

# Enfermedad de Paget Ósea. Breve Revisión de la Literatura a Propósito de un Caso

KIMBERLY PALLAUTA <sup>(1)</sup>, PAZ PALMA <sup>(1)</sup>, PATRICIA LOZANO <sup>(1)</sup>, PAMELA ESCOBAR <sup>(1)</sup>, ROSER ARENY <sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> Internas Medicina, Universidad Mayor. <sup>(2)</sup> Reumatóloga, Hospital Félix Bulnes Cerda, Universidad Mayor.

## Palabras clave:

Paget  
diagnóstico diferencial  
bifosfonatos

## Key words:

Paget  
differential diagnosis  
biphosphonates

## RESUMEN

La osteítis deformante o enfermedad de Paget es un trastorno óseo, crónico, poco frecuente en Chile, que puede afectar típicamente a pacientes después de los 55 años. Su etiología es probablemente multifactorial: actualmente se considera como posiblemente implicados factores ambientales y genéticos.

La mayor parte de los pacientes son asintomáticos. Los diagnósticos habitualmente se realizan en base a hallazgos radiológicos. Cuando existen síntomas, suelen ser dolor y/o deformidad ósea. Pueden comprometerse uno o varios huesos.

Ante su sospecha clínica, la exploración diagnóstica requiere de al menos el estudio con radiografías simples de las lesiones sospechosas, cintigrama óseo y parámetros de actividad metabólica ósea; recomendándose los niveles séricos de fosfatasas alcalinas, por su bajo costo y elevada disponibilidad.

Las metástasis óseas condensantes son un importante diagnóstico diferencial a considerar.

Sobre el tratamiento, se recomienda el uso de fármacos antirresortivos como terapia específica, y el uso de ortesis y terapia física.

El seguimiento es clínico y con biomarcadores de recambio óseo.

## Paget's bone disease: case report and brief literature review

## SUMMARY

Osteitis-deformans or Paget's disease is a chronic bone disorder uncommon in Chile, with a typical presentation after age 55. Its etiology is probably multifactorial: It is actually considered that environmental and genetic factors are mainly involved.

Most patients are asymptomatic. Diagnoses are usually performed based on radiological findings. When symptoms exist, they are pain and/or bone deformity. One or several bones can be affected.

If it's suspect, the diagnostic exploration requires at least the study with x-rays of the suspicious lesions, bone scintigraphy and parameters of bone metabolic activity, being recommended the serum levels of alkaline phosphatases, for its low cost and high availability.

Condensing bone metastases have to be considered like an important differential diagnosis.

For the treatment, the use of antiresorptive drugs as specific therapy is recommended, and the use of orthotics and physical therapy.

Follow-up is made with clinical findings and with biomarkers of bone turnover.

**Correspondencia:** Kimberly Pallauta Aranda. Mail: kimberly.pallauta.a@gmail.com

## Caso Clínico

Paciente masculino de 85 años, con antecedentes de tabaquismo detenido hace 30 años, y cirugía de hernia de núcleo pulposo L4-L5, presenta un cuadro de tres años de evolución de coxalgia derecha progresiva de horario mixto, con irradiación hacia rodilla ipsilateral asociado en los últimos meses a síntomas urinarios como: latencia miccional, micción intermitente, tenesmo vesical y goteo posmiccional.

Al examen físico: destacan una leve disminución de los rangos articulares en la cadera derecha y, en el tacto rectal, un aumento de tamaño de la próstata que tiene una consistencia normal. El resto del examen es normal.

Se solicita estudio: los exámenes de laboratorio, destacando en ellos: APE 2,63 ng/mL, VHS 10mm/H, Ca 9,4mg/dL, P 2,6mg/dL, FA 46U/L (todos en rangos normales).

En los exámenes imagenológicos realizados destacan: una ecografía prostática con aumento del volumen de esta (76cc) y una radiografía de pelvis (Figura 1) que muestra alteración de estructura ósea de extremo proximal de fémur derecho con condensación importante, engrosamiento de la cortical, y con diferenciación corticomédular. Destacan, además, el aspecto tosco, la trama ósea de aspecto fibrilar de la cabeza y una leve a moderada coxartrosis.



**Figura 1.** Radiografía de Pelvis con alteración ósea en extremo proximal de fémur derecho

Considerando la edad, la sintomatología urinaria del paciente y la radiografía de pelvis, y a pesar de la normalidad de APE, se considera que el cuadro era altamente sugerente de lesión ósea secundaria condensante asociada a una eventual neoplasia prostática. Las RX de calota y de huesos largos son normales.

Se realiza cintigrama óseo, muestra una discreta hipercaptación en coxofemoral derecha sin otro foco hipercaptante.

Quedando así como las dos hipótesis diagnósticas principales: Cáncer de próstata con metástasis ósea, o una Hiperplasia prostática benigna asociada a una Enfermedad de Paget, siendo esta última un diagnóstico de descarte.

Se decide la realización de resección transuretral de próstata con biopsia. El estudio anatomopatológico informa “Hiperplasia nodular de próstata y prostatitis crónica leve inespecífica reagudizada”, y se descarta así neoplasia prostática.

En paralelo, el equipo ortopédico a cargo del paciente realiza biopsia ósea de la zona trocanterea derecha, mostrando hallazgos compatibles con Enfermedad de Paget Ósea (EPO), no hallándose células neoplásicas.

Se indica tratamiento con ácido zoledrónico 5mg EV y tratamiento sintomático con analgésicos (paracetamol y tramadol) a libre demanda. El paciente evoluciona favorablemente con disminución de coxalgia y cese de la sintomatología urinaria.

En último control realizado a más de un año, el paciente sigue asintomático de su cadera derecha y los exámenes de laboratorio al año (FA, VHS, Ca y P) siguen dentro de rangos normales.

## Discusión Caso Clínico

En contexto de paciente mayor con clínica urinaria y RX condensante debe plantearse en primera intención una neoplasia prostática metastásica, en particular en los países con baja incidencia de la EPO.

Incluso cuando frente a ausencia de clínica urinaria y aspecto radiológico de hueso muy sugente de EPO, debe plantearse la opción de una lesión ósea metastásica, de origen prostático. Se reporta caso clínico de paciente con radiografía de pelvis mostrando “densidades óseas algodonosas compatibles con enfermedad de Paget” y ausencia de clínica urinaria, que frente a cambio de patrón del dolor y hallazgos en exámenes de laboratorio (Hb 10,7 g/dl (VCM 92 fl, CHCM 31,9 g/dl), VHS 77 mm, FA 1699 U/l, PSA 2607 n/ml) requirió estudio complementario (cintigrama óseo y biopsia prostática), confirmando de esta forma la diseminación metastásica de neoplasia prostática <sup>(26)</sup>.

## Definición

La osteítis deformante o enfermedad de Paget, actualmente es la segunda enfermedad óseo-metabólica más

frecuente después de la osteoporosis. Fue descrita por primera vez el año 1977 por James Paget <sup>(2)</sup>, es un trastorno óseo crónico de tipo focal o multifocal y de mayor prevalencia sobre los 50 años <sup>(1, 3, 27)</sup>. Se caracteriza en la zona comprometida por una actividad osteoclástica aumentada estimulando una remodelación ósea exuberante y desorganizada <sup>(1-3, 28, 29)</sup>, lo que da lugar a un tejido óseo frágil hipervasculizado. Habitualmente asintomática cuando hay clínica, se manifiesta con mayor frecuencia por dolor de horario mixto. Pueden además aparecer síntomas secundarios a las complicaciones locales como son las deformaciones, el compromiso articular, las compresiones neurales, las fracturas y, muy ocasionalmente, la degeneración neoplásica <sup>(1, 3, 28, 30, 31)</sup>.

## Epidemiología

La enfermedad de Paget ósea es un hallazgo bastante común en poblaciones caucásicas y su frecuencia aumenta con la edad, con estimaciones que van desde el 2,3% al 9% en los pacientes mayores. Su diagnóstico se realiza clásicamente después de los 55 años y predomina en hombres. Su incidencia es alta en Inglaterra, Escocia, Europa Central y Grecia, así como en países y ciudades colonizadas por inmigrantes europeos, en Australia, Canadá y Estados Unidos <sup>(1, 3)</sup>. La enfermedad de Paget es rara en los países escandinavos, sudamericanos y asiáticos, teniendo en estas zonas, una prevalencia menor al 1%. Las mejores estimaciones iniciales de la prevalencia provienen de dos series de autopsias realizadas en Europa a mediados del siglo XX en pacientes mayores de 40 años, en los que la prevalencia fue de 3% a 3,7%. Durante el último cuarto de siglo, la prevalencia de la enfermedad de Paget pareciera haber disminuido (excepto en ciertas regiones de Italia).

En Chile no se cuenta con datos oficiales acerca de su prevalencia dada su poca frecuencia y, por ende, hay también falta de información acerca de la presentación clínica en nuestro medio. En 2003, se evaluó una serie de 15 pacientes con Enfermedad de Paget <sup>(4)</sup> y se observaron ciertas características generales, edad de diagnóstico 68+/-11 años, 10 hombres y cinco mujeres, ninguno con antecedentes familiares, cuatro abuelos chilenos en ocho pacientes, cuatro abuelos europeos en cinco pacientes, cuatro abuelos asiáticos en un paciente y un abuelo europeo y tres chilenos en un paciente. Se concluyó de este trabajo, un predominio masculino (3:2), y una edad de diagnóstico 10 años mayor a la del promedio descrito en la literatura internacional. Aunque la enfermedad de Paget no parece ser

una enfermedad excepcional en Chile, el diagnóstico tardío y la baja incidencia pueden relacionarse con un desconocimiento de la patología. Son necesarias una mayor difusión y la realización de estudios de prevalencia e incidencia.

## Etiología

No se conoce la causa de la enfermedad de Paget, en la actualidad se considera que determinados factores ambientales y genéticos están involucrados en esta entidad <sup>(2, 3, 25)</sup>.

## Factores ambientales

Existen numerosos datos que avalan la influencia de factores ambientales: distribución heterogénea esquelética, disminución de casos entre la población emigrada de zonas de alta a zonas de baja prevalencia, cambios de su incidencia y gravedad a lo largo del tiempo.

En diversos estudios epidemiológicos se ha asociado con el contacto con perros durante la infancia y juventud, el consumo de carne de vacuno no controlada, o el consumo de agua no tratada <sup>(3, 33, 34)</sup>.

La presencia en los osteoclastos de inclusiones intracelulares similares a nucleocápsides de los paramixovirus planteó la posibilidad de que se tratara de infecciones víricas persistentes aunque la teoría sea actualmente controvertida <sup>(3, 35, 36, 40)</sup>. Recientemente, aun se ha descrito un modelo experimental tras la inoculación del virus del sarampión.

Otros factores medioambientales han sido también evaluados, como por ejemplo ciertas toxinas y la suplementación cálcica. Una sobrecarga mecánica del hueso también podría ser un factor gatillante <sup>(40)</sup>.

## Teoría genética

Es frecuente hallar agregación familiar (15%-40%), con un riesgo relativo de padecer la enfermedad siete veces superior entre familiares de pacientes. Según el patrón de herencia se trata de un trastorno dominante con mecanismo multifactorial <sup>(3, 37)</sup>. No hay duda de la presencia de un componente hereditario, pero la enfermedad de Paget no se puede justificar por una sola mutación genética. Tras comprobarse la existencia de relación de la enfermedad con el cromosoma 5q, se ha descrito una mutación puntual en el gen del sequestosoma 1 (5q35) [PDB3 OMIM \*601530] en el 11% de los casos familiares y en el 16% de los esporádicos <sup>(38, 39)</sup>. Otros investigadores han identificado otras mutaciones en este gen que codifica la proteína p62, tanto en casos familiares como esporádicos <sup>(31)</sup>.

## Modelo integrado

Ninguna de las dos teorías expuestas anteriormente explica por sí sola la etiopatogenia de la enfermedad de Paget. El modelo más aceptado en la actualidad es una inclusión de ambas, proponiendo que la enfermedad de Paget sería el resultado de una interacción sinérgica de factores ambientales y genéticos.

En una edad temprana los precursores osteoclasticos serían sensibilizados por un factor ambiental aún no conocido. El condicionamiento genético explicaría la susceptibilidad individual para acabar desarrollando o no la enfermedad años después<sup>(3)</sup>. Deberán realizarse más estudios para identificar los factores genéticos predisponentes, algunos de estos pudieren ser mutaciones también causadas por factores ambientales.

## Histología

Se describe **macroscópicamente** el hueso pagético como un hueso blando asociado a importante vascularización, es un hueso frágil y que sangra con facilidad. **Microscópicamente**, el tejido óseo en la enfermedad de Paget posee una textura irregular que se caracteriza por presentar trabéculas engrosadas reduciendo los espacios medulares. Además, se puede observar anomalías de la matriz colágena con aspecto de metaplasia fibrosa, también denominada *woven bone*. Los osteomas tienen una disposición anárquica. Los osteoclastos pagéticos son numerosos, de gran tamaño y múltiples núcleos, y el número de osteoblastos también está aumentado con alta tasa de actividad<sup>(44)</sup>.

## Manifestaciones Clínicas

La mayor parte de los pacientes se encuentran asintomáticos en el momento del diagnóstico y éste se suele realizar frente a hallazgos radiológicos o de laboratorio.

Así pues, se sospecha EPO frente a elevación de las fosfatasas alcalinas séricas o frente a alteraciones radiológicas condensantes, habitualmente en exploraciones indicadas por otros motivos<sup>(3)</sup>.

Cuando existen manifestaciones clínicas relacionadas con la enfermedad, estas son el dolor y la deformidad ósea, aunque con la evolución de la enfermedad y el pasar del tiempo se suman las manifestaciones debidas a las complicaciones<sup>(2)</sup>. Las manifestaciones clínicas dependen de la extensión y la localización de la lesión.

Las localizaciones más frecuentes son: pelvis, columna,

cráneo, fémur y tibia<sup>(1)</sup>. En algunos pacientes la EPO está limitada a un solo hueso (enfermedad monostótica) como en nuestro paciente, mientras que en la mayor parte existen varios huesos afectados (enfermedad poliestótica), habitualmente no contiguos; aunque de manera muy ocasional la EPO está extendida a todo el esqueleto<sup>(5,6)</sup>.

El **dolor de origen óseo** es un dolor sordo, profundo, poco localizable, de predominio nocturno y que aumenta con la carga. No está claro cuál es el origen exacto, pero se consideran responsables potenciales la deformidad perióstica, el aumento de la vascularización y las microfracturas. Más frecuentemente, el dolor es consecuencia de complicaciones como atrapamiento neurológico, artropatías asociadas y deformidades articulares. De manera, afortunadamente, muy ocasional se relaciona con osteosarcoma.

Las **deformidades esqueléticas** son más evidentes cuando la lesión afecta los huesos largos, el cráneo y las clavículas. Los huesos tienden a incurvarse, principalmente en las extremidades inferiores (incurvación anterior de la tibia y anterolateral del fémur), como consecuencia del aumento del tamaño y de sus características biomecánicas (hueso blando). Esta deformidad dificulta la marcha y se asocia ulteriormente a lumbalgias. Puede aumentar el volumen del cráneo y aparecer deformidades en regiones frontal y occipital que pueden transformar la fisionomía del paciente<sup>(5)</sup> y asociarse a compresiones nerviosas (VIII par craneal)

El hueso pagético está hipervascularizado produciéndose un incremento del calor local, que puede comprobarse con facilidad en huesos más superficiales, como la tibia<sup>(6)</sup>.

Pueden observarse otras complicaciones como: artropatía pagética, fracturas, hipercalcemia e insuficiencia cardíaca.

La **artropatía pagética**, más común en extremidades inferiores constituye una complicación frecuente de EPO debido a la deformación y plasticidad del hueso pagético en relación a una articulación, siendo las más afectadas: cadera y rodilla. La radiografía es la que permite reconocer la naturaleza pagética<sup>(45)</sup>.

El **osteosarcoma** relacionado con la EPO debe ser sospechado frente a un aumento del dolor óseo localizado, pudiendo asociarse a edema de los tejidos blandos del área afectada. Pueden asociarse además a hipercalcemia, y elevación de los parámetros inflamatorios. En la EPO, estos tumores ocurren típicamente en el cráneo o pelvis, pudiendo también manifestarse con tumores en tejidos no óseos como osteoclastomas extraesqueléticos. Las alteraciones radiológicas sugerentes, la elevación de VHS, presencia hi-

percalcemia y finalmente la biopsia ósea pueden ayudar a distinguir estas lesiones entre sí y diferenciarlas de EPO no complicada. La transformación sarcomatosa se observa con más frecuencia en la enfermedad de Paget de larga data, pero no está necesariamente relacionada con la extensión de la afectación esquelética. Aunque histológicamente es indistinguible de otros osteosarcomas, la afectación ósea múltiple es común y el pronóstico en general es pobre.

La **insuficiencia cardíaca de alto gasto** se presenta debido al aumento de la vascularidad de los huesos afectados y aumento en el flujo sanguíneo a las extremidades principalmente por vasodilatación cutánea. Un estudio ecocardiográfico de la función cardíaca en pacientes con EPO encontró que los pacientes con enfermedad más grave presentaban menor resistencia vascular periférica y mayor volumen sistólico<sup>(32)</sup>. Esto generalmente se acompaña de frecuencia cardíaca elevada, calor periférico, congestión pulmonar y a veces, con baja presión arterial como el shock séptico<sup>(46)</sup>.

Aunque su descripción es clásica, esta complicación es extremadamente poco usual y se relacionaría con pacientes con EPO no tratados con compromiso extenso.

## Diagnóstico

La exploración diagnóstica mínima de un paciente con sospecha de EPO debe incluir radiografías simples de las regiones sospechosas de lesiones y al menos un parámetro de laboratorio de actividad metabólica ósea<sup>(9, 24)</sup>.

A continuación se describen los métodos de evaluación de la EPO.

### Imagenología y biopsia

La sospecha diagnóstica de EPO casi siempre se realiza por **examen radiográfico** del esqueleto<sup>(21)</sup>. La evolución de los cambios radiológicos de esta enfermedad se ve reflejada en los cambios patológicos evolutivos, demostrables en un estudio básico con radiografías simples de las zonas afectadas<sup>(9,11)</sup>.

En la primera etapa de la enfermedad, existe actividad osteoclástica presentándose como lesiones osteolíticas que pueden observarse con mayor facilidad en cráneo y huesos largos. En una segunda etapa se manifiestan cambios escleróticos (por aumento de la actividad osteoblástica) en la lesión previamente osteolítica. A medida que progresa la enfermedad, predomina la presencia de lesiones escleróticas

por sobre las osteolíticas, constituyendo la etapa final de la enfermedad, la de una lesión esclerótica, condensante, pudiendo en un paciente no tratado incluso manifestarse con un aumento de las dimensiones del hueso afectado luego de años de evolución de la enfermedad<sup>(9, 22)</sup>.

Otros exámenes imagenológicos disponibles, como la **tomografía computarizada (TAC), la resonancia magnética (RM) y la tomografía por emisión de positrones (PET)** son útiles en pacientes seleccionados, cuando se sospecha neoplasia en el segmento óseo comprometido o fractura en el caso de la TAC, aunque estos métodos no son utilizados habitualmente en la evaluación de estos pacientes<sup>(11)</sup>.

Se sugiere que el método más eficaz para detectar la extensión de EPO es por medio de la cintigrama óseo, mediante la inyección de bifosfonatos radiomarcado, que se concentra en áreas de aumento de flujo y altos niveles de formación ósea, características comunes en la enfermedad de Paget<sup>(7, 9, 24)</sup>.

La **biopsia ósea** no es necesaria para el diagnóstico en la mayoría de los casos<sup>(4)</sup>, aunque constituye el método definitivo para establecer el diagnóstico si no queda claro con los métodos descritos anteriormente o cuando el diagnóstico de EPO no era la primera opción. Sin embargo, la realización de biopsia debe ser evitada en huesos que soporten peso debido al riesgo de fractura u otras complicaciones<sup>(9)</sup>. Además, la biopsia suele asociarse a sangrado importante en relación al carácter hipervascularizado de las lesiones.

### Estudio bioquímico

La EPO se descubre a menudo en relación a la elevación de los niveles séricos de **fosfatasas alcalinas**, no explicada por alteraciones en la homeostasis mineral u otras alteraciones esqueléticas o hepatobiliares<sup>(9)</sup>. Sin embargo, los niveles de fosfatasas alcalinas pueden ser normales cuando sólo hay un pequeño foco de la enfermedad de Paget (como en nuestro paciente) o después de un tratamiento médico exitoso<sup>(9,11)</sup>.

La recomendación de usar los niveles séricos de fosfatasas alcalinas totales (FAT) para evaluar la actividad metabólica de la enfermedad de Paget se basa en su bajo costo y su elevada disponibilidad<sup>(11)</sup>.

Las pruebas de laboratorio deben incluir una evaluación de la función renal, la calcemia y fosfemia (para descartar hiperparatiroidismo en contexto de pacientes con niveles elevados de FA), albúmina y 25-hidroxivitamina D (su deficiencia es un hallazgo común y es probablemente debido a



hecho de que la EPO afecta predominantemente a personas mayores, entre las que la deficiencia de vitamina D es frecuente) (7).

También debe evaluarse la función hepática para descartar las elevaciones de fosfatasas alcalinas de origen hepático. Las pruebas de marcadores especializados como las FA óseas específicas o el N-telopéptido reticulado de colágeno tipo I también pueden ser solicitadas, en particular, ante enfermedad hepática coexistente, pero tienen menor rendimiento y un mayor costo (7, 9, 17).

## Diagnóstico Diferencial

La enfermedad de Paget ósea se presenta principalmente en población de mayor edad en la que también tienen mayor prevalencia neoplasias, osteoartritis y osteoporosis. Aunque el diagnóstico de EPO suele ser evidente a partir de hallazgos radiográficos, pueden estar presentes estas otras condiciones, e incluso sobreponerse.

El diagnóstico diferencial clásico de la Enfermedad de Paget ósea incluye:

**Enfermedad metastásica** – Como en nuestro paciente, constituye el principal diagnóstico diferencial debido a su similitud clínica por el dolor óseo característico en ambas condiciones (20). Los tumores que con mayor frecuencia metastatizan al hueso son los carcinomas de mama, próstata, pulmón, riñón, tiroides y vejiga (26). Las lesiones osteolíticas/escleróticas clásicas de la EPO pueden dificultar la distinción radiográfica de la neoplasia maligna metastásica en algunos pacientes por lo que la comparación con las radiografías simples iniciales y la gammagrafía ósea de radionúclidos puede ser útil para determinar si una lesión requiere mayor estudio. A veces se puede requerir de una biopsia si los estudios imagenológicos son incapaces de diferenciar ambas condiciones.

**Osteomalacia** – En relación a la mineralización ósea deficiente y al igual que en la EPO, pueden asociarse dolor óseo, deformaciones óseas y fosfatasas alcalinas séricas elevadas, aunque los hallazgos radiográficos característicos de la EPO están ausentes, este último permitiría diferenciar ambas patologías.

**Osteosarcoma y tumores de células gigantes de hueso** – los osteosarcomas en el adulto son tumores poco frecuentes. Clínicamente se manifiestan con severo dolor localizado, progresivo, asociado a importante compromiso del estado general. El aspecto radiológico es muy similar al de los osteosarcomas asociados a la EPO. El contexto y los antecedentes permiten en general diferenciarlos. Los *tumores*

*de células gigantes de hueso* pueden surgir en hueso pagético y suelen ser benignos (12). Al igual que los osteosarcomas, pueden presentarse con dolor e hinchazón localizados y típicamente ocurren en pacientes con enfermedad polioestótica. Suelen aparecer en estructuras esqueléticas afectadas por EPO o adyacentes a ellas, pueden ocurrir en tejidos no óseos, en cuyo caso se denominan osteoclastomas extraesqueléticos. Los tumores de células gigantes en EPO tienen variaciones respecto a la enfermedad no asociada a EPO, incluyendo una predilección por el esqueleto axial (particularmente cráneo, huesos faciales y pelvis), la edad de aparición tardía y la frecuencia de neoplasias múltiples (8). La cirugía es el tratamiento de elección.

**Osteoartritis** – En pacientes con EPO conocida y osteoartritis concomitante, el dolor articular o cercano puede deberse a cualquiera de las dos patologías. La resolución del dolor con el tratamiento con un agente antirresortivo, como en nuestro paciente, hace pensar en la EPO como agente causal del dolor articular por sobre la osteoartritis.

**Hiperparatiroidismo** – La hipercalcemia en pacientes con EPO debe hacer plantear la asociación con un hiperparatiroidismo, debiendo realizarse los estudios de laboratorio adecuados para diferenciarlos.

Otros diagnósticos diferenciales incluyen la hiperostosis frontalis interna (enfermedad benigna caracterizada por la esclerosis del hueso frontal del cráneo), la displasia fibrosa (18), la hiperfosfatasa hereditaria, y la artro-osteítis pustulosa o SAPHO (que puede manifestarse como lesiones escleróticas de la clavícula y costillas) (19). Sin embargo, la enfermedad de Paget raramente se confunde con estos otros trastornos (7).

## Tratamiento

El manejo deberá ser siempre multidisciplinario.

### ¿A quiénes tratar?

Existen diversos consensos, recomendaciones y guías respecto de las indicaciones de tratamiento, siendo actualmente aceptadas las siguientes (7, 9, 2, 14):

1. **Pacientes sintomáticos**, ya sea por dolor óseo por la enfermedad misma o secundaria a alguna de sus complicaciones (fracturas, artropatía, Síndromes neurológicos compresivos o insuficiencia cardíaca).
2. **Tratamiento preoperatorio** de cirugía electiva sobre hueso pagético con el fin de evitar complicaciones hemorrágicas intraoperatorias.

3. **Hipercalemia.**
4. **Afectación de áreas críticas** con susceptibilidad para el desarrollo de complicaciones graves (huesos largos, base del cráneo, columna vertebral especialmente por encima de L2, y zonas adyacentes a grandes articulaciones, lesiones líticas).
5. Algunos autores consideran incluso el inicio de tratamiento en pacientes asintomáticos con **marcadores de actividad bioquímicos o por imagen.**

**Tabla 1.**  
**Bifosfonatos, dosis y vía de administración**

Fármac Nombre	Dosis	Vía de administración
Ácido Zaledrónico*	5 mg, infusión única	IV
Risedronato	30 mg/día, 2 meses	Oral
Alendronato	40 mg/día, 6 meses	Oral
Etidronato	400 mg/día, 3-6 meses	Oral
Tiludronato	400 mg/día, 3-6 meses	Oral

\*Más utilizado actualmente.

## Tratamiento Farmacológico

### Específico

- **Bifosfonatos.** A lo largo de los años se han utilizado diversos fármacos antirresortivos siendo actualmente los bifosfonatos los más utilizados. Corresponden a análogos sintéticos de los pirofosfatos con potencia antirresortiva y actúan disminuyendo el remodelado y la resorción ósea <sup>(1)</sup>.

De los bifosfonatos el más usado en la actualidad en EPO es el Ácido Zoledrónico. En la Tabla 1 se indican dosis. Deben conocerse las contraindicaciones (en especial relacionadas con la función renal), las precauciones digestivas en la administración de las formas orales, y las precauciones en caso de requerir procedimientos odontológicos.

### - Calcio y Vitamina D

Al momento de indicar tratamiento antirresortivo es importante suplementar con Calcio (1.000 mg) y Vitamina D (400-800 UI) para evitar la hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario <sup>(2)</sup>.

## Sintomático

### Analgésicos

Respecto del manejo analgésico son ampliamente aceptados el paracetamol, el tramadol y los AINEs estos últimos siempre que el paciente no presente contraindicaciones, y asociado a protección gástrica. Son de utilidad en algunos casos los antidepresivos tricíclicos y la pregabalina.

## Tratamiento no Farmacológico

En pacientes con alteración de la marcha, dolor de espalda crónico y estenosis espinal estaría indicado el uso de calzado adecuado, ortesis y terapia física <sup>(7)</sup>.

## Tratamiento Quirúrgico

Idealmente éste debe ser realizado después de iniciar tratamiento con bifosfonatos para evitar sangrados. Las indicaciones de tratamiento quirúrgico actualmente aceptadas son <sup>(2,16)</sup>:

1. **Fracturas**
2. **Deformidades:** realización de osteotomías cuando provoquen dolor de difícil control o se asocien con fisuras óseas.
3. **Artropatía pagética:** artroplastia cuando la sintomatología no se controle de forma eficaz con tratamiento médico.
4. Neuropatías y mielopatías por **atrapamiento.**
5. Degeneración **neoplásica.**

## Seguimiento

Para realizar el seguimiento de esta patología se utilizan en conjunto con la clínica, los biomarcadores de recambio óseo. Actualmente el más utilizado son las FAT, y en casos en que estas se puedan ver alteradas por otra causa, se recomienda seguimiento bioquímico con fosfatasa alcalina ósea, siendo el objetivo del tratamiento la normalización de FAT o reducción del 75% del valor inicial <sup>(2)</sup> y la desaparición de eventual sintomatología.

## Conclusión

En el contexto de una población que envejece, cada vez es más común la consulta por dolor articular, tanto axial como periférico, asociado con cierta frecuencia a síntomas urinarios especialmente en pacientes de sexo masculino. Los hallazgos radiológicos de un hueso condensado deben plantear en situaciones como ésta el diagnóstico de EPO versus una metástasis ósea condensante.

El análisis de este caso clínico permitió la revisión del estado actual de esta enfermedad, tanto en el estudio diagnóstico como en relación al tratamiento.

Finalmente, hay que destacar la falta de datos epidemiológicos a nivel nacional, dejando abierta la posibilidad a la pesquisa y al estudio.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Menéndez-Bueyes LR. Enfermedad ósea de Paget: aproximación a sus orígenes históricos. *Reumatol Clin* 2017; 13:66-72.
2. Lojo Oliveira L. Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget. *Reumatol Clín* 2012; 8: 220-4.
3. Del Pino Montes J. Enfermedad ósea de Paget. *Medicine* 2006; 60:3089-905.
4. González G, Brusco F, Arteaga L, y cols. Enfermedad de Paget en Chile: una serie de 15 pacientes. *Rev Med Chil* 2003; 131(5):491-7.
5. Ralston SH. Pathogenesis of Paget's disease of Bone. *Clin Rev in Bone Miner Metabol* 2002; 1:109-14.
6. Roig Escofet D. Clínica y complicaciones extraóseas. En: Torrijos A, editor. *Enfermedad ósea de Paget*. Madrid: MEDEA 2001. p. 43-65.
7. Kenneth W. Lyles. A Clinical Approach to Diagnosis and Management of Paget's Disease of Bone. *Journal of Bone and Mineral Research* 2001; 16:1379-87.
8. Rendina D, De Filippo G. Clinical characteristics and evolution of giant cell tumor occurring in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2015; Feb 30(2):257-63.
9. Michael P. Whyte MD. Paget's Disease of Bone. *The New England Journal of Medicine*, N Engl J Med 2006; 355-6.
10. Pontillo D, Claudio. Enfermedad ósea de Paget. *Boletín Hospital de Viña del Mar* 2016, 72:38-40.
11. Muschitz C. Diagnosis and treatment of Paget's disease of bone A clinical practice guideline. *Wien Med Wochenschr*; 2016
12. Rendina D, Mossetti G. Giant cell tumor and Paget's disease of bone in one family: geographic clustering. *Clin Orthop Relat Res*. 2004.
13. Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer* 2009;115(7):1531.
14. Ethel S Siris. Medical Management of Paget's Disease of Bone: Indications for Treatment and Review of Current Therapies. *J Bone Miner Res* 2006, 21:94-8.
15. Ralston SH. Enfermedad de Paget ósea. *N Engl J Med* 2013; 368(7):644-50.
16. Parvizi J, Klein GR, Sim FH. Surgical Management of Paget's Disease of Bone. *J Bone Miner Res* 2006; 21:71-82.
17. Reid IR, Davidson JS, Wattie D, et al. Comparative responses of bone turnover markers to bisphosphonate therapy in Paget's disease of bone. *Bone* 2004; 35:224-30.
18. Schwindinger WF. Mc-Cune-Albright syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 1993; 4:238-42.
19. Nguyen MT. The SAPHO syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 42:254-65.
20. Siris ES. Paget's disease of bone. In: Rosen C, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Hoboken, NJ: Wiley 2012; 335-43.
21. Resnick D. Paget's disease. In: Resnick D (ed.) *Diagnosis of Bone and Joint Disorders*, 3rd ed. Saunders, Philadelphia, PA, USA 1995; 1923-68.
22. Fogelman I. The role of bone scanning in Paget's disease. *Metab Bone Dis Relat Res* 1981; 3:243-54.
23. Rosen CJ. Severe hypocalcemia after intravenous bisphosphonate therapy in occult vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2003; 348:1503-4.
24. Singer FR. Paget's disease of bone: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:4408-22.
25. Cundy T. Paget's disease of bone. *Clin Biochem* 2012; 45:43-48.
26. Garzon T. Paciente de 71 años con dolor óseo: a propósito de un caso. *Medifam* 2002;12, 453-56.
27. Rhodes B. Paget's disease of bone: Osteitis deformans or osteodystrophia deformans. *Rheumatology* 2004; 44:261-2.
28. Bolland MJ. Paget's disease of bone: Clinical review and update. *J Clin Pathol* 2013; 66:924-7.
29. Wade AD. Paget's disease (osteitis deformans) in archaeological remains: A radiographic differential. *Anthropology Presentations*, 2009
30. Corral-Gudino L. Epidemiology of Paget's disease of bone: A systematic review and meta-analysis of secular changes. *Bone*. 2013; 55:347-52.
31. Roodman GD. Paget disease of bone. *J Clin Invest* 2005; 115:200-8.
32. Singer F. Paget's Disease of Bone. [Updated 2016 Jan 8]. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279033/>
33. Mirón-Canelo JA. The Paget's Disease of Bone study group of Salamanca. Epidemiological study of Paget's disease of bone in a zone of the province of Salamanca (Spain). *Eur J Epidemiol* 1997; 13:801-5.
34. Morales-Piga A. Risk factor for Paget's disease: A new hypothesis. *Int J Epidemiol* 1988; 18:198-201.
35. Mills BG. Evidence for both respiratory syncytial virus and measles virus antigens in the osteoclasts of patients with Paget's disease of bone. *Clin Orthop Rel Res* 1984; 183:303-11.
36. Mee AP. Detection of Canine distemper virus in 100% of Paget's disease samples by in situ-reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Bone* 1998; 23:181-85.
37. Morales-Piga A. Frequency and characteristic of familial aggregation of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1995; 10:663-70.



38. Laurin N. Recurrent mutation of the gene encoding sequestosome 1 (SQSTM1/p62) in Paget disease of bone. *Am J Hum Genet* 2002; 70:1582-88.
  39. Leach RJ. The genetics of Paget's disease of the bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:24-8.
  40. Ralston SH. Pathogenesis of Paget's disease of bone. *Bone* 2008; 43(5):819-25.
  41. Nishida Y, Isu K, Ueda T, et al. Osteosarcoma in the elderly over 60 years: a multicenter study by the Japanese Musculoskeletal Oncology Group. *J Surg Oncol* 2009; 100(1):48-54.
  42. Joo MW. Osteosarcoma in Asian Populations Over the Age of 40 Years: A Multicenter Study. *Ann Surg Oncol* 2015 Oct;22(11):3557-64.
  43. Meyers PA. Osteosarcoma. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44(4):973-89.
  44. Audran M. Enfermedad ósea de Paget. *EMC - Aparato locomotor* 2016; 49(1):1-16 [Artículo E – 14-105].
  45. Audran M. Maladie osseuse de Paget. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos* 2007; 7-0650.
  46. Markku S. Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda. Versión resumida. *Revista Española de Cardiología* 2005, enero; 58, p. 394.
-