



**Ana Rita Cravo**

Reumatologista

Unidade Funcional de  
Reumatologia

Hospital do Espírito Santo  
de Évora, EPE.

As causas da DOP não estão esclarecidas, mas os factores genéticos representam um papel importante

## Doença Óssea de Paget

A Doença óssea de Paget (DOP) caracteriza-se pela alteração localizada da remodelação óssea que se encontra aumentada em vários locais do esqueleto, com predomínio pelo esqueleto axial, osso longos e crânio. Foi descrita pela primeira vez por Sir James Paget, em 1877, como alterações crónicas inflamatórias do osso e denominada *osteíte deformante*<sup>1</sup>. A maioria dos doentes está assintomática<sup>1,2,3</sup>.

### Patogénese

As lesões de osso pagético mostram aumento da reabsorção óssea pelos osteoclastos, fibrose da medula óssea, aumento da vascularização e da formação óssea pelos osteoblastos<sup>1,2,3</sup>. A rápida remodelação óssea origina a produção de osso desorganizado, com diminuição da força mecânica, aumentando o risco de deformidades e fracturas patológicas. Estão descritas 3 fases na DOP<sup>1</sup>. Inicialmente verifica-se aumento da reabsorção óssea e aumento do número de osteoclastos no local envolvido, que apresentam mais núcleos (osteoclastos gigantes multinucleados) que os osteoclastos normais, o que resulta numa remodelação óssea cerca de 20 vezes mais rápida que o normal – *fase lítica*. Posteriormente surge a *fase mista* – a que ao aumento da reabsorção se associa um aumento rápido na formação óssea com numerosos osteoblastos (morfologicamente normais). Nesta fase o osso formado não é normal, uma vez que as fibras de colagénio estão depositadas de forma irregular e não linearmente. Na fase tardia – *fase esclerótica* – verifica-se domínio da formação de osso com padrão desorganizado e o osso formado é mais frágil que o osso adulto normal. Este osso vai permitir a infiltração da medula óssea por vasos sanguíneos e tecido conectivo fibroso, originando um osso hipervascularizado.

As causas da DOP não estão esclarecidas<sup>1,2,3</sup>, mas os factores genéticos representam um papel importante<sup>4</sup>. Cerca de 15% dos doentes têm história familiar e o risco de desenvolver DOP é 7-10 vezes superior em parentes de 1º grau<sup>2</sup>. Em várias famílias a DOP é transmitida por traço autossómico dominante com elevada penetração na 6 ou 7ª décadas<sup>1,2</sup>. O gene mais importante para o desenvolvimento de DOP parece ser o sequestosome 1 (SQSTM1) que codifica o p62, uma proteína envolvida na sinalização do NF-κB2, factor importante para o recrutamento de pre osteoclastos

e activação de osteoclastos. Mutações do SQSTM1 foram reportadas em 20-50% dos casos familiares de DOP e em 8-20 % dos casos de DOP esporádica<sup>5</sup>. É provável que factores ambientais interajam com as mutações SQSTM1 alterando a gravidade de doença. Algumas teorias sugerem que o antígeno leucocitário humano no cromossoma 6 e o gene no braço cromossoma 18q têm um papel importante, no entanto, a investigação não foi conclusiva sugerindo heterogeneidade genética<sup>1</sup>. Existe ainda a hipótese de se tratar de uma doença viral, em que as células hematopoiéticas precursoras dos osteoclastos seriam infectadas por um vírus (paramixovírus), causando um aumento anormal da formação de osteoclastos<sup>1,2,3</sup>. Estudos mais recentes sugerem também a existência de alterações na expressão de citocinas nos doentes com DOP, nomeadamente da IL-6, no entanto também estes, não são conclusivos<sup>6,7</sup>. Em outros estudos verificou-se que os precursores dos osteoclastos na DOP são hiperrespondedores ao RANK ligando (RANKL), que promove a génese dos osteoclastos. Esta teoria poderia explicar o efeito dos bifosfonatos que induzem a supressão da reabsorção óssea induzida pelo RANKL, com diminuição do RANKL e aumento da produção da osteoprotegerina<sup>1</sup>.

### Frequência, Morbilidade e Mortalidade

A DOP ocorre em 1-3% dos indivíduos com mais de 45 anos e em 10% dos indivíduos com mais de 80 anos, afectando 1 a 3 milhões de pessoas nos Estados Unidos da América e apresenta uma prevalência similar em ambos os sexos (*ratio* 3 homens: 2 mulheres)<sup>1</sup>. É muito rara em jovens com menos de 25 anos de idade, no entanto está descrita uma forma juvenil de Paget. A doença é mais comum nos caucasianos do noroeste e sul da Europa, América do Norte, Austrália e Nova Zelândia, mas é rara na população Escandinava, Asiática, Chinesa, Japonesa e Africana<sup>1,2</sup>. A Inglaterra e a França apresentam a maior prevalência da Europa, sendo desconhecida a prevalência em Portugal. Nos últimos 20 anos, a incidência da DOP tem vindo a decrescer na Europa. Na América do sul, a incidência de DOP é relativamente elevada na Argentina consequência da imigração Espanhola e Italiana. Num mesmo país a distribuição da DOP é variável. Em Portugal, parece ser mais prevalente no sul do país, nomeadamente no Alentejo.

A morbilidade da DOP resulta frequentemente da dor óssea, da osteoartrose secundária, das fracturas, do sarcoma ósseo e da hipervascularização do osso pagético, que pode originar perdas hemorrágicas graves após as fracturas ou cirurgia ortopédica, contribuindo para a mortalidade.

### Quadro clínico

A DOP pode ser monostótica (afecta apenas um osso) ou poliostótica (afecta 2 ou mais ossos) e as lesões existentes inicialmente podem continuar a progredir se não forem tratadas, mas novos locais de envolvimento são raros após o diagnóstico inicial. A maioria dos indivíduos está assintomática, e nestes doentes a DOP é detectada pela existência de fosfatase alcalina elevada ou alterações radiológicas típicas. Ocasionalmente o doente apresenta dor óssea e deformidade no osso afectado. A dor óssea está presente em repouso, pode ser nocturna, ou ao utilizar o membro afectado. A deformidade é uma característica de doença avançada. Na doença metabolicamente activa pode verificar-se aumento da temperatura cutânea nas zonas afectadas, sendo o local mais frequente a região da tíbia. Qualquer osso do esqueleto pode ser envolvido, mas é mais frequente atingir o sacro e ilíacos, o fémur, as vértebras lombares, os ossos do crânio e da face e o úmero.

A DOP pode ter várias complicações como hipoacusia por compressão do VIII par craniano ou disfunção coclear, fracturas patológicas, osteoartrose secundária, estenose canal medular, invaginação basilar por envolvimento crânio e compressão de outros pares cranianos. Raramente pode surgir hipercalcémia e hipocalciúria (por imobilização), hidrocefalo, paraplegia, insuficiência cardíaca de alto débito (por aumento fluxo sanguíneo através do osso afectado), calcificações valvulares ou arteriais e osteossarcoma, com significativo impacto na qualidade de vida<sup>8</sup>. O osteossarcoma é uma complicação rara da DOP e ocorre em cerca de 0,1% dos doentes<sup>9</sup>.

### Diagnóstico

O diagnóstico é geralmente feito por alterações características na radiografia, pela **avaliação bioquímica** e pela cintigrafia óssea. A fosfatase alcalina está aumentada em 90% dos casos, mas pode ser normal quando

apenas um osso está afectado<sup>2</sup>. Na DOP activa também pode estar elevada a deoxipiridinolina urinária, a fosfatase alcalina específica do osso e o C-telopéptido e o N -telopéptido, apesar de na prática diária a sua avaliação não oferecer vantagens em relação à fosfatase alcalina. O cálcio, o fósforo e a paratormona séricos habitualmente têm valores normais, mas pode surgir hiperparatiroidismo secundário, por toma inadequada de cálcio tendo em conta as necessidades do osso pagético<sup>2</sup>. Actualmente utiliza-se a fosfatase alcalina como marcador de diagnóstico, prognóstico e monitorização terapêutica. Pode ainda haver hiperuricémia por aumento do “turnover” de osteoclastos que pode associar-se a gota úrica<sup>2</sup>. As **lesões radiográficas** encontradas podem ser líticas, osteoblásticas ou apresentarem um aspecto misto – aspecto algodonoide<sup>1,2,3,10</sup> (fig.1). O espessamento da cortical, a perda de diferenciação corticomedular, a esclerose óssea, o aumento de tamanho e a deformação óssea são os aspectos que podem ser encontrados e permitem fazer a diferenciação com outras situações patológicas<sup>10</sup>. Na fase inicial de osteólise surge uma radiolucência, principalmente evidente no crânio, também denominada *osteoporose circumsrita*, e em algumas áreas pode surgir uma aparência esclerótica. Um dos aspectos característicos é a “*the blade of grass*”, uma área em forma de V com radiolucência na diáfise de um osso longo<sup>2,3</sup>. O “*brim sign*” que é um espessamento de linha iliopéctinea ou linha arcuata da pelvis<sup>3</sup>. Na coluna vertebral, as vértebras afectadas apresentam um aumento do volume da vértebra, com espessamento da cortical e a presença de estrias verticais – vértebra “*em quadro*” ou vértebra “*de Marfim*”<sup>10</sup>. Na tíbia é característico o encurvamento em “*sabre*”<sup>10</sup>. A **cintigrafia óssea** com Tc<sup>99m</sup> permite determinar a presença de DOP e documentar a sua extensão (fig. 2). Revela as lesões pagéticas como hipercaptantes e permite demonstrar localizações que podem não ter ainda expressão radiológica<sup>10</sup>. A **biópsia óssea** pode ser realizada quando existirem dúvidas acerca do diagnóstico, especificamente para diferenciar de metástases osteoescleróticas<sup>3</sup>.

### Diagnóstico diferencial

Metástases ósseas (nomeadamente da mama e próstata que originam lesões líticas e blásticas), o hemangioma vertebral, a osteomalácia, a osteoartrose e a osteoporose são as patologias que devem ser excluídas<sup>3,10</sup>.

---

O diagnóstico é geralmente  
feito por alterações  
características na radiografia,  
pela avaliação bioquímica e  
pela cintigrafia óssea

---



A dor é a principal indicação para tratar os doentes com DOP

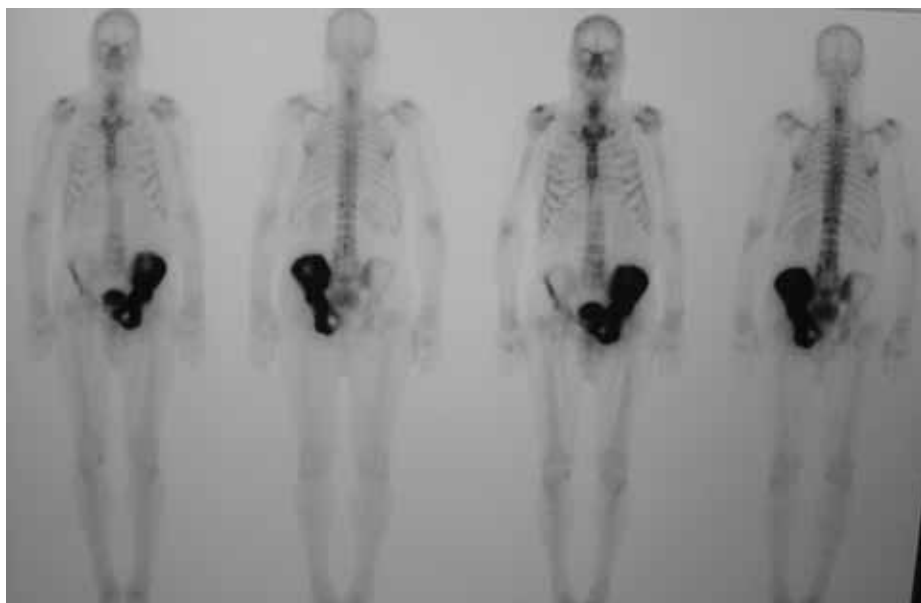
## Tratamento

A dor é a principal indicação para tratar os doentes com DOP. A dor pode resultar de actividade metabólica aumentada, deformidade óssea, compressão nervosa, e osteoartrose secundária. O principal objectivo do tratamento da DOP é controlar a actividade da doença e a longo prazo minimizar ou prevenir a progressão da doença e diminuir as complicações. Devem também ser tratados os doentes com as complicações mais frequentes, com idade jovem, com fracturas, com insuficiência cardíaca de alto débito, e que tenham cálculos

renais recorrentes por hipercalcúria. Quando necessário também pode ser prescrito paracetamol e ou anti-inflamatórios não esteróides para alívio sintomático da dor. Os bifosfonatos são a terapêutica de primeira linha, análogos do pirofosfato que actuam ligando-se à hidroxiapatite da matriz óssea, e impedindo a ligação dos osteoclastos à matriz óssea, o seu recrutamento e viabilidade. A calcitonina de salmão está recomendada quando o tratamento com bifosfonatos está contraindicado, na dose de 200 a 400 UI/dia por nebulização nasal, uma vez que inibe a reabsorção óssea pelos osteoclastos e promove a excreção renal de cálcio.

### Bifosfonatos disponíveis em Portugal para o tratamento da DOP<sup>1,2,3</sup>:

Fármaco	Dose e via administração	Duração tratamento
Alendronato	40 mg/dia p.o.	6 meses
Residronato	30 mg/dia p.o.	2 meses
Pamidronato	60 mg/dia e.v.	3 dias
Zoledronato	5mg e.v.	Toma única



**Figura 1 (à esquerda) – Radiografia do crânio revela aumento da espessura da cortical com alteração algodoadosa, nas regiões occipital e fronto-parietal**

**Figura 2 (em cima) – Cintigrafia óssea revela envolvimento do ilíaco**

O retratamento com os bifosfonatos é possível e por vezes necessário<sup>2,3</sup>, embora não esteja claro na literatura, o número de retratamentos e o seu espaçamento.

Recentemente foi publicado um estudo que demonstrou um controlo de doença sustido até 6,5 anos, após uma única infusão com zoledronato<sup>11</sup>. Não existem estudos prospectivos com elevado número de doentes que permitam avaliar a eficácia do tratamento precoce com bifosfonatos na prevenção das complicações<sup>2,3</sup>.

Não deve ser esquecida a suplementação de cálcio e vitamina D, avaliar a presença de hipocalcémia e/ou insuficiência renal com clearance creatinina < 35 mL/min, e a existência de patologia dentária a necessitar de tratamento cirúrgico, que são avaliações a ter em conta antes de iniciar terapêutica com bifosfonatos<sup>1,2,3</sup>.

A deformidade óssea, as fracturas patológicas, a compressão nervosa e a osteoartrose secundária do joelho ou anca são indicações para cirurgia, podendo ser administrada terapêutica pré-operatória com bifosfonatos para minimizar/prevenir as perdas hemáticas durante a cirurgia. Na presença de sarcoma pode ser necessária amputação e nos doentes com sequela neurológica com compressão medular pode ser necessária laminectomia descompressiva<sup>3</sup>.

### Monitorização e Prognóstico

Os níveis de fosfatase alcalina sérica são usados para monitorizar os efeitos da terapêutica com bifosfonatos e a actividade da doença. Na doença óssea de Paget estão descritos longos períodos de remissão, no entanto se surgir osteosarcoma o prognóstico é mais reservado e a maioria dos doentes morre 1 a 3 anos após o diagnóstico. ■

### Referências Bibliográficas

1. Carbone LD, Driver M. *Paget Disease*. Emedicine.medscape. com. 29 Oct 2009. 25 June 2011. <http://emedicine.medscape.com/article/334607>
2. Ralston SH, Daroszewska A, Podenphant J. Other Bone diseases. In *Eular Compendium on Rheumatic Diseases*. London. BMJ Publishing Group and European League Against Rheumatism, 2009
3. Lane N, Leboff MS. Metabolic bone disease. In *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 7<sup>th</sup> Edition. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005
4. Ralston SH, Langston AL, Reid IR. Pathogenesis and management of Paget's disease of bone. *Lancet* 2008; 372: 155-63
5. Layfield R, Hocking LJ. SQSTM1 and Paget's disease of bone. *Calcif Tissue Int* 2004; 75:347-57
6. Neale SD, Shulze E, Smith R et al. The influence of serum cytokines and growth factors on osteoclast formation in Paget's disease. *QJM*. Apr 2002;95(4): 233-40
7. Hoyland JA, Freemont AJ, Sharpe PT. Interleukin-6, IL-6 receptor, and IL-6 nuclear factor gene expression in Paget's disease. *J Bone Miner Res*. Jan 1994; 9(1): 75-80
8. Langston AL, Campbell MK, Fraser WD et al. Clinical determinants of quality of life in Paget's disease of bone. *Calcif tissue Int* 2007; 80:1-9
9. van Staa TP, Selby P, Leufkens HG et al. Incidence and natural history of Paget's disease of bone in England and Wales. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 465-71
10. Tavares V. Síndromes ósseas. In *Grandes síndromes em Reumatologia*. Lisboa, Lidel, 2006
11. Ian R Reid, K Lyles, Guoqin Su et al. A Single Infusion of Zoledronic Acid Produces Sustained Remissions in Paget's disease – Data to 6.5 Years. *J Bone and Miner Res*. 2011 DOI:10.1002/jbmr.438

A deformidade óssea, as fracturas patológicas, a compressão nervosa e a osteoartrose secundária do joelho ou anca são indicações para cirurgia