



Introducción

La enfermedad de Paget (EP) es una enfermedad metabólica del hueso, monostótica o poliestótica, caracterizada por un remodelado óseo focal anormal con incremento de la resorción y neoformación ósea excesiva y desorganizada.

La enfermedad es causada primariamente por una actividad osteoclástica aumentada, pero defectos intrínsecos en otros tipos celulares del microambiente óseo pueden contribuir al inicio y gravedad de la enfermedad. Una de las características clínicas notables es el carácter focal de esta patología, siendo que una vez que la enfermedad está establecida en un hueso, sólo hay extensión local sin diseminación sistémica. Por otra parte, si bien se trata de una patología focal, existe evidencia que sugiere que existe un leve aumento generalizado del recambio óseo, medido por histomorfometría, en localizaciones óseas no pagéticas en estos pacientes.

Epidemiología

La EP afecta tanto a hombres como mujeres con una ligera predominancia en el sexo masculino. Raramente ocurre antes de la mediana edad y su prevalencia se incrementa con la edad del paciente. Es la segunda más frecuente enfermedad ósea metabólica después de la osteoporosis, afectando hasta a un 3% de los adultos mayores de 55 años, con una prevalencia del 2.5% en los últimos 100 años; sin embargo, ha decrecido en aproximadamente un 50% en los últimos 30 a 50 años, con una menor frecuencia de casos poliestóticos. No obstante, recientemente se ha descrito un brote de esta enfermedad con alta prevalencia y gravedad en Campania (sur de Italia), en individuos con antecedentes de contacto con animales (que incluyen ganado y mascotas).

La prevalencia de la enfermedad aumenta con la edad en años y es mayor en los varones. Es más frecuente en personas de origen caucásico, en especial descendientes de británicos, holandeses, italianos, españoles y franceses. Es infrecuente en Escandinavia, Europa del Este y Asia. Entre un 12% a un 40% de los casos índices con EP tienen un familiar de primer grado afectado por la enfermedad.

La disminución de su prevalencia en Gran Bretaña se ha explicado en parte por factores ambientales y, en parte, por las migraciones desde países con baja prevalencia de EP como India o el sudeste asiático que producen cambios en las proporciones raciales de la población. Puede deducirse también que los cambios poblacionales en nuestro país pueden haber influido también en el descenso de la EP en la Argentina. Todos estos datos avalan la teoría de que tanto los factores genéticos como los desencadenantes ambientales (zoonosis, virus del sarampión y sincicial respiratorio, entre otros) aportan una importante contribución a la EP.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	30/07	14/08

Histopatología

La EP se presenta en individuos de edad mediana y añosos, comprometiendo uno o varios sitios del esqueleto simultáneamente y quedando luego restringida a estos sitios primitivos. En los huesos largos se inicia en las epífisis proximales o las metáfisis. El índice de progresión en el cráneo y huesos largos, determinado por radiografías seriadas, es de aproximadamente 0.8 cm por año.

La EP se asocia con resistencia ósea disminuida y alteración de la arquitectura del hueso; las fibras colágenas asumen un patrón en mosaico irregular (*woven bone*) con distribución al azar en lugar de la simetría paralela (laminar) observada en el hueso normal. Este tipo de alteración ósea puede observarse también asociada a fibrosis medular.

La característica histopatológica de la EP es la evidencia en los segmentos óseos comprometidos de osteoclastos gigantes multinucleados, metabólicamente hiperactivos que contienen entre 3 y 30 núcleos por célula, en contraste con los osteoclastos normales que sólo poseen 1 a 7 núcleos. También los osteoblastos y osteocitos están involucrados, produciéndose osteoesclerosis y organización anómala de la red canalicular osteocitaria. Los estudios con tetraciclinas marcadas han demostrado que el ritmo de formación ósea puede superar entre 6 y 7 veces los niveles normales. De hecho, se considera que el alto ritmo de formación ósea en la EP es secundario a la tasa aumentada de resorción ósea.

Se ha demostrado que la médula ósea pagética es hiperreactiva a la acción de la 1,25(OH)-vitamina D. En el hueso pagético se produce la formación de osteoclastos a concentraciones de esta vitamina 10 a 100 más bajas que en condiciones normales. Se han determinado 3 fases en el hueso pagético:

- una etapa inicial activa que corresponde al aspecto osteolítico en las radiografías con reabsorción ósea hiperactiva
- una segunda etapa mixta, que corresponde a características radiográficas con coexistencia de osteólisis y esclerosis ósea en las que la actividad de los osteoblastos prevalece gradualmente, lo cual es sugerido por los altos títulos de fosfatasa alcalina (FAL)
- por último, una etapa tardía inactiva de osteosclerosis que puede apreciarse radiológicamente.

Etiopatogenia

A pesar de muchos años de intensas investigaciones, todavía no se ha determinado en forma concluyente la etiología de la EP. Existen evidencias que involucran a miembros de la familia de los paramixovirus como agentes causales. Grupos de investigadores en el Reino Unido han mostrado evidencias moleculares del virus del moquillo canino en



biopsias de huesos pagéticos, mientras que en EEUU los expertos han identificado al virus del sarampión. Si bien son controvertidas, estas investigaciones sugieren una infección viral lenta en el hueso pagético. Esta hipótesis viral está apoyada por la frecuente asociación entre el desarrollo de EP y el contacto con animales domésticos o el residir en áreas rurales.

Factores Genéticos

Los factores genéticos juegan un papel importante en la EP. Un tercio de los pacientes tienen una historia familiar transmitida con un patrón hereditario autosómico dominante con penetrancia incompleta. Los individuos con antecedentes de EP en familiares de primer grado tienen de 7 a 10 veces más riesgo para la enfermedad. Este riesgo es aún mayor si la EP de su familiar se presentó a menor edad y fue acompañada de deformidad ósea.

Se ha demostrado una heterogeneidad genética en las formas familiares de EP que ha sido ligada a varias regiones cromosómicas. La primera y todavía más común mutación genética es la variante P392L dentro del gen *SQSTM1* (secuestrosoma 1) en el *locus* 5q35-qter (PDB3: *Paget's Disease of Bone*). Otros *loci* que han sido relacionados con la EP son el 6p21.3, el 18q22.1, el 5q31, el 2q36, 10p13 y el 18q23. No obstante las mutaciones genéticas del receptor del activador del factor nuclear kappa-B (RANK) no son una causa común en la EP clásica, aunque se ha sugerido que existe una asociación genética con este gen en pacientes con EP. Tampoco se ha hallado con frecuencia un vínculo con el gen de la osteoprotegerina (OPG), aunque recientemente se reportó una asociación de este gen con pacientes con EP restringida al sexo femenino.

Entre los 7 *loci* informados, el *locus* 5q35qter (PDB3, siendo PDB *Paget's disease of bone*) es el único en el que se ha identificado un gen (*SQSTM1*) que codifica la proteína SQSTM1/p62. Se han descrito más de 20 mutaciones sin sentido o *truncating* de este gen, pero la más frecuente es la mutación P392L. En la población franco-canadiense esta mutación está involucrada en un 46% de las formas familiares y un 16% de los casos esporádicos de EP. Casi todas las mutaciones del *SQSTM1* son recurrentes y han sido reportadas en diferentes poblaciones caucásicas con un promedio del 40% en las formas familiares y un 8% de los pacientes no relacionados.

Es interesante destacar que todas las mutaciones reportadas del *SQSTM1* resultan en un aumento de la **vía de señalización de factor nuclear kappa-B (NF-kB)**. Están agrupadas dentro o cerca de la región C-terminal de la proteína SQSTM1/p62 que incluye el dominio asociado a ubiquitina. Esto sugiere que una alteración en la unión de cadenas de ubiquitina por el SQSTM1/p62 es importante en el desarrollo de la EP, resultando en una vía de señalización RANK-NF-kB aberrante. En los osteoclastos, se ha descrito a la

SQSTM1/p62 como una proteína de sostén que interactúa con TRAF6 siguiendo a la activación mediada por el ligando del RANK (RANKL). La activación de este complejo es seguida por la activación de los factores de transcripción NF- κ B y NFATc1. La expresión aumentada de SQSTM1/p62 en los osteoclastos de pacientes con EP induce un desvío mayor a las vías activadas por el RANKL e incrementa la actividad osteoclástica. La mutación P392L puede contribuir al estado de hiperactividad osteoclástica en la EP y podría potencialmente explicar el aumento generalizado del recambio óseo en las regiones óseas no pagéticas.

El **sistema ubiquitina-proteasoma** está involucrado en la degradación de proteínas de vida corta, defectuosas o lesionadas. Las proteínas a degradar son primero alcanzadas por la ubiquitina y luego digeridas por el proteasoma. Este sistema es importante para la degradación proteica y controla varias funciones celulares, incluyendo mitosis, transducción de señales, transcripción genética, respuesta inmune y apoptosis. La **autofagia** es otro sistema de degradación de proteínas e involucra la inclusión de una porción del citoplasma en una estructura de doble membrana: el autofagosoma. Este se fusiona con el lisosoma transformándose en autolisosoma que se autodigiere. La autofagia mantiene la homeostasis celular y participa en procesos que incluyen la diferenciación, remodelación, control del crecimiento, defensa celular y adaptación a ambientes adversos y está involucrado en la eliminación de proteínas anormales.

La **ubiquinización**, mediante la unión del dominio asociado a ubiquitina de la proteína p62 (codificada por el gen *SQSTM1*) a la proteína LC3, es mediadora de la degradación proteica por autofagia y también tiene por resultado el envío de la propia p62 a los autofagosomas para su degradación lisosómica. En la EP la autofagia parece ser defectuosa, con disminución del aclaramiento de p62 que lleva a un aumento de los niveles de p62, independientemente del estado de la mutación de *SQSTM1*. La p62 interviene también en la apoptosis y está relacionada con la supervivencia de los osteoclastos y se ha demostrado que la hiperexpresión artificial de p62 puede inducir un aumento de la sobrevivencia de los osteoclastos en forma independiente de las mutaciones del *SQSTM1*. El estudio de la autofagia en la EP podría abrir nuevas posibilidades terapéuticas pues ésta puede ser manipulada *in vivo* por agentes farmacológicos.

Factores virales

- Virus del moquillo canino: el virus puede infectar y replicarse en precursores osteoclásticos humanos, sugiriendo posibles implicaciones de este virus provocando una zoonosis. Se ha sugerido que los efectos virales sobre algunas proteínas como la Bcl-2 podrían aumentar la vida media del osteoclasto, con el subsecuente reclutamiento de más células precursoras con el aumento de su capacidad de resorción ósea.

- Virus del sarampión: los osteoclastos en la EP están aumentados en número y tamaño y expresan un “fenotipo pagético” que los distingue de los osteoclastos normales. Contienen hasta 100 núcleos por osteoclasto comparados con 3-10 núcleos en los osteoclastos normales. Sus precursores son hiperreactivos al RANKL, al factor de necrosis tumoral alfa y a 1-25(OH)-vitamina D3, con formación de osteoclastos en concentraciones fisiológicas de vitamina D3, a diferencia de los individuos normales que requieren dosis farmacológicas para su formación. El aumento de respuesta a la 1,25(OH)-vitamina D3 es consecuencia de los niveles elevados de un nuevo coactivador del receptor de vitamina D, el TAF-12 en los osteoclastos. Más aún, los osteoclastos en la EP segregan altos niveles de interleuquina (IL-6) que son detectables en el plasma medular y la sangre periférica de los pacientes pagéticos.

En estudios en ratones se ha observado que, mientras el gen p62 aumentó la sensibilidad al RANKL de los precursores de los osteoclastos, la proteína de la nucleocápside del virus del sarampión (MVNP) fue responsable del aumento del número de núcleos en los osteoclastos, así como del incremento de la expresión de TAF-12 y IL6 a través de una señal inducida por 1,25(OH)-vitamina D3.

En síntesis, los estudios en ratones han demostrado que la mutación de la proteína p 62 conduce a algunas de las características fenotípicas de la EP, pero esta única mutación no parece ser capaz por sí sola de ser responsable de todo el fenotipo pagético. Esta mutación puede predisponer a la EP, con aumento de la sensibilidad de los precursores de los osteoclastos a las citoquinas osteoclastogénicas, al potencial osteoclastogénico del microambiente óseo, o ambos, probablemente en asociación con otros mecanismos biológicos, tales como la presencia de la MVNP, la cual es responsable de la formación de numerosos núcleos en los osteoclastos, el aumento de la expresión de TAF-12 y la producción de IL6.

Una hipótesis unificadora para el SQSTM1/p62, la autofagia selectiva y la persistencia del virus del sarampión especula que la persistencia de dicho virus podría explicar la latencia entre la infección con el virus del sarampión en la infancia y el desarrollo de EP en la edad mediana de la vida. La persistencia del virus del sarampión también explicaría la presencia de MVNP en progenitores hematopoyéticos pluripotenciales inmaduros de larga vida, que luego se diferencian a osteoclastos y serían responsables del gran aumento del número de núcleos, el aumento en la expresión de TAF-12, la respuesta aumentada a la 1,25(OH) vitamina D3 y la producción de IL-6. El defecto en la autofagia selectiva de la MVNP mediada por p62 debida a la mutación del *SQSTM1* u otras causas, llevaría a la acumulación de la propia p62 así como de agregados MVNP-p62 en los osteoclastos y en las células presentadoras de antígeno, reduciendo su depuración por los proteasomas.

La mutación de p62 u otras mutaciones del SQSTM1/p62 asociadas con EP aumentan la respuesta osteoclástica al RANKL y la supervivencia de los osteoclastos, lo que se traduce clínicamente en una expresión fenotípica más severa de la enfermedad.

Cuadro Clínico

Debido a que la EP se presenta en un grupo de edad relativamente avanzada, es habitual que resulte difícil determinar en la práctica clínica si los signos, síntomas y complicaciones en un paciente determinado se deben a la enfermedad metabólica ósea o a la coexistencia con otras afecciones como artrosis, dolor lumbar, compresión de nervios periféricos o sordera, dolencias frecuentes en este grupo etario. La EP puede ser monostótica o poliostótica. En las últimas 3 décadas se ha observado no sólo una disminución de la prevalencia sino de la gravedad de la enfermedad, por lo cual, actualmente, un 40% de los pacientes tienen un solo hueso comprometido. En una serie de 2007 se informó un 34% de enfermedad monostótica y un promedio de 5.5 regiones comprometidas por paciente. Aunque cualquier hueso del esqueleto podría estar afectado, por causas desconocidas existe preferencia por regiones determinadas (tabla 1)

Tabla 1 Sitios comprometidos en orden de frecuencia

Pelvis	67%
Vértebra	34%
Fémur	32%
Tibia	25%
Cráneo	23%
Húmero	11%
Costillas	7%
Calcáneo	4%
Cúbito	2%
Escápula	2%
Manos	2%
Mandíbula	1%
Esternón	1%

En nuestro país, en un estudio realizado en 63 pacientes (29 hombres y 34 mujeres), se observó una prevalencia de compromiso vertebral en un 47% de los pacientes con EP monostótica y un 36.8% de los poliestóticos.

La EP es a menudo asintomática, aunque los pacientes pueden presentar dolor, deformidad o, dependiendo del hueso involucrado, fracturas en el hueso comprometido. Los pacientes con enfermedad poliestótica tienden a presentar mayor número de signos y síntomas.

Un 30 a 50% de los pacientes con EP experimentan cierto grado de discapacidad debida al dolor óseo, la osteoartritis secundaria a las deformidades óseas en zonas adyacentes a articulaciones que cargan peso, las fracturas, o la compresión de raíces nerviosas, con la consecuente disminución en la calidad de vida. Las características clínicas y los síntomas asociados a EP puede observarse en la Tabla 2

Tabla 2 Características clínicas de la EP

Dolor	Dolor óseo
	Dolor no óseo
Deformidad	Inclinación de los huesos largos
	Deformidades craneales
	Agrandamiento de los segmentos involucrados
Fracturas	Completas
	Fisuras de la cortical
Complicaciones neurológicas	Sordera
	Parálisis de otros nervios craneanos
	Compresión de la médula espinal
Malignización	Sarcoma

Complicaciones

Debido a que los síntomas esqueléticos, el dolor lumbar, la artrosis y la sordera son padecimientos comunes en sujetos del grupo etario que es afectado por la EP y que tanto ésta como aquéllos suelen tener cierto tiempo de evolución cuando el paciente acude a la consulta, es a menudo difícil determinar si los síntomas son atribuibles a la EP propiamente dicha o representan sólo la coexistencia de varias patologías en un paciente añoso.

- **Complicaciones esqueléticas:** las más características son el dolor óseo, las fracturas y la deformidad ósea. Las fracturas de huesos largos pueden ser completas, sobre todo en fémur y más raramente en la tibia, con mayor dificultad para su curación que en las fracturas de hueso no pagético. Más frecuentes, sin embargo, son las fisuras incompletas. Las deformidades esqueléticas se presentan sobre todo en cráneo,

brazos, piernas y en otros huesos largos. La deformidad vertebral más frecuente es su agrandamiento esclerótico y es el hallazgo más frecuente en la EP vertebral.

- Complicaciones articulares: cuando la EP afecta segmentos óseos adyacentes a grandes articulaciones se produce una degeneración osteoartrítica, sobre todo en cadera, lo cual puede llevar a la artroplastia, así como en la columna vertebral, donde ocasionalmente puede complicarse con compromiso de raíces nerviosas o de la médula espinal.
- Complicaciones neurológicas: cerca de un 30% de los enfermos con EP presentan complicaciones neurológicas manifestadas por lesiones de los nervios craneanos y de la médula espinal o raíces nerviosas. La prevalencia de la pérdida auditiva debida a la compresión del VIII par craneano y disfunción coclear ha sido informada entre un 2.5% y un 13% de los casos con EP. Puede ser sensorineural, mixta o, raramente, conductiva y presentarse en pacientes con EP de larga data o en pacientes no diagnosticados previamente. Las 3 causas principales del defecto de la audición serían la osteopenia en la cápsula coclear, el compromiso de la cápsula coclear por engrosamiento craneano y el atrapamiento del nervio acústico. A nivel de la columna vertebral, la mielitis isquémica y la compresión de nervios vertebrales debida a hipertrofia ósea representan el mecanismo principal del daño neurológico en la EP.
- Complicaciones cardiovasculares: la insuficiencia cardíaca crónica debida a la hipervascularidad del hueso afectado y tejidos adyacentes se presenta en un 3% de los pacientes pagéticos con enfermedad esquelética extensa. Las calcificaciones vasculares en los pacientes con EP son más frecuentes, extensas y gruesas que en los controles de igual grupo etario. Pueden ser de origen arterioesclerótico o calcificaciones de la media, así como calcificación de la válvula aórtica. En su patogénesis se han implicado anomalías de las células vasculares mesenquimáticas y factores sistémicos circulantes, tales como la FAL segregada por las células óseas pagéticas y la IL-6.
- Neoplasias: las características de la EP tales como su conducta localmente invasiva y la recidiva después del tratamiento sugieren que esta enfermedad ósea se comporta como una enfermedad neoplásica benigna. En efecto, en un 1% de los pacientes con EP pueden presentarse tumores, de los cuales un 86% aproximadamente de los casos son osteosarcomas, un 5% fibrosarcomas y un 2.5% condrosarcomas. Así también, carcinomas de otro origen pueden metastatizar en el hueso pagético, tal vez por el incremento del flujo vascular en estas lesiones. Podríamos clasificar los tumores asociados a la EP en:
 - la **degeneración sarcomatosa** es la complicación más grave de la EP. En su mayoría se trata de osteosarcomas fibroblásticos u osteoblásticos y, más

raramente, condrosarcomas, fibrosarcomas y angiosarcomas. Se destaca que su incidencia ha decrecido en los últimos años aún más que la prevalencia de la EP propiamente dicha y su edad de presentación es actualmente más tardía que en décadas anteriores. Sus localizaciones más frecuentes son íleo (26%), cráneo (8%), húmero (19%) y, con un 3% de incidencia cada uno, sacro, costillas y vértebras. Las manifestaciones clínicas de la complicación sarcomatosa son dolor, tumefacción y fractura patológica. Los hallazgos radiológicos incluyen osteólisis, destrucción cortical, espículas óseas, fractura que no consolida y masa de tejido blando. En el centellograma la degeneración sarcomatosa aparece como un área fría que no capta debido a la neoplasia y a la necrosis. En la tomografía se observa destrucción ósea y una masa extraósea. En la resonancia magnética hay intensidad de señal intermedia en las imágenes T₁ e imágenes heterogéneas en T₂; la administración de material de contraste intravenoso demuestra un importante aumento heterogéneo. El pronóstico en estos pacientes es sombrío debido al alto grado de malignidad de estos tumores y la dificultad para instaurar un tratamiento quimioterápico en pacientes añosos.

- **Metástasis solitaria**
 - **Enfermedades hematológicas malignas** (linfoma no Hodgkin)
 - **Tumores de células gigantes** que en su mayoría son benignos y más frecuentes en las formas polioestóticas.
- **Hiperparatiroidismo:** entre un 12% a 18% de los pacientes con EP pueden presentar hiperparatiroidismo primario al igual que los controles de igual edad y sexo, debido a la coexistencia de ambas enfermedades en el anciano. Así también es común en este grupo etario la presencia de hiperparatiroidismo secundario debido a deficiencia de vitamina D. Por ello el estudio bioquímico de la EP debe incluir el dosaje de parathormona (PTH) intacta, 25-OH-vitamina D y el metabolismo fosfocálcico.
 - **Hiperuricemia:** la hiperuricemia ha sido observada principalmente en varones, sobre todo en enfermedad polioestótica debido al alto recambio de ácidos nucleicos en las lesiones pagéticas. La incidencia de gota es variable.

Morbilidad y Mortalidad

Los pacientes con EP tienen un riesgo relativo (RR) de tener dolor esquelético, fracturas, sordera, artrosis en las articulaciones adyacentes y osteosarcoma de 2.1, 1.2, 1.6 y 1.7, respectivamente, comparados con controles normales. En un seguimiento a 5 años se observó un mortalidad del 32% en pacientes con EP comparados con 28% en controles normales. Esta alta mortalidad general está relacionada con la edad relativamente avanzada de estos pacientes.



Diagnóstico

La EP puede presentarse con signos y síntomas evidentes o ser un hallazgo accidental durante el estudio de otras patologías. En recientes estudios, la EP parece ser menos grave, con una prevalencia de lesiones monostóticas del 34% y un promedio general de 5.5 lesiones por paciente. El diagnóstico es principalmente radiológico y se confirma por radiología ósea en, por lo menos, una región esquelética.

En los pacientes asintomáticos es frecuente el diagnóstico por el hallazgo accidental de marcadores bioquímicos anormales (FAL elevada) o de imágenes radiológicas típicas de EP en el marco de un estudio por otras patologías. Por otra parte en individuos asintomáticos con historia familiar de EP, un chequeo bioquímico y radiológico puede llevar a un diagnóstico precoz de la enfermedad.

Un buen **interrogatorio** aportará datos con respecto a los antecedentes familiares de los pacientes y las manifestaciones clínicas de la enfermedad y sus complicaciones. Las **características radiológicas** incluyen *inicialmente* cambios osteolíticos (lesiones en forma de “V” en huesos largos y osteoporosis circunscrita en el cráneo), seguidos de imágenes escleróticas, aumento de tamaño del hueso y engrosamiento cortical. La osteólisis comienza en el hueso subcondral de las epífisis y se extiende periféricamente a las metáfisis y diáfisis y no muestra esclerosis marginal. En etapas más tardías se observa un engrosamiento subperióstico cortical y una acentuación y engrosamiento del patrón trabecular y agrandamiento de los límites óseos. En el cráneo, la osteólisis se evidencia como grandes áreas radiolúcidas usualmente en los huesos frontal y occipital, imagen llamada de “osteoporosis circunscripta”. Las lesiones craneales son más evidentes en la tabla interna del cráneo y usualmente cruzan las líneas de sutura.

En la *etapa intermedia* el patrón mixto de la EP se caracteriza por imágenes tanto líticas como blásticas. Son típicas de esta fase 4 características: la osteólisis en expansión, el engrosamiento y de las trabéculas óseas a lo largo de las líneas de estrés, el engrosamiento cortical y el ensanchamiento óseo. En la pelvis hay engrosamiento de las líneas iliopectínea e isquiopubiana, así como de las ramas pubianas e isquiáticas. En las vértebras, el engrosamiento cortical de los 4 márgenes vertebrales da una imagen en “marco de cuadro”. En el cráneo se observa la típica imagen algodonosa de la EP. En la *tercera fase, de osteoesclerosis* hay engrosamiento trabecular y cortical. El hueso es débil y pueden ocurrir fracturas transversales por fatiga (*banana fractures*). Hay agrandamiento en los huesos largos y deformidad, y el cráneo sufre un agrandamiento de aspecto ancho y aplanado, lo que puede producir compresiones nerviosas. La esclerosis produce vértebras agrandadas tanto en su cuerpo como en los elementos posteriores y/o con aumento de la densidad ósea, llamadas estas últimas “vértebras en marfil”.



Además, las radiografías simples son valiosas también para el diagnóstico de las complicaciones secundarias de la EP (osteoartritis, fracturas).

El **centelleograma óseo** total con bisfosfonatos marcados con ^{99}TC es más sensible que la radiología y su uso está recomendado en pacientes con EP asintomática o sintomática para determinar la extensión del compromiso esquelético; sin embargo, su especificidad es muy baja dado que otras enfermedades óseas, tales como las metástasis óseas, pueden producir imágenes positivas en el centelleograma. El estudio es positivo en las 3 fases de la EP y es útil para la detección precoz del compromiso craneano, ya que esta localización requiere terapia más agresiva.

La **tomografía computada** muestra los hallazgos típicos de la EP: osteólisis, trabecular engrosadas, engrosamiento cortical y expansión ósea; también es útil para evidenciar posibles complicaciones como fracturas, estenosis espinal y neoplasias secundarias. La **resonancia magnética nuclear** tiene como patrón más frecuente una intensidad de señal del tejido pagético similar a la del tejido graso, que se relaciona con enfermedad de larga data. Un segundo patrón, posiblemente vinculado con la segunda fase mixta de la EP (señal T_1 relativamente baja con señal T_2 de alta intensidad) es llamado patrón "moteado". En la última fase, de osteoesclerosis cuando hay inactividad blástica, el hueso pagético muestra baja intensidad de señal tanto en T_1 como en T_2 , lo que sugiere hueso compacto o tejido fibroso. La preservación de la médula grasa en el hueso pagético, habitualmente excluye el diagnóstico de sarcoma.

En contraste con el estudio focalizado de la enfermedad que proveen la radiología y la centelleografía, los **marcadores bioquímicos** de actividad de la EP muestran un panorama más integral. Se considera que, del aumento de la FAL sérica total, un 50% aproximadamente representa la actividad de la afección y el otro 50%, su extensión. La medición de la **FAL sérica total** es aún el marcador bioquímico más útil y más usado para el manejo clínico de la EP. Está relacionada con la presencia de un número aumentado de osteoblastos en las lesiones escleróticas, reflejando el ritmo de formación ósea y la extensión del compromiso esquelético. La **FAL ósea en suero**, el marcador de resorción ósea propéptido procolágeno tipo 1 N terminal (**P1NP**) y el telopéptico alfa C-terminal del colágeno tipo 1 han demostrado ser de utilidad similar o ligeramente superior que la FAL sérica para evaluar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento en pequeñas cohortes de pacientes. No obstante, la EP monostótica puede asociarse con niveles de FAL dentro de límites normales, lo que acarrea dificultades tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de los pacientes. Por ello, cuando la FAL sérica total se encuentra en límites normales, en muchos casos es útil la medición de su isoenzima ósea B2 medida por cromatografía líquida de alta precisión para discriminar entre pacientes con actividad y controles normales por su mayor sensibilidad. Por el



contrario, la osteocalcina no es un marcador sensible en la EP, estando a menudo dentro de límites normales.

En resumen, se acepta en general que son de utilidad como marcadores bioquímicos en la EP la **FAL sérica total**, la **FAL ósea** y el **PINP** (*marcadores de formación ósea*) y el **N telopéptido (NTX) urinario** (*marcador de resorción*), siendo los primeros los más útiles para monitorear el tratamiento con BP. La **biopsia ósea** en general no es necesaria, salvo en los casos en que las imágenes radiológicas no permitan hacer el diagnóstico diferencial con metástasis óseas (cáncer de próstata) o enfermedad de Hodgkin) o en caso de sospecha de osteosarcoma en un hueso previamente comprometido por la EP.

Como complemento, es recomendable también realizar una densitometría mediante absorciometría de rayos X de energía dual (**DEXA**) para evaluar osteoporosis, cuya coexistencia se observa a menudo, debido a que la edad de presentación es común a ambas patologías.

En resumen, el **estudio de la EP incluye FAL total y fracción ósea, centellograma óseo total, radiografía de cráneo y panorámica de pelvis (incluye pelvis, 1/3 proximal de ambos fémures y vértebras de L3 a L5) y, si es necesario, radiografías adicionales**. Esta combinación de estudios clínicos se asocia con muy alta sensibilidad diagnóstica para EP, siendo del 85% a 91% para la combinación de radiografías de cráneo y panorámica de pelvis y del 97% a 98% para el centellograma óseo.

Las imágenes radiológicas y centellográficas no siempre son suficientes para confirmar EP, por lo que debe hacerse **diagnóstico diferencial** con tumores primitivos del hueso y con metástasis óseas. La tomografía computada puede ser útil para discriminar estos casos.

Tratamiento

La evidencia obtenida en los ensayos clínicos controlados y aleatorizados con respecto a la eficacia del tratamiento de la EP es mayor con respecto al alivio de síntomas subagudos, tales como dolor óseo, y la enfermedad osteolítica. Si esta terapia es capaz de prevenir las complicaciones a largo plazo es un tema controvertido y que probablemente nunca se dilucidará, dado que es una enfermedad con una prevalencia en descenso y una edad de presentación en ascenso, lo cual dificulta la realización de ensayos clínicos con un seguimiento prolongado de muchos años.

Indicaciones de Tratamiento

El dolor en el hueso pagético es el único síntoma de EP para el cual hay evidencia firme de que la terapia confiere real beneficio; por lo tanto, tiene indicación de tratamiento específico de la enfermedad de base. No obstante, es importante distinguir entre el dolor óseo causado por la actividad pagética del dolor en un hueso o en una articulación secundarios a la deformidad causados por la EP. El primero está habitualmente presente durante el reposo, mientras que el segundo ocurre durante la movilización de la articulación y es, por lo tanto, pasible de mejorar con analgésicos, pero no con drogas antipagéticas. Sin embargo, si existen dudas acerca de la naturaleza del dolor, una estrategia razonable sería tratar el dolor con bisfosfonatos cuando su causa es poco clara, ya que a veces es difícil distinguir entre el dolor de la EP y el dolor osteoartítico.

El tratamiento farmacológico para prevenir futuras complicaciones (osteoartritis, fracturas, pérdida auditiva y otras complicaciones neurológicas) es más controvertido, ya que no se ha demostrado que un tratamiento farmacológico eficaz, en términos de descender la FAL y disminuir el dolor óseo, sea efectivamente capaz de evitar estas complicaciones a largo plazo.

Tanto los pacientes sintomáticos como los asintomáticos con evidencia de actividad metabólica debida a **la EP que requieren terapia** son:

- a) aquéllos con compromiso de huesos largos con riesgo de futura deformidad,
- b) los que tienen compromiso craneal extenso con riesgo de pérdida auditiva,
- c) aquéllos con cambios pagéticos en una o más vértebras con riesgo de distintas complicaciones neurológicas,
- d) aquéllos con EP en huesos adyacentes a articulaciones que puedan evolucionar con artritis secundaria.

Debido a que las terapias actuales más potentes mejoran las lesiones radiográficas osteolíticas y permiten la aposición de nuevo hueso laminar, es probable que se puedan prevenir las complicaciones administrando tratamiento en etapas tempranas de la enfermedad, aunque, como se ha mencionado, hay controversia a este respecto. La paraplejía secundaria a la compresión medular debida al compromiso vertebral en la EP, ya sea de lenta aparición, o la paraplejía aguda que requiere cirugía, se benefician con el empleo de bisfosfonatos potentes. Sin embargo algunos especialistas consideran que, para prevenir las complicaciones en general, es más importante iniciar tratamiento en etapas tempranas que usar bifosfonatos muy potentes.

Existe consenso general, aunque no hay evidencia en ensayos clínicos que lo avalen, que el pretratamiento con bisfosfonatos antes de la cirugía programada sobre un hueso pagético reduce la vascularización local y, por lo tanto, el sangrado perioperatorio.

Contraindicaciones de Tratamiento

No son candidatos para el tratamiento de la EP:

- los pacientes añosos asintómicos cuya expectativa de vida no superará los 5 años con la consecuente baja probabilidad de presentar complicaciones futuras,
- aquéllos con lesiones pagéticas inactivas metabólicamente (ausencia de lesiones osteolíticas en las radiografías o ausencia de captación en el centellograma).

Los pacientes con deficiencia de vitamina D deben recibir suplementos antes de iniciar el tratamiento, para prevenir la hipocalcemia grave.

Objetivos del Tratamiento

Los médicos tratantes deben tener como objetivo lograr una remisión completa de la EP, definida como una normalización total de la FAL total sérica llegando a un valor nadir dentro de la mitad inferior del rango de referencia. La opción terapéutica ideal debería:

- a) eliminar el dolor óseo,
- b) normalizar la fosfatasa alcalina sérica total con remisión prolongada,
- c) curar las lesiones radiológicas osteolíticas,
- d) restaurar el tejido óseo normal laminar y
- e) prevenir las recurrencias y las complicaciones.

Terapias Farmacológicas Actuales

En la década de 1970 se comenzó a usar calcitonina, primero de salmón y luego, humana, pero debido a su respuesta parcial, efectos colaterales, resistencia adquirida y acción a corto plazo, fue abandonada para el tratamiento de la EP siendo reemplazada por los bisfosfonatos.

Los bisfosfonatos son drogas relacionadas con el inhibidor natural de la mineralización: el pirofosfato inorgánico. Son capaces de unirse a la superficie de los cristales de hidroxiapatita dentro del hueso, especialmente en aquellas superficies con resorción osteoclástica activa. Los bisfosfonatos actúan por uno de 2 mecanismos de acción, dependiendo de la naturaleza química de la cadena lateral unida al núcleo básico de la molécula. Los bisfosfonatos simples no nitrogenados (*etidronato, clodronato, tiludronato*), son relativamente débiles e inhiben la resorción ósea al generar un análogo tóxico del adenosín trifosfato que tiene a la mitocondria como blanco. Para los bisfosfonatos nitrogenados, más potentes (*alendronato, ibandronato, pamidronato, risedronato, ácido zoledrónico*), en cambio, el blanco intracelular en los osteoclastos es la farnesil pirofosfato sintetasa, enzima de la vía del mevalonato. Su inhibición suprime un proceso llamado prenilación proteica, que es esencial para los procesos básicos celulares requeridos para la resorción ósea mediada por osteoclastos y la supervivencia de dichas células.

Con respecto a los bisfosfonatos no nitrogenados, en nuestro país se ha utilizado en décadas pasadas el etidronato, pero por su menor potencia y su capacidad de producir osteomalacia, ha dejado de ser usarse en la EP. Los **bisfosfonatos nitrogenados** son las drogas de elección para el tratamiento. Se han realizado varios ensayos clínicos comparando la eficacia (medida como la reducción de los niveles de FAL total a niveles normales e incluso un valor de nadir en la mitad inferior del rango normal) de distintos de ellos, por ejemplo, alendronato oral 40 mg diarios por 3 meses en comparación con pamidronato 60 mg intravenosos (IV) cada 3 meses; ácido zoledrónico 4 mg IV contra pamidronato por igual vía cada 3 meses y, recientemente, ácido zoledrónico 5 mg en dosis única IV contra risedronato 30 mg diarios durante 2 meses. Un resumen de los resultados puede verse en la tabla 3.

Tabla 3 Ensayos clínicos con BP en enfermedad de Paget

<i>Nombre de la droga</i>	<i>Régimen</i>	<i>Duración</i>	<i>% FAL normal</i>
Etidronato	400 mg/día Oral	6 meses	15
Pamidronato	60 mg/día IV	3 días	53
Alendronato	40 mg/día Oral	6 meses	63
Risedronato	30 mg/día Oral	2 meses	73
Ibandronato	6 mg/día IV	2 días	70
Acido zoledrónico	5 mg IV	Dosis única	89

En el ensayo clínico que comparó una única infusión de ácido zoledrónico de 5 mg con risedronato 30 mg diarios por 60 días, se observó que los niveles de FAL se habían normalizado en un 89% de los pacientes del primer grupo a los 6 meses, en comparación con un 58% en el segundo grupo. El dolor mejoró en ambos grupos, aunque hubo una respuesta mayor a los 3 meses con el grupo del zoledronato, si bien a los 6 meses se había logrado una mejoría del dolor en ambos grupos. Dos años después del tratamiento, en el 43% de los pacientes en el grupo del risedronato se había perdido la respuesta terapéutica, en comparación con un 2% en el grupo del ácido zoledrónico. El ácido zoledrónico fue capaz de mejorar la calidad de vida en general medida con el cuestionario SF-36.

En términos prácticos se puede plantear que esta enfermedad con alto recambio óseo podría tratarse con bisfosfonatos muy potentes en tratamientos relativamente cortos o con drogas menos activas durante períodos más prolongados.

Entre los **efectos no deseados**, se cita que se ha observado a menudo la aparición de resistencia adquirida con etidronato y pamidronato, pero no con alendronato, risedronato ni ácido zoledrónico. Los efectos adversos más frecuentemente observados con los bisfosfonatos orales son la intolerancia gastrointestinal y el dolor abdominal.



El síndrome postinfusional (enfermedad tipo gripal) ocurre en aproximadamente un 15% de los pacientes tratados con bisfosfonatos IV (pamidronato, ibandronato y ácido zoledrónico) y ocurre casi exclusivamente en la primera infusión.

Los bisfosfonatos orales no deberían ser usados en pacientes con estrechamiento o dismotilidad esofágica. Asimismo, los pacientes con un *clearance* de creatinina < 30 ml/min no deberían usar bisfosfonatos. Por otra parte, en sujetos con deficiencia grave de vitamina D es necesario administrar suplementos en dosis altas antes de iniciar un tratamiento con bisfosfonatos, con el fin de evitar una hipocalcemia aguda. Una dosis oral única de 100 mil UI es recomendable, no olvidando asegurar una ingesta adecuada de calcio.

Ha habido reportes de casos aislados de osteonecrosis mandibular y fractura subtrocantérea (esta última más probablemente por la deformidad pagética que por los bisfosfonatos) en individuos con EP, pero en 2 grandes ensayos clínicos con bisfosfonatos no se han informado este tipo de complicaciones del tratamiento, aún, en algunos casos, con un seguimiento superior a los 6 años.

No obstante, sólo una pequeña proporción de pacientes que reciben bisfosfonatos experimentan efectos adversos, pero los beneficios generales superan ampliamente los riesgos potenciales.

En relación con el mecanismo de acción de los bisfosfonatos en la EP, se ha demostrado que una única infusión de 5 mg IV de ácido zoledrónico produce inhibición de la proliferación e inducción de la apoptosis en las células madre mesenquimáticas humanas y aumenta la diferenciación a través del linaje ostoblástico. Estudios preclínicos sugieren también que los bisfosfonatos ejercen una actividad antitumoral al interactuar con monocitos, macrófagos y células tumorales y al estimular la expansión de los linfocitos T gamma-delta (subgrupo con actividad antitumoral). En las lesiones focales con alto recambio óseo, tales como la EP o las metástasis óseas, las concentraciones de bisfosfonatos aumentan en el hueso circundante. Esto explica que, en estos casos, las concentraciones de bisfosfonatos en el microambiente óseo exceden las concentraciones micromolares por un período mayor; así, se propaga la apoptosis de los progenitores hematopoyéticos pluripotenciales llevando a las remisiones a largo plazo observadas en la EP después de una inyección única de ácido zoledrónico. Asimismo la retención del bisfosfonatos en el hueso provee un reservorio de droga potencialmente activa que puede liberarse en subsecuentes episodios de resorción ósea.

Monitoreo y Retratamiento

Como se ha mencionado, la FAL sérica total es el método más habitualmente usado para monitorear la actividad de la EP. Debe medirse cada 3 meses, durante los primeros 6 meses de tratamiento y, luego, cada 6 meses. En los pacientes con enfermedad monostótica, la FAL pretratamiento suele ser normal y no es posible utilizarla para el monitoreo.

El monitoreo ideal sería entonces el centellograma óseo (captación normal) o las radiografías simples (rellenado de las lesiones osteolíticas) realizadas 6 meses después del inicio del tratamiento. Algunos pacientes presentan inactivación de las lesiones, pero otros tienen cierto grado de actividad; en ellos podría esperarse una nueva recaída. La normalización en un plazo corto, aproximadamente de 6 meses de los marcadores bioquímicos y centellográficos podría ser un indicador de una remisión prolongada.

Se indica retratamiento usualmente cuando hay síntomas persistentes de EP o recaída bioquímica. Aunque no hay ensayos clínicos que provean evidencia, se acepta generalmente que un aumento del 25% del nadir de FAL indica una recaída significativa que requiere tratamiento. La cinética de la recaída sigue un modelo característico de la neoplasia (curva de Gompertz): cuanto más alto es el nadir de FAL, más rápida es la recaída.

Es de esperar que los pacientes añosos con enfermedad limitada que recibieron terapia potente y duradera no requieran un nuevo curso de tratamiento. Sin embargo, es lógico esperar que los individuos con enfermedad activa poliestótica sean pasibles de presentar recaídas más tempranas, porque la dosis del bisfosfonatos debe ser compartida en una superficie ósea más extensa. Así también, los enfermos tratados con drogas de menor potencia y/o a menores dosis tienen recaídas más tempranas. Los pacientes tratados con bisfosfonatos orales usualmente requieren un nuevo curso de tratamiento a los 2 a 4 años mientras que con los bisfosfonatos intravenosos la remisión puede superar los 6 años o más.

Agentes Terapéuticos Potenciales

Aunque los bisfosfonatos son los agentes terapéuticos actuales en la EP, no hay certeza acerca de las consecuencias de su uso a largo plazo por lo que se han considerado terapias alternativas, sobre todo aquellas dirigidas contra un blanco determinado (*treat to target*). Existen datos disponibles que sugieren que en la EP existiría un aumento de la producción del RANKL e IL-6. La IL-6 aumenta la respuesta de los precursores osteoclastos al RANKL, contribuyendo al elevado número de osteoclastos.

- **Inhibición del RANKL:** mediante el uso de un anticuerpo monoclonal totalmente humano (denosumab) que inhibe el RANKL se ha logrado en ensayos clínicos una profunda pero reversible inhibición de la resorción ósea. Sin embargo, a diferencia de la osteoporosis posmenopáusica, la erosión ósea en la artritis reumatoidea y la enfermedad ósea inducida por cáncer en que la vía OPG/RANK/RANKL está involucrada en la producción de la enfermedad ósea, en la EP dicha vía es habitualmente normal.
- **Inhibición de la IL-6:** el tocilizumab, un inhibidor del receptor de la IL-6, ha sido aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoidea. Aunque la IL-6 juega un papel clave en el daño articular en la artritis reumatoidea, posiblemente por efecto indirecto sobre la osteoclastogénesis y la resorción ósea, no hay ensayos clínicos que avalen el uso de agentes inhibidores de la IL-6 en las enfermedades metabólicas óseas.
- **Inhibición del Dickkopf 1:** el Dickkopf 1 es un antagonista natural del sistema Wnt-betacatenina. Se ha descrito un aumento del Dickkopf 1 en la EP, así como en la artritis reumatoidea, el mieloma múltiple y el osteosarcoma, por lo que su inhibición podría constituir una interesante estrategia de tratamiento.
- Por otra parte los **nuevos agentes anabólicos** que actúan sobre la señalización de la vía del Wnt que podrían usarse en el futuro en el tratamiento de la osteoporosis, estarían **contraindicados en la EP** por la posibilidad de aumentar el riesgo de osteosarcoma en esta enfermedad.

Bibliografía

1. Michou L, Brown J Emerging strategies and therapies for treatment of Paget's disease of bone. Drug Design, Development and Therapy 2011;5 225-239
2. Haddaway MJ, Davie MW, Mc Call IW, Howdle S. Effect of age and gender on the number and distribution of sites in Paget's disease of bone. Br J Radiol 2007; 80: 532-536
3. Falchetti A, Masi L, Brandi ML. Paget's disease of bone: there's more than the affected skeletal- a clinical review and suggestions for the clinical practice. Curr Opin Rheumatol 2010; 22: 410-423
4. Naot D Paget's disease of bone: an update. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2011; 18:352-358
5. Cundy T, Reid IR Paget's disease of bone. Clinical Biochemistry 2012; 45: 43-48
6. Theodorou DJ, Theodorou SJ, Kakitsubata Y. Imaging of Paget's disease of bone and its musculoskeletal complications: Review AJR 2011; 196: 564-575
7. Reid IR, Hosking DJ. Biphosphonates in Paget's disease Bone 2011; 89-94
8. Reid IR Pharmacotherapy of Paget's disease of bone. Expert Opin Pharmacother 2012; 13: 637-644
9. Larroude M, Moggia MS, Man Z, Prevalencia de la afectación vertebral en la enfermedad de Paget. Rev Arg Osteol 2008; 7(2): 36