoffwechsel &

Muskuloskelettale Erkrankungen

2012; 19 (2), 68-73

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Klinik und Diagnose des Morbus Paget

P. Mikosch^{1,2}, E. Trifina¹, P. Roschger², J. Haller³, K. Klaushofer^{1,2}

Kurzfassung: Der Morbus Paget des Knochens (PD) ist eine mono- oder polyostotische, progrediente Skeletterkrankung auf dem Hintergrund einer genetischen Prädisposition bzw. möglichen viralen Genese. Episoden lokal erhöhter Osteoklastentätigkeit wechseln sich mit Phasen überschießender Osteoblastentätigkeit ab. Der Knochenabbau findet in der Regel subkortikal, der folgende Knochenanbau hingegen am Periost statt. Endergebnis ist ein Knochen mit gestörter Architektur und eingeschränkter Belastbarkeit. Klinisch ergeben sich chronische Schmerzen, lokale Überwärmung, Knochenverformungen, Frakturen sowie artikuläre, neurologische und kardiologische Komplikationen. Da nur ein geringer Prozentsatz aller Patienten mit PD klinisch manifeste Symptome entwickelt, werden viele Patienten mit PD nicht diagnostiziert bzw. deren Paget-Läsionen oftmals nur im Rahmen anderer Untersuchungen zufällig entdeckt. Die wichtigste bildgebende Untersuchung ist das native Röntgen, mit dem schon frühe osteolytische Läsionen erkannt werden können. In der Knochenszintigraphie können mit hoher Sensitivität die hypermetabolen Paget-Läsionen dargestellt werden. Die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie werden bei speziellen Fragestellungen ergänzend eingesetzt. Im Labor ist die alkalische Phosphatase regelmäßig erhöht; eine

isolierte Erhöhung sollte eine weiterführende Abklärung in Richtung PD bewirken. Bei unklaren Befunden der Bildgebung oder Verdacht auf eine mögliche maligne Entartung von Paget-Läsionen (Paget-Sarkom) sind Knochenbiopsien angezeigt.

Schlüsselwörter: Morbus Paget, Osteodystrophia deformans, Klinik, Diagnostik

Abstract: Paget's Disease of Bone – Clinical Presentation and Diagnosis. Paget disease of bone (PD) – initially described by Sir James Paget in 1876 – is a common benign bone disorder, which leads to the enlargement and deformity of bones due to a combination of abnormal bone resorption and abundant new bone formation. Genetic factors are important in the pathogenesis of PD and many families have been described where PD is inherited in an autosomal-dominant fashion. Several candidate loci for susceptibility to PD and related syndromes have been identified by genome-wide scans and recent evidence suggests that mutations in genes that encode components of the “receptor activator of nuclear factor- (NF-) κ B” (RANKL)/NF- κ B signalling pathway play an important role in the pathogenesis of this group of diseases. Furthermore, also a viral genesis has been elucidated causing PD. The clinical course of PD is characterized by

chronic pain, bone deformations, and locally increased temperature of affected sites due to an increased vascular perfusion. PD can lead to fractures, neurological symptoms by nerve compression, or cardiac complications. However, only a small percentage of all patients with PD develops clinical symptoms and thus many Paget lesions remain undiagnosed or will be only detected by chance in the course of imaging performed due to other symptoms primarily not related to PD. The most important imaging method is conventional X-ray, which is capable of detecting early osteolytic Paget lesions. Bone scintigraphy shows hypermetabolic Paget lesions with high sensitivity. Computed tomography and magnetic resonance imaging are used for special questions such as possible malignant transformation. The most important laboratory parameter in PD is alkaline phosphatase, which is frequently elevated. An isolated elevation should initiate imaging procedures for diagnosing or excluding PD. In cases with unclear imaging results or in cases of possible malignant transformation to Paget-sarcoma bone biopsies will be needed. **J Miner Stoffwechs** 2012; 19 (2): 68–73.

Key words: Paget's disease of bone, Osteodystrophia deformans, clinical presentation, diagnosis

■ Einleitung

Paget's disease of bone (PD; deutsch: Morbus Paget), auch als Osteodystrophia deformans bzw. Osteitis deformans bezeichnet, ist eine hyperostotische, mono- oder polyostotische Osteopathie, bei der es allmählich zu einer Verdickung einzelner oder mehrerer Knochen kommt. Es handelt sich um eine chronische, langsam fortschreitende Krankheit, an der hauptsächlich ältere Menschen leiden. Am Beginn der Krankheitsentwicklung steht eine gesteigerte Aktivität der Osteoklasten mit verstärktem Knochenabbau. Reaktiv folgen dann ungeordnete Anbauvorgänge, wobei die neue Knochenmasse verformt und brüchig ist. Die Erkrankung wurde erstmals 1877 vom englischen Pathologen und Chirurgen Sir James Paget beschrieben [1].

■ Ätiologie

Der Entstehungsmechanismus des PD ist nicht sicher bekannt; PD wurde primär als entzündliche Erkrankung des Knochens

aufgefasst [1]. Diese Ansicht wurde in den folgenden Jahrzehnten verlassen. Neuere Forschungsergebnisse weisen auf virale als auch genetische Ursachen hin [2–4].

Da man paramyxovirale RNA, Antigene und Nukleokapside (z. B. Masernviren und Hundestaupreviren) in Osteoklasten, Osteoblasten und Osteozyten finden konnte, geht man zum einen von einer viralen Genese aus [5–8]. Ältestes Beispiel und Hinweis auf eine virale Genese der Erkrankung war der rezente Nachweis von PD an einem Wirbel eines 150 Millionen Jahre alten Dinosauriers (*Dysalotosaurus lettowvorbecki*). Indirekt folgt daraus, dass es Paramyxoviren, die potenziellen Auslöser von PD, somit bereits seit mindestens 150 Millionen Jahren geben muss [9]. In Osteoblasten und Osteoklasten fördern die Viren die Bildung des osteoklastenaktivierenden Zytokins Interleukin-6. Auch wird das c-fos-Onkogen exprimiert. Dies erklärt den gelegentlichen späteren Übergang in ein Osteosarkom.

Die familiären und geographischen Häufungen von PD sprechen zum anderen auch für genetische Einflüsse [4]. In vielen Familien konnte eine autosomal-dominant vererbte Form des PD belegt werden [4]. Verschiedene Kandidaten-Gene konnten als mögliche Auslöser für PD erhoben werden. So weisen Ashkenazi-Juden eine erhöhte Prävalenz von PD auf, wobei eine Assoziation zu HLA-DR2 erhebbare war [10–12]. Aktuelle Forschungsergebnisse weisen aber insbesondere auf Mutationen in Genen hin, die Komponenten von „receptor activator of NF- κ B“ (RANK-) Signalkaskade kodieren [13, 14], wobei sich die häufigste Mutation auf Sequestosom 1 (SQSTM1)

Eingelangt am 30. Jänner 2012; angenommen am 31. Jänner 2012

Aus der ¹1. Medizinischen Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien, dem ²Ludwig-Boltzmann-Institut für Osteologie im Hanusch-Krankenhaus der WGKK und Unfallkrankenhaus Meidling der AUVA, Wien, und dem ³Zentralröntgeninstitut, Hanusch-Krankenhaus, Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. Peter Mikosch, 1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, A-1140 Wien, Heinrich-Collin-Straße 30; E-Mail: peter.mikosch@osteologie.at

bezieht [3, 15–17]. Mutationen dieses Gens liegen in 20–50 % von familiären und in 10–20 % von sporadischen Fällen von PD vor [2, 14]. Weiters dürften Polymorphismen von Osteoprotegerin ebenso eine mögliche Ursache von PD darstellen [13].

■ Pathophysiologie

Pathologische Riesenosteoklasten mit stark erhöhter Resorptionsaktivität bedingen einen erhöhten Knochenabbau (Abb. 1a). Gleichzeitig besteht eine kompensatorisch gesteigerte osteoblastäre Knochenformation. Damit verbunden ist eine gesteigerte Durchblutung und Vaskularisation des Paget-Knochens. Neben den großen Osteoklasten (Abb. 1a) prägen reichliche Resorptionslakunen, Osteoid und neugebildete Geflechtknochen mit lamellärer Ausreifung das histologische Bild. Infolge der gesteigerten, ungeordneten und nicht mehr nach statischen Prinzipien verlaufenden Umbauvorgänge finden sich zahlreiche ungerichtete Zement- und Kittlinien im sklerosierten Knochen, die zu einer charakteristischen Mosaikstruktur der verdickten Knochen trabekel führen (Abb. 1b, 1c). Der makroskopische Aspekt des Paget-Knochens (Abb. 1d) zeigt eine bimssteinartige Vergrößerung der Spongiosastruktur, besonders in der Kortikalis, am Schädelknochen und in den Wirbelkörpern. Diese Knochen sind trotz der Zunahme der Gesamtknochenmasse

infolge des ungeordneten Umbaus und der mosaikartigen Zusammensetzung weniger stabil und erleiden häufig Frakturen.

■ Epidemiologie

PD konnte schon bei Menschen aus dem Neolithikum (Jungsteinzeit) festgestellt werden [18]. Die Prävalenz des Morbus Paget des Knochens scheint in Populationen mit nordeuropäischen Vorfahren besonders hoch zu sein, wobei in einer rezenten archäologischen Studie 94 % der untersuchten Fälle aus England stammten [19]. Dies lässt den Ursprung der Erkrankung in Nord-Westeuropa vermuten [19]. PD tritt in Europa folglich insbesondere in England mit einer Prävalenz von 3–4 % relativ häufig auf, durch Auswanderung englischstämmiger Bevölkerung in die damaligen Kolonien des britischen Empires ist die Erkrankung auch regelmäßig in Ländern wie den USA, Australien, Neuseeland oder Südafrika anzutreffen. In Asien und Afrika (mit der Ausnahme von Südafrika) ist PD sehr selten. Männer sind häufiger von PD betroffen als Frauen. Die Erkrankung tritt sehr selten vor dem 40. Lebensjahr auf, der Altersgipfel liegt bei 60 Jahren.

Die Prävalenz des PD scheint sich jedoch in den vergangenen Jahrzehnten verändert zu haben. Eine radiologische Studie aus

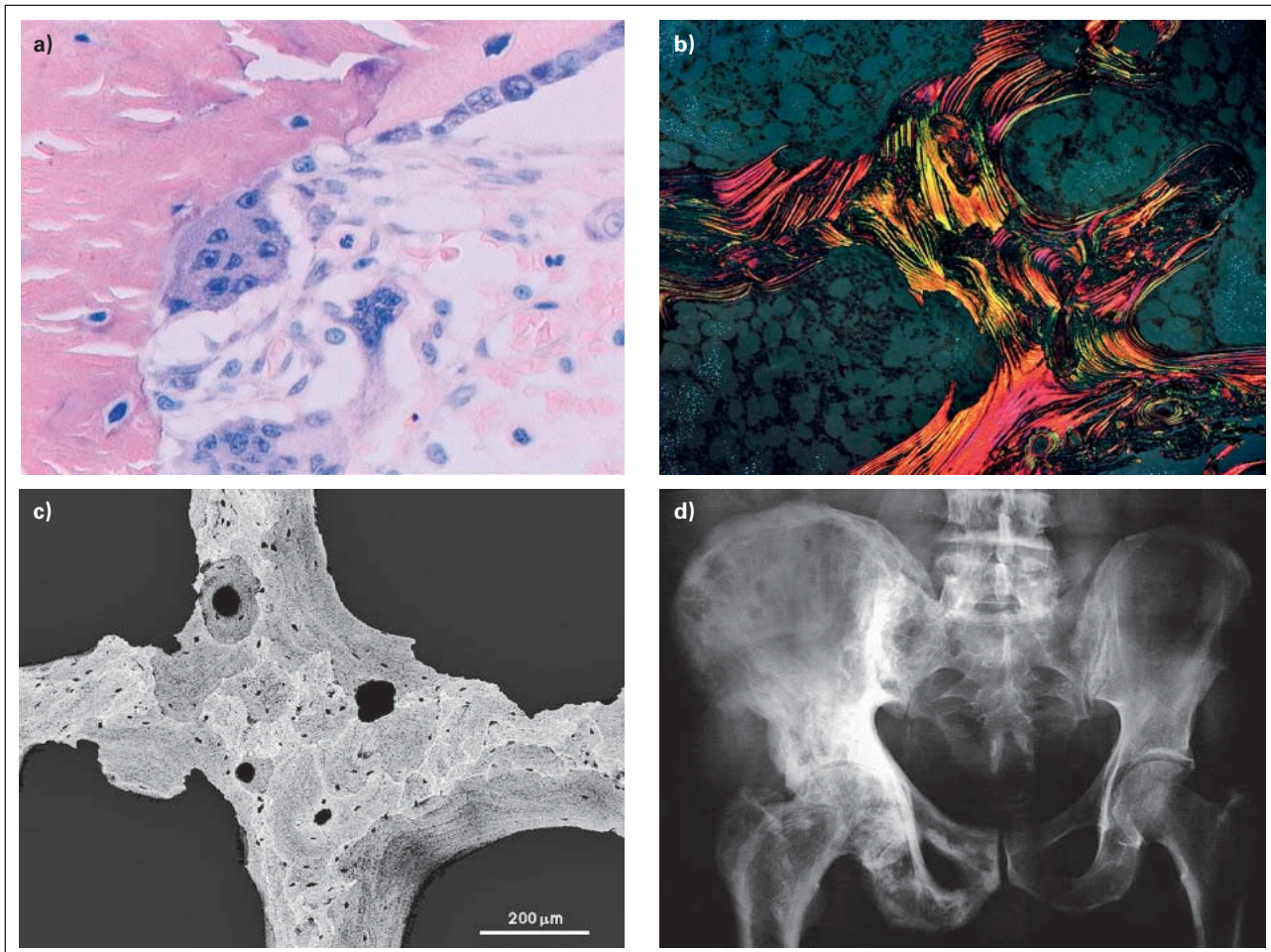


Abbildung 1: PD dargestellt mit unterschiedlichen Methoden: **(a)** Histologie, Giemsa – gesteigerter Knochenabbau durch Riesenosteoklasten, typisch für PD; **(b)** Polarisationsmikroskopie – chaotische und nicht nach den physikalischen Belastungen ausgerichtete lamelläre Anordnung der Kollagenfibrillen; **(c)** qBEL-Trabekelstrukturen bei PD mit einer mosaikartigen, ungeordneten Struktur; **(d)** Röntgen-PD im rechten Os ileum zeigt den makroskopischen Eindruck bei PD mit einem verdickten, vergrößerten Knochen.

Großbritannien aus den 1970er-Jahren zeigte, dass ca. 5,4 % der Bevölkerung mit einem Alter von > 55 Jahren Veränderungen im Sinne eines PD aufweisen [20]. Es gab eine ausgeprägte Altersabhängigkeit, indem die Prävalenz bei 85-Jährigen ca. 5× höher war als bei < 60-Jährigen. Eine ähnliche Studie aus den USA fand eine niedrigere Prävalenz des PD von ca. 2,3 % in der Bevölkerung im Alter von 65–74 Jahren [21]. Auch in dieser Studie war eine deutliche Zunahme der Prävalenz mit dem Alter erkennbar. Eine neuere Studie aus Großbritannien [22] weist nunmehr auf einen möglichen Rückgang der Prävalenz über die vergangenen 20 Jahre hin: Die geschätzte Prävalenz bei Patienten > 55 Jahre habe auf 2 % abgenommen. Ausgehend von dieser Studie wurde berechnet, dass ca. 118.000 Frauen und 144.000 Männer in England und Wales PD hätten. Die Zunahme der Inzidenz mit dem Alter zeigte sich auch in dieser Studie [22]. Eine Studie aus Neuseeland ließ auf einen vergleichbaren Rückgang der Prävalenz auch in diesem Land schließen [23]. Für Österreich liegen keine epidemiologischen Daten zu PD vor. Demgegenüber bestehen für das Nachbarland Deutschland einige Daten: Eine Sektionsstudie mit 4614 Autopsien nicht selektierter Personen (Alter > 40 Jahre) aus Dresden aus den 1930er-Jahren fand eine Prävalenz von 3 % [24]. Demgegenüber ergab eine Untersuchung von Röntgenbildern der Beckenregion aus Hamburg in den 1980er-Jahren eine Prävalenz von PD in der Beckenregion von 1,1 % [25]. Für das Gesamtskelett wurde bei > 40-jährigen Personen eine Prävalenz von 1,8 % errechnet [25]. Die Schwierigkeit, exakte epidemiologische Daten zu erheben, zeigten Ziegler et al. in einer ebenfalls in den 1980er-Jahren durchgeführten Erhebung unter 6751 Ärzten im Bundesland Baden-Württemberg auf [26]. Es wurden 325 Fälle von PD berichtet, von denen die Autoren aber annahmen, dass diese nur 0,25 % der geschätzten 120.000 Fälle (bei 4,03 Mio. Einwohnern der Altersgruppe) repräsentieren. Es ist also von einer erheblichen Anzahl nicht-diagnostizierter Patienten mit PD auszugehen [26]. Dies ist zum Teil damit zu erklären, dass nur etwa 10 % der Patienten mit PD Beschwerden im Sinne von lokalen Schmerzen in dem vom PD betroffenen Skelettareal aufweisen, während 90 % der Patienten mit einem PD über Jahre symptomlos bleiben. Häufig erfolgt die Diagnosestellung erst Jahre nach dem ersten Auftreten der lokalen Schmerzen, da die PD ohne Behandlung chronisch progredient in dem betroffenen Skelettareal fortschreitet.

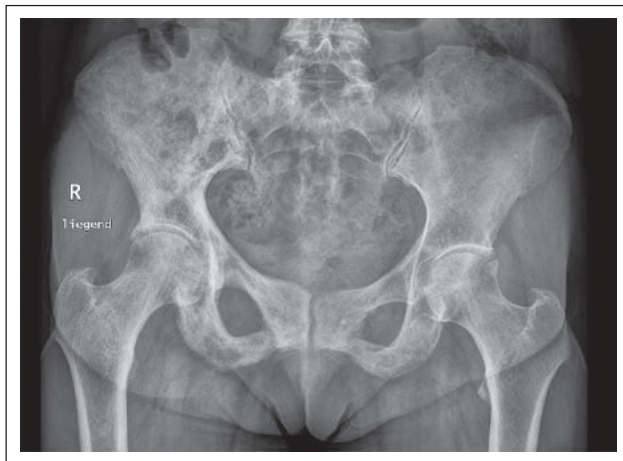


Abbildung 2: Becken-Röntgen anterior-posterior: PD im rechten Os ileum mit sklerotischen und einzelnen lytischen Veränderungen (gemischtes Stadium).

Klinik

PD beginnt in einem oder mehreren Knochen, es sind jedoch nie alle Knochen befallen. Im Verlauf kann die Erkrankung in 3 Stadien gegliedert werden: (1) osteolytisches Stadium, (2) gemischtes Stadium und (3) sklerotisches Stadium. Prädilektionsstellen für PD sind Becken (30–75 % der Fälle) (Abb. 2), Wirbelsäule (30–75 %), der Schädelknochen (25–65 %) und die proximalen Röhrenknochen (25–30 %) (Abb. 2) [26]. Die Knochen der oberen Extremitäten sind seltener betroffen (Humerus 31 %, Skapula 24 %, Clavicula 11 %) [27]. Klinisch klagen die Patienten insbesondere über Knochenschmerzen. Über den betroffenen Knochen gelegene Hautareale weisen häufig auch eine Überwärmung auf. Im Verlauf entsteht eine dichte und unregelmäßige Sklerosierung des Knochens. Bei Befall der Schädelkalotte kann es zu einer Verdickung des Schädels mit Zunahme des Kopfumfangs kommen (Hüte passen nicht mehr). Häufig finden sich auch Deformierungen, druckbedingte Verbiegungen und Auftreibungen der langen Röhrenknochen (besonders Femur und Tibia), der Beckenknochen und der Wirbelsäule (Abb. 3). Langfristige Folgeerscheinungen von PD stellen sich wie folgt im Detail dar.

Knochen-, Gelenk- und Muskelschmerzen

Die verminderte mechanische Stabilität der Knochen führt, besonders in Bereichen statischer Belastung (Femur, Tibia), zu Deformierungen. Folgen sind:

- Vermehrter mechanischer Stress, schmerzhafte kortikale Fissuren und eventuell manifeste Frakturen
- Sekundärarthrosen der angrenzenden Gelenke
- Muskelfehlbelastungen mit Verkrampfungen und chronischen Muskelschmerzen

Überwärmung

Sie entsteht möglicherweise durch Hypervaskularisation, Gefäßerweiterung oder Inflammation. Auffällig ist die Überwärmung vor allem an Knochen, die direkt unter der Hautoberfläche liegen.

Nervenkompression

Neurologische Komplikationen dürften klinisch unterdiagnostiziert sein. In einem aktuellen Review nennen Rubin und Levin eine Rate von bis zu 76 % jeglicher Art von neurologischen Komplikationen bei Patienten mit PD [28]. Durch die Auftreibung des Paget-Knochens (z. B. Zunahme der Schädelgröße) droht besonders bei Befall von Wirbelkörpern und der Schädelbasis eine Einengung der Nervenkanäle und Durchtrittsstellen. Neben der mechanischen Nervenbedrängung kann es auch durch eine ischämische Myelitis zur Nervenschädigung kommen [28]. Durch Kompression von Seh- und Gehörnerven können auch Erblindung oder Hörverlust auftreten.

Schwerhörigkeit

Bei Schädelbefall tritt in 30–50 % eine Hypakusis auf. Ursache sind Schallempfindungsstörungen und seltener Schallleitungsstörungen durch ankylosierte Ohrknöchelchen oder eine Kompression des Hörnervs.

Nierensteine

Die übermäßige Ausscheidung von Kalzium kann zu Nierensteinen führen.

Kardiovaskuläre Komplikationen

Die zum Teil erheblich gesteigerte Knochendurchblutung des hypervaskularisierten Knochens bedeutet eine kardiale Volumenbelastung und begünstigt eine Herzinsuffizienz. Zudem gibt es Hinweise auf eine erhöhte Rate von Aortenstenosen und Blockierungen des Reizleitungssystems [29].

Maligne Entartung

Diese seltene Komplikation tritt bei deutlich < 1 % der symptomatischen Fälle auf [30–32]. Nach einem Verlauf von 10–20 Jahren kommt es auf dem Boden der chronisch gesteigerten Proliferations- und Umbauvorgänge, möglicherweise aber auch im Zusammenhang mit der wahrscheinlichen viralen Infektion, zur malignen Entartung und zur Ausbildung eines Osteosarkoms, seltener auch eines Chondro- oder Fibrosarkoms („Paget-Sarkom“, zweiter Altersgipfel der Osteosarkome) [31]. Klinisch fällt eine plötzliche Zunahme des Beschwerdebildes auf, es zeigen sich rapid progrediente Osteolysen oder auch eine vermehrte Knochenformation, oft mit Anstieg der alkalischen Phosphatase im Serum. Befallen werden vor allem Becken, Femur und Humerus. Ältere Männer scheinen am häufigsten von einer malignen Entartung betroffen zu sein [31]. Bei polyostotischer PD scheint die maligne Entartung häufiger vorzukommen [30].

Zu betonen ist jedoch, dass ein Großteil der Fälle mit PD trotz chronischer Erkrankungsprogredienz über viele Jahre hinweg symptomlos verbleibt. Häufig wird die Erkrankung nur als Zufallsbefund bei einer Untersuchung oder beim Röntgen wegen anderer Beschwerden festgestellt.

■ Diagnose

Klinisch kann eine PD nur vermutet werden [4]. Zur Diagnoseerstellung eines PD können verschiedene bildgebende Verfahren (Röntgen, CT, Knochenszintigraphie), Laboruntersuchungen und die Biopsie betroffener Stellen mit Histologie verwendet werden [27, 33, 34].

Röntgen

Die Diagnose des Morbus Paget ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle radiologisch zu stellen. Schon im Frühstadium der Erkrankung können Osteolysen nachgewiesen werden. Dabei sollten jedoch nur knöcherne Areale mit Beschwerden, nicht aber ein „Ganzkörperröntgen“ durchgeführt werden [35–37].

Radiologisch kann die Erkrankung in 3 Stadien unterteilt werden: Die Frühmanifestationen (osteolytisches Stadium) sind von osteolytischen Veränderungen (z. B. Osteolysis circumscripta cranii, V-förmige Osteolyse im Bereich des medio-anterioren Schaftes von langen Röhrenknochen) geprägt. In der zweiten Phase (gemischt lytisch-sklerotisches Stadium) liegt ein Mischbild aus lytischen und sklerotischen Bezirken vor (Abb. 2). Das dritte Stadium (sklerotisches Stadium) ist vorwiegend durch Sklerosierungen gekennzeichnet mit Auftreibungen und Deformierungen der befallenen Knochen (Abb. 3a). Die Kompakta der Konkavseite ist verdickt, die der Konvexseite aufgeblättert und streifig. Die Spongiosa zeigt sich verplumpt und vergrößert, in der Regel von einzelnen osteolytischen Herden durchsetzt. Auf der Konvexseite können quer

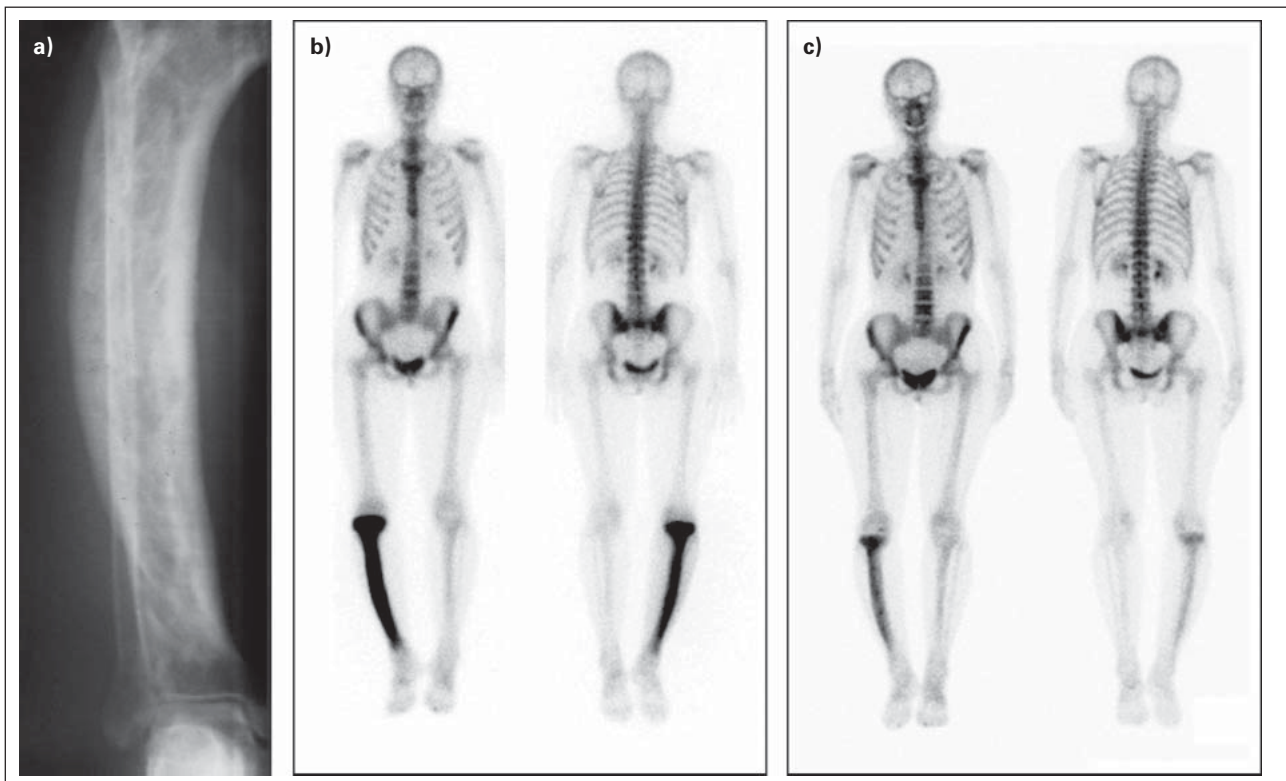


Abbildung 3: (a) Röntgen des rechten Unterschenkels mit PD der rechten Tibia: säbelförmige Verkrümmung und überwiegend sklerotische Veränderungen (sklerotisches Stadium). (b) In der initialen Knochenszintigraphie zeigt sich eine deutliche Mehrspeicherung in der rechten Tibia, weitere hypermetabole Herde im Ganzkörperszintigramm sind nicht darstellbar (monostotischer PD). (c) Nach Bisphosphonattherapie stellt sich eine deutliche verminderte Traceranreicherung in der Knochenszintigraphie dar. Mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlages Wien aus: [Mikosch P. Die Knochenszintigraphie in der Diagnostik metabolischer Knochenkrankungen. Wien Med Wochenschr 2004; 154: 119–26].

verlaufende Frakturen auftreten [28–30]. Alle 3 Erkrankungsstadien können auch gleichzeitig in unterschiedlichen Knochen vorhanden sein.

Szintigraphie

Bei jedem Patienten mit Morbus Paget sollte im Rahmen der Erstdiagnostik eine Szintigraphie mit einem radioaktiv markierten Bisphosphonat (99m-Technetium) zur Detektion aller Herde durchgeführt werden (Abb. 3b), da mit diesem Verfahren bis zu 50 % mehr befallene Areale entdeckt werden können als mit konventionellem Röntgen [38]. Betroffene Areale imponieren dann als fokale Mehrspeicherungen, wobei allerdings jede Mehrspeicherung röntgenologisch als Paget-Befall identifiziert werden muss. Bei Verlaufskontrollen nach einer Bisphosphonattherapie weisen Paget-Läsionen eine verminderte Traceranreicherung als Korrelat für den verminderten Knochenumbau auf (Abb. 3c).

Computertomographie oder Magnetresonanztomographie

Zur Abklärung spinaler oder neurologischer Komplikationen, bei unklarer Differenzialdiagnose, Verdacht auf mögliche maligne Entartung von PD-Läsionen und zum Ausschluss anderer Läsionen können CT oder MRT hilfreich sein [39].

Knochenbiopsie

Eine Biopsie aus dem betroffenen Areal wird in Zweifelsfällen empfohlen, um eine Diagnose zu sichern (z. B. Ausschluss ossärer Metastasen, Verdacht Paget-Sarkom).

Labor

Bedingt durch die vermehrte Aktivität der Osteoblasten ist im Blut ein Anstieg der alkalischen Phosphatase (AP) im Serum zu verzeichnen, während die Kalziumwerte im Serum normal bleiben. Die Aktivität der AP hat den höchsten Stellenwert in Diagnose und Verlaufsbeobachtung und ist in > 85 % der Fälle mit unbehandeltem PD erhöht [40]. Zwischen dem szintigraphisch bestimmten Ausmaß der Erkrankung und der Höhe der AP gibt es bei unbehandelten Patienten eine gute Korrelation [41]. Die obere Grenze des statistischen Normbereichs (ca. 170 U/l nach der optimierten Standardmethode) kann für den einzelnen Patienten bereits eine deutliche Erhöhung der AP bedeuten, wenn seine individuelle AP vor Manifestation der Paget-Erkrankung nur bei 100 U/l lag. Sind nur sehr begrenzte Knochenareale vom Morbus Paget befallen, kann die AP auch bei aktiver Erkrankung noch im statistischen Normbereich liegen. Jede isolierte Erhöhung der AP sollte nach Ausschluss eines Vitamin-D-Mangels (Serumkalzium, Phosphat, PTH, 25-Hydroxy-Cholecalciferol) oder nach Persistenz trotz Vitamin-D-Behandlung mittels Knochenszintigraphie weiter abgeklärt werden. Bei gleichzeitig vorliegenden Lebererkrankungen wird zur Differenzierung zwischen Leber- und Knochen-AP-Erhöhung die Bestimmung der knochenspezifischen Isoform der AP empfohlen [42, 43]. Marker, die eine erhöhte Knochenresorption des Typ-1-Kollagens anzeigen, wie das C-terminale Telozeptid (CTX), können auch erhöht sein.

Zur Verlaufskontrolle unter Therapie (z. B. Bisphosphonate) wird eine Bestimmung der AP etwa 3 Monate nach Behandlungsbeginn zur Erfassung des dann erreichten tiefsten Wertes empfohlen. Danach sind Intervalle von 6 Monaten ausreichend.

Weitere Knochenmarker (z. B. Desoxypyridinoline) reagieren teilweise innerhalb von Tagen und können damit zusätzliche Informationen über das Ansprechen auf eine Therapie liefern, werden aber aufgrund geringer Reproduzierbarkeit im klinischen Alltag nicht routinemäßig empfohlen.

Histologie

Ist nach den oben angeführten Untersuchungen die Diagnose immer noch unklar oder soll ein sekundäres Sarkom ausgeschlossen werden, kann eine Knochenbiopsie durchgeführt werden.

■ Relevanz für die Praxis

PD ist eine relativ häufige hyperostotische Osteopathie mit mono- bzw. polyostotischer Manifestation. Obwohl die meisten betroffenen Patienten einen asymptomatischen Verlauf aufweisen, ist die Kenntnis von PD in seinen Ausprägungen in der Diagnostik von regelmäßigem Interesse, da die Erkrankung differenzialdiagnostisch gegenüber anderen osteologischen Veränderungen (Metastasen, Osteomyelitis, Osteodystrophia fibrosa generalisata, fibröse Dysplasie) abzugrenzen ist.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur:

1. Paget J. On a form of chronic inflammation of bones (osteitis deformans). *Med Chir Trans* 1877; 60: 37–64.
2. Roodman GD. Insights into the pathogenesis of Paget's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1192: 176–80.
3. Goode A, Layfield R. Recent advances in understanding the molecular basis of Paget disease of bone. *J Clin Pathol* 2010; 63: 199–203.
4. Klaushofer K. Osteodystrophia deformans (Morbus Paget). In: Thumb N, Bröll H, Czudra R, et al. (Hrsg.). *Praktische Rheumatologie*. 4. Aufl., Springer, Wien/New York, 2001; 393–7, 674–5.
5. Birch MA, Taylor W, Fraser WD, et al. Absence of paramyxovirus RNA in cultures of pagetic bone cells and in pagetic bone. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 11–6.
6. Basle MF, Chappard D, Rebel A. Viral origin of Paget's disease of bone? *Presse Med* 1996; 25: 113–8.
7. Mirra JM, Bauer FC, Grant TT. Giant cell tumor with viral-like intranuclear inclusions associated with Paget's disease. *Clin Orthop* 1981; 158: 243–51.
8. Singer FR. Update on the viral etiology of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1999; 14 (Suppl 2): 29–33.
9. Witzmann F, Claeson KM, Hampe O, et al. Paget disease of bone in a Jurassic dinosaur. *Curr Biol* 2011; 21: R647–8.
10. Waggoner B, Kovach MJ, Winkelman M, et al. Heterogeneity in familial dominant Paget disease of bone and muscular dystrophy. *Am J Med Genet* 2002; 108: 187–91.
11. Montagu M. Paget's disease (osteitis deformans) and heredity. *Am J Hum Genet* 1949; 12: 94–112.
12. Pande KC, Ashford RU, Dey A, et al. Atypical familial Paget's disease of bone. *Joint Bone Spine* 2001; 68: 257–61.
13. Daroszewska A, Ralston SH. Genetics of Paget's disease of bone. *Clin Sci (Lond)* 2005; 109: 257–63.
14. Laurin N, Brown JP, Morissette J, et al. Recurrent mutation of the gene encoding sequestosome 1 (SQSTM1/p62) in Paget disease of bone. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 1582–8.
15. Kurihara N, Hiruma Y, Yamana K, et al. Contributions of the measles virus nucleocapsid gene and the SQSTM1/p62 (P392L) mutation to Paget's disease. *Cell Metab* 2011; 13: 23–34.
16. Cundy T, Naot D, Bava U, et al. Familial Paget disease and SQSTM1 mutations in New Zealand. *Calcif Tissue Int* 2011; 89: 258–64.
17. Gallone S, Di Stefano M, Rainieri I, et al. Detection of Exon 8 mutations in sqstm1/p62 gene by mutation-specific restriction enzyme digestion: a sensitive screening for Paget disease of bone. *Panminerva Med* 2011; 53: 71–2.
18. Roches E, Blondiaux J, Cotton A, et al. Microscopic evidence for Paget's disease in two osteoarchaeological samples from early northern France. *Int J Osteoarcheol* 2002; 12: 229–34.
19. Mays S. Archaeological skeletons support a northwest European origin for

- Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 1839–41.
20. Barker DJ, Clough PW, Guyer PB, et al. Paget's disease of bone in 14 British towns. *Br Med J* 1977; 1: 1181–3.
21. Altman RD, Bloch DA, Hochberg MC, et al. Prevalence of pelvic Paget's disease of bone in the United States. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 461–5.
22. Cooper C, Schaffheutle K, Dennison E, et al. The epidemiology of Paget's disease in Britain. Is the prevalence decreasing? *J Bone Miner Res* 1999; 14: 192–7.
23. Cundy T, McAnulty K, Wattie D, et al. Evidence of secular change in Paget's disease. *Bone* 1997; 20: 69–71.
24. Schmorl G. Über Osteitis deformans Paget. *Virchow Arch Path Anat* 1932; 283: 694.
25. Ringe JD, Jend HH, Becker H. Epidemiologie der Osteitis deformans Paget. *Münch Med Wschr* 1984; 126: 683–6.
26. Ziegler R, Holz G, Rotzler B, et al. Paget's disease of bone in West Germany. Prevalence and distribution. *Clin Orthop Relat Res* 1985; 194: 199–204.
27. Smith SE, Murphey MD, Motamedi K, et al. From the archives of the AFIP. Radiologic spectrum of Paget disease of bone and its complications with pathologic correlation. *Radiographics* 2002; 22: 1191–216.
28. Rubin DJ, Levin RM. Neurologic complications of Paget disease of bone. *Endocr Pract* 2009; 15: 158–66.
29. Resnik C. Paget disease of bone: the uncomplicated and the complicated. *Radiologist* 1999; 6: 1–11.
30. Moore TE, King AR, Kathol MH, et al. Sarcoma in Paget disease of bone: clinical, radiologic, and pathologic features in 22 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 156: 1199–203.
31. Deyrup AT, Montag AG, Inwards CY, et al. Sarcomas arising in Paget's disease of bone: a clinicopathologic analysis of 70 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 942–6.
32. Scottish Bone Tumor Registry, Sharma H, Mehdi SA, MacDuff E, et al. Paget sarcoma of the spine: Scottish Bone Tumor Registry experience. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006; 31: 1344–50.
33. Theodorou DJ, Theodorou SJ, Kakitsubata Y. Imaging of Paget disease of bone and its musculoskeletal complications: review. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196 (6 Suppl): S64–S75.
34. Dachverband Osteologie e. V. (DVO). S1 Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung des Morbus Paget des Knochens. Ähnliche Seiten <http://www.dv-osteologie.org/uploads/leitlinien/Leitlinie%20Morbus%20Paget.pdf> [letzter Zugriff: Jänner 2012].
35. Khairi MR, Robb JA, Wellman HN, et al. Radiographs and scans in diagnosing symptomatic lesions of Paget's disease of bone (osteitis deformans). *Geriatrics* 1974; 29: 49–54.
36. Steinbach HL. Some roentgen features of Paget's disease of bone. *Am J Radiol* 1961; 86: 950–64.
37. Freyschmidt J. Osteitis deformans Paget. In: Freyschmidt J (Hrsg.). *Röntgenatlas*. Springer, Stuttgart/New York, 1990; 387–422.
38. Wellman HN, Schauwecker D, Robb JA, et al. Skeletal scintimaging and radiography in the diagnosis and management of Paget's disease. *Clin Orthop Rel Res* 1977; 127: 55–62.
39. Kaufman GA, Sundaram M, McDonald DJ. Magnetic resonance imaging in symptomatic Paget's disease. *Skeletal Radiol* 1991; 20: 413–8.
40. Eastell R. Biochemical markers of bone turnover in Paget's disease of bone. *Bone* 1999; 24 (Suppl 5): 49–50.
41. Meunier PJ, Selson C, Mathieu L, et al. Skeletal distribution and biochemical parameters of Paget's disease. *Clin Orthop Res* 1987; 217: 37–44.
42. Broyles DL, Nielsen RG, Bussett EM, et al. Analytical and clinical performance characteristics of Tandem-MP Ostase, a new immunoassay for serum bone alkaline phosphatase. *Clin Chem* 1998; 44: 2139–47.
43. Price CP, Milligan TP, Darte C. Direct comparison of performance characteristics of two immunoassays for bone isoform of alkaline phosphatase in serum. *Clin Chem* 1997; 43: 2052–7.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)