

Sección I. Ortopedia y traumatología general

Enfermedad ósea de Paget: osteitis deformans

Presentación de 3 nuevos casos.
Revisión de la casuística colombiana y latinoamericana;
puesta al día de la literatura médica internacional

Dr. Valentín Malagón C.*

Resumen

A diferencia de otras afecciones esqueléticas del anciano, tales como la osteoporosis y la artrosis, la enfermedad de Paget se presenta con una baja frecuencia en nuestro país, donde tan solo han sido publicados hasta el presente 9 casos. El autor demuestra 3 más, en una casuística de 23.500 pacientes privados con problemas del sistema locomotor.

La mayoría de estos casos corresponden a pacientes de origen europeo y de raza caucásica. La enfermedad es igualmente rara en otros países latinoamericanos.

Las características clínicas y de laboratorio de los enfermos estudiados son muy semejantes a los descritos en la literatura mundial consultada.

Las numerosas y severas complicaciones de la E. de Paget reclaman un mejor conocimiento de la entidad y de un diagnóstico temprano. El tratamiento a base de los fármacos ya bien conocidos y experimentados por varias décadas, constituyen una buena solución a la curación de la enfermedad. La cirugía ortopédica, de igual manera ayuda a mejorar sus complicaciones.

La enfermedad de Paget es un trastorno en el remodelamiento del hueso, de etiología aún desconocida, aunque se sospecha pueda ser debida a la acción de uno o varios factores biológicos estimulantes de la actividad de los osteoclastos, como la interleuquina-6 (IL-6). Aparentemente carece de dependencia hormonal a pesar de que la resorción ósea hace sospechar un incremento de la acción de la parathormona. Se presenta con más frecuencia en el anciano. Puede manifestarse en forma monostótica o comprometer muchos huesos. Histológicamente se caracteriza por un acelerado cambio en la estructura del hueso, una organización ósea anormal, aumento en el flujo sanguíneo, y del tejido fibrovascular^{6, 34, 35}.

Las primeras publicaciones sobre la enfermedad fueron hechas por Sancerote en 1801, Rollier en 1812, Wilke en 1869 y Czerney en 1873^{17, 29, 40}; sin embargo, la descripción clínica más conocida fue hecha por Sir James Paget en 1877²⁹.

Este último autor resalta, en lo que él considera ser el caso original, una gruesa dilatación de los vasos del hueso, en la enfermedad que él denominó *osteitis deformans*, y el desarrollo frecuente de una degeneración sarcomatosa del hueso afectado.

Epidemiología

Su frecuencia es alta en ciertos países como Inglaterra y Australia, donde se ha reportado una incidencia del 3% al 4%^{4, 46}; moderada en otro, como Norteamérica, Alemania, Francia, Argentina y Brasil⁴⁵ y baja en distintas naciones: (Suecia, países de África y Asia). Schajowicz⁴⁵ la encontró en 987 casos de los 21.900 del registro de patología ósea latinoamericana (4.51%). Como lo refiere el autor, la mayoría de estos casos son del Cono Sur del hemisferio⁴⁵.

En ciertos países como Nueva Zelanda donde la enfermedad es frecuente, se ha advertido una declinación en su incidencia, o una disminución en su severidad, en el presente siglo^{5a}.

* Expresidente y miembro honorario de la Sociedad Colombiana de Cirugía Ortopédica y Traumatología.

En Colombia, el primer caso fue descrito en 1980 por Sánchez⁴¹. Recientemente este mismo autor, Zúñiga e Iglesias⁴³ publicaron 8 casos más, de una revisión de 13.500 historias clínicas de 2 centros hospitalarios del país. De ellos, la cuarta parte eran de raza mestiza, y en los demás uno de sus padres o ambos eran de origen extranjero: francés, holandés, argentino, libanés, italiano o alemán.

En el resto de los países latinoamericanos, y como lo refiere Sánchez *et al.*⁴³, la Enfermedad de Paget ha sido observada en Argentina, Brasil, Uruguay y Méjico, regiones con fuerte corriente inmigratoria europea^{1, 7, 26, 27, 31, 45}.

La enfermedad se presenta de ordinario por encima de los 50 años, alcanzando en la novena década una prevalencia del 10%. Es ligeramente más frecuente en el sexo masculino^{12, 46}.

Material clínico

En la revisión de 23.500 historias clínicas privadas del autor, de pacientes tratados entre 1952 y 1997, y de las cuales 1.724 corresponden a individuos mayores de 61 años, sólo 3 de este grupo etario fueron diagnosticados de enfermedad de Paget, (0.17%). Hace contraste con el porcentaje de pacientes mayores de 61 años diagnosticados de osteoporosis: 16%, y de artrosis, 93%.

Caso 1: E.M. sexo femenino, 70 años de edad. (H. Cl. 2056, noviembre de 1962). Natural de Holanda. Consulta por dolores politópicos de 5 años de evolución. Su principal manifestación: deformidad por incurvación y aumento de volumen de la pierna derecha con cambios radiográficos correspondientes a la E. de Paget. Artrosis de rodilla. Seguimiento 1 año. Figuras 1, 2.

Caso 2: G. F. sexo femenino, 70 años de edad, (H. Cl. 5222. Abril de 1969. Natural de Polonia. Dolores politópicos, antecedentes de fractura de clavícula y de la muñeca. Aumento de volumen y dolor persistente del brazo derecho con imagen expansiva del húmero de ese lado. Artrosis del hombro derecho. Seguimiento 8 años. Figura 3.

Caso 3, L. C.: sexo femenino, 66 años. (H. Cl. 23520, abril de 1997). Colombiana, (3 generaciones) raza blanca. Dolor en región pélvica, en especial cadera derecha. Cambios radiográficos pagéticos en ilíaco derecho. Artrosis cadera de-

recha. Gammagrafia positiva. Aumento de fosfatas alcalinas, sedimentación globular, eliminación de deoxipiridinolina en orina. Biopsia ósea positiva. Seguimiento 3 meses). Figura 4.

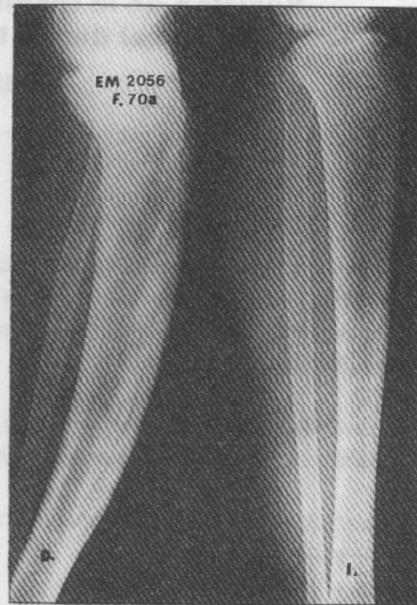


Fig. 1: Incurvación y aumento de volumen de la tibia derecha hiperostosis cortical de la parte anterior del hueso. Caso N° 1: lado izquierdo normal.



Fig. 2. Vista anteroposterior de la pierna derecha. Caso N° 1.

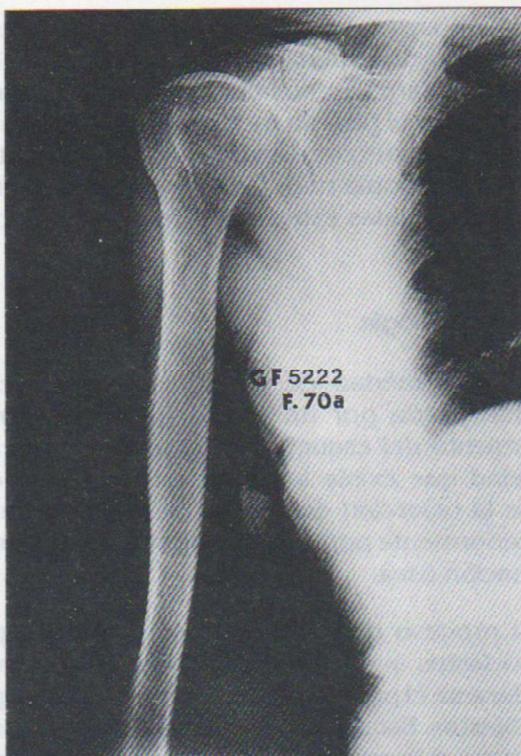


Fig. 3. Imagen expansiva de la cortical lateral, tercio medio del húmero por hiperostosis cortical. Caso N° 2.



Fig. 4. Aumento de densidad ósea en ilíaco derecho. Zonas de lisis en pubis e isquion. Cambios degenerativos en cadera Caso N° 3.

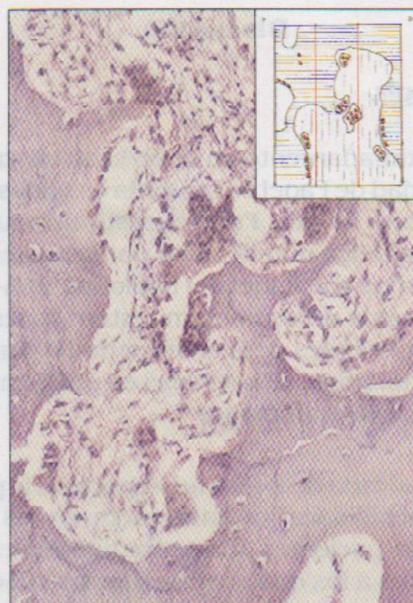


Fig. 4a. Microfotografía histomorfa tejido óseo X 40. Caso N° 3: Trabecula ósea (En líneas horizontales). En tercio izquierdo: osteocitos y osteoblastos. En tercio medio: osteoclastos. En tercio derecho: hilera de osteoblastos y un osteoclasto.

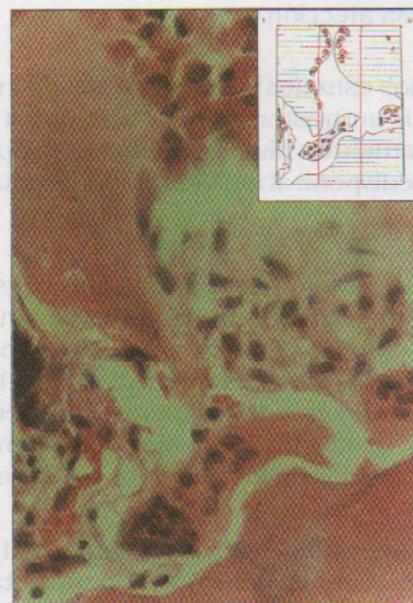


Fig. 4b. Microfotografía histomorfa tejido óseo X 100. Caso N° 3: trabéculas óseas (en líneas horizontales). En tercio izquierdo arriba: hilera de osteoblastos. En tercio izquierdo abajo: osteoclasto. En tercio medio arriba: osteoblastos. En tercio medio abajo: osteoclastos. En tercio derecho arriba: osteocitos. En tercio derecho abajo: osteoclastos

Discusión

Etiología

Aproximadamente en el 25% de los casos, la enfermedad de Paget se presenta en varios miembros de una familia. Parece existir una susceptibilidad genética manifestada por la presencia en los enfermos con Paget del haplotipo HLA-DQW1. Aunque estos datos no demuestran bases genéticas concluyentes de la enfermedad definen ciertas características observadas en un buen número de pacientes afectados⁴⁰.

En la década de los 80 fue reportada la presencia de inclusiones intranucleares en los osteoclastos de pacientes con enfermedad de Paget, semejantes a los que acompañan las infecciones virales del sarampión y de la rubeola^{30, 45}. Estas inclusiones intranucleares similares a las *nucleoacpsides* de la familia de los paramixovirus, lo que sugirió una infección por virus lento. Sin embargo, no se han aislado partículas víricas a partir del hueso pagético²⁰.

En estudios de inmunohistopatología igualmente fue demostrada la existencia de antígenos a virus sincitiales de tipo respiratorio en pacientes con esa afección¹⁸.

Algunos estudios¹⁷ sugieren que el virus puede inducir un trastorno en la inmunidad celular específicamente a nivel de la función T-supresora, lo que predispone al individuo a padecer la enfermedad.

Más recientes investigaciones^{2a} cuestionan seriamente la presencia de paramixovirus RNA tanto en cultivos de células pagéticas como del hueso mismo. Estos estudios utilizaron la reacción de las cadenas de polimerasa que permite la detección de niveles muy bajos de secuencias de ácidos nucleicos de los objetivos buscados.

En la actualidad pues, la etiología viral parece haberse descartado habiendo sido suplantada por la de la acción estimulante de las citoquinas sobre la función de los osteoclastos²¹. Entre las citoquinas se ha destacado el papel de la Interleuquina-6 (IL-6) como el mediador más importante. Otros factores estimulantes como los factores de crecimiento y otras citoquinas han sido señaladas como decisivas en producir la acción destructora de los osteoclastos³³.

Sin embargo, esta nueva forma de explicar la causa de la enfermedad tampoco ha podido ser definida³⁴. Para algunos autores^{34, 35} el aumento de la IL-6 en el plasma medular y en el suero de pacientes pagéticos es semejante a los encontrados en el mieloma múltiple, y podría ser originado por las células estromales de la enfermedad de Paget.

Fisiopatología

La enfermedad de Paget es una afección caracterizada por un trastorno en el remodelamiento del esqueleto¹². Se acepta en la actualidad que existe inicialmente un incremento de la resorción del hueso, y que es seguida posteriormente por una fase de reactividad en la formación ósea.

El proceso de resorción está mediado por osteoclastos anormales, que luego es suplantado, durante el proceso de neoformación ósea, por osteoblastos. Estas últimas células depositan hueso nuevo que reemplaza el previamente absorbido. La velocidad del proceso de remodelamiento se encuentra acelerada produciéndose un tejido óseo altamente vascular, estructuralmente débil y susceptible de deformarse y sufrir fracturas patológicas^{12, 13, 14, 25, 48}.

Para Lander y col.¹⁵, la fase destructora inicial es seguida de un proceso mixto destructor-formador, luego, de uno eminentemente formador, y finalmente de uno escleroso.

Los autores consideran así 4 fases en el curso de la enfermedad: una primera osteolítica, una segunda: mixta, una tercera osteoblástica, y una final esclerosa.

Estos procesos estarían directamente relacionadas con el flujo sanguíneo que anormalmente recibe el hueso pagetiano, el cual puede ser detectado por medio de la gammagrafía. El flujo sanguíneo y vascularizado puede aumentar hasta 20 veces en la zona afectada³⁴. Figuras 5 y 5a.

En el primer período habría un incremento de la actividad vascular por aumento del flujo cardíaco, con aumento en la captación de isótopos locales –tecnecio– 99 m; en el segundo, de normalidad, tanto del flujo como de la gammagrafía, y en el tercero y cuarto de disminución en la circulación sanguínea y ósea, con reducción en la absorción de radionúclidos por el hueso afectado.

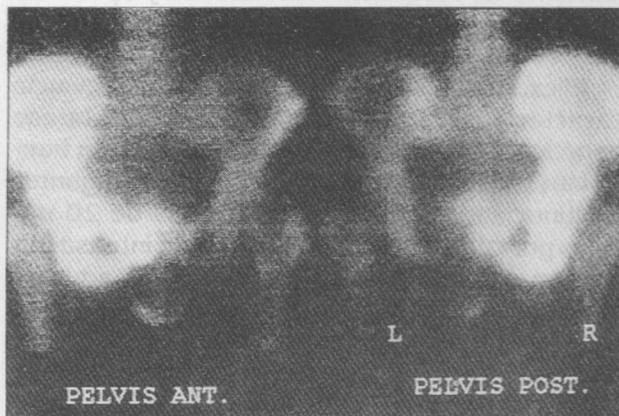
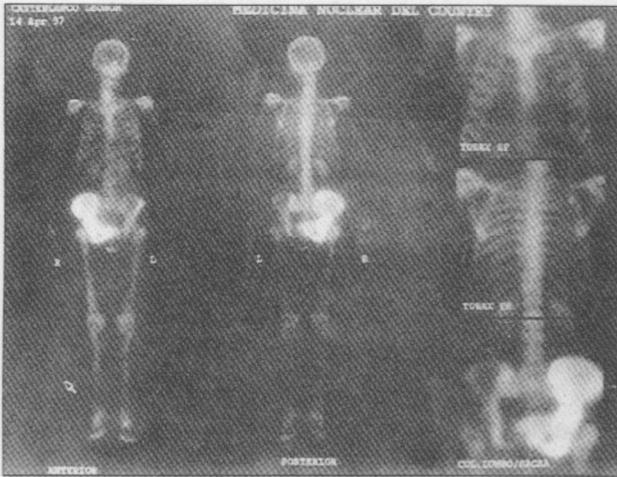


Fig. 5. y 5a. Aumento de captación de isótopos (Tc99n) en ilíaco derecho. Caso N° 3.

La deformidad estructural del hueso en la enfermedad de Paget se ha relacionado con trastornos en el proceso de modelamiento característico de esta enfermedad. Este modelamiento se basa en los normales eventos de formación y resorción que tiene el hueso en todo el curso de la vida, pero que se encuentran alterados en esta afección.

En la enfermedad de Paget existirían procesos de expansión y de contracción del hueso. La formación y expansión estarían relacionados con la aposición ósea perióstica y/o endóstica que aumentarían la cortical ósea. La destrucción y contracción, con la resorción del hueso cortical perióstico y/o endóstico así como por la limitación en la formación ósea de la envoltura perióstica. En la osteitis deformante podrían tener lugar diversas combinaciones de osteogénesis y resorción ósea, con las consecuentes deformidades de expansión y de contracción del hueso. Figura 6.

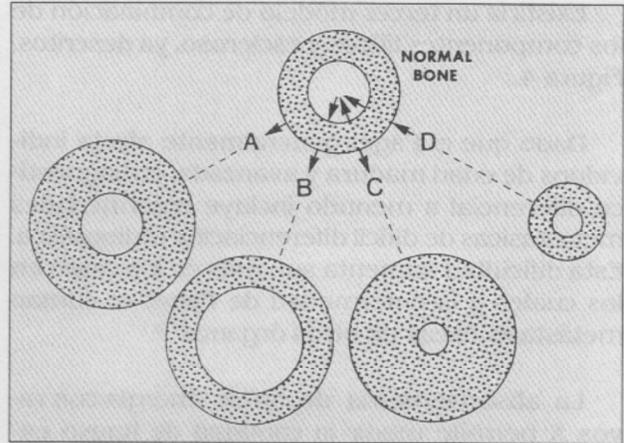


Fig. 6. Clasificación dinámica: A) Aposición perióstica. El endostio no está modificado. B) Aposición perióstica y endóstica. C) Absorción perióstica y aposición endóstica. Con permiso de: J. Bone Joint Surg, 68-B, 432, Figura 4.

Los estudios radiográficos e histopatológicos permiten confirmar esta evolución en el proceso patológicos de la enfermedad.

En los estudios radiográficos se observan 2 modelos diferentes y bien definidos. En el "resorción en llama" en el tipo osteolítico es una imagen radiográfica patognomónica de la enfermedad¹⁵. Figura 7. En el segundo, y que sucede cronológicamente al anterior, es típico el aumento irregular de la densidad y volumen del hueso, con pérdida de su arquitectura. Es un modelo bien conocido, y raramente da lugar a un problema diagnóstico. Figuras 1 y 2.

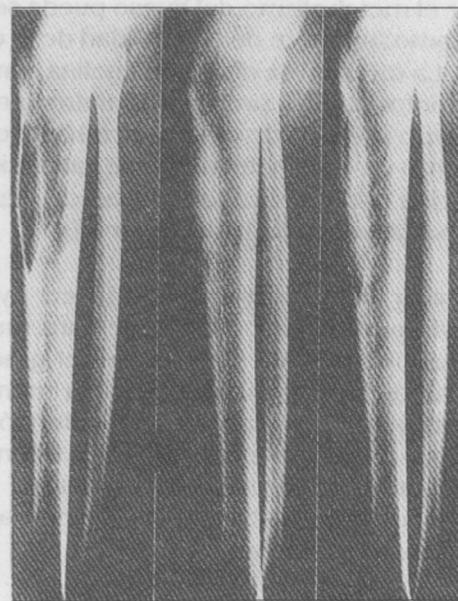


Fig. 7. Forma osteolítica de la E. de Paget. Imagen en "llama". Con permiso de: J. Bone Joint Surg, 68-A, 116, Figura 5.

Existiría un tercer modelo de combinación de los componentes líticos y escleroso, ya descritos. Figura 4.

Dado que el Paget generalmente afecta individuos de edad madura y avanzada, el diagnóstico diferencial a menudo incluye enfermedades metastásicas de difícil diferenciación radiográfica. Esta dificultad aumenta aun más en los casos en los cuales a la enfermedad de Paget se suman metástasis óseas de otros órganos^{27a}.

La absorciometría de doble energía con rayos X permite medir la cantidad de hueso enfermo durante el proceso de pagetización del esqueleto^{36a}.

El laboratorio clínico es importante para seguir el curso de la enfermedad. En las fases activas hay una elevación en las fosfatasas alcalinas en el suero sanguíneo, por aumento de la formación osteoblástica del hueso. Los niveles de fosfatasas alcalinas se correlacionan con la extensión de la lesión ósea y la imagen detectada por los isótopos. Los exámenes seriados de fosfatasas alcalinas proveen un índice útil, simple y económico de la evolución de la enfermedad.

Igualmente se observa un aumento en la eliminación de la hidroxiprolina por la orina, por aumento de la destrucción del colágeno óseo a partir de la resorción ósea. La hidroxiprolina no es específica del colágeno pero su eliminación durante el metabolismo del hueso puede ser utilizada como un índice de la actividad de la enfermedad. La medida de deoxipiridinolina suministra una información similar a la hidroxiprolina. Este último método de diagnóstico ha sido probado como un excelente medio de valoración de la resorción ósea, en otras enfermedades del hueso y especialmente en la osteoporosis¹⁶.

El valor de la hidroxiprolina en ayunas excretada por la orina constituye para muchos investigadores la base para definir el grado de severidad de la enfermedad. Un valor menor de 5.0 $\mu\text{mol/LGF}$ corresponde a una afección discreta. Una excreción entre 5.00 y 9.99, moderada, y mayor de 10 severa. Esta escala es de importancia en la dosificación de las drogas empleadas como tratamiento^{9a}.

La sedimentación globular, igualmente aumentada en el 50 por ciento de los pacientes en el

estado activo de la enfermedad¹⁷, constituye un índice importante sobre su proceso evolutivo.

Como se describirá posteriormente esos marcadores biológicos se encuentran aumentados cuando se presenta una degeneración maligna en la enfermedad de Paget.

Los niveles de calcio y fósforo en el suero y orina usualmente son normales, salvo en casos de inmovilización prolongada, hiperparatiroidismo o presencia de tumor.

La *histopatológica* comprueba en la E. de Paget un proceso anárquico de remodelación ósea con aumento de resorción osteoclástica y aposición osteoblástica.

El examen histológico revela una apariencia característica de mosaico peculiar del hueso pagético. Se observan áreas irregulares de hueso laminar recubiertas por osteoclastos gigantes multinucleados (a menudo con más de 20 núcleos por célula) con áreas vecinas de intensa formación ósea de fibra osteoblástica inmadura u osteonas primarias. Las líneas de cemento, que indican una resorción inversa osteoclástica y la subsiguiente formación de hueso nuevo, son irregulares y erráticas²⁸.

En los estados avanzados de la enfermedad el examen microscópico muestra trabéculas óseas aumentadas de espesor con el modelo de mosaico típico y con las líneas de cemento características de la enfermedad de Paget. Se observa en estos casos superficies festoneadas de hueso, resultado de previas fases de actividad osteoclástica. (Figura 8).

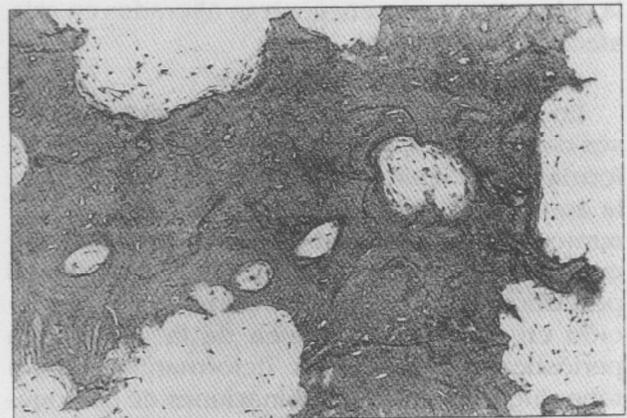


Fig. 8. Cambios histomórficos. Microfotografía. Con permiso de: J. Bone Joint Surg. 76-A, 276 (2).

Los huesos comúnmente afectados son: la pelvis (45.4%), las vértebras (22%) y el fémur (10%).

En la pelvis el tipo de modelamiento habitual es el de expansión debido a una aposición de hueso perióstico. Otro tanto ocurre en el fémur, cráneo y húmero. En la vértebra el tipo más frecuente es igualmente de expansión, pero debida a absorción endóstica y aposición perióstica.

En los huesos largos de las extremidades la enfermedad de Paget tiene predilección por las zonas metafisiarias, extendiéndose a menudo a las diáfisis, pudiéndose afectar finalmente todo el hueso. Figuras 1 y 2.

Cuadro clínico

La enfermedad es generalmente asintomática. Cuando se presentan síntomas, el más común es el dolor óseo, profundo discreto o intenso, que aumenta al cargar el peso del cuerpo, y al desarrollar actividades físicas. El dolor óseo más frecuente es en la espalda o en las caderas, dolor de tipo radicular con participación de la columna. El dolor puede ser también debido a la existencia de fracturas: fisuras, pseudofracturas y fracturas completas habitualmente con retraso en su consolidación, y más frecuentes a nivel de las áreas de estrés sobre todo en los huesos que soportan carga en las extremidades inferiores.

El dolor frecuentemente va asociado de aumento de la temperatura cutánea en las áreas afectadas debido, como ya se dijo, al incremento de vascularidad de estas regiones. También se encuentra acompañado de deformidades por el incurvamiento y aumento de volumen de los huesos: cabeza agrandada, curvatura de las piernas. La deformidad de las extremidades usualmente es asimétrica²⁸.

Es frecuente la sordera por afectación del oído interno, así como signos de hidrocefalia por el engrosamiento de los huesos del cráneo.

El aumento de volumen del hueso localizado en el cráneo y columna vertebral puede dar lugar a síntomas y signos de compresión de los pares craneanos (olfatorio, óptico, trigémino, facial, vestibular). De igual manera pueden existir signos de compresión radicular, medular y de la cola de caballo.

Complicaciones

Son frecuentes en la enfermedad de Paget y pueden ser su primera manifestación. Se describen, además de las ya señaladas al estudiar el cuadro clínico, complicaciones sistémicas y metabólicas, artritis, especialmente de la cadera, fracturas patológicas, y degeneración sarcomatosa de las lesiones óseas.

Las *cambios artríticos*, que ocurren especialmente a nivel de la cadera, columna, región sacroilíaca, y la rodilla, son debidos a la alteración del hueso subcondral articular por hiperemia y secundaria alteración mecánica de la articulación; en el caso de la cadera, protrusión acetabular y disminución del espacio articular especialmente medial. Estos cambios se manifiestan por dolor persistente por los cambios artrósicos desarrollados¹⁷. También pueden observarse periartrosis calcificadas y gota.

En la enfermedad de Paget se presentan ocasionalmente complicaciones metabólicas como hipercalcemia e hipercalcemia. Estas complicaciones se observan solamente en los casos severos de la enfermedad, en lesiones poliostóticas y en pacientes inmovilizados por largo tiempo. Asimismo se han reportado casos de hiperparatiroidismo asociado a la enfermedad de Paget¹².

Las *fracturas* son complicaciones importantes y relativamente frecuentes de la enfermedad de Paget, especialmente de la forma osteolítica y en los huesos que soportan peso.

El hueso pagético tiene la propiedad de flejarse y ocasionalmente de romperse en relación con el esfuerzo. La fractura ocurre en el punto de mayor angulación sobre el lado converjo del hueso.

La biopsia ósea, al disminuir la resistencia del hueso, es un factor adicional de la fractura⁵.

Las fracturas ocurren especialmente hacia la sexta y séptima década de la vida, con ligera prevalencia en el varón. Se hacen con mayor frecuencia en el fémur.

Pueden presentarse en forma de fisuras o pseudofracturas en el lado converjo de un hueso largo y fracturas patológicas completas, transversales en barra de tiza, en áreas de estrés elevado.

Usualmente la fractura consolida con el mismo mecanismo del hueso normal, aunque el hue-

so neoformado tiene la mismas características del hueso pagético. El callo formado tiene una capacidad reducida de remodelar las líneas de fuerza y de integrarse con el hueso que lo rodea.

La reparación de las fracturas es a menudo complicada, siendo comunes las uniones tardías y las pseudoartrosis²⁸.

Las lesiones sarcomatosas son complicaciones relativamente frecuentes de la enfermedad de Paget. La incidencia reportada va del 0.15% al 10%^{32, 39, 45, 49}. Se observa un predominio en el hombre y en edades entre 45 y 87 años, con un promedio de 66 años de edad. La mayoría de los sarcomas ocurren en las formas polioestóticas de la enfermedad. El tumor más frecuente es el osteosarcoma (62%), le siguen en orden de frecuencia el fibrosarcoma (23%, otras variedades, tales como sarcoma histiocitario, y el sarcoma de células reticulares: 15%⁴⁵.

Los sitios más frecuentes de degeneración sarcomatosa son el fémur: 37%, pelvis 16%, húmero y tibia 15%. La incidencia más baja se encuentra en las vértebras (5%), lo cual contrasta con la alta frecuencia con que la enfermedad se localiza en la columna⁴⁶.

Se han reportado casos aislados de coexistencia de enfermedad de Paget y de carcinoma metastásico de hueso. También han sido descritos enfermos con tumores primarios de células gigantes asociado a la enfermedad de Paget.

En todos estos casos, y especialmente en los de fracturas patológicas en pacientes con Paget se recomienda verificar biopsias meticulosas del sitio de la fractura¹⁰.

Las características más frecuentes del desarrollo de un sarcoma en la enfermedad de Paget son: el aumento de volumen de la región, el aumento del dolor, especialmente nocturno, la presencia de fracturas patológicas, el aumento de las fosfatasas alcalinas en el suero y el aumento en los niveles de excreción de hidroxiprolina por la orina.

El incremento excesivo de espesor del hueso cortical subperióstico, que rara vez se observa en el Paget, puede hacer sospechar la presencia de una degeneración sarcomatosa en la enfermedad, más aún cuando a esa excesiva formación de hueso se suma la presencia de espículas y eviden-

cias de destrucción cortical, todo esto unido al dolor intenso, a la disfunción y a fracturas patológicas de la cortical. Un buen estudio clínico, radiográfico, el uso de RMN y de TAC así como de biopsias múltiples evitan el error de confundir esta variedad de Paget con una degeneración sarcomatosa, y por lo tanto la posibilidad de una innecesaria amputación¹⁹. (Figura 9).

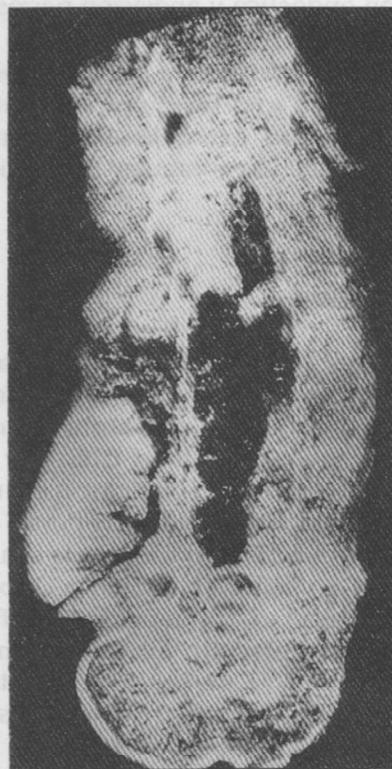


Fig. 9. Pieza anatomopatológica del extremo inferior del fémur. Pseudosarcoma en una enfermo con Paget. Con permiso de: J. Bone Joint Surg. 71-A: 454, Fig. 3-F.

En la degeneración sarcomatosa del Paget la apariencia microscópica característica de esta enfermedad se reproduce y exagera. La existencia de un gran número de células gigantes de tipo osteoclastico es hasta cierto modo inconfundible. Schajowicz⁴⁵, agrega a estas características microscópicas la presencia frecuente de médula fibrosa, más celular y mas anaplástica en las zonas vecinas al hueso pagético.

El pronóstico de esta complicación es pobre, con solamente un 10% de sobrevida larga. El diagnóstico temprano y la resección quirúrgica completa constituyen los mejores factores de sobrevida (23%)³⁹.

Tratamiento de la enfermedad

Tratamiento médico

La osteitis deformante responde sintómicamente al tratamiento médico específico de determinadas drogas: calcitonina, bifosfonatos, etidronato y mitramicina. Ciertos autores^{3, 37, 47} aseguran que las drogas mencionadas, algunas de ellas como la calcitonina y los bifosfonatos, seguidos por más de 25 años, son compuestos muy efectivos en el tratamiento de la enfermedad, capaces incluso de curarla. Sin embargo, otros autores³³, observan resultados decepcionantes y demuestran cómo la enfermedad persistió, e incluso aparecieron complicaciones después de 20 años de tratamiento médico.

Para varios investigadores¹⁵ la curación atribuida a la terapia por estas drogas responde a la evolución de la fase de remodelamiento a una de más formación y detención de la fase osteolítica. No se ha observado cambio en la fase de remodelación pese a la supresión del dolor. El aumento de esclerosis sólo se ha advertido en el 22% de los pacientes.

El tratamiento médico en la enfermedad de Paget teóricamente disminuye la producción de las unidades de hueso anormales y aumenta los niveles de formación ósea. Es posible que el paso rápido de la fase osteolítica a la osteoblástica evite la forma mixta que conlleva frecuentes deformidades de modelamiento. No hay razones válidas para tratar las fases osteoesclerosas cuando la actividad celular es normal. Se debe hacer un control con gammagrafía durante el tratamiento para detectar complicaciones tales como el aumento de osteolisis, osteopenia y trastornos de estrés, transformaciones malignas y enfermedad metastásica.

La efectividad de estas drogas puede fácil, y seguramente ser medidas bioquímicamente por las fosfatasas alcalinas del plasma y los niveles de hidroxiprolina, y soportado por los estudios radiográficos y gamagráficos. La respuesta a los síntomas y complicaciones es mucho más difícil de cuantificar, especialmente el dolor, una molestia muy común e importante de la enfermedad^{38, 47}.

Los síntomas de las artritis de Paget pueden aliviarse de manera considerable con el empleo de medicamentos antiinflamatorios no este-

roideos²⁸. Se deben evitar agentes narcóticos, especialmente en la población anciana. El uso del bastón puede ser muy importante en casos de afecciones de los miembros inferiores, ya que aumenta la estabilidad, previene las caídas y disminuye el peso sobre las articulaciones lesionadas¹².

Los dos agentes terapéuticos utilizados en la enfermedad de Paget sintomática son la calcitonina y los bisfosfonatos. Otras drogas pueden también ser de beneficio al paciente.

Calcitonina. Cualquiera que sea la causa de la enfermedad, el efecto de la calcitonina es reducir la función y el número de osteoclastos anormales, permitiendo que los osteoblastos, aparentemente normales puedan comenzar a corregir la arquitectura ósea. Sin embargo, en algunos pacientes, el efecto de esta droga sobre los osteoclastos anormales parece ser temporal. Las lesiones de la enfermedad de Paget son sensibles a la calcitonina, sin embargo, puede existir remisión solamente durante el tratamiento¹⁷. Esta droga ha mostrado excelente resultados en la prevención y tratamiento de los estados de pérdida ósea y osteolisis de desuso que anteceden y siguen los tratamientos quirúrgicos en la enfermedad de Paget²³.

La dosis recomendada de calcitonina de salmón es de 50 a 100 U/día, tres días a la semana, por seis meses. Se presenta anticuerpos a esta droga en el 60% de los pacientes y resistencia clínica en más del 20%. La calcitonina humana se administra a dosis de 0.5 mg por vía subcutánea en forma diaria. Una vez que los síntomas mejoran puede reducirse a 3 veces por semana. Es efectiva en casos de resistencia a la calcitonina resistente y en pacientes con títulos altos de anticuerpos a la calcitonina de salmón.

Bisfosfonatos. En la enfermedad de Paget estas drogas inducen una pronta disminución de la resorción del hueso. Estos compuestos se unen a los cristales de hidroxiapatita y pueden permanecer en el hueso por un prolongado período de tiempo después de ser discontinuado el tratamiento. Los bifosfonatos prolongan la remisión de la actividad de la afección y ocurre cuando se dan otras drogas como la calcitonina. La supresión de la enfermedad puede prolongarse por meses y años después del tratamiento. El efecto sobre el hueso va asociado a beneficios clínicos como la desaparición del dolor y síndromes neurológicos².

Numerosos compuestos derivados de los bisfosfonatos se han desarrollado en la búsqueda de una droga que selectivamente suprima los osteoclastos⁴⁷. El pamidronato disódico (APD) aparentemente el mejor, el más seguro, mejor tolerado y efectivo, pero de administración endovenosa^{9a}, el reidronato, alendronato y el tiludronato son prometedores. Al lado de ellas, otras muchas están en investigación.

La dosis de pamidronato disódico es de 30 mgr i. v., administrado lentamente durante el curso de 3 a 4 horas, por 3 días a la semana y repetido de acuerdo con las necesidades. En casos severos puede administrarse 60 mg mensualmente por períodos variables. La administración va acompañada frecuentemente de fiebre. De ordinario su uso va asociado a la calcitonina¹².

Recientemente el alendronato ha alcanzado una gran importancia por la respuesta obtenida, seguridad, y mayor efectividad que otros bisfosfonatos^{6a, 35a, 40a}.

La administración de los bisfosfonatos puede aumentar la posibilidad de fracturas en pacientes con lesiones osteolíticas. Por lo tanto, su uso debe evitarse en pacientes con lesiones significativas de este tipo y localizadas en áreas críticas como los huesos de soporte de peso.

Disodio etidronato (Didronel). Este compuesto tiene un marcado efecto en la supresión de los cambios óseos. Fue el bifosfonato original de uso clínico de rutina. Se usa por vía oral. Esta droga produce supresión de la actividad de la enfermedad y de sus síntomas en forma similar a la calcitonina. Se debe administrar en forma diaria. No debe ser usado en el tratamiento de pacientes con lesiones pagéticas osteolíticas para las cuales es preferible la calcitonina. Da lugar a complicaciones como hiperfosfatemia. Cuando se administra a dosis altas o permanentes produce defectos de mineralización y puede predisponer a fracturas patológicas¹⁵.

Después de seis meses de administración los síntomas y signos bioquímicos pueden persistir por meses y ocasionalmente por años. Si los síntomas recurrentes pueden repetirse su administración. Sin embargo, es frecuente observar resistencia a los cursos duplicados de tratamiento.

Se da a dosis de 5 a 6.2 mlg/kg/día por seis meses, repetida seis meses después.

Mitramicina. El empleo de este antibiótico citotóxico de los osteoclastos y de otras células de la médula ósea debe reservarse para casos refractarios agudos, debido a que su empleo requiere una supervisión médica estricta²⁸.

Se administra a dosis de 5 mlg/kg/día por cinco días, repetidos después de 5 días o en combinación con la calcitonina¹⁵.

Tratamiento quirúrgico

Se encuentra indicado en aquellos casos en que se compruebe la ineficacia del tratamiento médico y/o existan alteraciones anatómicas, mecánicas y funcionales del esqueleto. Las indicaciones más frecuentes son las fracturas y las artritis severas refractarias al tratamiento conservador¹².

En la consideración de la conducta del cirujano frente a una fractura patológica debe tener en cuenta el mecanismo particular de esta lesión y el modelo de estructura del hueso con el objeto de establecer un tratamiento válido y una recuperación rápida y funcional⁵⁶.

El malalineamiento de los huesos de los miembros inferiores y los defectos producidos por las fracturas puede ser tratado con ortesis o con cirugía. Otra opción de la cirugía es el tratamiento de las lesiones compresivas a nivel espinal.

Varios autores²⁴ reportan un buen resultado en el tratamiento de fracturas de tibia en huesos incurvados mediante enclavijamiento cerrado intramedular y osteotomía correctora cuneiforme, verificada a través de una incisión separada.

Los remplazos articulares son altamente efectivos en el alivio del dolor y la restauración del movimiento de las articulaciones de cadera y rodillas afectadas por la enfermedad. La osteotomía tibial es igualmente efectiva en el alivio del dolor en deformidades de la rodilla por incurvación de los huesos de la pierna.

Previo a los tratamientos quirúrgicos está indicado reducir la actividad de la enfermedad con terapia médica: bifosfonatos y calcitonina, suministradas por seis meses para evitar pérdidas de sangre intraoperatorias, osificación eterotópica y otras complicaciones frecuentes en estas intervenciones¹⁷.

Estas drogas se encuentran igualmente indicadas en el posoperatorio de los replazos articulares para disminuir la excesiva remodelación del hueso y prevenir el aflojamiento de los componentes protésicos. En todas las circunstancias que se requiera cirugía el paciente debe estar consciente de las posibilidades de una lentitud en el proceso de curación del hueso y en los demorados y necesarios tratamientos de rehabilitación¹².

Agradecimientos

Al profesor Ricardo Alvarado Jefe del Departamento de Patología del Hospital Infantil de Santa Fe de Bogotá, por el estudio histo-micro-fotográfico del caso N°3, y a los Doctores Patiño y Mariño del Laboratorio Clínico Médico Gutiérrez Vélez, SIPLAS Ltda. Por los estudios bioquímicos y patológicos. Al señor Juan de Jesús Castro por los estudios fotográficos.

Bibliografía

1. **Arratia-Sordo A.**: Reatan de Ibarra G., Ortiz Flórez A., Zamudio L. *Enfermedad de Paget, estudio de 17 casos.* Gac Med Mex. 120: 29-34, 1984.
2. **Bickerstaff D. R., Douglas D. L., Birki P. A., O'Doherty P., Kanis J. A.** *Improvement in the deformity of the face in Paget's Disease treated with Diphosphonate.* J Bone Joint Surg. 72-B: 132-136 (1990).
- 2a. **Birch M. A., Taylor W., Frasser S. H., Hart C. A., Gallagher J. A.**: *Absence of paramyxovirus RNA in cultures of Paget bone cells and in pagetic bone.* J. Bone & Mineral Research. 9 (1):11-6, 1994.
3. **Brown J. N., Douglas D. L., Russell R. G. G., Kanis J. A.** *Long term results of medical treatment of spinal dysfunction in Paget's disease of bone (Abstract).* Proc Second International Symposium on Paget's Disease of Bone, Sidney 1995.
4. **Collins D. H.**: *Paget's disease of bone. Incidence and Subclinical form.* Lancet 1956 ii:51-7.
5. **Eisman J. A., Martin J.** *Osteolytic Paget's Disease.* J. Bone Joint Surg; 68-A: 112-117, 1986.
- 5a. **Cundy T., McAnulty K., Wattie D., Gamble G., Rutland M. e Ibbertson H. K.** *Evidence for secular change in Paget's disease.* Bone. 20(1): 69-71, 1997.
6. **Jaffe H. L.** *Paget's disease of bone Arch Pathol* 1933: 15:83-131.
- 6a. **Filippini P., Pedetti M., Beghe F., Giovagnini B., Miam M. y Cristallini S.**: *Effects of two different bisphosphonates on Paget's disease of bone: ICTP assessed.* Bone. 15 (3): 261-7. 1994.
7. **Frost H. M.**: *Bone remodeling and its relationship to metabolic bone disease.* Orthopaedic lectures, col. III Springfield Ill. CC Thomas, 1973.
8. **Frost H. M.**: *Bone remodeling and skeletal modeling errors.* Orthopaedic lectures, col. IV, Springfield CC. Thomas 1973 a: 12 (3): 692-737.
9. **Fromm G. A., Plastalech L., Carco C., González D., Maritalen C.** *Treatment og Paget's bone disease with a biphosphonate.* Medicine (B. Aires) 44:245-251, 1984.
- 9a. **Gutteridge D. H., Retallack R. W., Ward L. C., Stuckey B. G., Stewart G. O., Prince R. L., Kent G. N., Bhagat C. L., Price R. L., Thompson R. I. y Nicholson G. C.**: *Clinical, biochemical, hematologic, and radiographic responses in Paget's disease following intravenous pamidronate disodium: a 2-year study.* Bone. 19(4): 387-94, 1996.
10. **Jawolski Z. F.**: *Physiology and Pathology of Bone Remodeling: cellular basis of bone structure in health and in osteoporosis.* Orthop Clin North Am 1981: 12(3)485-512.
11. **Iglesias A., Vázquez J., Mendoza C. A.**: *Enfermedades metabólicas del hueso* ed. INS. Bogotá 1992, vol. 2: 574.
12. **Kaplan F. S. y Singer R.**: *Paget's Disease of Bone: Pathophysiology, Diagnosis, and Management.* J American Academy Orthop. Surg. 3:336-344, 1995.
13. **Kaplan F. S., Singer F. R.**: *Paget's disease.* en Morley J.E. Korenman S.G. 9eds) *Endocrinology and Metabolism in the Elderly.* Boston: Blackwell Scientific Publications, 230-240, 1992.
14. **Kaplan F. S., Singer F. R.**: *Paget's disease of bone. Pathophysiology and diagnosis.* Instr Course Lect., A.A.O.S. 42: 417-424, 1993.
15. **Lander P. H., Hadjipavlov A. G.**: *A dynamic classification of Paget's Disease.* J. Bone Joint Surg.; 68-B: 431-438 (1986).
16. **Kanis J. A.** *Osteoporosis.* Blackwell Science ed. Oxford 1994.
17. **Markow R. L., Pelluci P. M., Hely D. P. y Salvati E. A.**: *Total Hip Replacement for Paget's Disease of the hip.* J. Bone Joint Surg.; 66-A: 752-758, 1984.
18. **Millo J. M., Hueik Bauer FC, y Grant T. T.**: *Giant cell tumor with viral-like intranuclear inclusions associated with Paget disease.* Clin. Orthop 1981: 158: 1209-15.
19. **Monson D. K., Finn H. A., Dawson P. J., Simón M. A.**: *Pseudosarcoma in Paget Disease of Bone: A Case Report.* J. Bone Joint Surg: 71-A:453-455.
20. **Mills B. G., Singer F. R., Weiner L. P. et al.** *Evidence for both respiratory syncytial virus and measles virus antigens in the osteoclasts of patients with Paget's disease of bone.* Clin. Orthop 1984, 183:303-311.
21. **Mee A. P., Sharpe P. T.**: *Dogs, distemper and Paget's disease.* Bioessays 15:783-9, 1993.
22. **Meunier P. J., Vignot E.**: *Effects of very long term treatment on clinical status and complications risk in Paget's disease for a better therapeutic strategy (abstract) Procs Second International Symposium on Paget's Disease of Bone.* Sydney, 1995.
23. **Marr S. D., Rosenthal D. I., Cohen G. L. y Tomford W. W.** *Rapid Postoperative Osteolysis in Paget Disease: A Case Report.* J Bone Joint Surg, 76-A:274-277.
24. **McCutchan J. D. S., Eyres K. S., Smith T.W.D., Douglas D.L.**: *Osteotomy and Closed Intramedullary Nailing of the Paget Tibia: A Technique for the Correction of Severe Deformity.* J Bone Joint Surg. 74-B:142. Suppl II, 1992.
25. **Merkow R. L., Lane J. M.**: *Paget's disease of bone.* Orthop Clin North Am, 21:171-189, 1990.
26. **Mantalen C, Gonz lez D. Blumenfeld EL., Araújo E. S., Schajowicz F. Z.** *Spontaneous fractures of uninvolved bones in patients with Paget's disease during unduly prolonged treatment with disodium etidronate.* Clin. Orth. Rel. 207:150-155, 1981.

27. Márquez-Neto J. F., Brenol J. C., Muhler CA., Rocha M. G., Samara A. G.: *Doença Ossea de Paget: orientacao diagnostica Paget's bones disease: a diagnostic orientation*. Rev. Bras. Reumatol. 23: 105-108, 1983.
- 27a. Mirra J. M., Brien E. W. y Tehranzadeh J.: *Paget's disease of bone: review with emphasis on radiologic features. Part II. Skeletal Radiology*. 24 (3): 173-84, 1995.
28. Netter F. H. *Colección Ciba de Ilustraciones médicas. t. 8-1: 236-238*, Salvat ed. Barcelona, 1990.
29. Paget J. *On a form of chronic inflammation of bone (osteitis deformans)* Trans R. Med Soc 1877 6c:37-63.
30. Rebel A., Malkari K., Barle M.: *Anomalies nucléaires des ostéoclastes de la maladie osseuse de Paget*. Nov Press Med, 1974. 3: 1299-301.
31. Pumarejo-Valle F., Hernández-Onofeja O., Gil-Orbezo F., Casigas-Melgazo J. C. *Enfermedad de Paget ósea. Presentación de dos casos*. XXII Congreso Mexicano de Reumatología. Rev. Mex. Reumat.:10: C-Z, 10, 1995.
32. Roberts J. A. *Paget's Disease and Metastatic Carcinoma. A Case Report*. J Bone Joint Surg.: 65-B:22-23, 1986.
33. Ralston S. H., Hoey S. A., Gallahaer SJ., Adamson B. B., Boyle I. T. *Cytokine and growth factor expression in Paget's disease: analysis by reverse-transcription/polymerase chain reacton*. B. J. Rheumatolol 33:620-5, 1994.
34. Roodman G. D. *Osteoclast (OCL function in Paget disease (PD) and multiple myeloma (MM) Bone Suppl 16.91S*, 1995b.
35. Roodman G. D. *What is the role of the bone marrow-environment in the development of and/or amplification os Paget disease of bone*. Sydney, 1995b.
- 35a. Reid I. R., Nicholson G. C., Weinstein R. S., Hosking D. J., Cundy T., Kotowicz M. A., Murphy W. A. Jr., Yeap S., Dufresne S., Lombardi A., Musliner T. A., Thompson D. E. y Yates A. J.: *Biochemical and radiologic improvement in Paget's disease of bone treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trail*. Am. J. Medicine. 101(4): 341-8, 1996.
36. Rosa M. A., Laudati A., Morabito V.: J Bone Joint Surg. 76-B:70 Supp II y III, 1994.
- 36a. Renier J. C., Cronier P. y Audran M.: *A new anatomic index based on current knowledge for calculating the cumulative percentage of pagetic bone per subject and others parameters*. Revue Du Rhumatisme, English Edition. 62 (5): 355-8, 1995.
37. Smith R. *Paget's disease of bone: advance and controversy* BMJ, 305: 1379-80, 1992.
38. Siris E. S.: *Extensive personal experience: Paget's disease of bone*. J Clin Endocrinol Metab, 80:335-8, 1995.
39. Sim F. H., Frassica F. J., Tiegs R., Unni K. K.: *Sarcomas in Paget Disease: Clinico-Pathologic Features and Treatment in 59 Cases*. J. Bone Joint Surg, 76-B:26, Supp 1, 1994.
40. Siris E. S., Ottman R., Flaster E., et al.: *Familial aggregation of Paget's disease of bone*. J. Bone Miner Res, 6:495-500, 1991.
- 40a. Siris E., Weinstein R. S., Altman R., Conte J. M., Favus M., Lombardi A., Lyles K., McIlwain H., Murphy W. A., Reda C., Rude R., Seton M., Tiegs R., Thompson D., Tucci J. R., Yates A. J. y Zimering M.: *Comparative study of alendronate versus etidronate for the treatment of Paget's disease of bone*. J. Clin. Endocrinoly & Metabolism. 81 (3): 961-7, 1886.
41. Sánchez A., Zúñiga L. R., Iglesias A.: *Enfermedad de Paget*. Acta Medic Colomb 21:5:255-261, 1996.
42. Sánchez A., *Enfermedad de Paget. Informe del primer caso en Colombia*, VI Congreso Colombiano de Medicina Interna. Bogotá 1980. (Abs.).
43. Sánchez A., Pérez A. H., Peña M.: *Enfermedades condensantes de patogénesis no conocida*. Acta Med Colomb: 305-323, 1987.
44. Singer F. R.: *Paget disease of Bone*. William & Wilkins Co., Baltimore, 1969.
45. Schajowicz F., Santini E., Berenstein M.: *Sarcoma Complicating Paget's Disease of Bone. A Clinicopatological Study of 62 Cases*. J Bone Joint Surg.: 65-B:299-307, 1983.
46. Schmorl G.: *Über osteitis deformans Paget*. Virchow's Arch (Pathol. Anat) 1932, 283:694-751.
47. Smith R.: *Paget's disease of bone*. Editorial. J. Bone Joint Surg.:77-B:673674, 1995.
48. Teitelbaum S. L.: *The pathology of Paget's disease: en Singer FR, Wallach S (eds) Paget disease of Bone: Clinical Assesment, Present and Future Therapy*. New York: Elsevier, 29-43, 1991.
49. Wick M. R., Siegal G. P., Unni K. K., MacLeod R. A., Gredizer H. G. III: *Sarcomas of Bone Complicating Osteitis Defomans (Paget's disease) fifty years experience*. Am J. Surg Pathol 1981, 5:47-59.