



Clínica cotidiana

Enfermedad de Paget: un diagnóstico a tener en cuenta

José Miguel Abella Cajigal*, Claudia Fernández López, María García Lamazares

Centro de Salud Os Mallos. La Coruña.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de julio de 2020

Aceptado el 31 de agosto de 2021

On-line el 16 de septiembre de 2021

Palabras clave:

Palabras clave:

Enfermedad ósea de Paget

Osteolisis

Bifosfonatos

Denosumab

Keywords:

Paget's disease of bone

Osteolysis

Bisphosphonates

Denosumab

R E S U M E N

La enfermedad de Paget es un proceso crónico caracterizado por un excesivo y anormal remodelado óseo. De causa desconocida, se sabe que factores genéticos y virales están implicados en su etiología. Diagnosticada en muchas ocasiones de forma fortuita al realizar una radiografía por otro motivo, los síntomas más frecuentes son el dolor y los producidos por complicaciones osteo-articulares, neurológicas y cardiológicas. Menos del 1 % se malignizan.

Para el diagnóstico suelen ser suficientes la determinación de la fosfatasa alcalina, la radiografía y la gammagrafía total.

El objetivo terapéutico, basado en los bifosfonatos nitrogenados, incluye aliviar el dolor, normalizar la fosfatasa alcalina, prolongar la remisión, curar lesiones osteolíticas, restaurar el hueso laminar normal y evitar la recurrencia.

© 2021 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.

Publicado por Ergon Creación, S.A.

Paget's disease: a diagnosis to consider

A B S T R A C T

Paget's disease is a chronic condition characterized by excessive and abnormal bone remodeling. Of unknown cause, it's known that genetic and viral factors are involved in its etiology. Often diagnosed by chance when performing an X-ray for another reason, the most common symptoms are pain and those produced by osteo-articular, neurological and cardiological complications, less than 1% malignant transformation.

Determination of alkaline phosphatase, radiography and total body scintigraphy are usually sufficient for diagnosis.

The therapeutic goal, based on nitrogenous bisphosphonates, includes relieving pain, normalizing alkaline phosphatase, prolonging remission, healing osteolytic lesions, restoring normal lamellar bone, and preventing recurrence.

© 2021 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.

Published by Ergon Creación, S.A.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jose.miguel.abella.cajigal@sergas.es (J.M. Abella Cajigal).

<http://dx.doi.org/10.24038/mgyf.2021.043>

2254-5506 / © 2021 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia

Mujer de 66 años de edad sin antecedentes de interés; no sigue ningún tratamiento de forma habitual.

Consulta por presentar dolor cervical desde hace 2 meses sin antecedente traumático. Es intenso, no irradiado ni acompañado de alteraciones sensitivo-motoras; no respeta el sueño, no se alivia con reposo ni con analgesia prescrita en Urgencias del hospital

Allí había acudido con dolor a punta de dedo en C5-C6. La exploración general y de los sistemas osteoarticular y neurológico fueron normales. Le realizaron radiografía cervical que no mostró alteraciones.

A la vista de la gravedad del dolor y de la ausencia de hallazgos que lo expliquen, modificamos la analgesia. Solicitamos analítica (hemograma y bioquímica, incluyendo fosfatasa alcalina).

También una TC cervical cuyo informe refiere la existencia de enfermedad de Paget cervical (Fig. 1).

Posteriormente solicitamos una gammagrafía ósea que muestra hipercaptación en C5-C6 (Fig. 2).

Con el diagnóstico de enfermedad ósea de Paget (EOP) monostótica, realizamos teleconsulta con el Servicio de Reumatología, que recomienda seguimiento clínico-analítico semestral durante 2 años sin tratamiento específico; de no haber cambios clínico-metabólicos, realizarlo anualmente.

Tras 8 años de seguimiento, nunca ha presentado episodios de dolor, alteración de marcadores de actividad metabólica ni complicación alguna.

Comentario

La EOP, descrita por James Paget en 1876, se llamó “osteítis deformante” por la inflamación y deformidad que origina. Tras la osteoporosis, es el trastorno del metabolismo óseo más frecuente¹.

Se desconoce su etiología, pero se vincula a la participación de factores exógenos (presumiblemente víricos) en individuos genéticamente predispuestos, al reconocerse la presencia de cuerpos de inclusión en los núcleos de los osteoclastos, similares a los producidos por paramixovirus, moquillo canino, virus respiratorio sincitial y sarampión^{1,2} e identificado polimorfismos en diferentes genes^{2,3}.

Otros factores parecen implicados, al estar elevados niveles de interleucina 6, receptor activador del factor nuclear κ B (RANK), factor estimulante de colonia de macrófagos (M-CSF) y endotelina 1^{4,4}.

El excesivo y anormal remodelado óseo puede provocar afectación en uno (monostótico) o varios (poliostótico) huesos^{1,2}. Inicialmente aumenta la actividad osteoclástica, que genera resorción ósea intensa; después la reparación y resorción son equitativas. En la última fase, predomina la actividad osteoblástica, que da lugar a un hueso anormal, más vascularizado, grande y deformado^{2,4}.

Predomina en varones (3:2), afecta al 3 % de mayores de 50 años y alcanza hasta al 15 % en octogenarios¹. Rara en países escandinavos, es más frecuente en caucásicos de origen europeo^{3,5}. En España la prevalencia es media-baja (1,5-3 % de mayores de 65 años), aunque en puntos de Salamanca afecta al 6,7 % de mayores de 50 años¹. En los últimos 30 años han disminuido tanto la prevalencia como la gravedad, y han aumentado los casos monostóticos^{3,5}.

La presentación clínica es variable: desde casos asintomáticos diagnosticados de forma casual en una radiografía solicitada por otro motivo o tras estudio de elevación de fosfatasa alcalina (FA) en analítica rutinaria, hasta complicaciones graves. Los huesos más afectados son pelvis-sacro (70 %), la columna (50 %), el cráneo, el fémur y la tibia^{2,5}.

El síntoma más frecuente es el dolor: insidioso y de intensidad moderada, no aumenta con el movimiento ni mejora con el reposo. Puede ser localizado y acompañarse de calor en la zona por aumento de vascularización ósea o por complicaciones ortopédico-neurológicas. La fragilidad y deformidad que conduce a la menor resistencia (fémur y húmero lateralmente y tibia hacia delante *-en sable-*) predispone a fracturas espontáneas. Las lesiones próximas a las articulaciones pueden causar artropatías y el aumento de tamaño vertebral generar síndromes por compresión radicular o medular graves.

La sordera, generalmente por afectación coclear, es el síntoma más frecuente en la EOP craneal, pero no son infrecuentes vértigo y acúfenos. Si afecta a la base craneal puede producirse una invaginación basilar de la apófisis odontoides a la altura del foramen magno, que puede producir compresión del tronco encefálico, alteraciones cerebelosas o hidrocefalia.

Otras alteraciones descritas durante la fase resortiva, como la hipercalcemia, parece justificar la mayor incidencia de litiasis

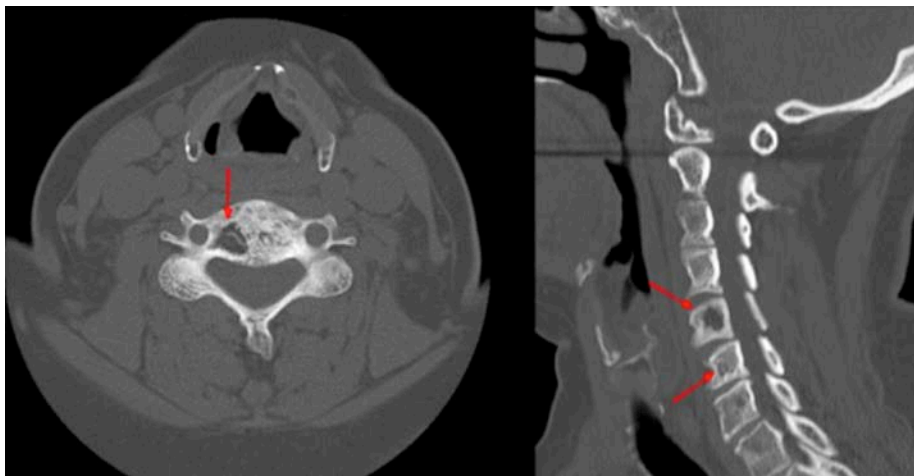


Figura 1 – TC simple cervical (corte axial y sagital): se aprecian los hallazgos radiológicos característicos, con áreas líticas y escleróticas en los cuerpos vertebrales C5 y C6.

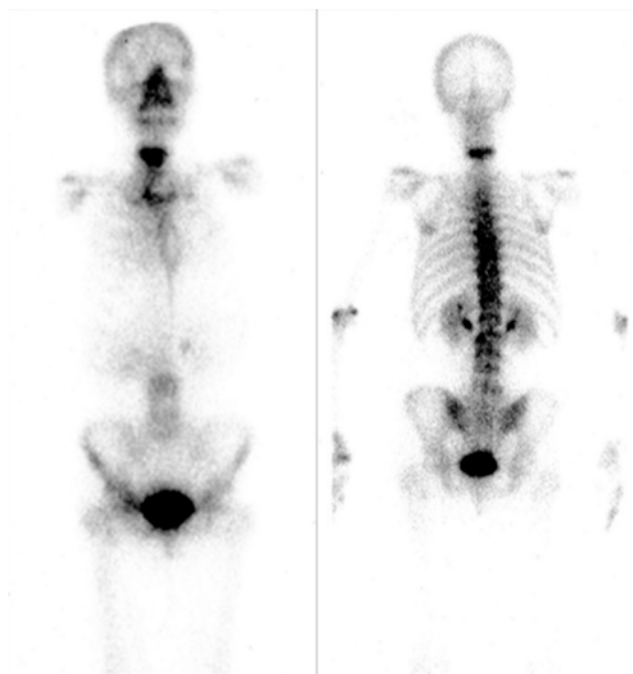


Figura 2 – Gammagrafía corporal total con tecnecio-99m: se aprecia hipercaptación de contraste en los cuerpos vertebrales C5 y C6.

renal. La hipervascularización de huesos pagéticos grandes aumenta el retorno venoso y el gasto cardíaco, y puede causar también insuficiencia cardíaca.

La transformación neoplásica es rara (menor de 1%), pero no se descartará ante un aumento del dolor de partes blandas adyacentes o elevación desmesurada de una FA previamente normal. El tipo histológico más frecuente es el osteosarcoma^{2,5,6}.

El diagnóstico se basa en pruebas de laboratorio e imagen. El 95% de los pacientes tienen una elevación marcada de la FA, aunque en afectaciones monostóticas o de huesos pequeños puede ser normal^{4,7}. La radiografía suele ser diagnóstica:

lesiones líticas, algodonosas, escleróticas o de desorganización trabecular según la fase de enfermedad. Otros patrones compatibles son las imágenes *en marco* o *en marfil* en las vértebras por aumento de la densidad periférica o global^{2,4}.

La gammagrafía ósea es la prueba más sensible para valorar la extensión de la EOP^{2,4,6}, aunque con la realización seriada de radiografía de cráneo/huesos de la cara, abdomen y ambas tibias detectamos la extensión de la enfermedad en el 93% de pacientes. En el cráneo la forma de birrete (*signo de Yarmulke*), el *signo de pantalones cortos* en el extremo proximal del fémur y el *signo del ratón Mickey lumbar* se consideran específicos de EOP⁸.

La TAC y la RNM se realizarán si existen síntomas neurológicos, complicaciones o sospecha de malignización; puede ser necesaria biopsia^{2,8}.

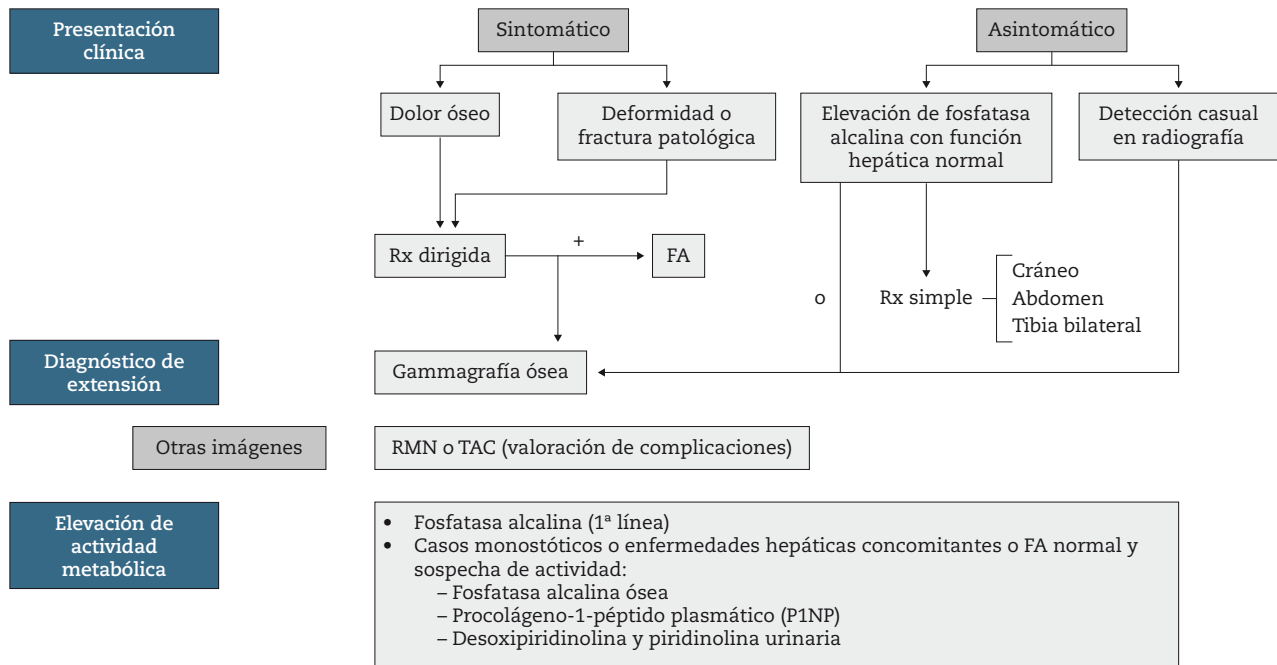
Sin tratamiento curativo, el objetivo se basa en eliminar el dolor, normalizar las cifras de FA, prolongar las remisiones y evitar las recurrencias^{7,9}. No todos los casos precisan tratamiento; la única situación en la que hay experiencia clínica alta con tratamiento son los pacientes sintomáticos metabólicamente activos.

Con menor experiencia es posible tratar: pacientes jóvenes asintomáticos metabólicamente activos, casos con afectación de huesos largos, enfermedad extensa craneal, lesiones de una o más vértebras, lesiones próximas a grandes articulaciones y en caso de insuficiencia cardíaca o hipercalcemia secundarias a EOP^{2,5,7}.

El tratamiento médico de elección son los bifosfonatos nitrogenados. El zolendronato es el más potente y controla mejor el dolor; la respuesta que origina es más rápida y mantenida (más de 6 años) que la de otros bifosfonatos (en 96% de los casos con una única dosis de 5 mg IV) (Tabla 1)^{5,7,8}. Generalmente bien tolerados, no son infrecuentes efectos secundarios como la esofagitis, la uveítis, la insuficiencia renal, la osteonecrosis mandibular o un cuadro pseudogripal autolimitado^{7,8}. Se recomienda vigilar y tratar posibles deficiencias de calcio y vitamina D antes, durante y después del tratamiento. No hay suficientes datos de que el tratamiento con bifosfonatos prevenga deformidades o fracturas, o evite progresión de la sordera, de complicaciones neurológicas y de artropatías, o disminuya el riesgo de sangrado en caso cirugía ortopédica por EOP⁸.

Tabla 1 – Dosis y pautas de tratamiento de los bifosfonatos y disminución de marcador de actividad (fosfatasa alcalina).

Tipo bifosfonato	Pautas de tratamiento	% disminución en cifras de fosfatasa alcalina
No nitrogenados		
Etidronato	400 mg/día v.o. /6 meses	15%
Clodronato	1.600 mg/día v.o. /6 meses	60%
Tilodronato	400 mg/día v.o. /6 meses	39%
Nitrogenados		
Alkyl-aminobifosfonatos		
Pamidronato	60 mg/día i.v. /3 días	53%
Alendronato	40 mg/día v.o. /6 meses	63%
Ibandronato	6 mg/día i.v. /2 días	70%
Heterocíclicos		
Risedronato	30 mg/día v.o. /2 meses	73%
Ácido zoledrónico	5 mg i.v./dosis única	89%
Elaboración propia		



Adaptado de: Ralston SH, Corral-Gudino L, Cooper C, Francis RM, Fraser WD, Gennari L, et al. Diagnosis and Management of Paget's Disease of Bone in Adults: A Clinical Guideline. *J Bone Miner Res.* 2019; 34: 579-604.

Figura 3 – Algoritmo de diagnóstico y seguimiento de EOP.

El denosumab (anticuerpo monoclonal dirigido contra el ligando κ B-RANKL) inhibe la resorción ósea y disminuye más rápidamente que los bifosfonatos los marcadores de actividad, pero la duración de respuesta es corta (alrededor de 12 meses); aunque mejora el dolor y la actividad en la gammagrafía, no la normaliza. Esto parece indicar que la EOP no está totalmente mediada por RANKL^{9,10}. Se considera de segunda línea y debe ser utilizado en casos de falta de respuesta, intolerancia o contraindicación por insuficiencia renal secundaria a bifosfonatos^{7,9,10}.

La calcitonina tiene efecto analgésico; sin embargo, por su eficacia limitada, administración subcutánea diaria, efectos secundarios e incluso mayor riesgo de tumores, no se considera tratamiento de elección, aunque podría ser útil en pacientes con insuficiencia renal o que no toleran los bifosfonatos^{2,7}.

Siempre trataremos el dolor. Recambios protésicos por afectación articular, osteotomías para corregir deformidades, laminectomías y vertebroplastias son las intervenciones quirúrgicas más frecuentes en pacientes con complicaciones^{5,6,8}.

El parámetro más útil y coste-efectivo para vigilar la actividad de la enfermedad es la FA^{2,4,7}. En casos monostóticos y en enfermedades hepáticas concomitantes, la FA puede ser normal y no es válida como parámetro de seguimiento; en ellos pueden ser útiles marcadores de recambio óseo, como el procolágeno-1-péptido plasmático (P1NP), la desoxipiridinolina y la piridinolina urinaria (Fig. 3)^{4,7,8}.

Se aconseja seguimiento al cabo de 3 y 6 meses, y posteriormente cada 6-12 meses o incluso cada 1-2 años si hemos usado zolendronato^{4,7}. Se acepta que un aumento del 25 % de la FA por encima del punto más bajo previo, la reaparición de síntomas o de lesiones líticas, son indicadores de recaída y requieren repetir el tratamiento⁷.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Menéndez-Bueyes LR, Soler Fernández MD. Paget's Disease of Bone: Approach to Its Historical Origins. *Reumatol Clin.* 2017; 13: 66-72.
2. Kravets I. Paget's disease of bone: Diagnosis and treatment. *Am J Med.* 2018; 131: 1298-303.
3. Cundy T. Paget's disease of bone. *Metabolism.* 2018; 80: 5-14.
4. Paul Tuck S, Layfield R, Walker J, Mekayil B, Francis R. Adult Paget's disease of bone: a review. *Rheumatology (Oxford).* 2017; 56: 2050-9.
5. Alaya R, Alaya Z, Nang M, Bouajina E. Paget's disease of bone: Diagnostic and therapeutic updates. *Rev Med Interne.* 2018; 39: 185-91.
6. Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE. Paget's disease of bone. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018; 32: 657-68.
7. Kuthiah N, Er C. Effective treatment of Paget's disease of the bone in a Chinese woman. *Ann Acad Med Singapore.* 2018; 47: 528-30.
8. Ralston SH, Corral-Gudino L, Cooper C, Francis RM, Fraser WD, Gennari L, et al. Diagnosis and management of Paget's disease of bone in adults: A clinical guideline. *J Bone Miner Res.* 2019; 34: 579-604.
9. Reid IR. Recent advances in understanding and managing Paget's disease. *F1000Res.* 2019; 8: F1000 Faculty Rev-1485.
10. Polyzos SA, Makras P, Tournis S, Anastasilakis AD. Off-label uses of denosumab in metabolic bone diseases. *Bone.* 2019; 129: 115048.