

Enfermedad de Paget autóctona colombiana

Carlos Alberto Cañas, Luis Guillermo Arango · Manizales
Antonio Iglesias · Santafé de Bogotá, Colombia

Objetivo: conocer las características clínicas y demográficas de la enfermedad ósea de Paget (EP) en Colombia, considerando esencialmente los casos autóctonos, no descendientes de europeos.

Material y métodos: se realizó una búsqueda de los casos de EP en los registros estadísticos y archivos de cinco centros hospitalarios en Colombia, en un período comprendido entre 1964 y 1999, elaborándose un protocolo para obtener los datos generales, epidemiológicos, clínicos, imagenológicos y de evolución de los tratamientos asignados a estos pacientes. El estudio es de tipo retrospectivo y descriptivo.

Resultados: se estudiaron cinco casos de EP autóctona, cuatro mujeres y un hombre, con un promedio de edad de 69.5 años en el momento del diagnóstico. El principal síntoma fue el dolor óseo (tres casos), un caso notó crecimiento del cráneo y otro fue asintomático, realizándose el diagnóstico en forma incidental. Todos los casos presentaron elevación de los niveles de fosfatasa alcalina. Tres fueron de tipo polioestótico y dos monostótico. El tratamiento fue con antirresortivos obteniéndose una respuesta adecuada en cuatro casos.

Conclusiones: se informan cinco casos colombianos de EP en personas mestizas, no descendientes de europeos, de ocurrencia esporádica y en ciudades distantes. Sus características clínicas e imagenológicas no se diferencian de lo informado en la literatura médica mundial. Sin embargo, es llamativa la tendencia hacia el género femenino y la ausencia de complicaciones o de transformaciones neoplásicas. Se calcula que en Colombia existe una prevalencia de un caso por millón de habitantes de EP autóctona (*Acta Med Colomb* 2000;25:134-139).

Palabras clave: enfermedad de Paget ósea - autóctona colombiana.

Introducción

La enfermedad de Paget (EP) es una enfermedad reconocida desde principios del siglo pasado (1, 2), pero fue hasta 1877 cuando sir James Paget hace la descripción clásica de la enfermedad al presentar ante la Sociedad Médica y Quirúrgica de Londres cinco casos estudiados y seguidos por él durante varios años (3). La denominó "osteítis deformans", considerándola entonces como un proceso inflamatorio y deformante de los huesos. Posteriormente múltiples investigaciones en todos los campos de la medicina han ampliado el conocimiento, principalmente en lo que respecta a los aspectos clínico, patológico, imagenológico y epidemiológico que plantea la enfermedad. De etiología desconocida y de patogénesis compleja, se ha llegado a un acercamiento en cuanto a los posibles eventos que llevan a esta enfermedad. Un individuo susceptible presenta al parecer una infección por virus lento del tipo de los paramixovirus, cuyo blanco son ciertos grupos de osteoclastos, situación que con el tiempo, posiblemente décadas, desencadena en uno o

varios huesos un aumento de la actividad de estas células, es decir de la actividad osteoclastica o de resorción, con la evidencia de alteraciones fenotípicas y funcionales (4). Posteriormente se presenta una reacción osteoblástica compensatoria (4). Este aumento de recambio óseo genera un hueso con una arquitectura alterada, tanto en su componente trabecular como lamelar, incrementándose la vascularidad y la configuración del tejido conectivo (5). Además, el hueso afectado aumenta de tamaño, se torna frágil, con tendencia a la deformidad y al desarrollo de fracturas patológicas (4). Con el tiempo la hipervascularidad que se puede presentar en forma extensa en el organismo ocasiona una insuficiencia cardíaca de gasto alto (1). También con el tiempo se pueden desarrollar neoplasias del tipo sarcomatoso

Dr. Carlos Alberto Cañas Dávila: Internista, Reumatólogo, Hospital Departamental Santa Sofía, Manizales; Dr. Luis Guillermo Arango Vélez: Internista, Endocrinólogo, Clínica ISS, Manizales; Dr. Antonio Iglesias Gamarra: Profesor Asociado Unidad de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Santafé de Bogotá.

en los focos de hueso pagético (6).

Como puede deducirse, desde el punto de vista clínico se trata de una enfermedad polimorfa. Pueden alterarse uno (enfermedad monostótica) o varios huesos (enfermedad poliostótica) (7). El paciente puede estar asintomático por mucho tiempo y el descubrimiento se realiza en forma incidental, al realizar una radiografía por un motivo diferente a los síntomas relacionados propiamente con la enfermedad (8). El primer motivo de consulta puede ser el dolor óseo, tanto del esqueleto axial como periférico. Más comunes son el compromiso craneano, pélvico, de fémures o tibias, en una distribución asimétrica (9). Con el tiempo se le suma al dolor el aumento de volumen, la deformidad y un aumento en el calor local (por su hipervascularidad) (9). El desarrollo de la enfermedad en el cráneo o la columna vertebral va seguido de compromisos neurológicos regionales por compresión de raíces nerviosas o de la médula espinal a diferentes niveles (7).

Los cambios radiológicos varían según el estadio de la enfermedad, procesos que pueden tener una distribución caprichosa en el tiempo. Un paciente puede tener lesiones radiolúcidas-osteolíticas (asociadas a la fase inicial de actividad osteoclástica), radiodensas-osteoblásticas (asociadas con actividad de recambio óseo acelerado o lesiones quiescentes con bajo recambio) o mixtas (componente osteolítico y osteoblástico) (4, 9). El tratamiento con antirresortivos (calcitonina o bifosfonatos) puede modificar los hallazgos radiológicos (9). La gamagrafía ósea muestra hipercaptación en áreas óseas con recambio alto; este examen puede servir para realizar seguimiento de la enfermedad y evaluar la respuesta al tratamiento (7). También se han empleado marcadores bioquímicos de actividad osteoblástica como la fosfatasa alcalina, o de actividad osteoclástica como la hidroxiprolina, las piridinolinas o las deoxipiridinolinas, con el fin de tener una aproximación (dado que estos marcadores pueden tener mucha variabilidad) para conocer el grado de recambio óseo y la respuesta al tratamiento (4, 9).

La prevalencia mayor de EP está en Europa, y en áreas del mundo donde se encuentren grupos de personas con ascendencia cercana de tipo caucásico (10). Las caprichosas características epidemiológicas de la EP hacen de la enfermedad una condición enigmática. Ha sido imposible para los investigadores que estudian los aspectos etiológicos poder enmarcar los conocimientos actuales como los genéticos o ambientales (principalmente de carácter infeccioso, toxicológico, climático o geográfico), en los hallazgos epidemiológicos, dado que no hay una forma de presentación típica. Casi siempre las observaciones llevan a conclusiones incompletas o contradictorias (11).

Con el fin de enriquecer más el panorama descrito, se ha realizado una serie de casos autóctonos colombianos, sin ascendencia de tipo caucásico, para conocer sus características clínicas, su distribución en el esqueleto y sus posibles complicaciones.

Material y métodos

Se revisaron los archivos estadísticos y un grupo de historias clínicas de 18.550 casos de pacientes atendidos en las áreas de reumatología y endocrinología de las siguientes instituciones: Unidad de Reumatología del Hospital San Juan de Dios de Santafé de Bogotá, Clínica de Fracturas de Barranquilla, Clínica CELAD de La Dorada (Caldas), Centro Médico de la Presentación en Manizales y Clínica Flavio Restrepo en Manizales, incluyéndose un período desde 1964 hasta 1999 con el fin seleccionar los casos con EP. Se encontraron 11 casos, de los cuales cinco pertenecen a casos autóctonos colombianos, considerados éstos como pacientes mestizos sin ascendencia caucásica-europea por lo menos en dos generaciones anteriores. El diagnóstico de EP fue basado en los siguientes criterios:

Historia clínica. Dolores óseos en extremidades o columna, con deformidades de los huesos no explicables por enfermedades de carácter congénito, degenerativo, infeccioso, metabólico (v.g. raquitismo, osteomalacia, hiperparatiroidismo) o traumático.

Criterios bioquímicos. Incremento de marcadores de formación o resorción ósea, en particular fosfatasa alcalina.

Criterios imagenológicos. Hallazgos característicos de la enfermedad, según la clasificación y descripción de Resnick (9), resumidos en la introducción del presente trabajo. Dependiendo de los hallazgos radiológicos se clasifican los casos por etapas, según la descripción de Murray y Jacobson (12) (Tabla 1).

Se practicó en todos los pacientes una gamagrafía ósea, además de estudios radiológicos de la pelvis, cráneo, co-

Tabla 1. Etapas radiológicas de la enfermedad ósea de Paget.

Etapa	Huesos afectados	Apariencia
TEMPRANA I. Osteolítica	Cráneo	Osteoporosis circunscrita
	Huesos largos	Osteoporosis subcondral con radiolucencia que avanza en forma de cuña
II. Osteolítica, osteoesclerótica o ambas	Cráneo	Osteoporosis circunscrita, radiodensidades focales
	Pelvis	Radiolucencias y radiodensidades en parches
	Huesos largos	Radiolucencias diafisarias, radiodensidades epifisarias y metafisarias
TARDÍA III. Osteoesclerótica	Cráneo	Apariencia en motas de algodón, engrosamiento de la bóveda craneana
	Columna	Cuerpos vertebrales en "marco de cuadro", cuerpo vertebral en marfil
	Pelvis	Engrosamiento de los huesos de la pelvis, radiodensidad focal o difusa
	Huesos largos	Predilección epifisaria, engrosamiento trabecular, ensanchamiento y deformidad del hueso

lumna, huesos largos, según lo ameritó cada caso. La fosfatasa alcalina se midió por el método convencional de Trayser Seligson. El estudio es de tipo retrospectivo-descriptivo.

Resultados

En la Tabla 2 se dan las características demográficas, clínicas e imagenológicas de los casos. La edad promedio de diagnóstico es de 69.5 años, con un rango de 60 a 82 y una DE de 8.35. Se encontraron cuatro mujeres y un hombre, lo que da una relación mujer:hombre de 4:1. El síntoma principal que motivó la consulta fue el dolor óseo, de intensidad y localización variable, dependiendo del sitio comprometido situación que se presentó en los casos 1, 3 y 5. En la paciente 4 el diagnóstico fue incidental; en una radiografía de tórax como estudio prequirúrgico para la realización de una histerectomía por miomatosis, se encontraron lesiones osteocondensantes en las costillas, lo que motivó la realización de otros estudios radiológicos, gamagráficos y enzimáticos, llegándose al diagnóstico de EP. En el paciente 2 lo que motivó la consulta fue el crecimiento del cráneo, más que la presencia de dolor.

En todos los pacientes se encontró un incremento de la fosfatasa alcalina, y ha servido para el seguimiento del tratamiento como marcador bioquímico de actividad.

El seguimiento promedio que se ha realizado a estos pacientes es de nueve años con un rango de tres a 24 años, no encontrándose hasta el momento las complicaciones clásicas de la enfermedad como son las fracturas, las neuropatías compresivas, la falla cardíaca o el desarrollo de neoplasias. El tratamiento con antirresortivos ha sido exitoso en los casos 1 y 3 para controlar el dolor. El caso 5 ha sido especialmente refractario al tratamiento descrito, al considerar el poco efecto en la reducción de la fosfatasa alcalina y la dificultad en controlar el dolor en el muslo izquierdo, lo que ha motivado tratamientos concomitantes con analgésicos.



Figura 1. Caso 3. Radiografía. Compromiso vertebral en "marcos de cuadros"

Discusión

En la génesis de la EP, se han implicado factores genéticos que determinan una susceptibilidad para el desarrollo de un proceso infeccioso del osteoclasto, que desencadena el proceso mórbido (9). Se presume la base genética, al estudiar casos con agregación familiar (4), la predisposi-

Tabla 2. Presentación de los casos.

Caso	Procedencia	Edad	Sexo	Síntomas	Fosf. alcalina (N. 30-100)	Sitios de compromiso	Tratamiento	Tipo y etapa
1	Bogotá	70	F	Dolor y deformidad en las piernas, cifosis	270	Piernas, costillas, vértebras, columna dorso-lumbar	Calcitonina Etidronato	Poliostótico III
2	Bogotá	75	M	Crecimiento del cráneo	187	Cráneo	Calcitonina Etidronato	Monostótico III
3	La Dorada	82	F	Dolor lumbar	825	Columna dorso-lumbar, pelvis, fémur derecho (Figuras 1 y 2)	Calcitonina Alendronato	Poliostótico III
4	Barranquilla	60	F	Asintomática	456	Costillas, columna lumbar, pelvis, fémures (Figura 3)	Alendronato	Poliostótico III
5	Manizales	61	F	Dolor fémur izquierdo	355	Fémur izquierdo (Figura 4)	Calcitonina Etidronato	Monostótico III

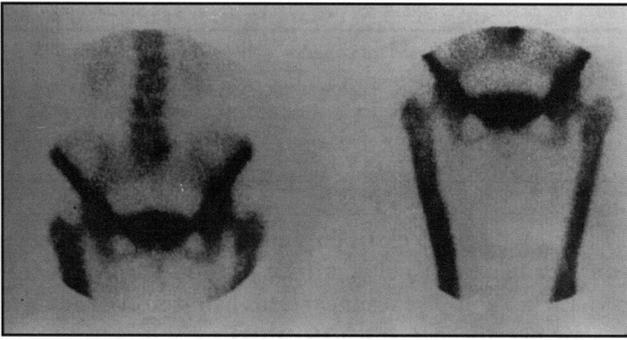


Figura 2. Caso 3. Gamagrafía. Compromiso de pelvis y fémur derecho.

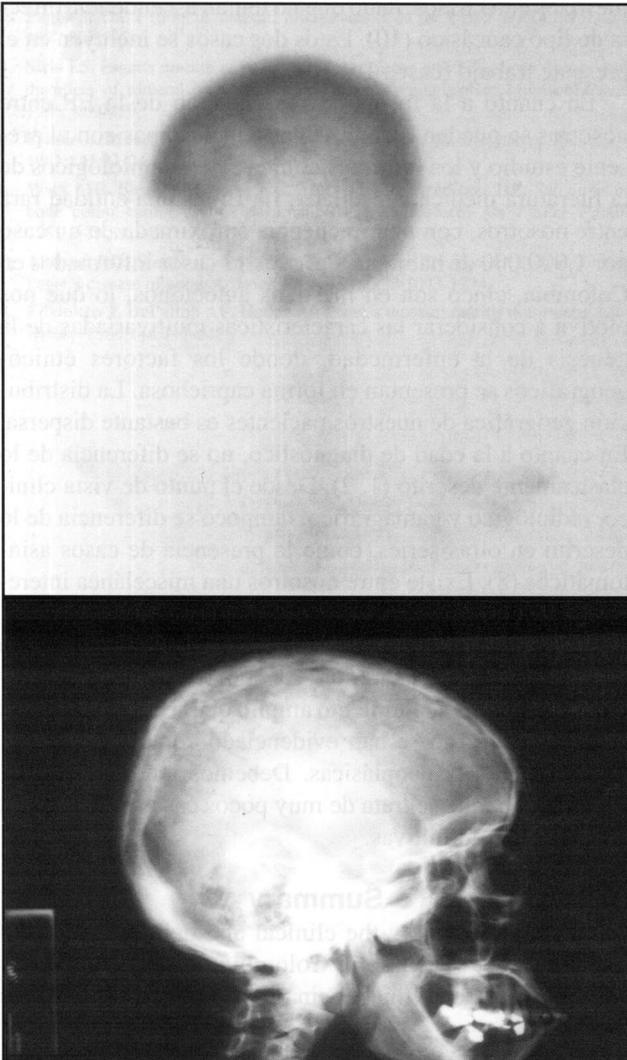


Figura 3. Caso 4. Radiografía. Aspecto de "copos de algodón" en el cráneo.

ción basada con determinados alelos del sistema mayor de histocompatibilidad (14-17), el estudio de genes que pueden presentar diversas formas de mutación (11) y la distribución racial-geográfica de la enfermedad (4, 18, 19).

La frecuencia con la que se han encontrado casos fami-

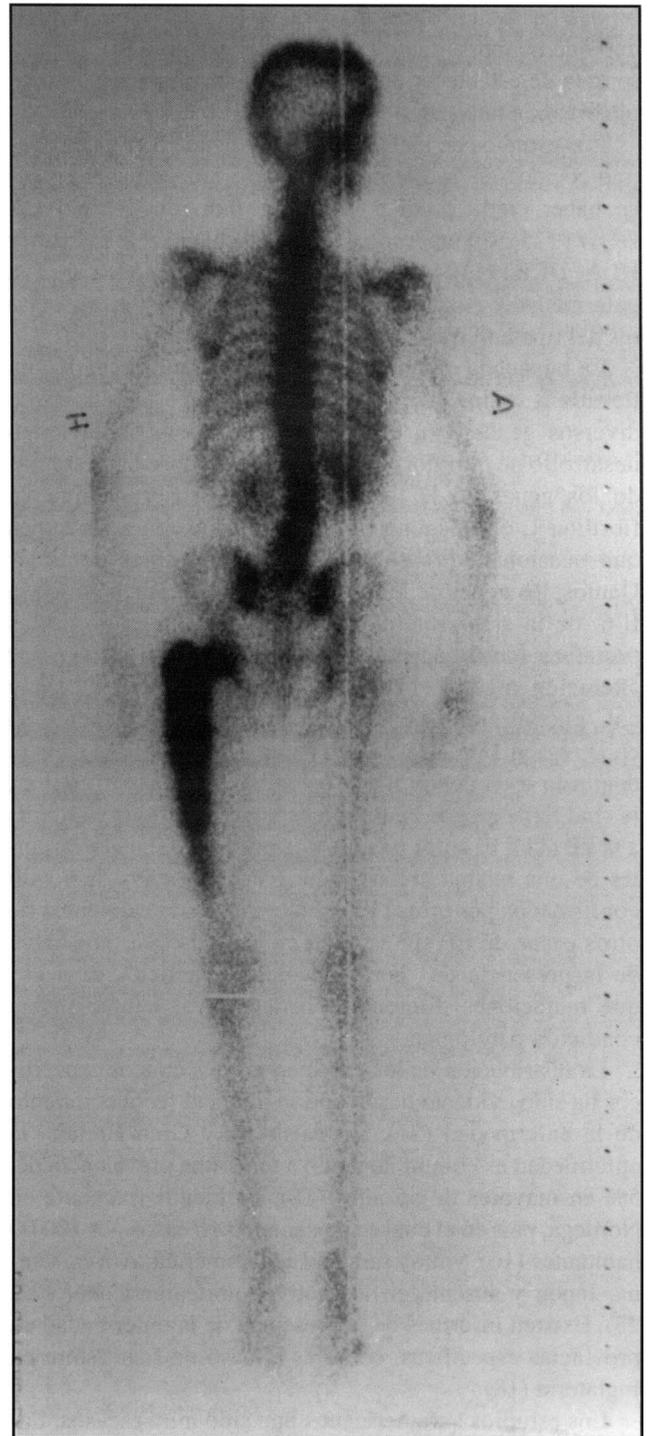


Figura 4. Caso 5. Gamagrafía. Compromiso de fémur izquierdo.

liares de EP es variable según la localización geográfica. La EP familiar puede tener una tendencia hacia ciertas características de la enfermedad, como por ejemplo en su forma de presentación con respecto a los géneros, así se trata de casos con compromiso mono o poliostótico, si se compara con los casos esporádicos (11). Se calcula que un familiar cercano de un paciente con EP tiene una suscepti-

bilidad hasta siete veces mayor, con respecto a otro individuo que no tenga dicho caso familiar positivo (4). Incluso se trata de establecer en algunos grupos un patrón autosómico dominante (20).

Los estudios de alelos HLA han llevado a grandes contradicciones en la literatura médica. Sin embargo, parece haber cierta predisposición de individuos con HLA DQW1 (15). En un grupo de judíos Ashkenazi el marcador HLA- DRB1*1104 fue asociado con la predisposición a la enfermedad y a una asociación con calcificaciones vasculares del tipo enfermedad de Monckeberg (14).

La búsqueda de una respuesta de carácter genético ha llevado a varios grupos de investigadores al estudio de diversos genes, con el fin de conocer una mutación o desarrollo de polimorfismos. Por ejemplo, se han estudiado los genes de la lisinhidroxilasa, la fibronectina, la fibrilina 1, el colágeno tipo I, implicados en mutaciones que ocasionan diferentes tipos de síndromes de Ehler Danlos, los genes de la picondesostosis, del receptor de la 11-6, de la sialoproteína de unión a la integrina, de las proteínas morfogénicas óseas tipo 1 y 3, sin encontrar alteración alguna (11). Recientemente Morales Piga y col., encontraron que las alteraciones del cromosoma 18 en la región 18q 21.1-22 son compartidas entre la EP y la displasia ósea denominada osteolisis expansiva familiar, la cual tiene rasgos histológicos y radiográficos similares a la EP (11). El autor postula que puede tratarse de variantes de una misma enfermedad. Estos hallazgos han sido confirmados por otros (11). Sin embargo, la existencia de otros casos de EP sin esta alteración genética, nos habla de la presencia de "heterogeneidad genética", es decir, que mutaciones diferentes pueden llevar a una misma condición patológica.

La distribución de los casos en grupos étnicos específicos ha sido evidente desde que se inicia el reconocimiento de la enfermedad (21). En Australia y Gran Bretaña la enfermedad es común llegando a tener una prevalencia del 5% en mayores de 55 años (18). Es menos frecuente en Noruega, país en el cual se presentan 0.16 casos por 100.00 habitantes (16), y muy rara en Latinoamérica, Africa, China, Japón y ausente en los nativos norteamericanos (22, 23). Existen informes de la presencia de la enfermedad en provincias específicas, como es el caso de Lancashire en Inglaterra (18).

Los estudios suramericanos han sido muy escasos, llamando primordialmente la atención los informes de Mautalen et al (19), llevados a cabo en Argentina. Sumando los casos de varias series dicho autor encontró que en su país se han descrito 590 casos, la mayoría de los cuales se encuentran en la población de Rosario a 300 km al norte de Buenos Aires, ciudad donde en 1914 se encontraba un 40% de la población de nacionalidad europea, lo que hace presumir que 90% de la población actual es de ascendencia europea. Se señaló en el mismo informe la descripción de siete casos de EP en Chile en un período de

Tabla 3. Casos de enfermedad de Paget ósea informados en Suramérica.

Pais	Casos informados	Casos autóctonos
Argentina	590	¿Menos del 10%?
Chile	7	?
Venezuela	5	1
Colombia	11	5

17 años, y de cinco casos en Venezuela de los cuales dos son españoles, dos del centro de Europa y uno no-europeo. En la Tabla 3 se resumen estos hallazgos y se incluye la serie nuestra.

Recientemente nosotros informamos una serie de ocho casos colombianos, en los cuales sólo dos se consideraban mestizos autóctonos, dado que no tenían ascendencia directa de tipo caucásico (10). Estos dos casos se incluyen en el presente trabajo (casos 1 y 2).

En cuanto a la forma de presentación de la EP entre nosotros se pueden sacar algunas conclusiones con el presente estudio y los informes clínicos y epidemiológicos de la literatura médica consultada. La EP es una entidad rara entre nosotros, con una frecuencia aproximada de un caso por 1.000.000 de habitantes. De los 11 casos informados en Colombia, cinco son en mestizos autóctonos, lo que nos motiva a considerar las características multivariadas de la génesis de la enfermedad, donde los factores étnico-geográficos se presentan en forma caprichosa. La distribución geográfica de nuestros pacientes es bastante dispersa. En cuanto a la edad de diagnóstico, no se diferencia de lo clásicamente descrito (1,2). Desde el punto de vista clínico, radiológico y gamagráfico, tampoco se diferencia de lo descrito en otras series, como la presencia de casos asintomáticos (8). Existe entre nosotros una miscelánea interesante de casos con manifestaciones mono y poliostóticas. Llama la atención que nuestros casos son principalmente mujeres con una relación de 4:1 con respecto a los hombres. A pesar del seguimiento amplio que se ha realizado en estos pacientes no se han evidenciado complicaciones ni transformaciones neoplásicas. Debemos tener en cuenta, sin embargo, que se trata de muy pocos casos para llegar a conclusiones definitivas.

Summary

Objective: to know the clinical and demographic features of Paget's disease in Colombia. In particular cases without European lineage in last generations (natives cases).

Methods: Hospital files and patient records from five hospitals were reviewed, data included records since 1964 until 1999. We searched the demographic, clinical and radiological data in a retrospective and descriptive study.

Results: we found five cases of native Paget's disease of bone, four women and one man. The mean age was 69.5 years at the time of diagnosis. Pain was the main complaint (3/5). One case complaint of growth of the skull, and other were

poliostotic and two monostotic types. Treatment had good results in all but one case.

Enfermedad de Paget en un nativo de Colombia es una entidad rara con una prevalencia de un caso en un millón de habitantes. Las características clínicas, de laboratorio y radiológicas no difieren de las descritas en esta entidad. Fue encontrado ser más frecuente en mujeres. No hubo complicaciones.

Palabras clave: Enfermedad de Paget - Colombiana nativa.

Referencias

1. Iglesias A, Vasquez J, Abud C. Enfermedades metabólicas del hueso, la Edición INAS. Santafé de Bogotá, 1992:573-594.
2. Singer FR. Paget's disease of bone. Baltimore: William & Wilkins Co. 1969.
3. Paget J. On a form of chronic inflammation of the bone. *Med Chir Trans* 1877;**60**:37-63.
4. Siris ES. Paget's disease of bone. In: Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism. 3ra. Edición Philadelphia: Lippincot-Rave: 1996: 409-419.
5. Frame B, Marel GM. Paget disease: a review of current knowledge. *Radiology* 1981;**141**:21-24.
6. Wick MR, Siegal GP, Unni KK, McLeod RA, Greditzer HB. Sarcomas of bone complicating osteitis deformans (Paget's disease) *Am J Surg Pathol* 1981;**5**:47-59.
7. Altman RD, Singer F. Proceeding of the Kroc Foundation Symposium of Paget's disease of bone. *Arthritis Rheum* 1980;**23**:1073-1234.
8. Edeinken J, DePalma CH, Hodes PJ. Paget's disease: osteitis deformans. *Clin Orthop* 1966;**146**:141-147.
9. Resnick D, Niwayama G. Paget's disease. In: Resnick ed. Diagnosis of bone and joint disorders. 3ra. Edición. Philadelphia: WB Saunders Co. 1995:1923-1968.
10. Sánchez A, Zúñiga LR, Iglesias A. Enfermedad ósea de Paget. *Acta Med Colomb* 1996;**21**:255-261.
11. Morales A. Etiología de la enfermedad de Paget: genes, etnias y demás familia. *Rev Española de Reum* 1999;**26**:54-58.
12. Murray RO, Jacobson HG. Miscellaneous disorders of unknown origin. In: Murray RO. ed. The radiology of skeletal disorders. Edinburg. Churchill Livingstone Eds. 1979: 880-881.
13. Galbraith HJ, Evans EC, Lacey J. Paget's disease of bone: a clinical and genetic study. *Postgrad Med J* 1977; **53**:33-39.
14. Singer FR, Siris BG, Knierim C, Gjertson D, Tersaki P. The HLA-DRB1*1104 gene frequency is increased in Ashkenazi jews with Paget's disease of bone: evidence for a susceptibility locus on chromosome 18q. *J Bone Miner Res* 1996; **11**(Supl):369.
15. Singer JR, Mills BG, Park MS, Tekemura S, Terasaki PI. Increase HLA-DQW1 antigen pattern in Paget's disease of bone. *Clin Res* 1985; **33**:547-550.
16. Falch J. Paget's disease in Norway. *Lancet* 1979;**2**:1022.
17. Barker DJP, Chamberlain AT, Guyer PB, Garner MJ. Paget's disease of bone. The Lancashire focus. *BR Med J* 1980; **280**:1105-1107.
18. Barker DJP. The epidemiology of Paget's disease of bone *Br Med Bull* 1984; **40**: 396-400.
19. Mautalen C, Pumarino Blanco MC, Gonzalez D. Paget's disease: the south american experience. *Sem Arthritis Rheum* 1994; **23**:226-227.
20. McKusick XC. Heritable disorders of connective tissue: 4a. ed. St Louis: CV Mosby Co. 1972.
21. Zúñiga LR, Iglesias A, Lizarazo H, et al. Historia y etiología de la enfermedad de Paget ósea. *REEMO* 1996; **5**:27-29.
22. Dahniya MH. Paget's disease of bone in Africa. *Br J Radiol* 1987; **60**:113-116.
23. Guyer BP, Chamberlain AT. Paget's disease of bone in South Africa. *Clin Radiol* 1988;**39**:51-53.