

Enfermedad de Paget del hueso, reporte de dos casos clínicos en Colombia

Paget disease of bone, two cases report in Colombia

Luz Daniela Gómez Suta <https://orcid.org/0000-0001-9809-3150>

Andrés Alirio Restrepo Bastidas <https://orcid.org/0000-0001-6199-6938>

Lina María Saldarriaga Rivera <https://orcid.org/0000-0001-5180-367X>

Carolina Hermida Ortiz <https://orcid.org/0000-0002-9571-5855>

Andrés Eduardo Bernal Barbosa <https://orcid.org/0000-0002-1168-1564>

Universidad tecnológica de Pereira. Facultad Medicina. Risaralda, Colombia.

Autor para la correspondencia: vasculitisreumato@gmail.com

RESUMEN

La enfermedad de Paget del hueso es una enfermedad metabólica de hueso, infrecuente en Colombia y otros países de Latinoamérica. Hay reportes de casos esporádicos que difieren en características clínicas de las cohortes europeas donde esta condición es más frecuente. Se presentan dos casos encontrados en Colombia de pacientes con enfermedad de Paget del hueso que se presentaron con fractura, dolor óseo, y fosfatasa alcalina elevada, el compromiso del hueso fue poliostótico y en uno de los casos había coexistencia con hiperparatiroidismo primario, que es infrecuente, pero se encuentran descripciones en la literatura. Además, se documenta un tumor óseo como complicación de la enfermedad de Paget. Estos casos aportan datos sobre la historia natural de la enfermedad de Paget del hueso en población colombiana.

Palabras clave: enfermedad de Paget del hueso; enfermedad metabólica del hueso; tumor de células gigantes; fosfatasa alcalina; neoplasia ósea.

ABSTRACT

Paget's disease of bone is a metabolic bone disease, it is uncommon in Colombia and other Latin American countries. There are reports of sporadic cases that differ in clinical

characteristics from the European cohorts, where is more frequent this condition. We present two cases that were found in Colombia of patients with Paget's disease of the bone. They presented fracture and bone pain, an elevated alkaline phosphatase level, the involvement of the bone was polyostotic and one of the cases there was coexistence with primary hyperparathyroidism, which is infrequent, but there are descriptions in the literature. In addition, a bone tumor was documented as a complication of Paget's disease. These cases provide data of the natural history of Paget's disease of the bone in the Colombian population.

Keywords: Paget disease of bone; metabolic bone disease; giant cell tumor; alkaline phosphatase; bone neoplasm.

Recibido: 18/09/2023

Aprobado: 30/08/2024

Introducción

La enfermedad de Paget del hueso (EPH) es un desorden metabólico caracterizado por resorción ósea aumentada seguida de formación compensatoria de nuevo hueso que es anormal, lo que induce deformidades y tendencia a fracturas por debilidad de los mismo.⁽¹⁾

Esta condición está descrita desde 1876 ⁽²⁾ y la mayor prevalencia se presenta en Europa (Reino Unido 5 %) en donde los casos presentan un patrón de comportamiento autosómico dominante.

En países de América se describen casos aislados como esporádicos o en cohortes pequeñas de Argentina,⁽³⁾ ya que en Latinoamérica es infrecuente e inusualmente descrita en población Colombiana,⁽⁴⁾ es importante describir la forma de presentación, patrón de compromiso óseo, comorbilidades y respuesta al tratamiento en esta población ya que el comportamiento de la enfermedad puede variar con respecto a cohortes europeas debido a que la causa de la misma varía.

A continuación, se presentan dos casos clínicos de población colombiana.

Caso clínico 1

Paciente femenina de 52 años, de descendencia latina, con antecedente de hipertensión arterial y enfermedad renal crónica estadio G3a secundaria a angioesclerosis hipertensiva. Cursaba con cuadro clínico de 4 años de deformidades óseas en cráneo y mandíbula y dentro de los laboratorios iniciales presentaba fosfatasa alcalina persistentemente elevada como único hallazgo anormal, fue llevada a biopsia de hueso de cráneo un año antes, que fue indicada por ortopedia y reportaba proliferación de células gigantes por lo que venía en seguimiento por oncología sin haberse definido aún la naturaleza de los hallazgos.

Consultó por limitación funcional, dolor y deformidad del miembro inferior derecho no relacionado con trauma, se documentó una fractura patológica de fémur derecho, la fosfatasa alcalina persistía elevada, y además se encontró calcio elevado en suero y orina asociado a parathormona (PTH) elevada, el grupo de endocrinología diagnosticó un hiperparatiroidismo primario y mediante imágenes de paratiroides (ecografía y gammagrafía) se documentó un adenoma paratiroideo que fue resecado por cirugía de cabeza y cuello sin complicaciones.

En el posoperatorio los niveles de calcio y PTH retornaron al nivel normal, aun así, la fosfatasa alcalina persistía elevada.

La revisión de las imágenes de radiografía con lesiones líticas, (Figura 1) biopsia ósea inicial, fosfatasa alcalina persistentemente elevada y una gammagrafía ósea reportada con lesiones de gran actividad compatible con proceso polioestótico a nivel de cráneo y escápula llevaron al diagnóstico de enfermedad de Paget asociada a hiperparatiroidismo primario.

Adicional a la resección del adenoma paratiroideo, se formuló terapia antiresortiva con ácido zoledrónico anual y se hizo corrección en los niveles de vitamina D. La paciente presenta mejoría y está en rehabilitación de su fractura.



Fig. 1 Radiografía de cráneo: Cambios por craneoplastia, lesiones esclerosas expansivas que comprometen la región frontal línea media y lado izquierdo, la de mayor tamaño mide 4.6 cm.



Fig. 2 radiografía de huesos largos: Lesión de tipo osteolítico del húmero proximal izquierdo la cual mide 3.7 cm



Fig. 3 Tomografía computada de pelvis: Lesiones líticas que involucran, con focos múltiples, ambos iliacos y fémures proximales, en los iliacos con ensanchamiento de la estructura ósea, con lesiones que miden hasta 63 mm en la cresta iliaca derecha y 80 mm en la cresta iliaca izquierda. Algunas lesiones comprometen la superficie de las articulaciones sacroilíacas

Caso clínico 2

Paciente de 67 años, descendencia latina, con único antecedente de tabaquismo por más de 50 años. Presenta cuadro clínico crónico, de meses de evolución que inició con dolor a nivel de miembros superiores y región cervical con posterior compromiso de cadera, rodillas y tobillos; inicialmente fue valorado por ortopedia quien indicó manejo analgésico con antiinflamatorios no esteroideos y fisioterapia sin mejoría. La radiografía de cadera derecha evidenció lesiones blásticas en rama iliopúbica izquierda y el alerón iliaco por lo que se consideró que tuviera una patología neoplásica y se le realizó una gammagrafía ósea reportada como enfermedad metabólica paraneoplásica. (Figura 2)

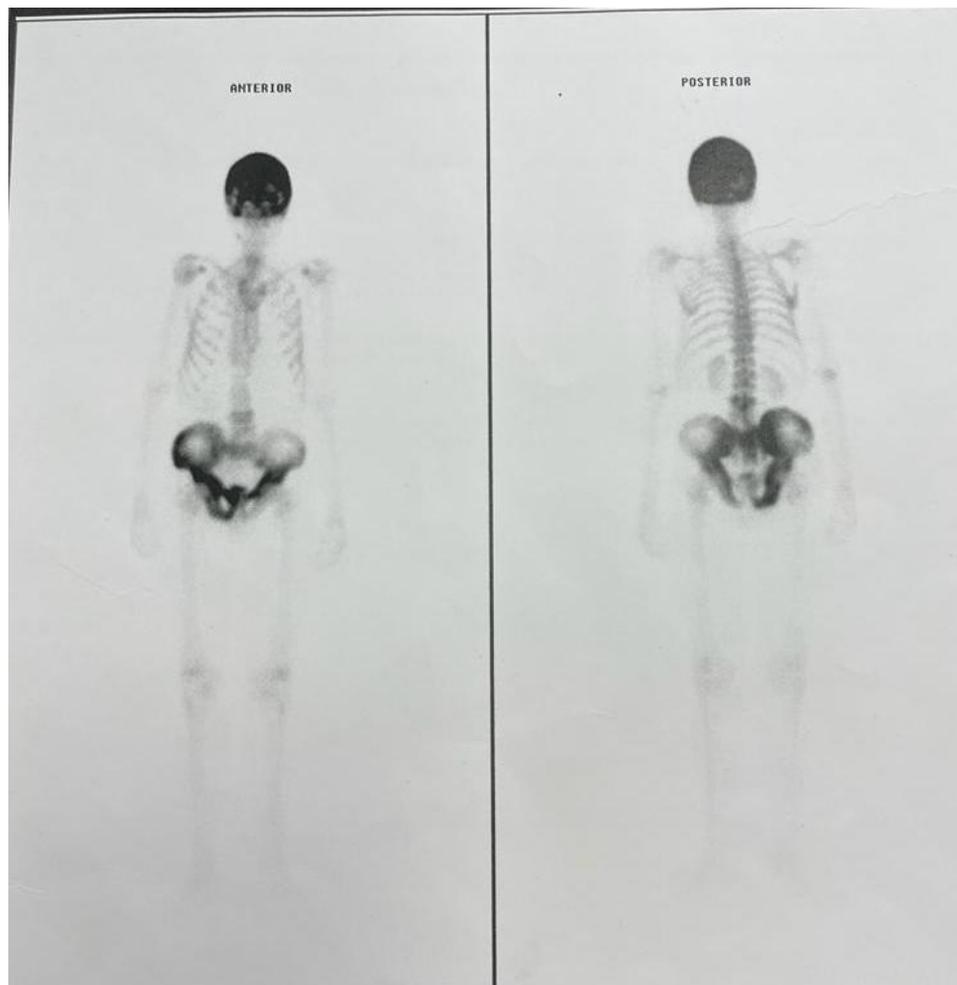


Fig. 2 Gammagrafía ósea: Lesiones hipercaptantes de naturaleza osteoblástica, tumoral o metastásica confinada principalmente a huesos del cráneo y de la pelvis asociado a osteopenia

Fue valorado por oncología clínica quien dado estos hallazgos indicó la realización de biopsia ósea que reportó trabéculas óseas gruesas con incrementó de la actividad osteoclástica y osteoblástica con fibrosis de espacios medulares compatible con enfermedad de Paget del hueso. (Figura 3)

Otros paraclínicos tomados como densitometría ósea tenía osteopenia, fosfatasa alcalina elevada, transaminasas, hemograma, reactantes de fase aguda (VSG y PCR), calcio sérico, lactato deshidrogenasa y niveles de vitamina D dentro de límites normales. Dada la alta sospecha de enfermedad de Paget fue valorado por reumatología quien confirmó el diagnóstico e inició tratamiento con alendronato 70 mg semanales junto con calcio + vitamina D de forma diaria con respuesta y mejoría clínica parcial.

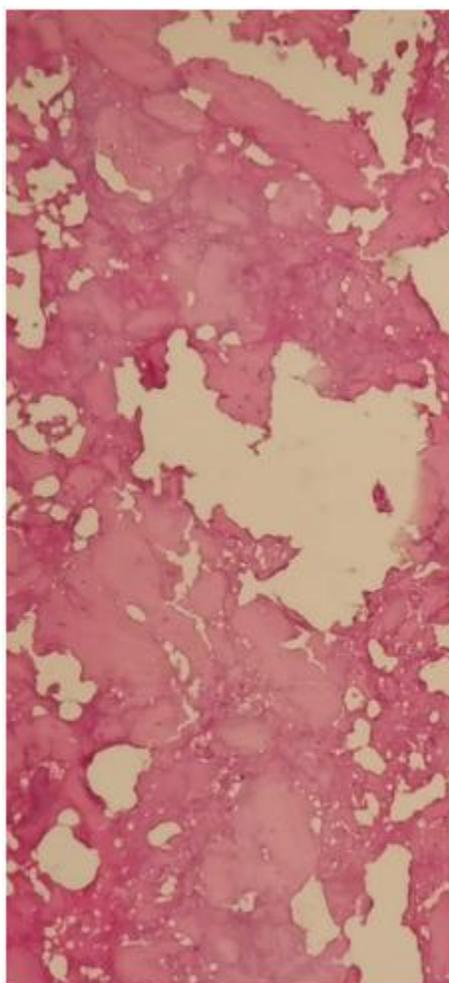


Fig. 3 Patrón en “puzzle” de las trabéculas óseas debido a un imbalance de la actividad blástica/clástica.

Discusión

La enfermedad de Paget del hueso (EPH) es una enfermedad metabólica crónica y progresiva donde hay una activación anormal de osteoclastos que condiciona aumento de la resorción ósea seguida por una formación desorganizada de nuevo hueso por parte de los osteoblastos, y que puede comprometer uno o varios huesos.^{(5),(6),(7)}

La prevalencia de enfermedad de Paget presenta variación por territorios y grupo étnico,^{(4),(8)} de forma tal que es mucho más alta en Europa, seguido de Norteamérica, Nueva Zelanda y Australia,⁽⁸⁾ comparada con América Latina donde se presentan de forma infrecuente casos esporádicos.^{(3),(4)} Reino Unido es el país con mayor frecuencia de presentación y se asocia a una forma genética autosómica dominante, la prevalencia es de 2-5 % entre mayores de 55 años y estos valores han disminuido en 60 % entre 1999-2015 por una causa no clara.⁽⁷⁾ Se describe en las cohortes Europeas, que la presentación es más frecuente en hombres que en mujeres, con reportes de 5,4 casos/10 000 años-persona en mujeres mayores de 85 años en comparación con 7,6 casos/10 000 años-persona en hombres de la misma edad,⁽⁹⁾ la edad de manifestación en raras ocasiones se presenta antes de los 50 años.⁽¹⁰⁾ Por otro lado, un estudio observacional realizado en un centro especializado de Argentina, reporta que la prevalencia de EPH es de 1.68 %, con edad promedio de presentación de 67 años, predominio en género femenino (59.5 %), siendo la forma monostótica u oligostótica más frecuente (54 %), lo que difiere con reportes de Europa y se relaciona probablemente con la naturaleza esporádica de los casos en población latina.⁽³⁾ Los datos en Colombia se limitan a reportes y series de casos, por lo que se considera una condición infrecuente.⁽⁴⁾

El primer caso presentado, fue un reto diagnóstico dada la coexistencia de hiperparatiroidismo primario y EPH, esta relación es poco frecuente pero reportada en la literatura.^{(11),(12),(13)}

La edad de la paciente es menor a la reportada en cohortes previas, y el género femenino se asemeja a los resultados del grupo de casos de Argentina.⁽³⁾ La presentación clínica fue una combinación de deformidades óseas faciales y fractura patológica sin dolor óseo o curso asintomático que presentan hasta el 70 % de los casos;^{(2),(7),(14),(15)} esto puede ser explicado por el hiperparatiroidismo asociado. La elevación de la fosfatasa alcalina es un hallazgo que tiene mayor utilidad en seguimiento,⁽¹⁾ aun así, es un hallazgo de valor diagnóstico en esta

situación ya que la elevación persistente de la misma posterior a la corrección del hiperparatiroidismo apoyan el diagnóstico. Este último hallazgo se sustenta en el seguimiento de una cohorte de 235 pacientes a quien se midió fosfatasa alcalina posterior a la corrección del hiperparatiroidismo y se diagnosticó la EPH en 5 casos que persistían con los hallazgos radiográficos y elevación de este marcador en el tiempo de seguimiento.⁽¹²⁾

El paciente del segundo caso se presentó con cuadro de dolor crónico en región cervical y en extremidades superiores con posterior irradiación a extremidades inferiores, que es diferente a lo reportado en la literatura donde predomina dolor óseo predominante de miembros inferiores (región lumbosacra, cadera y piernas) que empeora con el reposo y mejora con la actividad física;⁽³⁾ además tenía elevación importante de la fosfatasa alcalina, lo cual apoya fuertemente el diagnóstico y refleja la extensión y actividad de la enfermedad,⁽¹⁶⁾ ya que elevaciones leves se observan en enfermedad monostótica.⁽¹⁷⁾

Con respecto a la distribución de los hallazgos en imágenes, en los dos casos el compromiso era poliostótico con compromiso de cráneo, huesos largos y pelvis en el primero; y cráneo y pelvis en el segundo, que es similar a lo descrito en la literatura de casos esporádicos.^{(3),(4),(18)}

En ambos casos, se realizaron estudios por radiología convencional con documentación de lesiones blásticas; este estudio se recomienda como tamización ya que es un método asequible y con buen rendimiento.⁽¹⁾ La efectividad de la radiografía en comparación con la gammagrafía ósea de 79 %, que aumenta a 82 % si se adiciona una radiografía del cráneo y huesos faciales, y 93 % si se adiciona una radiografía de las tibias.⁽¹⁹⁾ Con respecto a la gammagrafía es el estudio de imagen recomendado, en la cual se encuentran lesiones hipercaptantes que reflejan la extensión de la enfermedad.⁽¹⁾

La biopsia de hueso del primer caso reportaba proliferación de células gigantes que no es un hallazgo típico de EPH; aun así, la degeneración neoplásica del hueso es una complicación de 1 % de los casos y puede ser de tipo: osteosarcoma, fibrosarcoma, condrosarcoma y tumor de células gigantes.⁽⁵⁾ Estos últimos, son tumores de naturaleza benigna (curso clínico leve y que raramente lleva a la muerte) y cuando son secundarios a la EPH se presentan en enfermedad severa durante la 4 década de la vida y en una distribución anatómica similar a esta última; el tratamiento en caso de ser secundaria a la EPH es farmacológico, con base a terapia con bifosfonatos y denosumab que han demostrado estabilidad clínica sin degeneración del tumor de células gigantes, se recomienda como primera opción terapia con

denosumab.⁽²⁰⁾ En este caso a la paciente se le dejó terapia con bifosfonato con lo que presenta estabilidad clínica.

Es inusual que la biopsia de hueso sea requerida para el diagnóstico de EPH, pero puede ser requerida en casos donde la apariencia radiológica no sea concluyente o cuando se sospecha que estas lesiones sean secundarias a metástasis, como en el segundo caso, por lo que el hallazgo de trabéculas óseas gruesas con alta actividad osteoclástica apoya y confirma el diagnóstico de esta patología.⁽²¹⁾

Con respecto al tratamiento de la EPH se basa en la adición de terapia antiresortiva con bifosfonatos y prevención de osteoporosis, en los casos presentados se ofreció terapia con bifosfonatos que fue bien tolerada. El seguimiento se recomienda hacer con niveles de fosfatasa alcalina.^{(4),(19),(22)}

En Colombia la EPH es infrecuente y los casos son esporádicos, se han reportado 10 casos autóctonos, de estos hay predominio de género femenino, igual a lo reportado en países diferentes a Europa,^{(3),(18),(23)} siendo el dolor óseo y la forma polioestótica más frecuente.

Los 2 casos reportados aumentan la información del comportamiento de la EPH en Colombia y alertan sobre la importancia de considerar esta enfermedad que condiciona discapacidad y disminución de la calidad de vida.

Conclusión

La EPH es una patología infrecuente en Colombia que se diagnostica de forma tardía por lo que es importante considerar el diagnóstico en casos de dolor óseo, hallazgos incidentales de lesiones blásticas y fosfata alcalina elevada; el tratamiento temprano impacta en discapacidad y morbilidad secundaria. Se presentan 2 casos de EPH junto con las principales manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio e imágenes (radiografía, tomografía, gammagrafía) de esta población, así como la heterogeneidad en los hallazgos de la biopsia.

Referencias bibliográficas

1. Lombardi AF, Aihara AY, Fernandes A, Cardoso FN. Imaging of Paget's Disease of Bone. *Radiologic clinics of North America*. 2022;60(4):561-73.
2. Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE. Paget's disease of bone. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2018;32(5):657-68.
3. Sarli M, Collaceli MD, Jerkovich F, Rey P, Spivacow R, Zanchetta MB. Clinical features, diagnostic evaluation and responses to treatment in Paget's disease of bone in a center specialized in bone metabolism. *Medicina*. 2022;82(3):408-14.
4. Ospina - Caicedo AI, Gómez - Escobar VE, Coy - Urrea VA, Segura - Charry JS, Izquierdo - Loaiza JH. Sporadic Paget's disease of the bone. Case series and literature review. *Rev Colomb Reumatol*. 2020;27(2):103-11.
5. Wei Z, Li S, Tao X, Zhu G, Sun Z, Wei Z, et al. Mutations in Profilin 1 Cause Early-Onset Paget's Disease of Bone With Giant Cell Tumors. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2021;36(6):1088-103.
6. Tuck SP, Walker J. Adult Paget's disease of bone. *Clinical medicine (London, England)*. 2020;20(6):568-71.
7. Cook SJ, Wall C. Paget's disease of bone: A clinical update. *Australian journal of general practice*. 2021;50(1-2):23-9.
8. Shah M, Shahid F, Chakravarty KJB, JoHM. Paget's disease: a clinical review. 2015;76(1):25-30.
9. Paul Tuck S, Layfield R, Walker J, Mekkeyil B, Francis RJR. Adult Paget's disease of bone: a review. 2017;56(12):2050-9.
10. Nebot Valenzuela E, Pietschmann PJ, WMW. Epidemiology and pathology of Paget's disease of bone—A review. 2017;167(1):2-8.
11. Gutteridge DH, Gruber HE, Kermode DG, Worth GK. Thirty cases of concurrent Paget's disease and primary hyperparathyroidism: sex distribution, histomorphometry, and prediction of the skeletal response to parathyroidectomy. *Calcified tissue international*. 1999;65(6):427-35.
12. Sarli MA, Spivacow R, Morillo S, Zanchetta JR. [Association between Paget's disease and primary hyperparathyroidism]. *Medicina*. 1997;57(6):685-92.

13. Stathopoulos IP, Trovas G, Lampropoulou-Adamidou K, Benetos IS, Vamvakidis K, Vlachodimitropoulos D, et al. Coexistence of paget disease of bone and primary hyperparathyroidism; a diagnostic challenge. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*. 2013;13(2):255-8; quiz 7-8.
14. Wang Q-Y, Fu S-J, Ding N, Liu S-Y, Chen R, Wen Z-X, et al. Clinical features, diagnosis and treatment of Paget's disease of bone in mainland China: A systematic review. 2020;21(4):645-55.
15. Tan A, Ralston SHJCTi. Clinical presentation of Paget's disease: evaluation of a contemporary cohort and systematic review. 2014;95(5):385-92.
15. Peris P, Alvarez L, Vidal S, Kasper D, Leeming D, Monegal A, et al. Biochemical response to bisphosphonate therapy in pagetic patients with skull involvement. 2006;79(1):22-6.
17. Harinck H, Bijvoet O, Vellenga C, Blanksma H, Frijlink WJQAIJoM. Relation between signs and symptoms in Paget's disease of bone. 1986;58(2):133-51.
18. Gogas Yavuz D, Aytürk S, Çetinkalp Ş, Bayraktar F, Kulaksizoğlu M, Hekimsoy Z, et al. Clinical and demographic aspects of Paget disease of bone: A multicentric study from Turkey. *European journal of rheumatology*. 2021;8(3):156-61.
19. 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. 2019;34(4):579-604.
20. Scotto di Carlo F, Whyte MP, Gianfrancesco F. The two faces of giant cell tumor of bone. *Cancer letters*. 2020;489:1-8.
21. Seitz S, Priemel M, Zustin J, Beil FT, Semler J, Minne H, et al. Paget's disease of bone: histologic analysis of 754 patients. 2009;24(1):62-9.
22. Paul Tuck S, Layfield R, Walker J, Mekkeyil B, Francis R. Adult Paget's disease of bone: a review. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2017;56(12):2050-9.
23. Miao XY, Wang XL, Lyu ZH, Ba JM, Pei Y, Dou JT, et al. Paget's disease of bone: Report of 11 cases. *World journal of clinical cases*. 2021;9(14):3478-86.

Conflicto de intereses

Los autores no refieren conflicto de interés

Contribución de los autores

Luz Daniela Gómez Suta participó en la concepción de la investigación, búsqueda de la información, redacción y revisión final del manuscrito.

Andrés Alirio Restrepo Bastidas: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de la información, redacción y revisión final del manuscrito.

Lina María Saldarriaga Rivera: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de la información, redacción y revisión final del manuscrito.

Carolina Hermida Ortiz: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de la información, redacción y revisión final del manuscrito.

Andrés Eduardo Bernal Barbosa: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de la información, redacción y revisión final del manuscrito.