

Lisbona Pérez MP, Blanch-Rubió J, Galisteo Lencastre da Veiga C, Esquerra Tuñi E', Monfort Faure J, Ciria Recasens M, Pérez-Edo L, Pros Simón A, Benito Ruiz P, Carbonell Abelló J

Servicio de Reumatología I.M.A.S - Hospitales Universitarios del Mar y de la Esperanza - Barcelona

1 Centro de Asistencia Primaria Barceloneta - Barcelona

Epidemiología de la enfermedad ósea de Paget en un área de Barcelona

Correspondencia: J. Blanch i Rubió - Servicio de Reumatología del IMAS - Hospital del Mar - P. Marítimo 25-29
08003 Barcelona
e-mail: 20143@imas.imim.es

Resumen

La enfermedad ósea de Paget (EP) es un trastorno focal, asintomática en la mayoría de los casos y de naturaleza desconocida. La epidemiología de esta enfermedad está poco caracterizada; se desconoce su prevalencia e incidencia globales en España. El objetivo del estudio es determinar la prevalencia y la incidencia de la EP en un área de la ciudad de Barcelona (Barceloneta) que posee un sistema de atención sanitaria en el que la asistencia primaria, hospitalaria y especializada están integradas y en el que se disponen de archivos informatizados de exploraciones complementarias, diagnósticos y tratamientos.

Pacientes y métodos: La población del área de la Barceloneta es de 18.509 habitantes (Censo de 1996) con 6.989 personas mayores de 55 años. Se procedió a la identificación de los pacientes afectados de EP residentes en el área de la Barceloneta, tras la revisión de archivos informatizados de diagnósticos, tratamientos, analíticos, anatomía patológica, radiología y gammagrafías óseas del centro de asistencia primaria (CAP), del servicio de Reumatología y de otros servicios del Hospital del Mar. En los casos detectados se comprobó el diagnóstico mediante la revisión de la historia clínica por parte de dos investigadores.

Resultados: Se detectaron 16 pacientes (10 mujeres y 6 hombres). Edad media 79.2 años (intervalo: 65-92). Monostóticos/Polioestóticos: 8/8. Sintomáticos/Asintomáticos: 9/7. La prevalencia aparente en la población mayor de 55 años fue de 0.23%. En el periodo 1996-2000 se diagnosticaron cinco casos nuevos, siendo la incidencia de 1.78/10.000 personas/año. Asumiendo que sólo el 20% de los casos son sintomáticos, se puede inferir que el número total de pacientes es de 45, siendo la P real calculada de 0.64%. **Conclusiones:** En el área de la Barceloneta (Barcelona, España), la prevalencia real calculada es de 0.64% y la incidencia estimada de 1.78/10.000/personas-año, cifras todas ellas referidas a población mayor de 55 años.

Palabras Clave: *Osteítis deformante, Prevalencia, Incidencia.*

Epidemiology of Paget's disease of bone in an area of Barcelona

Summary

Paget's disease of bone (PD) is a focussed disorder, asymptomatic in the majority of cases and of an unknown etiology. The epidemiology of this disease is little characterised; its global prevalence or incidence in Spain is not known. The objective of this study is to determine the prevalence and incidence of PD in an area of the city of Barcelona (Barceloneta) which has a health care system in which primary, hospital and specialised care are integrated, and in which digitised archives of complementary investigations, diagnoses and treatments are available.

Patients and Methods: The population of the area of Barceloneta is 18,509 inhabitants (1996 Census) with 6,989 people older than 55 years. The process for the identification of patients affected by PD in the area of Barceloneta was carried out through a review of the digitized archives of diagnoses, treatments, analyses, pathological anatomy, and bone radiography and gammagraphy from the primary care centre (CAP), the Rheumatology service and other services of the Hospital del Mar. In cases detected the diagnosis was confirmed through a review of the clinical history by the researchers.

Results: 16 patients were found to have the disease (10 women and 6 men). The average age was 79.2 years (range 65-92). Monostotic/Polyostotic: 8/8. Symptomatic/Asymptomatic: 9/7. The apparent prevalence in the population over 55 years of age was 0.23%. In the period 1996-2000, five new cases were diagnosed, the incidence being 1.78/10,000 person/years. Assuming that only 20% of cases are symptomatic it is possible to infer that the total number of patients is 45, real P being calculated at 0.64%.

Conclusions: In the area of Barceloneta (Barcelona, Spain), the real prevalence calculated is 0.64% and the estimated incidence is 1.78/10,000 person/years, all figures referring to the population over 55 years of age.

Key words: *Osteitis deformans, Prevalence, Incidence.*

Introducción

La enfermedad ósea de Paget (EP), también llamada «osteitis deformans», es un trastorno focal del remodelado óseo, de etiología desconocida, que cursa habitualmente de forma asintomática. Se caracteriza por un aumento de la resorción ósea seguido de un incremento de la formación que da lugar a un hueso desorganizado, de características anómalas y propiedades biomecánicas alteradas. Todo ello conduce a la aparición de un hueso agrandado, deformado y frágil, que es la causa de las manifestaciones clínicas y complicaciones ortopédicas y/o neurológicas. Las técnicas de imagen, son las que en la mayor parte de los casos, permiten el diagnóstico de la enfermedad. Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo y el estudio gammagráfico son las exploraciones complementarias que sirven para valorar la actividad y extensión de la enfermedad. En la actualidad, los bifosfonatos son el tratamiento médico de elección. La indicación del tratamiento con fármacos antirresortivos debe ser individualizada, según actividad metabólica, edad, localización y presencia de complicaciones¹.

La EP es la enfermedad metabólica ósea más frecuente en los países de nuestro entorno, después de la osteoporosis. La prevalencia e incidencia presenta una gran variabilidad en relación a localización geográfica, edad, género y raza. En general, afecta a personas adultas, siendo poco frecuente en menores de 40 años. La distribución por género es similar predominando en el masculino. La distribución racial es heterogénea, siendo poco

prevalente en la población negra nativa de África, Japón y Sudeste Asiático. La EP predomina en la raza caucásica anglosajona².

La epidemiología de la EP en España, no ha sido bien caracterizada hasta recientemente por Guañabens N y cols³ que la estiman en al menos el 1% en mayores de 55 años. Datos que concuerdan con los previos que la estimaban en torno al 0.9-1.3%⁴, con focos de mayor prevalencia en Sierra Cabrera (Madrid)⁵ y Vitigudino (Salamanca)⁶. El objetivo de este estudio es aproximarnos a la prevalencia e incidencia de la EP en un área de la ciudad de Barcelona (Barceloneta).

Material y método

El estudio se realizó en 1998, en un área en la ciudad de Barcelona (Barceloneta, España), en la que se controla casi completamente, la asistencia sanitaria de la población, a través del centro de asistencia primaria (CAP Barceloneta) y del Hospital Universitario del Mar que es el hospital de referencia del área. La población según censo de 1996 es de 18.509 personas. Un 97% es de origen caucásico, el 3% restante está formado mayoritariamente por inmigrantes magrebíes. La distribución por edades es la siguiente: 9.9% (0-14 años), 63.8% (15-64 años) y un 26.2% (> 65 años), lo que representa 6.984 pacientes mayores de 55 años (2.816 hombres y 4.168 mujeres).

Un 80% tienen abierta historia clínica en el Hospital Universitario del Mar y/o en el Centro de Asistencia Primaria Barceloneta.

El Hospital Universitario del Mar y el CAP Barceloneta disponen de archivos informatizados de diagnóstico, tratamiento y exploraciones complementarias. La búsqueda de los probables casos de EP, se realizó mediante la revisión de los archivos informatizados de: diagnósticos clínicos (CAP Barceloneta, Servicio de Reumatología y Archivo General del Hospital del Mar), tratamientos antiagregantes, diagnósticos anatomo-patológicos (Archivo del Servicio de Anatomía Patológica del H. Mar), diagnósticos del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital del Mar y análisis clínicos (se consideró caso probable cuando los valores de fosfatasas alcalinas totales séricas eran superiores a 300 UI en pacientes mayores de 55 años y con normalidad de las pruebas hepáticas (AST, ALT, GGT y bilirrubina). Cuando se identificaba un caso probable, el diagnóstico de EP se confirmaba a través de la revisión de la historia clínica por parte de dos investigadores entrenados en el diagnóstico de EP (JB y ME). Tras la confirmación diagnóstica se procedió a la cumplimentación de la hoja de recogida de datos incluyendo en los que se registraban: edad y género, afectación monostótica/polioestótica, año de diagnóstico y posibles complicaciones.

Resultados

Se identificaron un total de 16 pacientes (6 hombres y 10 mujeres). Edad media: 79,2 años (intervalo 65-92 años). La distribución según grupos de edad y género se presenta en la Figura 1. Destacamos que no se encontró ningún caso en los menores de 65 años y que la prevalencia aumentó con la edad. Así mismo, la distribución por géneros sólo mostró un discreto predominio por el sexo femenino en el grupo de mayores de 85 años.

La prevalencia aparente en la población de estudio > 55 años fue del 0.23%. Los casos sintomáticos registrados fueron nueve (9/16), lo que representa un 56%. Kanis JA⁷ refiere que sólo el 20% de los pacientes con EP presentan alguna manifestación clínica. Partiendo de esta premisa se puede inferir que el número total de pacientes sintomáticos en nuestra población es de 45, con una prevalencia calculada del 0.64%. Las formas polioestóticas (8) y las monostóticas (8), se presentan con la misma frecuencia.

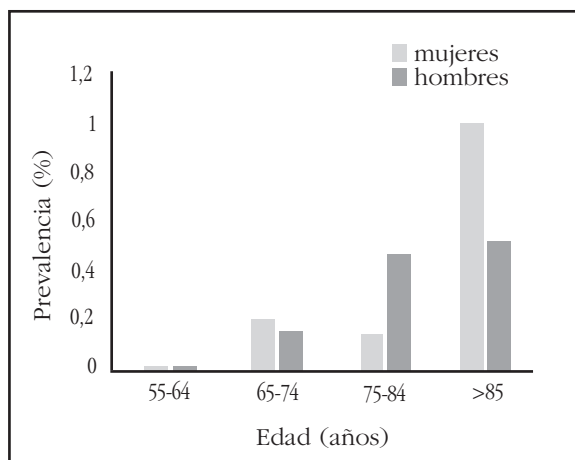
En el período 1996-2000, se diagnosticaron 5 nuevos casos de EP en pacientes mayores de 55 años, siendo la incidencia aparente de 1.78/10.000 personas/año.

Una dificultad que presenta el estudio de la prevalencia de una enfermedad predominantemente asintomática es la disociación entre los casos detectados y los reales. Los casos detectados nos permiten definir la prevalencia aparente y los reales (sintomáticos detectados + no detectados) como la prevalencia real.

Discusión

La importancia de los estudios epidemiológicos en la EP, reside en que éstos permiten establecer hipótesis sobre la etiología y patogenia de la misma, así como proporcionar datos de aspectos

Figura 1. Prevalencia de la EP según grupos de edad y género



socios-sanitarios que pueden ayudar a los gestores a la asignación de recursos de forma eficiente.

En 1932, en Alemania, Schmorl G⁸ fue el primero en calcular la prevalencia a través de la realización de 4.614 autopsias en fallecidos de 40 o más años, constando una prevalencia de 3%. En Inglaterra, Collins DH⁹ en 650 autopsias encuentra una prevalencia del 3.7%. Pygott F¹⁰ en 1957, determinó, a partir de la revisión radiológica de pelvis y columna lumbar, una prevalencia del 3-4 % en Gran Bretaña.

Detheridge FM y cols⁴, evaluaron la prevalencia en Europa occidental a través de una encuesta postal realizada a radiólogos de 13 ciudades en 9 países europeos. Confirmó la elevada prevalencia de esta enfermedad en Gran Bretaña, entorno al 5-6%, tal como hallaron Barker DJ y cols^{11,12}. Estos autores evaluaron la prevalencia radiológica de la EP en 14 ciudades de Gran Bretaña, estudio que ampliaron 3 años después con la inclusión de un total de 31. Los resultados de ambos estudios muestran una prevalencia media del 5%, siendo superior en las ciudades del noreste del país (foco de Lancashire) que oscila entre el 6-8%. En un estudio reciente, van Staa TP y cols¹³ encuentran, a través de la revisión de los archivos de diagnósticos centralizados (General Practice Research Database) de Inglaterra y Gales, una prevalencia de EP clínica del 0,3% en población mayor de 55 años. La incidencia hallada a los 75 años, fue de 5/10.000 pacientes/año en varones y de 3/10.000 pacientes/año en mujeres. Con un declive de la misma en los últimos 11 años. Los estudios realizados en Francia, con similar metodología, muestran una prevalencia del 1.5-2.5%¹⁴. En un estudio reciente, Lecuyer N y cols¹⁵, a través de la revisión de las radiografías de columna dorsal y lumbar realizadas en el curso de un estudio epidemiológico sobre osteoporosis (EPIDOS), encuentran una prevalencia en mujeres mayores de 75 años entre 1,1-1,8%. En Holanda, Eekhoff M y cols¹⁶ utilizando los resultados del Estudio Rotterdam sobre

Tabla 1. Descripción de la características principales de los estudios más relevantes sobre la prevalencia de la enfermedad ósea de Paget

Autores y referencia bibliográfica	Año	Localización	Metodología	Prevalencia (%)
Gardner MJ y cols ²¹	1978	Australia	Revisión Rx abdominal, estudios baritados y urografía endovenosa	3.2-4
Barker DJ y cols ¹⁰	1980	Gran Bretaña	Revisión Rx abdominal	5
Barker DJ y cols ⁹	1980	Gran Bretaña (Lancashire)	Revisión Rx abdominal	6.3-8.3
Guyer PB y cols ⁸	1980	EE.UU.	Revisión Rx abdominal	1-3
Detheridge FM y cols ³	1982	Europa	Encuesta postal y revisión Rx abdominal	0.4-4.6
Detheridge FM y cols ¹⁷	1983	Irlanda	Encuesta postal	0.7-1.7
Morales-Piga A y cols ⁴	1990	España (Madrid)	Determinación fosfatasas alcalinas totales y confirmación radiológica	6.3
Renier JC y cols ¹³	1995	Francia (Anjou)	Revisión urografía endovenosa	1.8
Miron-Canelo JA ⁵	1997	España (Salamanca)	Cuestionario, estudio radiológico y determinación fosfatasas alcalinas totales	5.7
Altman RD y cols ¹⁹	2000	EE.UU.	Revisión Rx pélvica	1-2
van Staa TP y cols ¹²	2004	Inglaterra y Gales	Revisión de diagnósticos de base de datos poblacional (General Practice Research Database)	0.3 *
Eekhoff M y cols ¹⁵	2004	Holanda (Rotterdam)	Determinación fosfatasas alcalinas totales y confirmación radiológica	3.6
Guañabens N y cols ³	2008	España	Revisión Rx abdominal	1.0

* Prevalencia clínica

incidencia y factores de riesgo de varias enfermedades crónicas, identificaron los casos de EP en esa población mediante el estudio de los sujetos que tenían valores de fosfatasas alcalinas totales séricas elevadas (superiores a 2 DE de la media) y la presencia de signos radiográficos de EP. La prevalencia estimada fue de 3,6%. En el resto de países europeos la prevalencia es inferior: Suecia (Malmoe) 0.4%, Italia (Palermo) 0.5%, Grecia (Atenas) 0.5%. En España, se observa una prevalencia intermedia, del 1.3% en Valencia y del 0.9% en La Coruña, similar a la de Portugal (Oporto 0.9%), Italia (Milán 1%) o Alemania (Essen 1.3%)⁴. La rareza de esta enfermedad en los países nórdicos también se ha comprobado en otros estudios realizados en Noruega o Finlandia¹⁷. En Irlanda, la prevalencia fue de 1.7% en Dublín, inferior a la esperada al ser un país colindante con Gran Bretaña. En cambio, la prevalencia de 0.7% hallada en Galway, en el noroeste de Irlanda, es comparable con la del resto de Europa¹⁸.

La prevalencia en Estados Unidos se estima entorno al 1-2% en la población general, sin encontrar diferencias de género ni grupo étnico, excepto en los nativos norteamericanos que es

muy baja. La prevalencia del 3% de Nueva York comparada con el 1% de Atlanta, indica una pronunciada variación en la distribución de la enfermedad entre ciudades del norte y sur del país^{19,20}.

Los escasos estudios epidemiológicos realizados en población no caucásica de Africa, revelan prevalencias entre el 1.3-2.4% en mayores de 55 años²¹.

Los países con emigración predominantemente anglosajona, como Australia o Nueva Zelanda, presentan una elevada prevalencia. Se ha sugerido que podría atribuirse a la emigración procedente de Gran Bretaña. La prevalencia en inmigrantes británicos de Australia es del 4%, intermedia entre el 5% de los británicos que permanecen en Gran Bretaña y el 3.2% de los nativos australianos de origen británico²².

En resumen, la prevalencia varía entre el 5% en población mayor de 50 años de Gran Bretaña a un 0.4-1.3% observada en el resto de países europeos, siendo en Nueva Zelanda, Estados Unidos y Australia similar a la europea. En países como Escandinavia, Japón, China, Oriente Medio la EP es rara.

La heterogeneidad en la distribución geográfica, como se ha comentado, de esta enfermedad es bien conocida, así como la existencia de áreas de

muy elevada prevalencia, "focos" lo que ha motivado el estudio de los posibles factores etiopatogénicos. En el "foco" de Lancashire, Gran Bretaña, con una prevalencia del 6.3-8.3% en mayores de 55 años, no se ha observado la existencia de características climáticas o geológicas exclusivas que pudieran dar algún atisbo de explicación en cuanto a la etiología de la EP¹¹. En el "foco" de Sierra de Cabrera, en Madrid (España), con una prevalencia del 6.37% en mayores de 40 años, se ha postulado el probable condicionamiento genético, al detectarse agregación en 6 familias con 15 miembros afectados⁵. En Vitigudino, Salamanca (España), la prevalencia es del 5.7% en mayores de 40 años, mucho mayor que la reportada en otras áreas del país y superior a la estimada para el sur de Europa⁶. Recientemente han sido descritas nuevas áreas de alta prevalencia en España²³. En la Tabla 1 se describen las características de los principales estudios de prevalencia.

La afectación polioestótica de la enfermedad es más frecuente que la forma monostótica, tal como muestran diversos estudios. Monfort J y cols²⁴ tras evaluar 250 pacientes, objetivan un 73% de formas polioestóticas.

Estudios recientes parecen denotar cambios seculares, en cuanto a la edad de presentación, severidad de la enfermedad (evaluada por la extensión de la afectación ósea y/o los valores de fosfatasas alcalinas séricas), predominio por un género u otro y localización. Los datos sobre prevalencia estandarizada por edad y género de Cooper C y cols²⁵ en Gran Bretaña, indican un descenso de la prevalencia, del 5% en el año 1974 al 2%, veinte años después, siendo más marcado este decremento en determinadas zonas, como Lancashire, considerados focos de alta prevalencia. En Estados Unidos se ha descrito un fenómeno similar²⁶. La mayoría de los estudios confirman que la edad de presentación es cada vez superior. Cundy T y cols²⁷, evidencian a principios de los 70 una edad media de presentación de 62 años, inferior a los 71 años de la última década. El número de certificados de defunción por EP o sus complicaciones ha disminuído en los últimos 30 años, así como la actividad de la enfermedad, lo que sugiere una tendencia a formas menos severas²⁸⁻³¹.

Los resultados obtenidos en este estudio realizado en la Barceloneta, un distrito de la ciudad de Barcelona, indican que la prevalencia real calculada en esta área, se sitúa en torno al 0.6-0.7%. En Europa, con la excepción de Gran Bretaña, oscila entre el 0.4-1.3%⁴. La prevalencia encontrada es inferior a la hallada en dos ciudades españolas Valencia, 1.3% y La Coruña, 0.9% por Detheridge FM y cols⁴. Con respecto a este último trabajo, cabe destacar que los resultados son producto de una encuesta postal realizada a los servicios de radiología de diversas ciudades de Europa con las limitaciones que esta metodología puede comportar.

Desconocemos la existencia de otros estudios realizados con similar metodología al presente, en España. Los resultados obtenidos, muy probablemente, se aproximan a la realidad de la prevalencia

en nuestro medio, al tratarse de un área en la que la asistencia sanitaria es proveída de una forma cuasi exclusiva por el Centro de Asistencia Primaria y por el Hospital de Referencia y al haber tenido acceso al sistema de registros informatizados de diagnósticos y exploraciones complementarias, hace que probablemente, los casos no diagnosticados sean escasos. A diferencia de otros estudios, en los que se puede cuestionar la certeza del diagnóstico de EP, los casos fueron confirmados mediante la revisión exhaustiva de la historia clínica. La población estudiada no difiere en mucho de la distribución por edad, género y etnia de la población española, lo que puede permitir la extrapolación de los resultados al resto de la misma, con la salvedad que la media de edad es algo más elevada que la media de la población española y que este estudio ha sido realizado en un medio urbano. A lo que se añade que se trata de una serie mixta, de población hospitalaria y extrahospitalaria.

Como conclusión, la prevalencia de la EP en el área de la Barceloneta (Barcelona, España), es similar a la media de la prevalencia europea y muy parecida a la de otras áreas de España, a pesar de la inexistencia de estudios verdaderamente representativos del impacto global de esta enfermedad en nuestro país. Consideraríamos conveniente impulsar trabajos que tiendan a dar respuesta a los interrogantes epidemiológicos planteados por esta compleja e interesante enfermedad.

Bibliografía

1. Papapoulos SE. Paget's disease of bone: Clinical, pathogenetic and therapeutic aspects. 1997. *Balleires Clin Endocrinol Metab* 1997;11:117-143.
2. Barker DJP. The epidemiology of Paget's disease of bone. *Br Med Bull* 1984;40:396-400.
3. Guañabens N, Garrido J, Gobbo M, Morales-Piga A, Del Pino J, Torrijos A y cols. Prevalence of Paget's disease of bone in Spain. *Bone* 2008;43:1006-09.
4. Detheridge FM, Guyer PB, Barker DJ. European distribution of Paget's disease of bone. *Br Med J* 1982;285:1005-08.
5. Morales-Piga A, López-Abente G, García-Vadillo A, Ibáñez AE, González-Lanza M. Features of Paget's disease of bone in a new high-prevalence focus. *Med Clin (Barc)* 1990;95:169-74.
6. Miron-Canelo JA, Del Pino-Montes J, Vicente Arroyo M, Sáenz-González MC. Epidemiological study of Paget's disease of bone in a zone of the province of Salamanca (Spain). The Paget's disease of the bone study group of Salamanca. *Eur J Epidemiol* 1997;13:801-05.
7. Kanis JA. Pathophysiology and treatment of Paget's disease of bone. 2nd ed. London, Martin Dunitz, 1991:1-11.
8. Schmorl G. Über osteitis deformans Paget. *Wirchow Arch* 1932;283:694-751.
9. Collins DH. Paget's Disease of bone; incidence and subclinical forms. *Lancet* 1956;ii:51-7.
10. Pygott F. Paget's disease of bone; The radiological incidence. *Lancet* 1957;i:1170-71.
11. Barker DJ, Chamberlain AT, Guyer PB, Gardner MJ. Paget's disease of bone: the Lancashire focus. *Br Med J* 1980;280:1105-07.
12. Barker DJ, Clough PW, Guyer PB, Gardner MJ. Paget's disease of bone in 14 British towns. *Br Med J* 1977;1:1181-83.

13. van Staa TP, Selby P, Leufkens HG, Lyles K, Sprafka JM, Cooper C. Incidence and natural history of Paget's disease of bone in England and Wales. *J Bone Miner Res* 2002;17:465-71.
14. Renier JC, Fanello S, Rodríguez N, Audran M. Current prevalence of Paget's disease of bone in a region of France (Anjou). *Rev Rhum (Engl Ed)* 1995;62:571-75.
15. Lecuyer N, Grados F, Dargent-Molina P, Deramond H, Meunier PJ, Fardellone P. Prevalence of Paget's disease of bone and spinal hemangioma in French women older than 75 years. *Joint Bone Spine* 2000;67:315-18.
16. Eekhoff M, van der Klift M, Kroon HM, Cooper C, Hofman A, Pols H et al. Paget's disease of bone in The Netherlands: A population-based radiological and biochemical survey. The Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2004;19:566-70.
17. Falch JA. Paget's disease in Norway. *Lancet* 1979;II:1022.
18. Detheridge FM, Barker DJ, Guyer PB. Paget's disease of bone in Ireland. *Br Med J* 1983;287:1345-6.
19. Guyer PB, Chamberlain AT. Paget's disease of bone in two American cities. *Br Med J* 1980;280:985.
20. Altman RD, Bloch DA, Hochberg MC, Murphy WA. Prevalence of pelvic Paget's disease of bone in the United States. *J Bone Miner Res* 2000;15:461-5.
21. Guyer PB, Chamberlain AT. Paget's disease of bone in South Africa. *Clin Radiol* 1988;39:51-2.
22. Gardner MJ, Guyer PB, Barker DJ. Radiological prevalence of Paget's disease of bone in British migrants to Australia. *Br Med J* 1978;1:1655-7.
23. López-Abente G, Morales-Piga A, Bachiller-Corral FJ, Illera-Martin O, Martin-Domenech R, Abaira V. Identification of possible areas of high prevalence of Paget's disease of bone in Spain. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:635-8.
24. Monfort J, Rotés-Sala D, Romero B, Duró JC, Maymó J, Carbonell J. Epidemiological, clinical, biochemical and imaging characteristics of monostotic and polyostotic Paget's disease. *Bone* 1999;5:13S-14S.
25. Cooper C, Schafheutle K, Dennison E, Kellingray S, Guyer P, Barke D. The epidemiology of Paget's disease in Britain: is the prevalence decreasing?. *J Bone Miner Res* 1999;14:192-7.
26. Tiegs RD, Lohse CM, Wollan PC, Melton LJ. Long-term trends in the incidence of Paget's disease of bone. *Bone* 2000;27:423-7.
27. Cundy T, Wattie D, Busch S, Rutland M, Ibbertson HK. Paget's disease in New Zealand: Is it changing?. *Bone* 1999;5:7S-9S.
28. Rapado A, Jiménez J, Morales A, Carbonell J, Del Pino J. Patterns of diagnosis of Paget's disease in Spain. *J Bone Miner Res* 1999;14:96-8.
29. Cooper C, Dennison E, Schafheutle K, Kellingray S, Guyer P, Barker DJ. Epidemiology of Paget's disease of bone. *Bone* 1999;24:3S-5S.
30. Cundy T, McNulty K, Wattie D, Gamble G, Rutland M, Ibbertson HK. Evidence for secular change in Paget's disease. *Bone* 1997;20:69-71.
31. Gardner MJ, Barker DJ. Mortality from malignant tumours of bone and Paget's disease in the United States and in England and Wales. *Int J Epidemiol* 1978;7:121-30.