

Características de la enfermedad de Paget en el Área de Salud del Bierzo

L. Pantoja Zarza, J. Ortiz de Saracho, L.A. Rodríguez Arroyo^a y V. Pinillos Aransay

Unidad de Reumatología. Servicio de Medicina Interna. Hospital del Bierzo. ^aMedicina Familiar y Comunitaria. Área de Salud del Bierzo.

OBJETIVO. Describir las características clinicoepidemiológicas de los pacientes con enfermedad ósea de Paget (EP) en el área de salud del Bierzo, con una población estimada en 150.000 habitantes.

MATERIAL Y MÉTODO. Estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados o en seguimiento por EP en la unidad de referencia (Reumatología) del área de salud, en un período de 8 años (1994-2001). Se recogieron las variables clínicas, los valores de formación y resorción ósea en el momento del diagnóstico, las complicaciones y los tratamientos realizados en 61 pacientes con EP.

RESULTADOS. La edad media de los 61 pacientes con EP era de 65 años. En 31 la localización era monostótica. La topografía de las lesiones era, en orden de frecuencia, pelvis (39), fémur (16), vértebra lumbar (16) y sacro (10). El 73,7% de los pacientes estaban asintomáticos y en 46 sujetos el diagnóstico se realizó ante hallazgo casual radiológico o de fosfatasa alcalina (FA) elevada. El 23% no había recibido ningún tratamiento y 37,7% había precisado un régimen múltiple para controlar la actividad de la enfermedad.

CONCLUSIONES. El porcentaje de pacientes con EP monostótico (50,8%) es superior al de otras series, lo cual puede reflejar variaciones de la expresión clínica relacionado con la zona geográfica. La proporción de pacientes asintomáticos es similar a la de los estudios de la población general. En la mayoría de los casos la EP se diagnosticó tras detección casual de FA elevada o radiología sugestiva.

Palabras clave: enfermedad ósea de Paget, osteitis deformante, características clínicas.

OBJECTIVE. Describe the clinical and epidemiologic characteristics of patients with Paget's bone disease (PD) in a primary health care area of El Bierzo (Spain) with an estimated population of 150,000 inhabitants.

MATERIALS AND METHODS. Retrospective study of the patients diagnosed of PD or in follow-up for it in the reference unit (Rheumatology) of the health care area in an 8 year period (1994-2001). Clinical variables, biochemical markers of bone formation and resorption at the time of diagnosis, complications and treatments performed are gathered in 61 patients with PD.

RESULTS. The mean age of the 61 patients with PD was 65 years and the site was monostotic in 31. The locations were, in order of frequency, pelvis (39), femur (16), lumbar vertebra (16) and sacrum (10). Seventy three percent of the patients were asymptomatic and the diagnosis was performed in 46 through the casual radiological finding or elevated alkaline phosphatase (AP) levels. A total of 23% received no treatment and 37.7% required multiple drug treatment to control the disease activity.

CONCLUSIONS. The percentage of patients with monostotic PD (50.8%) is higher than in other series, which could reflect variations of the clinical expression related with the geographic zone. The proportion of asymptomatic patients is similar to that of the studies in the general population. In most of the cases, the PD was diagnosed after casual detection of elevated AP or suggestive radiography.

Key words: Paget's bone disease, osteitis deformans, clinical features.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Paget (EP) u *osteitis deformante* es una osteopatía focal que se caracteriza por una alteración en el

remodelamiento óseo. Las lesiones pueden localizarse en cualquier hueso del esqueleto pero habitualmente se sitúan en la pelvis, columna lumbar y cráneo. En las zonas afectadas se produce una intensa resorción ósea seguida de una formación desorganizada de hueso anómalo y desestructurado. El hueso pagético incrementa su tamaño, pierde su estructura lamelar y altera sus propiedades mecánicas volviéndose más frágil y deformable¹.

La prevalencia de la EP es muy variable, dependiendo de la etnia y de las zonas geográficas, pero en nuestro país se sitúa en torno al 1,5% en los sujetos mayores de 55

Correspondencia:
L. Pantoja Zarza.
Pza. Fernando Miranda 10.
24400 Ponferrada. León.
Correo electrónico: lpantojazarza@telefonica.net

Recibido el 8-5-2002; aceptado para su publicación el 24-12-2002.

años². La importancia de su conocimiento para Atención Primaria radica en el diagnóstico diferencial que puede suponer las alteraciones radiológicas y analíticas con las que se manifiesta.

El objetivo de nuestro estudio era conocer las características clinicoepidemiológicas de los pacientes con EP de la comarca del Bierzo (León), diagnosticados en la unidad de referencia del Hospital del Bierzo, y compararlas con otras series.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo que incluyó a todos los pacientes diagnosticados o en seguimiento por EP desde enero de 1994 a diciembre de 2001 en la Unidad de Reumatología del Hospital del Bierzo, cuya área sanitaria abarca una población de 150.000 habitantes. El diagnóstico era realizado por aumento de fosfatasa alcalina (FA), cambios típicos radiológicos y gammagráficos o histología compatible cuando se realizaba biopsia ósea. Se excluyeron los pacientes que no reunían estos criterios, y por tanto que no presentaban EP. Se recogieron las variables siguientes: sexo, edad en el momento del diagnóstico, localización, síntomas, FA e hidroxiprolina en orina de 24 horas en el momento de diagnóstico, complicaciones relacionadas con la enfermedad, motivo de consulta y tratamientos realizados. Debido a la gran variedad de estos últimos, los tratamientos se expresaron como número de pacientes que habían recibido un único fármaco (uno o más ciclos), o dos o más fármacos (régimen múltiple) en el período estudiado. Se realizó análisis estadístico descriptivo mediante el programa SPSS.

RESULTADOS

Sesenta y un pacientes habían sido diagnosticados de EP, 41 hombres y 20 mujeres. La edad media en el momento del diagnóstico era de 65 años (rango 45-81 años). En 31 casos la EP era monostótica (50,8%) y en 30 era poliostótica. La localización de las lesiones pagéticas viene reflejada en la tabla 1. Las más frecuentes fueron pelvis (39), fémur (16) y columna lumbar (16).

Dieciséis pacientes presentaron uno o más síntomas: dolor óseo (12), aumento de temperatura local (3) y deformidad (11); 45 estaban asintomáticos (73,7%). En 3 sujetos el diagnóstico se realizó ante fractura patológica (fémur, olécranon, rama iliopubiana), en 12 porque consultaron por la existencia de síntomas y en los 46 restantes (75,4%) por detección casual de FA elevada o por hallazgos radiológicos.

Las complicaciones presentadas fueron tres fracturas, dos de las cuales precisaron cirugía; tres artropatías en relación con la localización del hueso pagético y una estenosis del canal lumbar. No se detectó ninguna degeneración sarcomatosa. Se realizó biopsia en 6 pacientes: dos por fractura patológica (fémur, olécranon), una en tibia, una en iliaco, una en vértebra lumbar y otra en húmero. En el momento del diagnóstico 34 pacientes tenían valo-

Tabla 1. Topografía de las lesiones pagéticas

Pelvis	39 (63,9%)
Fémur	16 (26,2%)
Vértebras lumbares	16 (26,2%)
Sacro	10 (13,4%)
Cráneo	8 (13,1%)
Tibia	5 (8,2%)
Escápula	4 (6,5%)
Húmero	4 (6,5%)
Vértebras dorsales	3 (4,9%)
Cúbito	3 (4,9%)
Radio	2 (3,2%)
Costillas	2 (3,2%)
Maxilar superior	1 (1,6%)
Clavícula	1 (1,6%)
Calcáneo	1 (1,6%)
Total enfermos	61

res normales de hidroxiprolina en orina de 24 horas (normal < 45 mg/24 h) y en 27 estaba elevada. En 11 enfermos los valores de FA en el momento de realizarse el diagnóstico eran normales (< 270 UI/l), en 23 estaban entre una y dos veces el rango normal (270-540), en 18 el valor estaba entre dos y cuatro veces el normal (540-1.080) y en los 9 restantes la FA era mayor de 1.080 UI/l, 4 de los cuales tenían valores mayores de diez veces el nivel normal. Catorce pacientes no habían recibido tratamiento, 24 habían sido tratados con un único fármaco (21 de ellos un fármaco y un ciclo, 3 con un fármaco y más de un ciclo) y los 23 restantes habían precisado más de una terapia. Los fármacos empleados y su frecuencia quedan reflejados en la tabla 2.

DISCUSIÓN

La EP es relativamente frecuente en la población adulta y su prevalencia aumenta con la edad. Su diagnóstico es raro en menores de 40 años, y la máxima frecuencia se alcanza a los 65 años debido a la acumulación de casos. Sin embargo es difícil precisar su frecuencia en la población general debido al elevado número de formas asintomáticas. El predominio de la enfermedad en hombres, con algunas excepciones, es casi constante en todos los trabajos y también en nuestro medio, siendo aproximadamente de 2:1. Su prevalencia depende de los grupos étnicos, de los

Tabla 2. Tratamientos realizados para la enfermedad de Paget (61 pacientes)

	Régimen único	Régimen múltiple	Total
Calcitonina de salmón sc	1	13	14
Calcitonina salmón nasal	-	9	9
Elcatonina im	-	3	3
Etidronato	16	18	34
Alendronato	2	16	18
Clodronato iv	-	3	3
Pamidronato iv	-	2	2
Tiludronato	-	3	3
Risedronato	5	2	7

sc: por vía subcutánea; im: por vía intramuscular; iv: por vía intravenosa.

países analizados y de las distintas zonas geográficas. Es más frecuente en Europa occidental, EE.UU. y Australia, y existen zonas o focos de alta prevalencia en donde se ha observado una agregación familiar de los casos, como en la Sierra de la Cabrera en la provincia de Madrid. En nuestro país la prevalencia global podría situarse en torno al 1,5% de la población mayor de 55 años. La etiología es desconocida y actualmente se acepta su origen multifactorial, proponiendo la interacción de factores hereditarios y ambientales en ésta².

En nuestra serie, el 50,8% fueron EP monostóticas, un porcentaje algo superior al habitual, aunque éste varía entre un 11% y 40%^{3,4}. Esto podría ser un reflejo más de la diferente expresividad clínica en relación con la zona geográfica. Aunque la EP puede localizarse en cualquier hueso del esqueleto, la localización más frecuentes es la pelvis, seguida de la columna lumbar, cráneo y fémur como segundo grupo de localizaciones, y es infrecuente en los pequeños huesos de la manos y de los pies^{4,5}. En nuestra serie se mantuvieron estas localizaciones, siendo la pelvis el hueso pagético en 39 de los casos, seguida del fémur y la columna lumbar (fig. 1).

Las manifestaciones clínicas dependen de la actividad de la enfermedad y de las complicaciones que origina la misma. El 73,7% de nuestros pacientes estaba asintomático, cifra también algo superior a la de otros estudios en donde la ausencia de síntomas se sitúa en torno al 62%, pero pudiendo variar hasta el 24%^{4,6}. El dolor óseo es el síntoma más frecuente, en general de inicio insidioso y de intensidad moderada. Se suele asociar a la fase lítica y se atribuye al aumento de flujo vascular, al crecimiento del hueso y a la dilatación del periostio, pudiendo encontrarse un aumento de temperatura local y vasodilatación venosa⁷. El aumento del volumen del hueso pagético puede producir deformidades evidentes, como en el cráneo, en la tibia (en sable) o en el fémur (en cayado de pastor). La afectación de la epífisis de los huesos favorece la aparición de la artropatía, que en nuestros pacientes se produjo en tres casos, localizándose en codo y rodilla (2). Cuando la EP se localiza en columna vertebral los segmentos que más se afectan son el dorsal bajo y el lumbar, produciendo un raquialgia crónica y no siendo frecuentes los síntomas de canal estrecho⁸. La degeneración sarcomatosa se describe en un 1% de los casos de EP y se caracteriza por un aumento del dolor y cambio de las características del mismo; el pronóstico es muy malo, con una supervivencia a los 5 años del 2%⁷.

Los marcadores bioquímicos de recambio óseo se utilizan para medir la actividad de la EP y monitorizar la eficacia del tratamiento antirresortivo. Clásicamente se ha empleado como marcador de formación ósea la determinación de la FA total en suero y como marcador de resorción ósea la determinación de la excreción urinaria de hidroxiprolina. La FA es poco específica, pero debido a su bajo coste y fácil determinación es el marcador de elección, salvo en los casos de EP monostótica localizada en un hueso pequeño o en situaciones con afectación únicamente osteolítica, en donde la medición de la isoenzima



Figura 1. Radiografía de columna lumbar que muestra afectación de L3, con desestructuración trabecular, aumento del diámetro transversal de la vértebra, disminución de la altura del cuerpo vertebral y esclerosis de los márgenes. Obsérvese la afectación de la pala ilíaca derecha.

ósea de la FA puede aumentar la sensibilidad⁹. La hidroxiprolina, un aminoácido muy abundante en el colágeno, es un marcador tradicional de resorción ósea, pero poco específico; sin embargo, en general es útil para valorar la actividad de la EP¹⁰. Recientemente se han desarrollado nuevos marcadores de formación (propéptidos aminoterminales y carboxiterminal del procolágeno) y resorción ósea (piridinolina y desoxipiridinolina, telopéptidos carboxiterminales del colágeno I) más específicos y sensibles, pero a la vez más caros y de metodología más compleja, por lo que en la práctica sólo se emplean en situaciones muy concretas o en estudios en Unidades Metabólicas.

La gammagrafía ósea es la técnica de elección para el diagnóstico, identificación y localización de las lesiones pagéticas. Posteriormente se realiza radiología convencional de las zonas afectadas. Los hallazgos radiológicos clásicos son el aumento del volumen óseo, la desestructuración trabecular, la pérdida de la diferenciación corticomodular y los cambios escleróticos junto con las áreas líticas, según predomine la fase lítica, mixta o esclerosa⁵ (figs. 2 y 3).

El diagnóstico de EP es casual en más del 60% de los casos. En nuestro estudio, la enfermedad se detectó en el 75,4% de los sujetos ante un hallazgo casual de FA aumentada aislada, o por hallazgos radiológicos sugestivos

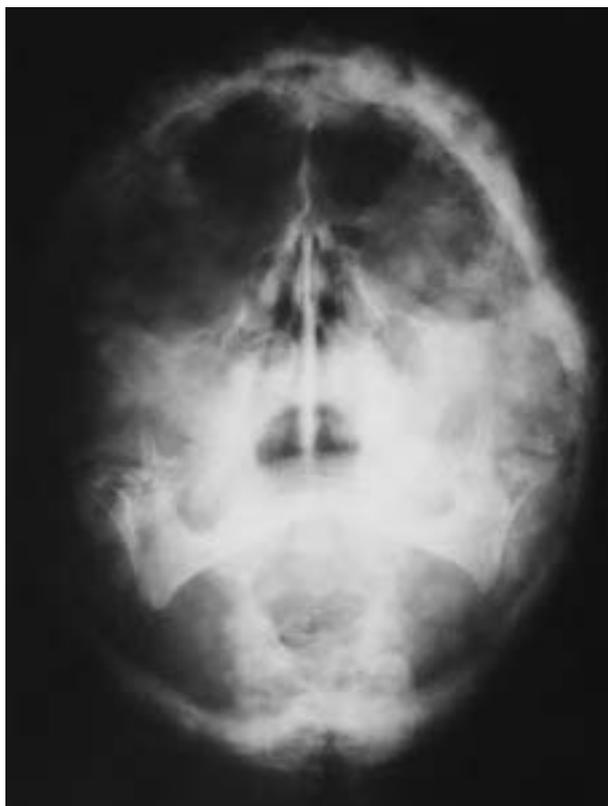


Figura 2. Radiografía de cráneo que muestra múltiples áreas radiodensas circunscritas y confluyentes (imágenes algodonosas), correspondiendo a la fase esclerótica.

en exploraciones realizadas por otros motivos. Cincuenta y cuatro de los pacientes habían recibido algún tipo de tratamiento y la mitad de éstos más de un fármaco. Las indicaciones terapéuticas de la EP son: a) enfermos sintomáticos; b) asintomáticos pero bioquímicamente activos (FA por encima del doble del límite superior de la normalidad), y c) asintomáticos pero con EP localizada en cráneo, vértebras, huesos largos de extremidad inferior y en localizaciones adyacentes a una articulación⁶. Los primeros tratamientos efectivos fueron la calcitonina y el etidronato. La primera proporciona una disminución del dolor, pero tiene un importante efecto meseta y resistencias. El etidronato es un bifosfonato útil en la EP, con posibilidad de producir osteomalacia si se superan las dosis aconsejadas, y actualmente superado por los de nueva aparición¹¹. En nuestro caso, los enfermos con un diagnóstico más antiguo eran los que habían recibido tratamiento con calcitonina, mientras que el mayor número de pacientes había recibido tratamiento con bifosfonatos de primera o segunda generación. El alendronato no se encuentra aprobado en nuestro país para el tratamiento de la EP, pero sí en EE.UU., en donde dosis de 20-40 mg/día normalizan los parámetros de actividad en más de la mitad de los pacientes. El tiludronato tiene mejor tolerancia digestiva y logra remisiones prolongadas. El clodronato y el pamidronato administrados por vía intravenosa son una buena alternativa en los pacientes con marcada actividad bioquímica,



Figura 3. Radiografía de pelvis que muestra combinación de lesiones líticas y escleróticas en hemipelvis derecha. Engrosamiento trabecular con prominencia de las líneas iliopubiana e ilioisquiática.

consiguiendo remisiones mantenidas. El risedronato, el último bifosfonato comercializado, en dosis oral de 30 mg/día, durante dos meses, es el de mayor actividad, con buena tolerancia y resultados muy prometedores, de ahí que en este momento se considere el bifosfonato de primera elección en los pacientes con diagnóstico reciente de EP¹².

En conclusión, las características clínicas, epidemiológicas y topográficas de la EP en la comarca del Bierzo son similares a las de otras series, excepto en la proporción superior de localizaciones monostóticas, que podría estar condicionada por la zona geográfica.

Bibliografía

- García Vadillo JA. Clínica y complicaciones de la enfermedad de Paget. RHEUMA 2001;25-31.
- Kanis JA. Pathophysiology and treatment of Paget's disease of bone. Londres: Martin Dunitz; 1998.
- Morales A. Enfermedad ósea de Paget. Concepto, epidemiología y etiopatogenia. En: Sociedad Española de Reumatología, editor. Enfermedades Óseas. 1ª ed. Barcelona: Masson; 1997. p. 261-8.
- Morales A, Bachiller J, Rey JS, Beltrán J. Características de la enfermedad de Paget en una amplia serie de pacientes de ámbito hospitalario. Rev Esp Reumatol 2000;27:346-51.
- Beringola C, Martí de Gracia M, Bernabeu D, Sánchez F. Enfermedad de Paget. Diagnóstico radiológico y gammagráfico. REUMA 2001; extra: 35-45.
- Rotés D, Monfort J, Escolar R, Pujol JM, Benito P, Carbonell J. Enfermedad ósea de Paget. Seminarios de la Fundación Española de Reumatología 2001;2:67-77.
- Morales C, Nolla JM, Roig D. Manifestaciones clínicas inusuales en la enfermedad de Paget. Rev Esp Reumatol 1998;25:237-45.
- Carbonell J, Rotes D. Enfermedad ósea de Paget. En: Pascual E, Rodríguez Valverde V, editores. Tratado de Reumatología. 1ª ed. Madrid: Arán; 1998. p. 2033-50.
- Delmas PD, Meunier PJ. The management of Paget's disease of bone. N Engl J Med 1997;336:558-66.
- Guañabens N, Álvarez L. Marcadores bioquímicos del remodelado óseo. En: Sociedad Española de Reumatología, editor. Enfermedades Óseas. 1ª ed. Barcelona: Masson; 1997. p. 37-44.
- Miller PD, Brown JP, Siris ES, Hoseyni MS, Axelrod DW, Bekker PJ. A randomised, double-blind comparison of risedronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. Am J Med 1999; 106:513-20.
- González de la Vera J, García Rodríguez I, Montes JV. Opciones terapéuticas en la enfermedad de Paget. REUMA 2001; extra: 47-55.