



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**ETIOLOGÍA Y MANIFESTACIONES BUCALES DE
LA ENFERMEDAD DE PAGET.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

BEATRIZ PÉREZ AVILA.

TUTORA: C.D. REBECA ACITORES ROMERO.
ASESORA: C.D. MARÍA EUGENIA RODRÍGUEZ SÁNCHEZ .



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Quiero agradecer :

A Dios en primer término, por brindarme el privilegio de haber llegado a esta etapa de mi vida.

A mi abuelita :

Marciala Avila, por nunca abandonarnos y estar pendiente de mis hermanos y de mí desde niños, por demostrarnos tu cariño a tu manera. Has tenido una vida difícil y dolorosa, este trabajo es un reconocimiento a tu esfuerzo.

A mis padres :

Benita Avila, por tu, cariño, apoyo durante toda mi vida, por enseñarme que nada es imposible si te esfuerzas, eres un claro ejemplo de superación personal.

Con tu trabajo has tenido grandes logros, una vida profesional llena de logros, te admiro muchísimo.

Héctor Pérez, gracias por tu cariño, con tu trabajo y esfuerzo has logrado grandes cosas, eres el claro ejemplo que, trabajando todo es posible, te quiero y respeto.

A mis hermanos :

Lindberg y Marco Antonio, por los tristes y bellos que hemos compartido nuestras vidas. Les deseo en su vida, éxito, amor y felicidad porque se lo merecen.

A mi hija:

Jimena Donají, eres el mejor regalo que la vida me ha brindado, eres un ángel, tu cariño y amor que me brindas me motivan a seguir adelante.

Te amo.

A mi esposo:

Gregorio Luis, por tu compañía y alentarme a seguir en la carrera, tolerarme y estar conmigo en los momentos difíciles.

Gracias por tu amor, cariño, amistad y por cuidar con tanto amor a nuestra hija. Este trabajo también es tuyo. Te amo.

A mis suegros :

Camilo Olmos y Flora Bolaños, por siempre estar pendiente de nosotros tres y contar con su apoyo, gracias por recibirme en su hogar.

Gracias por el amor y cuidados que le brindaron a mi hija durante sus primeros años, para que yo continuara en la escuela.

A mis cuñados , cuñadas y concuñas:

Adri, Lili, Julio, Rafa, Wendy y Jeny por todo su apoyo durante la carrera, por los agradables momentos que hemos pasado juntos.

A los amigos:

Sandra, Edith, Edgar, Dolly, Liliana, Alejandro, Carlos, por su compañía y amistad durante toda la carrera.

Paco gracias por demostrar que en la vida uno puede conocer buenas personas, gracias por tu ayuda y amistad.

Gracias a la Facultad de Odontología, por brindarme un lugar donde superarme, a los doctores por brindarme sus conocimientos y enseñanzas aportaron sus conocimientos .

A mis tutoras, Dras. Rebeca Acitores , María Eugenia y a la coordinadora Luz del Carmen por su apoyo para la elaboración de este trabajo.

De todo corazón mil gracias.

ÍNDICE

INTRODUCCIÒN.

1.- ANTECEDENTES HISTÒRICOS.....	8
2.-GENERALIDADESDE TEJIDO ÒSEO.....	9
2.1.- Fisiología del hueso.....	14
2.2.- Formación y resorción ósea.....	16
3.-ENFERMEDAD DE PAGET.....	18
3.1.- Definición.....	18
3.2.- Epidemiología.....	19
4.- ETIOLOGÌA DE LA ENFERMEDAD DE PAGET.....	20
4.1-Generalidades de los Paramixovirus.....	20
4.2.- Etiología viral.....	21
4.3.-Etiología genética.....	22
5.-PATOGENIA.....	26
5.1.-Manifestaciones clínicas.....	28
6.-DIAGNÒSTICO.....	30
6.1.- Diagnóstico diferencial.....	30
6.2.- Diagnóstico definitivo.....	31
6.3.- Historia clínica.....	31
6.4.- Criterios imagenològicos Rx.....	31
6.5.- Tomografía.....	32
6.6.- Gammagrafía.....	33

7.- CRITERIOS BIOQUÌMICOS.....	36
7.1.- Hidroxiprolina.....	36
7.2.- Telopèptidos N terminal de colàgeno tipo 1 (NTx).....	36
7.3.- Enlaces de colàgena: piridinolona y deoxipidinolina.....	36
7.4.- Fosfatasa alcalina òsea.....	37
7.5.- Osteocalcina.....	38
8.- TRATAMIENTO.....	39
8.1.- Indicaciones para el Tratamiento.....	39
8.2.- Bisfosfonatos.....	40
8.3.-Terapia analgèsica.....	41
8.4.-Calcitonina.....	42
8.5.-Cirugía.....	42
8.6.- Pronòstico.....	43
8.7.- Complicaciones.....	44
9.-MANIFESTACIONE BUCALES.....	46
9.1.-Manejo odontològico dentro del consultorio.....	48
9.2.- Correcciones Quirùrgicas.....	50
9.3.- Caso clìnico.....	51
10.- CONCLUSIONES.....	55
11.- REFERENCIAS BIBLIOGRÀFICAS.....	57

INTRODUCCIÓN.

Es casi imposible nombrar a un órgano como el más importante del cuerpo humano ya que todos estos poseen, características y funciones diferentes unas de otras, todos trabajan en conjunto para mantener la homeostasis del individuo durante las distintas etapas de la vida.

Los huesos en conjunto con los músculos constituyen el sistema de sostén fundamental del organismo para realizar la gran variedad de movimientos. Las alteraciones óseas dificultan la sobrevivencia del individuo en cualquier etapa de su vida.

La enfermedad de Paget es un trastorno óseo, que afecta principalmente a personas adultas alrededor de los 60 años de edad, enfermedad de progresión lenta que puede pasar desapercibida durante varios años. Afecta principalmente a personas caucásicas o europeas, es en estos lugares donde se presenta la mayor prevalencia en la población mundial.

Afortunadamente en México, el reporte de casos con esta enfermedad es muy baja se presentaron desde el año 1998 hasta el 2000, 23 casos con enfermedad de Paget.

Durante los últimos 30 años los estudios, han sugerido una potencial etiología viral para la causa de la enfermedad, así como la Genética, ha demostrado alteración en el cromosoma 5, estos sucesos predisponen a una persona a manifestar la enfermedad.

Esta tiene grandes repercusiones en la salud del individuo provoca dolor óseo, fracturas, hipercalcemia, aumento del riego sanguíneo entre muchas otras.

La enfermedad posee, distintas manifestaciones dependiendo en gran medida de los huesos afectados, el presente trabajo abordara las manifestaciones bucales relacionadas con esta enfermedad, para el conocimiento del cirujano dentista.

1.-ANTECEDENTES HISTÓRICOS.

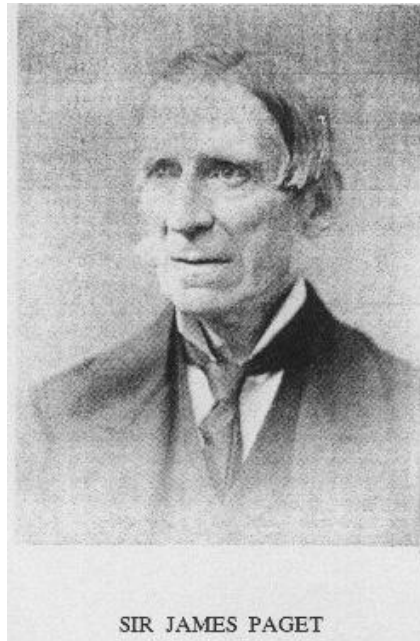


Fig.1.-Sir James Paget destacado cirujano británico graduado del Hospital de Santo Bartolomeo de Londres, donde permaneció el resto de su carrera. ⁵

La enfermedad de Paget, es una condición médica reconocida en el año 1877, descrita por primera vez por Sir James Paget.⁴

Presenta cinco pacientes con esta enfermedad ante la Sociedad Médico Quirúrgica de Londres, los cuales tenían seguimiento de varios años, Sir James Paget la denomina "osteítis deformante", considerándola entonces como una enfermedad inflamatoria y deformante del hueso.⁵

2.-GENERALIDADES DEL TEJIDO ÓSEO.

Los huesos y los dientes son los órganos más duros del cuerpo humano. El sistema esquelético está formado por 206 huesos de diferentes tamaños (huesos largos y cortos) e irregulares.³

El hueso es un tejido conectivo especializado cuya matriz extracelular se encuentra calcificada. Aunque el hueso es una de las sustancias más duras del cuerpo humano, es un tejido dinámico que es remodelado constantemente.

La dureza y solidez de los huesos se debe a que están constituidos por depósitos de compuestos inorgánicos, sobre todo sales de calcio, en una sustancia fundamental orgánica colágena.¹

Los huesos constituyen el sistema de sostén fundamentalmente del organismo, los huesos encierran diversas cavidades en las que se protegen distintos órganos por ejemplo, canal vertebral, donde se alberga la médula espinal, la caja torácica que resguarda el corazón y pulmones, la pelvis, marco protector de algunos de los órganos del abdomen y de los genitales internos.

Todos los desplazamientos y la gran variedad de movimientos que realiza el individuo para sustentarse, defenderse, y satisfacer las diversas necesidades de la vida, se lleva a cabo a través del sistema de palancas y soportes que ofrecen los huesos y los músculos.

Los huesos son órganos vivos que intervienen en funciones biológicas de suma importancia, entre las que destacan la hematopoyética y la de ser depósito de diversas sales indispensables para la existencia del ser humano.²

Los huesos están constituidos por diversas estructuras y células con características específicas.

Los dos tipos principales de hueso se denominan reticular y laminar:

Reticular: El hueso se caracteriza por fibras de colágeno desordenadas al azar y es mecánicamente más débil, este tipo de hueso se forma cuando los osteoblastos producen osteoide rápidamente, las fibras de colágeno se depositan de forma irregular.²

Laminar: Se caracteriza por fibras colágenas alineadas paralelas entre sí, formando láminas y es mecánicamente más fuerte. En una fractura primero se deposita hueso reticular, este es sustituido gradualmente por remodelación y es depositado hueso laminar más resistente.

La mayoría de los huesos presenta una arquitectura básica compuesta por:

Una zona externa cortical o compacta: formando un escudo rígido externo, resistente a la deformación y sometido normalmente a las fuerzas mecánicas.

Una zona interna trabecular o esponjosa zona: que proporciona resistencia al hueso, al formar un complejo sistema de contrafuertes internos. El patrón trabecular está organizado de modo que proporcione la máxima resistencia ante las cargas físicas a la que está sometida.²

Periostio.

El hueso está recubierto por su superficie externa (excepto en articulaciones sinoviales), por una túnica llamada periostio .Es una membrana fibrosa y resistente, irrigada por abundantes vasos sanguíneos que llevan nutrientes al hueso, tiene también algunos nervios y vasos linfáticos de pequeño calibre.⁸ Las células osteogénicas se les encuentra en las superficies no resortivas del hueso.¹

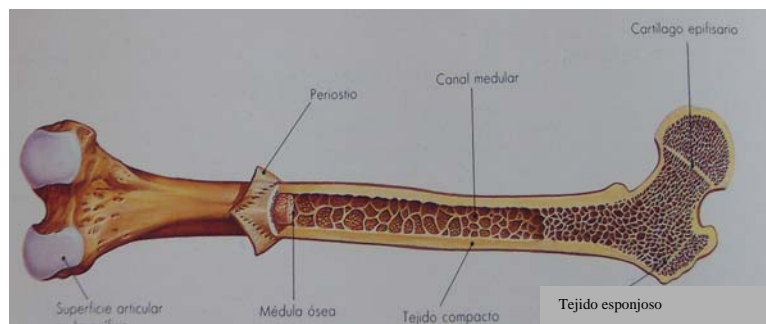


Figura.2 . Estructura general del hueso.³

Endostio.

El endostio es una capa de células osteogénicas de aspecto aplanado, las cavidades centrales de los huesos están revestidas por endostio, tejido conectivo delgado especializado, compuesto por una capa de células osteoprogenitoras y también por osteoblastos, auxilian al periostio en la regeneración de los huesos rotos.¹

Matriz ósea.

La matriz ósea tiene componentes orgánicos e inorgánicos.

Componentes inorgánicos.

Esta porción del hueso constituye cerca del 65% de su peso seco, compuesto principalmente por calcio y fósforo, junto con otros componentes como bicarbonato, citrato, magnesio, sodio y potasio.

El calcio y el fósforo, existen primordialmente en forma de cristales de hidroxiapatita, están distribuidos de manera ordenada a lo largo de fibras colágenas tipo 1, la superficie libre de los cristales está rodeada por sustancia básica amorfa, que es el fosfato de calcio. El hueso es una de las sustancias más duras y resistentes del cuerpo, esto se debe a la relación entre los cristales de hidroxiapatita y la colágena.¹

Componentes orgánicos.

El componente orgánico, constituye cerca del 35% del peso seco de los huesos, consiste en fibras que son casi exclusivamente de colágena tipo 1, constituye cerca de 90% del componente orgánico. Los osteoblastos sintetizan el componente orgánico de la matriz ósea (osteóide).

El osteóide formado por tejido tipo colagenoso de sostén, formado por colágena tipo 1 rodeado por un gel de glucosaminoglucanos, que contiene glucoproteínas específicas que fijan fuertemente el calcio, el depósito de sales minerales en el osteóide confiere al hueso su rigidez característica y su resistencia funcional.

El gel de sostén contiene proteínas específicas: osteocalcina, osteonectina, osteopontina, algunas fijan con avidéz calcio y otros iones minerales.²

Células óseas.

El hueso es mantenido por cuatro tipos principales de células:

a) Células osteoprogenitoras: están localizadas en la cubierta celular interna del periostio, revisten los conductos de Havers y se encuentran también en el endostio.

b) Osteoblastos: derivados de las células osteoprogenitoras, son los encargados de la síntesis de los componentes orgánicos de la matriz ósea, como colágena, proteoglicanos y glucoproteínas, los osteoblastos están localizados sobre la superficie del hueso, en una distribución de tipo laminar de células cuboidales o cilíndricas, los osteoblastos emiten pseudópodos que entran en contacto con otros osteoblastos vecinos y forman uniones comunicantes o de intersticio.

Los osteoblastos tienen receptores de la hormona paratiroidea sobre sus membranas celulares, cuando se fija esta hormona estimula a los osteoblastos para que secreten factor estimulante de los osteoclastos, que activa a estos últimos para que reabsorban hueso.

c) Osteocitos: son células óseas maduras, derivadas de los osteoblastos, que se encuentran albergadas en lagunas dentro de la matriz ósea calcificada, salen en todas direcciones de esta laguna a manera de rayos, son espacios estrechos en forma de túneles que se denominan canalículos o conductillos, y albergan las prolongaciones citoplasmáticas del osteoide, estas prolongaciones hacen contacto con otras similares de los osteocitos vecinos y forman uniones comunicantes o de intersticio, a través de las cuales pueden pasar entre las células, iones y moléculas .

Los canalículos contienen también nutrientes y metabolitos que nutren al hueso, los osteocitos parecen células inactivas, pero secretan las sustancias necesarias para la conservación del hueso.

d) osteoclasto: el precursor de éste se origina en la médula ósea, tienen receptores para su factor estimulante y para la calcitonina, estas células son las encargadas de reabsorber el hueso.¹

Los osteoclastos son grandes células multinucleadas, móviles que miden 150 um de diámetro y contienen hasta 50 núcleos .^{1,2,8,16}

2.1.- Fisiología del hueso.

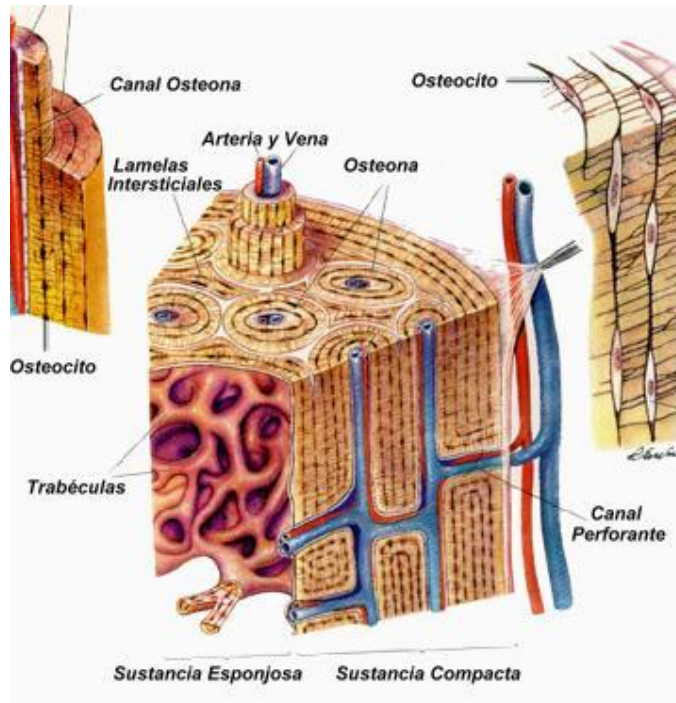
El hueso es una forma especial de tejido conjuntivo, el hueso participa en la homeostasis general del calcio y fosforo.⁹

La masa ósea total alcanza el máximo entre los 20 y 30 años.

Posteriormente se mantienen las mismas tasas de formación y reabsorción hasta los 40 y 50 años de edad, momento a partir del cual la reabsorción comienza a superar a la formación y la masa ósea total desciende lentamente el proceso de recambio óseo continuo en el adulto, conocido como remodelación, afecta al 10 % de la masa ósea total cada año.

El hueso trabecular se recambia mucho más rápido que el cortical.

En el hueso compacto, la proporción entre superficie y volumen es baja y las células óseas se encuentran en lagunas. Reciben nutrimentos mediante canalículos que se ramifican por todo el hueso compacto.



Fiura.3.- Fisiología ósea.³⁹

El hueso trabecular está constituido por espículas o placas con una proporción alta entre superficie y volumen encontrando muchas células asentadas sobre las superficies de las placas.

Los nutrimentos difunden el líquido extracelular, del hueso hacia las trabéculas, pero en el hueso compacto los nutrimentos llegan a través de los canales de Havers, que contienen vasos sanguíneos alrededor de cada canal, la colágena se dispone en capas concéntricas y forma cilindros llamados osteonas o sistemas de Havers.^{9,10}

2.2.-Formación y resorción óseas.

Existe un gran acoplamiento local entre la reabsorción y la formación ósea, las células encargadas de la formación del hueso son los osteoblastos, son capaces de depositar la colágena tipo 1 y formar hueso nuevo.

En condiciones de esfuerzo mecánico normal, los osteocitos producen osteoprotegerina, una molécula que inhibe la remodelación ósea al suprimir las células osteoclásticas, sin embargo cuando el hueso se debilita o fatiga, los osteocitos lo detectan y a continuación estimulan a los osteoblastos de revestimiento en reposo para que recluten y activen osteoclastos, mediante procesos de señalización parácrina.

Los osteoclastos son parte de la familia de los monocitos. Los linfocitos T y los osteoblastos, expresan una molécula llamada RANKL (ligando de RANK) en su superficie y cuando entran en contacto con los monocitos apropiados se unen con los receptores RANKL (RANK).

En las superficies de los monocitos, se secreta el factor estimulante de las colonias de monocitos (M-CSF) que se unen al receptor c-fms en los monocitos, la combinación convierte a los monocitos en osteoclastos.

Las células precursoras también secretan osteoprotegerina (OPG), que controla la conversión de los monocitos mediante la competencia con RANK por la unión de RANKL.

Los osteoclastos erosionan y absorben el hueso ya formado y se unen al hueso mediante integrinas, en una extensión de membrana llamada zona de sellado, esto crea un área aislada entre el hueso y una porción del osteoclasto, entonces las bombas de protones, que son ATP-etas dependientes del hidrógeno, se mueven de los endosomas a la membrana celular del área aislada y acidifican el área hasta un pH

aproximado de 4.0, este disuelve la hidroxiapatita y las proteasas ácidas secretadas por el osteoclasto degradando la colágena, hasta que se forma una depresión poco profunda en el hueso, luego los productos de la digestión se integran por endocitosis y se mueven a través del osteoclasto por transcitosis, con liberación hacia el líquido intersticial .^{9,10}

Los productos de la degradación de la colágena tienen estructuras de piridinolina.

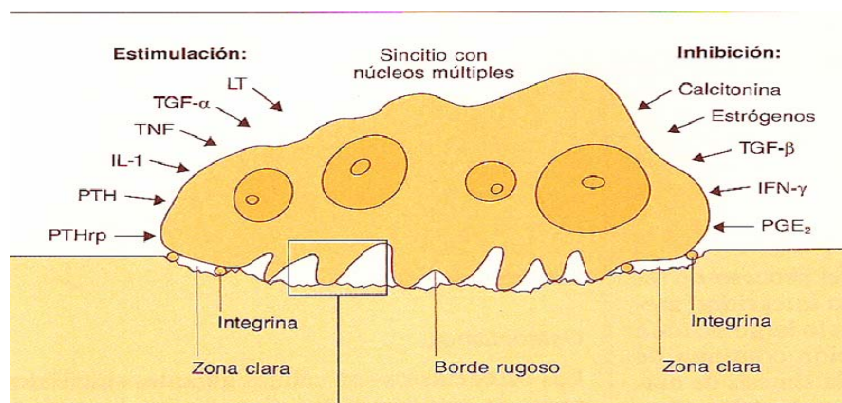


Figura . 4.- Osteoclasto y su función òsea.³⁹

La cavidad de reabsorción resultante, creada por el hueso debilitado se convierte después en una zona de actividad osteoblástica, que rellena la cavidad recién formada con nuevo hueso más resistente, por poblaciones de células denominadas unidades remodeladoras de hueso , este ciclo tarda cerca de 100 días.^{9,10}

3.-ENFERMEDAD DE PAGET.

3.1.-Definición.

Esta enfermedad esquelética se caracteriza por un aumento en el recambio óseo, causante de una arquitectura alterada, tanto en su componente trabecular como laminar, incrementándose la vascularidad y la configuración del tejido óseo.⁷

El hueso afectado aumenta de tamaño, se torna frágil, con tendencia a la deformidad y al desarrollo de fracturas patológicas.⁵

Las lesiones del hueso son caracterizadas por aumentos focales en la resorción osteoclástica del hueso, acompañada por una aumentada y desorganizada formación de hueso. Otra característica es la sustitución de la médula ósea normal por un tejido fibroso y vascular, la enfermedad se presenta de forma asimétrica de progreso lento, puede afectar varios huesos.¹³

Dentro de los focos pagéticos, los osteoclastos están aumentados de tamaño, en gran número y con múltiples núcleos. La resorción creciente por los osteoclastos grandes aumentan la actividad del osteoblasto, de tal forma que el hueso formado está desorganizado, propenso a la fractura.

Los huesos afectados en la Enfermedad de Paget son:

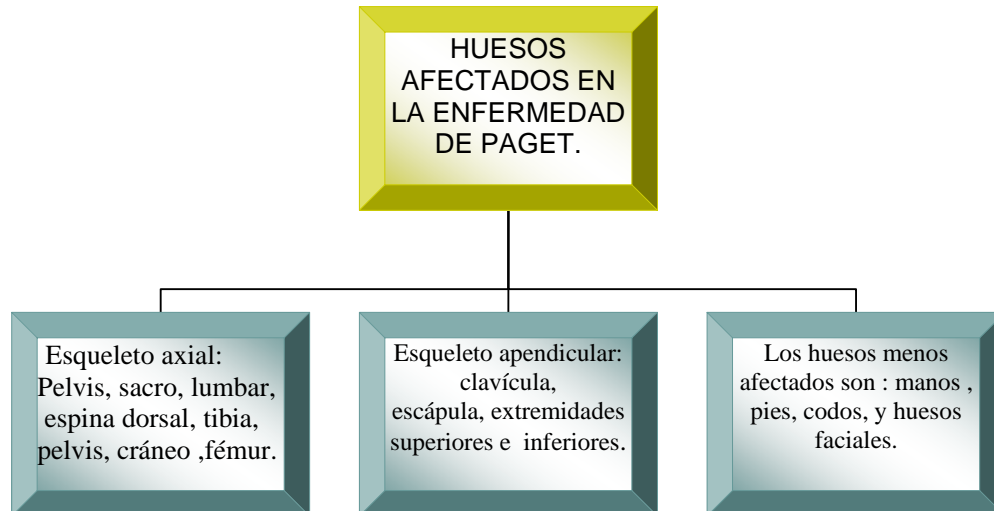


Figura6. Imagen creada por el autor.

La enfermedad puede ser:

- monostótica (afectando solamente a un solo hueso).
- poliostótica (afectado a dos o más huesos) está es la más frecuente.^{4,14,5,20}

3.2.-Epidemiología.

Afecta principalmente a personas adultas, puede comenzar desde los 40 años y pasar desapercibida durante varios años y ser diagnosticada después de los 60 años.

Es más frecuente en hombres (3:2) que en mujeres.

Enfermedad frecuente en Inglaterra, Estados Unidos, Australia y Europa Occidental, mientras que en la India, China y Escandinavia es extremadamente rara. En América Latina se presenta en Argentina, Chile, Colombia y Venezuela.^{5,6}

En México desde el año 1998 hasta el 2000 se presentaron 23 casos de la enfermedad de Paget.⁴

4.- ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE PAGET.

4.1. Generalidades de los Paramixovirus.

Los paramixovirus incluyen a los agentes más importantes de infecciones respiratorias en lactantes y niños pequeños (virus sincitial y parainfluenza), así como los agentes causantes de dos de las enfermedades contagiosas más comunes de la infancia (parotiditis y sarampión).¹⁷

La familia paramixovirus está compuesta por: Morbillivirus, Paramyxovirus y Pneumovirus.

Género	Patógeno humano
Morbillivirus	virus del sarampión
Paramyxovirus	virus paragripal 1 a 4 Virus de la parotiditis
Pneumovirus	virus respiratorio sincitial

Todos los miembros de la familia inician la infección a través del aparato respiratorio. Los patógenos respiratorios se limitan a reproducirse en el epitelio respiratorio, en tanto que los virus del sarampión y la parotiditis se diseminan por todo el cuerpo y producen la enfermedad generalizada.¹⁷

Sus viriones tienen morfologías y componentes proteicos similares, y comparten su capacidad para inducir una fusión intercelular.

El virión grande está constituido por el genoma de ARN en una nucleocápside helicoidal rodeada por una envoltura que contiene una proteína de unión vírica hemaglutinina – neuraminida y una glicoproteína de fusión.

El virus se multiplica en el citoplasma. Los viriones entran en la célula por fusión con ella y salen emergiendo a través de la membrana citoplásmica.

Los virus inducen una fusión entre células, generando células gigantes multinucleadas.

El virus del sarampión induce la formación de inclusiones intranucleares. Paramixoviridae se transmite por las gotas respiratorias, iniciando la infección en el tracto respiratorio. La inmunidad mediada por células es la responsable de la mayoría de los síntomas, pero es esencial para controlar la infección.^{17,14}

4.2.-Etiología viral.

Los estudios durante los últimos 30 años han sugerido una potencial etiología viral para la enfermedad de Paget :^{19,20}

Los estudios iniciales al usar técnicas de microscopía electrónica, demostraron inclusiones nucleares y citoplásmicas, adentro de osteoclastos de los pacientes con la enfermedad de Paget, que eran similares a los nucleocápsides paramyxovirales, éstas inclusiones nucleares reaccionaron con los anticuerpos que reconocieron el virus de sarampión (MV) o el virus sincitial respiratorio.

Estos osteoclastos infectados con estos virus, poseen mayor número de núcleos, hipersensibilidad a la vitamina D, aumentando su capacidad de reabsorción ósea.^{6,22}

Así como la presencia de antígenos de nucleocápsides del virus del milivoltio (enfermedad canina "moquillo"), en osteoclastos de pacientes con la enfermedad de Paget.^{19,20}

Se han identificado previamente, transcripciones de nucleocápsides del milivoltio en células de la médula ósea incluyendo, el más temprano precursor del osteoclasto (granulocito-macrófago), así como en osteoclastos maduros.^{13,20}

Los osteoclastos infectados por este virus, favorecen la diferenciación de osteoclastos y mejora su función de reabsorción. No se ha aislado ningún virus infeccioso de las células pagéticas.¹⁹

Las inclusiones virales no son exclusivas de la enfermedad de Paget, y se registraron en pacientes con Osteólisis Expansiva Familiar y rara vez osteopetrosis, picnodisostosis y otosclerosis.^{20,}

Son virus ARN y es más probable que parte del genoma viral, se integre en el genoma de la población afectada, si los paramixovirus tienen un papel etiológico en la enfermedad de Paget, estas infecciones virales deben persistir durante largos períodos de tiempo.^{19,14,36}

Por lo tanto, la infección inicial se produce en un pequeño número de células primitivas pluripotenciales. A pesar de varias líneas de apoyo de una etiología viral de la enfermedad de Paget, todavía no está claro como está relacionado con el inicio tardío y la naturaleza de la enfermedad.²⁰

4.3.-Etiología genética.

La existencia de un componente genético en la Enfermedad de Paget, es indudable tras la observación de la importancia de la agregación familiar con un patrón de herencia autosómica dominante. La mutación se registra en un familiar que precede a muchas generaciones por lo cual es difícil de detectar.²²

Los estudios en estas familias han identificado un número de lugares susceptibles a mutaciones, los cromosomas identificados del 1 al 7 y sus genes afectados son:^{6,14,15}

PBD	CROMOSOMA	GEN (afectado)
PDB1	6p16.3	NC
PDB2	18q21-22	THFRSF11A
PDB3	5q35	SQSTM1
PDB4	5q31	NC
PDB5	2q36	NC
PDB6	10p13	NC
PDB7	18q23	NC

Figua.7.-NC: no conocido, PDB : Paget's Bone Disease (mutaciones descritas en esta enfermedad).⁴⁰

Las mutaciones mejor conocidas son PDB2 y PDB3, la primera corresponde a mutaciones del gen TNFRSF11A que codifica la expresión del receptor activador del NF-kB y está localizado en el cromosoma 18q21-22, esta mutación se ha asociado a la osteólisis expansiva familiar, un trastorno óseo raro que comparte muchas de sus manifestaciones clínicas con la Enfermedad de Paget.

El gen candidato más estudiado para la enfermedad de Paget es el SQSTM1 (PDB3), se localiza en el cromosoma 5q35, el gen codifica la expresión de la proteína sequestosoma-1, conocida también como proteína p62.²⁵

La proteína p62 es multifuncional y ha sido implicada en diversos procesos celulares, incluida la que es probablemente más relevante en la enfermedad ósea de Paget, en la regulación de las vías NF-kB importante regulador de la osteoclastogénesis.^{14,15,22,23}

Los estudios en familias con enfermos de Paget, han identificado un número de lugares, susceptibles a mutación en el cromosoma 5q35. Las regiones identificadas son típicamente grandes y contienen muchos genes, cualquier gen podría ser candidato biológico susceptible a la mutación. Se han identificado mutaciones en el cromosoma 5q35, en el gen SQSTM-1 que codifica para la proteína Sequestosoma-1 (p62) reconociendo 15 diversas mutaciones, que se conocen hasta la fecha, en las cuales se encuentra alterada la ubiquitina asociada al dominio UBA.²⁴

La mutación consiste en la sustitución en la secuencia del péptido, la prolina ubicada en la posición 392, es sustituida por una leusina, este cambio de aminoácidos deteriora la capacidad de SQSTM-1 de atar la ubiquitina.

Este cambio de aminoácidos se localiza en la región del C-terminal de la proteína p62.^{13,14,25}

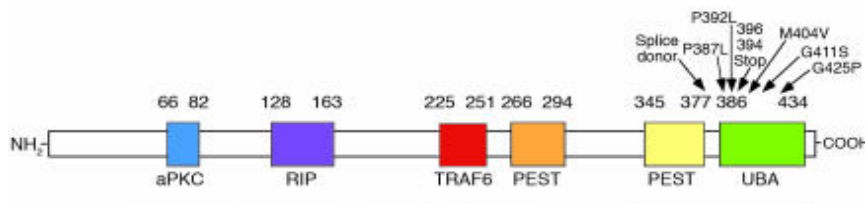


Figura.8. Estructura de la proteína p62.²⁵

Los bloques indican la asociación del dominio con otras proteínas. Las flechas sobre la proteína indican las mutaciones enfermedad-asociadas de Paget identificadas hasta la fecha. Las mutaciones dispersas de la parada del empalme dan lugar a una proteína truncada que carece del dominio de UBA.

La proteína p62 (SQSTM1) funciona como un andamio en una gama de caminos de la señalización asociados a la tensión, a la supervivencia, a la inflamación de la célula y controla también el reclutamiento transcripcivo, activación y reclutamiento de los endosomas.

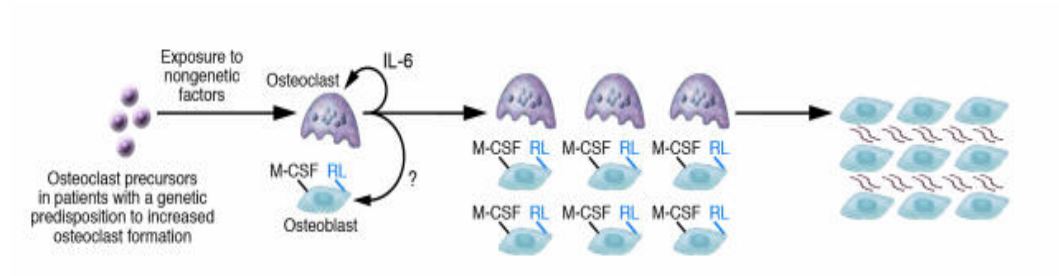


Figura.9.- Un modelo propuesto para la patogénesis de la enfermedad de Paget.²⁵

Las mutaciones que se producen durante la osteoclastogénesis predisponen a la persona a padecer la enfermedad de Paget.

5.- PATOGENIA.

Se distinguen tres fases de la enfermedad:

1) Fase osteolítica inicial.

Existe gran actividad osteoclástica y numerosas criptas de resorción.^{4,7,11}

Los osteoclastos son extremadamente grandes y tienen más de los 50 núcleos normales, a veces se encuentran hasta 100 núcleos.

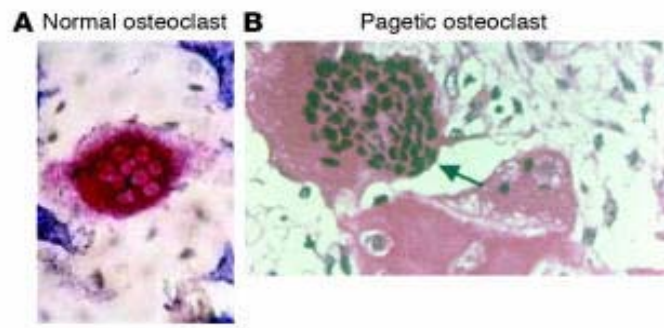


Figura.10.-Osteoclastos en hueso normal y en la enfermedad de Paget.²⁵

(a) Los osteoclastos normales son células grandes, multinucleadas que contienen entre 30 y 20 núcleos por la célula.

(b) Los osteoclastos pagéticos aumentan en número y tamaño, pueden contener hasta 100 núcleos (flecha).²⁵

2).-Fase mixta osteoclástica – osteoblástica:

Los osteoclastos persisten en esta fase, pero ahora muchas superficies óseas están revestidas por osteoblastos prominentes.

La médula adyacente a la superficie del hueso en formación, es sustituida por tejido conjuntivo laxo, que contiene células osteoprogenitoras y numerosos vasos sanguíneos, que transportan nutrientes y catabolitos de y hacia estos lugares metabólicamente activos.

El hueso recién formado puede ser reticular o laminar, pero terminará siendo laminar.

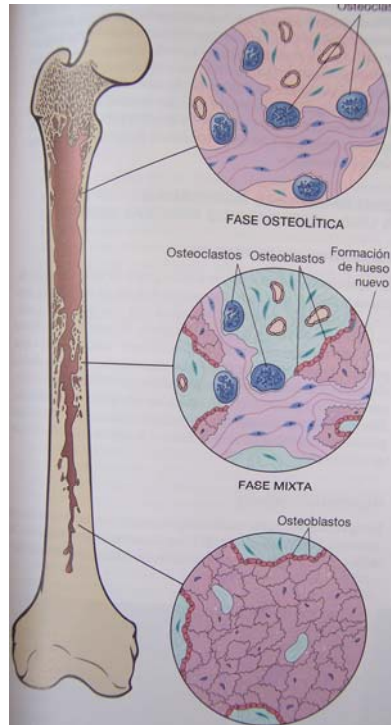


Figura 11. Las tres fases evolutivas de la enfermedad de Paget.¹¹

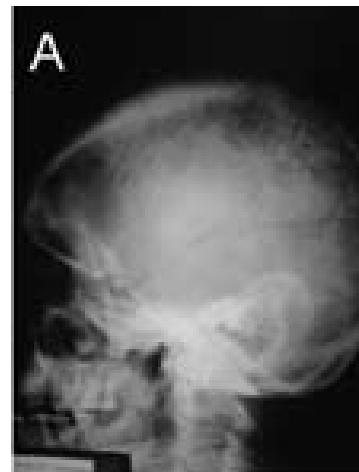


Figura.12. Cráneo con enfermedad de Paget.⁵

3).-Fase osteoesclerótica:

Se desarrolla el patrón en mosaico y disminuye la actividad celular, el tejido fibrovascular perióseo se pierde y es sustituido por médula normal.

Al final, el hueso es más grande de lo normal y formado por trabéculas toscamente engrosado y una cortical blanda y porosa, sin estabilidad estructural, este aspecto hace a los huesos vulnerables a la deformación por sobrecarga, por consiguiente, se fractura con facilidad.^{4,5,7,11,}

5.1 Manifestaciones clínicas.

La presentación clínica depende de la extensión de la enfermedad, más concretamente del hueso afectado.

Muchos pacientes se encuentran asintomáticos, pero el trastorno se reconoce por estudios radiológicos y exámenes de laboratorio realizados por otro motivo.

El aumento de tamaño del cráneo con la típica frente olímpica, no suele ser advertida por los pacientes o en todo caso se manifiesta por la necesidad de comprar un sombrero de un número mayor al habitual, en este caso el dolor de cabeza y cara son síntomas iniciales de algunos enfermos.

El crecimiento óseo excesivo del cráneo puede producir una leontiasis ósea, un cráneo tan pesado que el paciente tiene problemas para mantener la cabeza erguida.^{7,21,28,29}



Figura 13. Paciente con enfermedad de Paget.⁵

Se puede presentar tinnitus, progresando con la pérdida de la audición gradual, esto se debe a que la enfermedad se encuentra en el hueso temporal y comprime los huesecillos del oído interno o del hueso situado en la región coclear.^{26,27}

Debido al crecimiento gradual, en miembros inferiores existe una deformación y desigualdad en longitud, por lo cual se presenta dificultad para caminar.

La compresión nerviosa, es una manifestación que puede existir cuando la enfermedad se sitúa en la columna lumbar, el dolor de espalda es más frecuente en esta región y se irradia hacia las nalgas o los miembros inferiores, produciendo limitación funcional.

La hipervascularidad del hueso pagético, calienta la piel suprayacente por lo cual el paciente reporta calor en la zona afectada.^{7,21,29}

6.-DIAGNÓSTICO.

6.1.-Diagnóstico diferencial.

Osteoporosis.

Enfermedad en la cual existe una reducción de la masa ósea hasta un nivel por debajo de lo normal. Aunque existe una reducción de la masa ósea, la mineralización es normal.

El principal problema en esta enfermedad es que la reabsorción ósea excede a la formación de hueso. Los hallazgos radiológicos pueden mostrar fracturas por compresión y disminución del espesor óseo.

En general, después de los 40 a 50 años de edad, la masa esquelética comienza a declinar con mayor velocidad en mujeres que en hombres.¹¹



Figura.14 Radiografía de pelvis antero-posterior paciente con osteoporosis.⁴¹

6.2-Diagnóstico definitivo.

La detección temprana puede optimizar el tratamiento oportuno y por lo tanto prevenir posibles complicaciones.

La evaluación mínima de un paciente con la enfermedad de Paget debe incluir las radiografías de huesos afectados y por lo menos un parámetro de la actividad metabólica del hueso.²⁸

El diagnóstico de la enfermedad de Paget, se basa en los siguientes criterios:

6.3.-Historia clínica

Dolores óseos frecuentes en extremidades o columna, el paciente observa deformación del hueso afectado, no explicable por enfermedad de carácter congénito.

6.4.-Criterios imagenológicos Rx

Hallazgos característicos de la enfermedad según su descripción y fase:

1.-Fase osteolítica.

En cráneo se observa osteoporosis circunscrita y en huesos largos osteoporosis subcondral, con radiolusencia que avanza en forma de cuña.

2.-Fase mixta (osteolítica- osteoesclerótica).

En cráneo osteoporosis circunscrita, radiodensidades focales, huesos largos con radioluscencias diafisiarias, radiodensidades epifisiarias y metafisiarias.



Figura.15.Fases de la enfermedad de Paget.¹¹

3.-Fase osteoesclerótica .

En cráneo se observa apariencia en motas de algodón, engrosamiento de la bóveda craneana, en huesos largos hay predilección epifisiaria, engrosamiento trabecular, ensanchamiento y deformidad del hueso. ^{11,28,29}

6.5.- Tomografía

Es útil para determinar cuánto se ha extendido la enfermedad y el grado de actividad que existe.

Si una prueba de sangre o una tomografía de hueso indica la presencia de la enfermedad de Paget, debe hacerse una radiografía del hueso afectado para confirmar el diagnóstico.

Recibir un diagnóstico y tratamiento a tiempo es importante para minimizar las complicaciones.²⁹

6.6.-Gammagrafia

Gammagrafía con bisfosfonatos marcados con tecnecio-99m, sirve para comprobar la extensión de la enfermedad cuando se programa el tratamiento o para confirmar el diagnóstico, si los hallazgos radiológicos no son concluyentes.

La gammagrafia con galio-67, se ha utilizado también para definir la extensión de la afectación ósea.^{5,7,28}

La gammagrafía ósea es el procedimiento que se utiliza para obtener imágenes del sistema óseo, 2 horas después de la administración de un radiofármaco de fijación ósea.

La acumulación del radiotrazador en el sistema óseo, depende del flujo sanguíneo regional, la permeabilidad capilar, la relación ácido-base local, la presión intraósea de fluidos, la acción hormonal y vitamínica, la cantidad de hueso mineralizado y recambio metabólico óseo.

Indicaciones para la gammagrafia.

Las siguientes son las indicaciones más comunes:

- Detección y seguimiento de enfermedad metastásica ósea.
- Diagnóstico, seguimiento y localización de la extensión de tumores óseos.
- Diagnóstico diferencial de lesiones inflamatorias agudas o crónicas: Osteomielitis, artritis séptica vs. Celulitis.
- Determinación de viabilidad ósea: Infarto o necrosis avascular.
- Evaluación de fracturas.
- Evaluación de prótesis óseas: Infección vs. Aflojamiento.
- Determinación del sitio de toma de la biopsia.
- Evaluación del dolor óseo en personas con rayos X normales.
- Enfermedades óseas metabólicas.^{28,29}

Radiofármacos utilizados:

Los radiotrazadores utilizados para realizar las gammagrafías óseas, tienen afinidad por el calcio, los grupos hidroxilo o fosfatos. Los más utilizados hoy en día son los bisfosfonatos marcados con Tc^{99m} (Tecnecio-99m) y de los bisfosfonatos el que se usa con mayor frecuencia es el Metileno-bisfosfonato (MDP).

Estos agentes tienen excreción renal y se fijan en un 50-60% en el sistema óseo y lo hacen con mayor avidez por las zonas de actividad osteoblástica, no así en aquellas regiones con actividad osteolítica u osteoclástica.

Se inyecta por vía endovenosa el radiofármaco (20-30 mCi de Tc^{99m} -Difosfonato). En condiciones normales, se espera entre 2 a 3 horas a que éste se absorba en el sistema óseo y se adquieren imágenes de cuerpo entero en proyecciones anterior y posterior.^{28,29}

Enfermedad de Paget.

En este caso, se trata de una alteración local del metabolismo óseo, que se caracteriza por una metaplasia ósea con incremento, tanto de la reabsorción como de la regeneración del hueso, aunque con producción de un hueso estructuralmente anormal.

La imagen que produce en la gammagrafía se caracteriza por una hipercaptación intensa, que se extiende por lo general al hueso completo, engrosándolo y deformándolo.

Si no se afecta la totalidad del hueso, es más frecuente la alteración distal, predominantemente de los huesos largos. La enfermedad suele ser polioestótica, aunque alrededor del 15% al 20% de casos, presentan alteración de un solo hueso.

Es característica la afectación del esqueleto axial, fémur y mandíbula como localizaciones más frecuentes.

La gammagrafía ósea, es la técnica más sensible para el diagnóstico de esta enfermedad, así como la más fiable para la valoración de la respuesta al tratamiento.

Debemos considerar que la efectividad de la terapéutica, produce la aparición de irregularidades y focalidades en la imagen, que no deben ser confundidos con otros procesos.^{28,13}

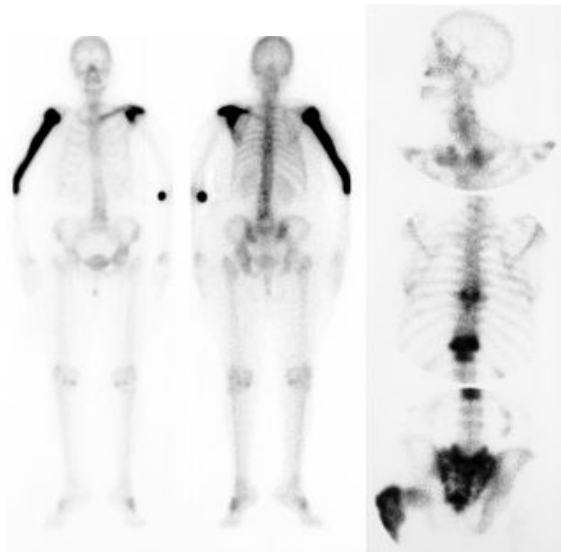


Figura 16.- Enfermedad de Paget en húmero derecho y en escápula izquierda.³⁹

Figura 17.- Enfermedad de Paget en vértebra, sacro y fémur.³⁹

En ocasiones puede producirse la degeneración sarcomatosa de una lesión de enfermedad de Paget, que en la gammagrafía ósea puede detectarse como un incremento focal de la captación de una zona hipocaptante a consecuencia de los cambios necróticos.^{28,29}

7.-CRITERIOS BIOQUÍMICOS.

Marcadores de resorción ósea.

La mayoría de los marcadores bioquímicos de resorción ósea, pueden ser medidos en la orina, aunque algunos de ellos pueden medirse en sangre. La mayoría de los marcadores son resultado de la destrucción de la colágena tipo-I, que es uno de los componentes principales de la matriz y que alcanza cerca de 90% del contenido orgánico del hueso.

7.1.-Hidroxiprolina

La mayoría de la hidroxiprolina se produce durante la degradación del colágeno, aunque está no es la única fuente. La excreción de hidroxiprolina en orina, también se ve influenciada por alteraciones en la función hepática, la función renal y por la dieta. Es un marcador que carece de sensibilidad y especificidad para evaluar los cambios sutiles en la resorción ósea.

Sin embargo se utiliza, como marcador de resorción en el hipertiroidismo e hipoparatiroidismo y en el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget.⁴¹

7.2.-Telopéptidos N terminal de colágeno tipo I (NTx)

Son péptidos excretados en orina, como resultado de la destrucción del colágeno I por los osteoclastos. Es el marcador de resorción ósea más específico.

7.3.-Enlaces (Crosslinks) de colágeno: piridinolona y deoxipiridinolona.

Son aminoácidos que forman puentes de entrecruzamiento, estabilizan cadenas colágenas dentro de la matriz extracelular. Ambas se liberan del

hueso debido a la degradación de los osteoclastos. Se excretan por la orina en forma libre (40%) y ligada a péptidos (60%).

La excreción es más alta por la noche que por la mañana.

Piridinolina

Está presente en hueso, cartílago y en mínimas cantidades en otros tejidos conectivos.⁴¹

Deoxipiridinolina

Es más específica que la piridinolina. Se encuentra casi exclusivamente en el hueso y en la dentina (se ha encontrado en pequeñas cantidades, menores que la piridinolina, en tejidos blandos como ligamentos y aorta), no está presente en el colágeno de la piel.

No se metaboliza en el hígado, no se absorbe en el intestino ni se ve influenciada por la dieta.

La elevación de estos péptidos en la orina se encuentran elevados en: enfermedad de Paget, el hiperparatiroidismo y en la hipercalcemia maligna.⁴¹

Marcadores de formación ósea:

Son proteínas sintetizadas por los osteoblastos, fosfatasa alcalina ósea y osteocalcina.

7.4.-Fosfatasa alcalina ósea.

Los osteoblastos son ricos en fosfatasa alcalina ósea.

Los niveles de actividad de fosfatasa alcalina en pacientes con osteoporosis, generalmente alcanza 2 veces el límite superior normal del rango de referencia.

Elevaciones mayores a estos niveles, sugieren que puede tratarse de una enfermedad ósea diferente a la osteoporosis. Algunas patologías que pueden producir niveles muy elevados de actividad de fosfatasa alcalina, son la enfermedad de Paget y la osteomalacia, el hiperparatiroidismo primario y secundario.⁴¹

7.5.-Osteocalcina

La osteocalcina es una proteína característica del hueso y la dentina. Es la proteína no-colágena más abundante en la masa ósea. La osteocalcina regula la homeostasis del calcio, inhibiendo la precipitación de fosfato y calcio, evitando la excesiva mineralización de la matriz ósea.

La osteocalcina es producida por el osteoblasto, posterior a su síntesis, la mayor parte se incorpora a la matriz extracelular del hueso, sin embargo, una fracción es liberada a la circulación donde puede ser medida.

La osteocalcina sérica, se incrementa en condiciones asociadas con aumento del remodelado óseo, como en el hiperparatiroidismo primario y secundario y en la enfermedad de Paget.

Los niveles séricos de osteocalcina, generalmente son un buen indicador del ritmo de remodelado óseo, cuando la resorción y la formación se encuentran acopladas. La osteocalcina sólo sirve como un marcador de formación ósea.⁴¹

8.-TRATAMIENTO.

8.1.-Indicaciones para el tratamiento

El tratamiento se basa en terapia para controlar el dolor, terapia antirresortiva, hay cuatro indicaciones generales para el tratamiento:

(1) Síntomas causados por la enfermedad de Paget, tal como dolor óseo referido a una fractura pagética o de cansancio. Dolor en las siguientes zonas: de cabeza cuando el cráneo está implicado, de espalda en el ajuste de vértebras pagéticas, y otros malestares neurológicos asociados a los cambios óseos pagéticos.

(2) En pacientes en los que se planea realizar cirugía selectiva, de un sitio pagético. Mediante la cirugía se intenta reducir al mínimo el flujo de sangre creciente en hueso pagético, y reducir pérdida de sangre durante la cirugía.

(3) El tratamiento está indicado en pacientes con hipercalcemia, que ocurre durante la inmovilización prolongada por fracturas, en un paciente con enfermedad de Paget polioestática y un nivel muy elevado de la fosfatasa alcalina del suero.

(4) El tratamiento está indicado, en pacientes asintomáticos en un intento por disminuir la progresión de la enfermedad y reducir el riesgo de complicaciones futuras.^{28,15}

8.2.-Bisfosfonatos.

Son compuestos químicos análogos al pirofosfato inorgánico. El pirofosfato inorgánico está constituido por un átomo de oxígeno unido a dos átomos de fósforo (P-O-P), está presente en el plasma y en el líquido extracelular, y su función es inhibir la deposición de minerales en la matriz orgánica de los tejidos.

En el hueso el osteoblasto produce la fosfatasa alcalina enzima que pertenece a la familia de las pirofosfatasas y cuya función es degradar el pirofosfato inorgánico permitiendo de esta manera la deposición de minerales en la matriz colágena del hueso.

Los bisfosfonatos poseen, un átomo de carbono en lugar del átomo de oxígeno (P-C-P), lo que les confiere por un lado resistencia a la degradación por parte de la fosfatasa alcalina y por otro, dos enlaces libres que le otorgan al bisfosfonato su afinidad por los cristales de hidroxiapatita del hueso.³⁷

Los bisfosfonatos se depositan en los sitios de mayor metabolismo óseo, y es allí en donde cumplen su principal función terapéutica.

Una vez suministrado el bisfosfonato, éste se distribuye por el organismo depositándose en el hueso, con predilección por los sitios de mayor metabolismo o recambio, allí en donde el osteoclasto activo, se encuentra degradando los componentes minerales y orgánicos del mismo.

Actualmente, hay cinco agentes bisfosfonatos, aprobados por la Agencia de Medicamentos y Alimentos de los E.E.U.U, para el tratamiento de la enfermedad de Paget.³⁷

En orden de la potencia es ascendente éstos incluyen: el etidronato, tiludronato, pamidronato, alendronato, y el risedronato.

DOSIS:

- Etidronato. Tableta 200 a 400 mg. una vez al día durante 6 meses. Debe tomarse con un vaso de agua y no consumir alimentos. El tratamiento con etidronato no debería superar los 6 meses. Se puede repetir el tratamiento con períodos de descanso de 3 a 6 meses de duración.
- Pamidronato .El régimen terapéutico utilizado con más frecuencia es una dosis de 60 /90 mg. endovenosa, en infusión durante 2 a 4 horas, repetida según indicación clínica.
- Alendronato . Tabletas de 40 mg. una vez al día durante 6 meses. La toma es un vaso de agua y sin alimentos previos.
- Tiludronato .Tabletas de 400 mg. (dos tabletas de 200 mg.) una vez al día durante 3 meses.
- Risedronato. Tableta 30 mg. una vez por día durante 2 meses. ^{7,28,29,37}

8.3.-Terapia analgésica.

DOLOR.

En el tratamiento del dolor, se utilizan medicamentos tales como el acetaminofén (paracetamol), drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINES), los nuevos inhibidores cox-2. El dolor atribuido a la enfermedad de Paget, es disminuido por el tratamiento adecuado.

Sin embargo, algo del dolor puede ser el resultado de los aspectos mecánicos, relacionados con la deformidad del hueso, debido a las complicaciones artríticas o neurológicas. El uso de agentes narcóticos debe ser evitado ya que la enfermedad es crónica. ^{7,4,21}

8.4.-Calcitoninas

La calcitonina de color salmón administrada por inyecciones subcutáneas, era la primera terapia ampliamente utilizada para la enfermedad de Paget. Reduce índices elevados del recambio del hueso en 50%, disminuye los síntomas del dolor óseo, reduce el calor sobre los huesos afectados, mejora algunas complicaciones neurológicas, y promueve la cura de lesiones líticas.

Su uso se limita hoy, a pacientes que no toleran bisfosfonatos. Puede ser iniciado en una dosificación de 100 U/al día por varios meses, a menudo con una reducción subsecuente de la dosis de 50 a 100 U como dosis de mantenimiento.

Los principales efectos secundarios en una minoría de pacientes son náuseas, que puede ser molestos, la droga se puede suministrar a veces en una dosis de 25 U, con un aumento gradual.

La resistencia secundaria a la calcitonina de color salmón, puede ocurrir haciendo necesario un cambio a la terapia con bisfosfonatos.^{28,29,38}

8.5.- Cirugía

Los pacientes pagéticos pueden necesitar diferentes intervenciones ortopédicas:

- Fijar una fractura completa, en un hueso pagético.
- Realignar la rodilla con una osteotomía tibial, para disminuir el dolor mecánico, sobre todo si la terapia médica no logra aliviar el dolor severo.
- Reemplazo de cadera o rodilla mediante artroplastía total de la articulación, para pacientes que no responden al tratamiento para la osteoartritis y terapia de antirresortivos.

Al reparar una fractura pagética, dentro de lo posible, debe evitarse la inmovilización total del sitio, ya que podría el paciente presentar hipercalcemia.

Siempre que se prevea una intervención quirúrgica, es muy importante el tratamiento previo con un bisfosfonato potente. Teniendo en cuenta que la hipervascularización es un síntoma de enfermedad de Paget activa, durante la operación puede haber sangrado abundante.

Un tratamiento previo con un bisfosfonato reduciría la hipervascularización y también el riesgo de pérdida de sangre superior a la normal durante la cirugía ortopédica.^{29,38}

8.6.- Pronóstico

El pronóstico para las personas diagnosticadas con la enfermedad de Paget es generalmente bueno. Esto será así, en especial si el tratamiento se administra antes de que ocurran cambios graves en los huesos afectados.

El tratamiento puede disminuir los síntomas pero no es una cura para la enfermedad.

Al llegar cerca de los 40 años, los hermanos e hijos de personas con la enfermedad de Paget deberán hacerse un análisis de fosfatasa alcalina en la sangre cada dos o tres años.

Si los niveles de fosfatasa alcalina están más altos de lo normal, debe hacerse una tomografía de los huesos para identificar el hueso o los huesos afectados, y luego hacerse una radiografía de estos para verificar el diagnóstico de la enfermedad de Paget.³⁴

8.7.-Complicaciones

El flujo sanguíneo aumenta considerablemente en las extremidades con enfermedad de Paget, si la enfermedad es generalizada y afecta a una tercera parte o más del esqueleto, el aumento del flujo sanguíneo se asocia con una elevación del gasto cardíaco.

El corazón se esfuerza más para hacer llegar la sangre hasta los huesos afectados.

Las fracturas patológicas se producen en la fase destructiva de la enfermedad, estas fracturas pueden ser incompletas, múltiples y localizadas en el lado convexo de los huesos largos, estas aparecen de forma espontánea o después de microtraumatismos, las fracturas son dolorosas, pero curan espontáneamente sin producir incapacidad.

En estos casos las fracturas comprometen el delicado equilibrio entre la formación y resorción de hueso, a favor de este último proceso, en esta etapa el desequilibrio se manifiesta por un aumento de la eliminación urinaria de calcio, este factor contribuye a la formación de cálculos urinarios.

La complicación más grave de la enfermedad es la degeneración sarcomatosa, apareciendo en menos del 2% de los pacientes con enfermedad de Paget.^{4,5,7,12,21,26}

La degeneración sarcomatosa se produce habitualmente en forma de *osteosarcoma*, y debe sospecharse ante la aparición de dolor muy intenso, de carácter inflamatorio, en un hueso afectado con esta enfermedad, todo esto, junto a un incremento acelerado de los parámetros de la actividad de la enfermedad, sobre todo de fosfatasa alcalina.

Las complicaciones neurológicas más graves, se producen por el crecimiento excesivo de huesos de la base del cráneo (platibasia), con la compresión del tronco encefálico, la hidrocefalia también es común en esta enfermedad.

Se ha descrito compresión de la médula espinal con paraplejía, especialmente cuando se afecta la columna vertebral. Las fracturas vertebrales patológicas también producen lesiones en la médula espinal.

Perdida total o parcial de la audición y visión, por compresión de los nervios craneales.^{11,21,7}

9.-MANIFESTACIONES BUCALES.

La afectación en los huesos de cara es poco frecuente, cuando ésta se presenta en mandíbula y maxilar se pueden distinguir las siguientes afectaciones:

- Alteración del aspecto físico.
- Es frecuente la afección maxilar simétrica en la enfermedad de Paget, aunque se ha informado de lesiones unilaterales.
- El maxilar esta afectado más frecuentemente que la mandíbula. Cuando alguna de estas dos estructuras están alteradas, asumen un aspecto de aumento de tamaño difuso o tumoral, esto lleva a la aparición gradual de espacios regionales o generalizados entre los dientes.
- El hueso afectado es propenso a la fractura.
- En el paciente edéntulo una prótesis dentaria puede volverse apretada o incómoda.
- Temperatura superficial incrementada del hueso afectado, por aumento de la vascularización ósea.^{30,31.}



Figura.18. Aumento de tamaño del Maxilar.¹²



Figura.19. Paciente con enfermedad de Paget en maxilar.³⁵

En pacientes con dientes, la expansión del hueso afectado trae como resultado separación, movilidad dentaria y producción de un patrón oclusal anormal.

Dificultad para masticar, debida al aumento de peso y tamaño del hueso afectado, por lo cual se compromete el estado nutricional del paciente.



Figura.20. Lesión ocasionada por contacto inadecuado de premolares en zona edéntula.³⁵

En ocasiones hay invasión gradual de hueso de Paget en los dientes, los cambios radiográficos incluyen pérdida gradual de lámina dura, hiper cementosis y en ocasiones calcificación de cámaras pulpares.^{35,34,33,32}



Figura.21. Radiografía periapical de los dientes que presentan hiper cementosis.¹²



Figura.22. Enfermedad de Paget en la mandíbula.

9.1.-Manejo odontológico dentro del consultorio

Es común la asistencia al consultorio dental por personas de la tercera edad, su organismo atraviesa por una serie de cambios funcionales degenerativos "normales" de acuerdo a su edad, la mayoría de ellos padece alguna enfermedad sistémica que puede estar o no controlada.

Asisten al consultorio dental para ser rehabilitados, por medio de la elaboración de protodoncias o prótesis dentales removibles en muchos pacientes es necesario realizar tratamientos previos a la elaboración de las prótesis como: extracciones, eliminación de caries en dientes que se pretenden conservar, regularización de proceso, por mencionar algunos. La elaboración de la historia clínica es esencial para iniciar un tratamiento dental, por medio de los datos recaudados podemos conocer el padecimiento actual y sospechar de alguna alteración ignorada por el paciente.

En el caso de la enfermedad de Paget, si el paciente nos refiere durante la elaboración de la historia clínica, dolores articulares, de cabeza, y en la zona facial, además sensación de calor en cualquiera de estas zonas, podemos sospechar de la enfermedad.

Es de suma importancia nos explique porque desea se le elabore una prótesis nueva, si es que ya cuenta con una, el paciente nos comentará que la prótesis se ha vuelto incomoda, ya no puede comer con ella e incluso que de alguna forma encogió pues no le queda y tiene poco tiempo utilizándola.^{32,33,30,31}

Con los datos proporcionados por el paciente, podemos sospechar que el paciente presenta esta enfermedad, debemos remitirlo con el médico para que él proporcione el diagnóstico definitivo y un tratamiento para su padecimiento.

El odontólogo puede tratar a estos pacientes solo si, realiza tratamientos como, eliminación de sarro y caries, además de la técnica de cepillado.

Si se necesita realizar al paciente algún tratamiento quirúrgico, es indispensable que esté bajo tratamiento médico con bisfosfonatos, para reducir los riesgos de hemorragia ya que el hueso pagético está altamente vascularizado.

Contamos con diversas alternativas para reducir el riesgo de hemorragia, durante el operatorio como lo son:

- Utilizar anestésico con vasoconstrictor.
- Suturar con sutura reabsorbibles.
- Colocar hemostáticos a base de grenetina en la herida.
- Malla de celulosa oxidada.
- Administración de vitamina K previa a la cirugía.

Administración de antibióticos de manera profiláctica para evitar riesgos de complicaciones pos-operatorias (Ampicilina 2 gramos). Si el odontólogo considera necesario el antibiótico seguirá administrándose.^{32,33}

Los pacientes desdentados deben ser reexaminados periódicamente, para observar su estado de salud bucal, así como para monitorear su enfermedad y percatarse de algún cambio.

En estos pacientes es importante realizar tratamiento dental preventivo para minimizar la necesidad de intervenciones quirúrgicas.



Figura.23.- Infección en paciente con Paget después de realizada una extracción dental.³⁵

9.2.-Correcciones quirúrgicas

La cirugía máxilofacial ha experimentado en las últimas décadas una expansión tal, desde el punto de vista científico como en lo relativo a sus aplicaciones prácticas, hoy en día se otorgan más opciones de tratamiento, con un mejor pronóstico, todo esto enfocado a brindar una mejor calidad de vida.

En la enfermedad de Paget se pueden realizar distintas cirugías máxilofaciales, dependiendo de la localización, magnitud de la enfermedad y del estado de salud general del paciente.³¹

9.3.-Caso Clínico.

Retiro en monoblock del hueso maxilar y malar.

Reporte del caso clínico, Hospital Ramón y Cajal, Madrid España.

Paciente femenina de 62 años admitida en el hospital debido a alteraciones faciales y problemas auditivos.

Se diagnostica enfermedad de Paget en base en resultados de la observación clínica, hallazgos en exámenes radiográficos y pruebas de laboratorio hidroxiprolina de 139 mg.

Como terapéutica a seguir es el tratamiento con bisfosfonatos. Se otorgan citas de mantenimiento para la paciente, la cual no acude a sus citas programadas.

Regresa 3 años después, presentando severa deformidad facial y total incapacidad para masticar, ella refiere no haber seguido las indicaciones del tratamiento.³¹



Figura.24.



Figura. 25.

Figura 24,25 .- Paciente con enfermedad de Paget en maxila, nótese el aumento de tamaño de esta.³¹

El examen físico revela gran incremento de tamaño en el lado derecha del hueso maxilar y ambos huesos malares presentando aumentados de tamaño, proceso alveolar presenta los dientes, 17,18 y 24. Presenta una marcada asimetría facial.No existe dolor en la zona afectada y presenta parestesia en ambos nervios infraorbitarios.



Figura.26.Radiografía lateral de cráneo, con agrandamiento maxilar.³¹



Figura.27. Ortopantomografía .³¹

Para corregir el maxilar deforme, la técnica quirúrgica a seguir fue retiro en monoblock del hueso maxilar y malar.

Se realizó una cuidadosa disección subperiostica en zona vestibular y zona palatina del hueso maxilar, así como de mucosa nasal, para realizar la eliminación del hueso maxilar y parte delantera del hueso malar.

La osteotomía se realizó en ambos huesos malares, partiendo de la porción medial del hueso, a la inserción del músculo mesétero el hueso restante del malar fue remodelado y reducido de tamaño, se suturo para dar por concluida la cirugía.³¹

La osteotomía se realizó con pieza de baja.

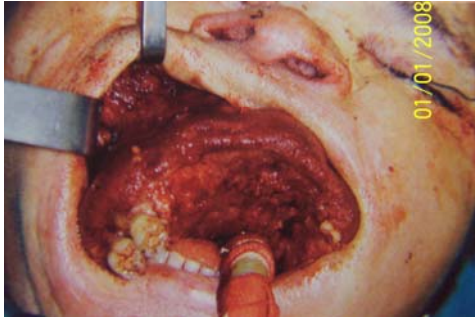


Figura28. Remoción intraoral de hueso maxilar y malar.³¹



Figura.29. Hueso removido.³¹

Posoperatorio se administro antibiótico, como media profiláctica para evitar complicaciones.

Después de 6 semanas de recuperación, la paciente presenta gran mejoría en su aspecto facial, es remitida con el cirujano dentista para su rehabilitación protésica.³¹



Figura.30.- Radiografía panorámica después de la cirugía.³¹



Figura.31.- Radiografía Lateral.³¹

Paciente bajo tratamiento medico con bisfosfonatos y calcitonina, obteniendo buenos resultados.³¹



32.- 6 meses después de la cirugía.³¹



33.- Cambios notables en el maxilar.³¹

10.-CONCLUSIONES.

Han transcurrido un poco más de cien años, desde que James Paget describe por primera vez las alteraciones provocadas por esta enfermedad.

El la llamo osteítis deformante, atribuyendo la causa a una infección viral que afectaba a las células óseas.

La enfermedad provoca aumento en el recambio óseo, el hueso afectado aumenta de tamaño, se torna frágil con tendencia a la deformidad y al desarrollo de fracturas.

En la actualidad existen gran acumulo de conocimientos, en las diferentes ciencias, por medio de esto se ha logrado comprender mejor a las enfermedades.

Las observaciones realizadas durante los últimos 30 años, con microscopía electrónica han demostrado inclusiones nucleares y citoplasmáticas dentro de osteoclastos de los pacientes con la enfermedad de Paget, que eran similares a nucleocápsides paramyxovirales.

Los estudios realizados por la ciencia de la Genética, ha localizado mutaciones en el cromosoma 5q35, en su gen SQTSM-1 este codifica para la proteína p62.

Esta mutación fue descubierta en familias en los cuales, existe un familiar con enfermedad de Paget, esta se transmite como un patrón de herencia autósomica dominante.

La proteína p62, es multifuncional ha sido implicada en diversos procesos celulares, donde destaca su papel como proteína reguladora de la osteoclastogénesis, esta mutación durante este proceso predispone a la persona a padecer la enfermedad.

Aunque se cuenta con un tratamiento eficaz a base de bisfosfonatos, la etiología todavía no está muy clara, no se conocen medidas preventivas para evitar, desarrollar esta enfermedad ya que no se conoce porque es provocada la mutación en el cromosoma 5q35.

La enfermedad provoca grandes problemas de salud en personas que la padecen, afectando a mayores de 60 años por lo cual hace aún más difícil el proceso de envejecimiento. Entre sus síntomas iniciales los más destacados son, dolor y aumento de tamaño de los huesos afectados, el paciente minimiza estas alteraciones atribuyéndolas a la vejez.

Las complicaciones son numerosas dependiendo del hueso que se encuentre afectado, la enfermedad puede provocar, sordera, ceguera, problemas cardiacos y fracturas patológicas.

Es importante que el odontólogo, conozca de la existencia de la enfermedad ya que durante la práctica profesional acuden a consulta personas mayores, que podrían padecer la enfermedad.

Cuando la enfermedad afecta a huesos como la maxila y mandíbula, las alteraciones son notables, el odontólogo debe poseer la capacidad para sospechar de esta enfermedad y distinguir un proceso patológico de los cambios del proceso de envejecimiento.

Se debe sospechar de la enfermedad pues es importante para poder remitir al paciente con su médico para su diagnóstico y tratamiento.

México es un país que dentro de algunos años la mayoría de la población será de adultos mayores, con esto se verá incrementada de incidencia de las enfermedades que aquejan a esta población en nuestro país.

El odontólogo debe conocer y tomar las medidas pertinentes para la atención de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.-Garther, Leslie P,James L. Hiatt. *Histología Texto y Atlas*. 2a edición, año 1997. c.d. México: Editorial MC Graw-Hill. Interamericana, pp119-125.
- 2.- Alan Stevens, James S. Lowe. *Human Histology*. 2ª edición, año 1998.cd. Madrid España. Editorial. HARCOURTBACE. Pp. 234-242.
- 3.- Rogelio Fuentes Santoyo, Salvador de Lara Galind. *CORPUS*. Anatomía Humana general. Vol.I. 1ª edición. Año 1997. cd, México, Editorial Trillas. Pp119-125.
- 4.- Everaldo Álvarez Hernández, Claudia Berenice Hernández Cuevas. *Osteosarcoma osteoblástico en un paciente con enfermedad de Paget del hueso. Comunicación de un caso y revisión bibliográfica*. Med. Int. Mex:2006;22:559-64.
- 5.- Carlos Alberto Cañas, Luis Guillermo Arango. *Enfermedad de Pagét ósea en Colombia*. Rev. Mexicana.Reumatología. 2001; 16 (4): 257-263.
- 6.-Javier del Pino Montes. *La enfermedad de Paget: la historia interminable*. Reumatol. Clin. 2007; Supl. 1:13-7.pp. 13-17.
- 7.- Harrison. *Principios de Medicina Interna vol.II*. 13ª edición. Editorial. Interamericana. Mc graw-Hill. Pp 2521-2524.
- 8.-David H. Cormack. *Fundamentos de histología*. Edi.5. Editorial Harla de México.

- 9.- William. F Ganong. *Fisiología Médica*. 20a edición . cd. México: Editorial Manual moderno.
- 10.- Berne y Levy. Fisiología. 4ª edición. Cd. España. Edit.Elsevier.
- 11.- Robbins y Cotran. *Patología estructural y funcional*.
7ª edición. Editorial Elsevier.
- 12.- J. Philis Sapp, Lewis R. Eversole. *Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea* .pp 98-101
- 13.- Stuart H. Ralston. *Pathogenesis of Paget´s disease of bone*. BON-08 168. pp.7;4c (pub med)
- 14.- Miep H. Helfrich, Lynne J. Hocking. *Genetics and etiology of Pagetic disorders of bone*. Archives of Biochemistry and Biophysics.473 (2008), pp.172-182.(pud med)
- 15.- Matteo Colia, Renato La Corte, Francesco Trotta. *Paget´s disease of bone: a review* .Rheumatol. Int (2008) 28 : 1069-1075.(pud med)
- 16.- Patricia M. Mandalunis. *Remodelación ósea*. Actualiz. Osteología.2 (1):16-18, 2006.
- 17.- Jawetz, Melnick, Adelberg. *Medical microbiology*. 23ª edición, año 2004, editorial. Mc Graw-Hill Companies. Pp.545-550.
- 18.- microbiología

- 19.- Sakamuri V. Reddy, Noriyoshi Kurihara,G. David Roodman. *Osteoclasts Formed by Measles Virus-Infected Osteoclast Precursors from hCD46 Transgenic Mice Express Characteristics of Pagetic Osteoclasts*.Endocrinology. Vol.142.n.7.2008.(pud med).
- 20.- S.V. Reddy. *Etiologic factors in Paget ´s disease of bone*. Cellular and Molecular. Life Sciences.63(2006) 391-398.
- 21.- Diego Passarella. *Enfermedad de Paget*. .Revista Científica. Vol12. N.1, año 2006, pp.62-67.
- 22.- Emily C, Rnodes, Teresa L, Johson Pais, Frederick R, donna P. *Sequestosome 1 (SQSTM-1) Mutations in Paget ´s Disease of bone from the United states*. Calci Tissue Int.(2008) 82: 271-277.
- 23.-R. Layfield, J.R.Cavey, D. Najat, J.Longt, P.W.Sheppard. *p62 mutations, ubiquitin recognition and Paget ´s disease of bone*. Biochemical society Transactions (2006) vol.34,part 5.año 2006.
- 24.-Murray, Mayer, Granner. *Bioquímica de Harper*. 15ª edición, año 2002, editorial Manual moderno.pp352-53.

- 25.- Barbara ciani, Robert Layfield, James R. Carey. *Structure of the Ubiquitin - associated Domain of. p62 (SQSTM 1) AND Implications for Mutations That cause Paget´s Disease of bone.* J. Biol. Chem. Vol.278. Issue.39,pp 37-40.año 2005.(pub med)
- 26.-I Mackenzie, C Young, W D Fraser. **Tinnitus and Page`s disease of bone.** The Journal of Laryngolofya and Otology (2006), 120, 899-902.
- 27.-A.Bacciu, Pasanisi,M.Guida. **Paget`s disease and cochlear implantion.** The Journal of Laryngology and Otology. October 2004, vol.118. pp 810-813.
- 28.-Margaret Seton, Hyon K Choi. Cyrus Cooper. **Management of pasienst with Paget`s disease: a consensus document of the Belgian bone Club.** Osteoporosis Int. (2008) n.19.pp1109-1117. (pub med).
- 29.-Selby, Davie, Stone, Ralston. **Guidelines on the Management of Paget`s diseaseof bone.** Bone.vol 31, No.3, September 2002; pp.366-373.
- 30 -D.Wiesenfeld, R.M.Cook, K.R.Bennet. The Correction of Mandibular Deformity Due to Paget´s Disease Bone. J. Oral Maxilofacial Surg. 43: 125- 129. 1985.
- 31.-Juan L. Martínez Lage, Fernando Almeida, Manuel Picón, Fernanda Lorenzo. Maxillomalar, and Reinsertion in Paget´s Disease : 15- year Follow- Up. J Oral Maxillofac Surg. 63: 1680 – 1685, 2005.
- 32.- Jay M. Marks, Fred B. Dunkelberger. Paget´s disease. J. ADA, vol.101, july. 1980.pp.49-52.

33.-B.J. Smith and J.W. Evenson. Paget,s disease of bone with particular reference to dentistry. Journal of Oral Pathology. 1981:10:233-247.

34.- Thomas DW, Shepherd JP. Paget´s disease of bone: current concepts in pathogenesis and treatment. J. Oral Pathol Med 1994:23 :12-6

35.-James B. Murphy, Allyn Segelman, Chris Doku. Osteitis deformans. Oral Surg. December, 1798.pp. 765 – 770.

36.- Margaret Seton, Hyon K Choi, Marc F. Hansen. Analysis of Environmental Factor in Familial Versus Sporadic Paget´s Disease of Bone – The New England Registry for Paget´s Disease of Bone. Journal of Bone and Mineral Research. Vol.18, Number 8, 2003. pp. 1519-1522. (pub med). (pub med)

37.-Goodman and Gilman. Las bases Farmacològicas de la Terapèutica. Edit. Joel G. harman. Lee e. Limbird. voll. Edición.10 . Edit. Mc Graw Hill.

38.- www.google.imagenes.

39.- cuadro creado por el autor.

40.- www.imagradio.med.com

41.- Tancioni F, Di Ieva a, Levi D. Marcadores de reabsorción òsea. www.marcaose.reum.com