

# Enfermedad ósea de Paget

**Torrijos Eslava A**

Responsable de la Unidad Metabólica Ósea - Servicio de Reumatología - Hospital Universitario La Paz - Madrid

Correo electrónico: atenino13@gmail.com

**E**l 14 de noviembre de 1877 el médico británico James Paget presentó a la *Medical and Chirurgical Society of London* cinco casos de un cuadro que denominó "Osteítis Deformante", una dolencia ósea de lento desarrollo que se caracterizaba porque los huesos se alargaban, ablandaban y deformaban, y que afectaba sobre todo a los huesos del cráneo y huesos largos de miembros inferiores. El primer informe lo publicó en *Medico-Chirurgical Transactions* en 1877, donde describe con detalle a un hombre que atendió durante 20 años<sup>1</sup>. Posteriormente publicó más casos en 1882, y también refirió que no conocía que Czerney había usado el término "Osteítis Deformante" en 1873.

Desde esa fecha, se han publicado múltiples casos y se ha recopilado gran cantidad de información en cuanto a su etiología, prevalencia, epidemiología, diagnóstico y tratamiento, y actualmente se reconoce dicha "Osteítis Deformante" como Enfermedad de Paget.

Hoy, la enfermedad ósea de Paget (EOP) se define como una enfermedad ósea no difusa caracterizada por un remodelado óseo aumentado, cuyo actor principal es el osteoclasto. Es una entidad de etiología desconocida, de localización segmentaria en distintas zonas del esqueleto. La EOP puede afectar a cualquier hueso y puede ser monostótica o poliostótica; los huesos más afectados son la pelvis (hasta el 70%), fémur (30-55%), columna lumbar (25-50%), cráneo (20-40%) y tibia (15-30%). La enfermedad progresa a lo largo del hueso afecto; la aparición de una nueva localización algunos años después del primer diagnóstico es muy rara. Esta afectación da lugar a una deformidad de los huesos con aumento de su tamaño con deformidad que puede producir dolor óseo, artralgias y síndromes de compresión nerviosa a nivel de pares craneales, estenosis espinal o compresión de la médula. También produce un mayor riesgo de fractura de los huesos largos afectados. No hay que olvidar que el tejido pagético puede sufrir una transformación neoplásica con una mayor incidencia de sarcomas, especialmente en los casos poliostóticos, que se desarrolla en el 0,3-1% de los casos<sup>2,3</sup>.

La EOP en el 50-75% de los casos es asintomática, y el médico es alertado cuando aparecen las

deformidades típicas (aumento del cráneo o arqueamiento de la tibia), o cuando se detecta una fosfatasa alcalina elevada en un análisis rutinario, o un hallazgo radiológico en una exploración por otro motivo. El diagnóstico de EOP se hace en muchos casos después de que se hayan producido las complicaciones, y si el Paget está activo los marcadores de recambio óseo están elevados. Entre los marcadores de recambio óseo los de más utilidad parecen ser el telopéptido aminoterminal del colágeno tipo I, la fosfatasa alcalina específica ósea, y el propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I; sin embargo, teniendo en cuenta su fácil determinación y el bajo coste, la determinación de las concentraciones de fosfatasa alcalina es todavía una alternativa válida.

El diagnóstico de EOP se realiza principalmente por la radiología con sus imágenes características. La gammagrafía ósea no es un método específico, y nos es útil para ver la localización y extensión de la enfermedad. La TAC y la RMN son útiles para evaluar los síntomas neurológicos en el contexto de la EOP y también pueden ser útiles para determinar el alcance y el carácter de la degeneración neoplásica del tejido pagético.

La EOP tiene una distribución geográfica muy llamativa. La incidencia más alta se encuentra en el Reino Unido (4,5% en mayores de 55 años) y dentro del país la mayor incidencia esta en el noroeste; el foco mas conocido es el de Lancashire, donde afecta el 7% de la población mayor de 55 años. Es bastante frecuente en el noroeste de Francia, España e Italia. En España la prevalencia de la EOP es al menos del 1% en personas mayores de 55 años, con notables variaciones geográficas y con la edad. Los focos de predominio de EOP más conocidos en nuestro país son los de la provincia de Salamanca y la Sierra Norte de Madrid, entre otros. También ocurre en la mayoría de otros países europeos, con la excepción de los países escandinavos. En el resto del mundo es también común en países que han tenido una inmigración alta de británicos y otros países europeos durante los siglos XIX y XX, como: Australia, Nueva Zelanda, Estados Unidos y algunas regiones de Canadá. La EOP es rara en el subcontinente indio, Malasia, Indonesia, China y Japón. Afecta a ambos sexos, con un ligero predo-

minio en los hombres en la mayoría de las series (la proporción hombre/mujer es aproximadamente del 1,4 a 1,0 en el Reino Unido); es rara antes de los 50 años, y su prevalencia aumenta con la edad y afecta hasta el 5-8% en la octava década de la vida en algunos países<sup>47</sup>. Aunque no hay duda de que la EOP tiene una base genética, la incidencia y gravedad de la enfermedad ha disminuido durante las últimas décadas<sup>8-10</sup>.

Los pacientes con EOP tienen a menudo una historia familiar de la enfermedad y se ha estimado que el riesgo de afectación de EOP en un familiar de primer grado es 7 veces mayor. En muchas familias la enfermedad se hereda de una forma autosómica dominante con alta penetración incompleta, incrementándose con la edad. Grandes avances se han hecho en los últimos 15 años en la comprensión de la genética de la EOP. El análisis de ligamiento ha identificado unos *loci* potencialmente candidatos en los cromosomas 2p36, 5q31, 5q35, 10p13 y 18q21<sup>11</sup>.

Los genes y *loci* que predisponen a la EOP han sido identificados por una correlación de análisis de familias. Entre los genes y *loci* y su localización en los cromosomas que han sido asociados a EOP o síndromes relacionados, tenemos: CSF1 (localizado en 1p13), SQSTM1 (localizado en 5q35), en el cromosoma 7q33 (los genes NUP205, SLC13A4, y CNOT4), el TM7SF4 (también conocido como DCSTAMP, localizado en 8q22) TNFRSF11B (localizado en 8q24), VCP (localizado en 9p13), OPTN (localizado en 10p13), TNFRSF11A (localizado en 18q21) y RIN3 (localizado en 14q33) y en el cromosoma 15q24 (genes GOLGA6 y PML). En algunos de ellos la variante causal queda por descubrir. Se sigue requiriendo más estudios para determinar las asociaciones de los diferentes genes, al igual que la importancia de los factores ambientales que influyen en el desarrollo de la EOP con estas alteraciones genéticas<sup>11-16</sup>.

Algunas mutaciones del SQSTM1 pueden actuar como un factor predisponente, pero no son suficientes para inducir EOP, pudiendo ser necesarios factores adicionales (genéticos o ambientales)<sup>10-12,17,18</sup>. Las mutaciones de este gen son la causa más común de la EOP familiar. Estudios transversales indican que el 80% de los portadores de mutaciones SQSTM1 desarrollan EOP en la octava década de la vida. Hay datos de que la edad de inicio en familiares con EOP se retrasa en la actual generación, en personas con mutación SQSTM1, en comparación con la generación de sus padres<sup>10-12,15</sup>; esto incide en la importancia de los factores ambientales como factores desencadenantes de la enfermedad.

Hasta la fecha, los mecanismos moleculares exactos que conducen al desarrollo de las lesiones pagéticas en portadores de la mutación SQSTM1 aún no se han definido. Por otra parte, los datos experimentales recientes sugieren que una adicional contribución de uno o varios factores ambientales puede ser requerido para inducir el fenotipo pagético completo, en presencia de la mutación SQSTM1.

Como los factores ambientales juegan un papel importante en el desarrollo de la EOP, entre ellos algunos tóxicos, y como la respuesta está condicionada genéticamente, en el presente número se pre-

senta un trabajo del Dr. Usategui-Martín y cols.<sup>19</sup>, diseñado para caracterizar si la variabilidad de unos genes implicados en la metabolización de toxinas exógenas se relaciona con el riesgo de desarrollar EOP.

## Bibliografía

1. Paget J. On a form of chronic inflammation of bones (osteitis deformans). *Med Chir Trans* 1877;60:37-63.
2. Mankin HJ, Hornicek FJ. Paget's sarcoma: A historical and outcome review. *Clin Orthop Relat Res* 2005;438:97-102.
3. Hansen MF, Seton M, Merchant A. Osteosarcoma in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2006;21 (Suppl 2):P58-63.
4. Ralston SH. Clinical practice. Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 2013;368:644-50.
5. Del Pino J, Corral L, Miron JA, Morales A. Enfermedad de Paget: epidemiología y fisiopatología. En: Torrijos Eslava A, coordinador. *Enfermedad Ósea de Paget*. Madrid: Medea;2001.p.11-42.
6. Del Pino J, Rodríguez M. Epidemiología: consideraciones actuales. En: Guañabens Gay N, coordinadora. *Enfermedad Ósea de Paget*. Barcelona: SCM;2006.p.3-12.
7. Guañabens N, Garrido J, Gobbo M, Morales Piga A, Del Pino J, Torrijos A, et al. On behalf of the PAGET Study Group. Prevalence of Paget's disease of bone in Spain. *Bone* 2008;43:1006-9.
8. Poor G, Donath J, Fornet B, Cooper C. Epidemiology of Paget's disease in Europe: the prevalence is decreasing. *J Bone Miner Res* 2006;21:1545-9.
9. Cundy HR, Gamble G, Wattie D, Rutland M, Cundy T. Paget's disease of bone in New Zealand: continued decline in disease severity. *Calcif Tissue Int* 2004;75:358-64.
10. Bolland MJ, Tong PC, Naot D, Callon KE, Wattie DJ, Gamble GD, et al. Delayed development of Paget's Disease in offspring inheriting SQSTM1 mutations. *J Bone Miner Res* 2007;22:411-5.
11. Ralston SH, Albagha OME, Genetics of Paget's Disease of Bone. *Curr Osteoporos Rep* 2014;12:263-71.
12. Gennari L, Merlotti D, Rendina D, Gianfrancesco F, Esposito T, Ranuccio N. Paget's disease of bone: epidemiology, pathogenesis and pharmacotherapy. *Expert Opin Orphan Drugs* 2014;2:591-603.
13. Morissette J, Laurin N, Brown JP. Sequestosome 1: mutation frequencies, haplotypes, and phenotypes in familial Paget's Disease of bone. *J Bone Miner Res* 2006;21(Suppl 2):38-44.
14. Albagha OM, Visconti MR, Alonso N, Wani S, Goodman K, Fraser WD, et al. Common susceptibility alleles and SQSTM1 mutations predict disease extent and severity in a multinational study of patients with Paget's disease. *J Bone Miner Res* 2013;28:2238-46.
15. Visconti MR, Langston AL, Alonso N, Goodman K, Selby PL, Fraser WD, et al. Mutations of SQSTM1 are associated with severity and clinical outcome in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2010;25:2368-73.
16. Albagha OME, Wani S, Visconti MR, Alonso N, Goodman K, Cundy T, et al. Genome-wide association identifies three new susceptibility loci for Paget's disease of bone. *Nat Genet* 2011;43:685-9.
17. Laurin N, Brown JP, Morissette J, Raymond V. Recurrent mutation of the gene encoding sequestosome 1 (SQSTM1/p62) in Paget Disease of bone. *Am J Hum Genet* 2002;70:1582-8.
18. Hocking IJ, Lucas GJA, Daroszewska A, Mangion J, Olavesen M, Nicholson GC, et al. Domain specific mutations in Sequestosome 1 (SQSTM1) cause familial and sporadic Paget's disease. *Hum Mol Genet* 2002;11:2735-9.
19. Usategui-Martín R, Corral E, Alonso M, Calero-Paniagua I, Carranco-Medina TE, Quesada-Moreno A, et al. Estudio de las deleciones de los genes GSTM1 y GSTT1 y del polimorfismo Ile105Val del gen GSTP1 en pacientes con enfermedad ósea de Paget. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2014 6;4:83-8.