

11227 48
31



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
Hospital Español de México
Departamento de Medicina Interna

**ENFERMEDAD DE PAGET OSEA: PRESENTACION
DE 22 CASOS REPORTADOS EN EL HOSPITAL
ESPAÑOL DE MEXICO D. F.**

T E S I S
Que para obtener el Título de:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
P r e s e n t a:
DR. FREDY PUMAREJO VALLE



México, D. F. 1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

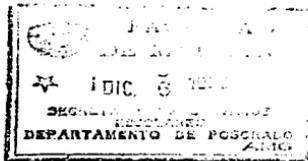


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.



General



Sancti Spiritus

**ENFERMEDAD DE PAGET OSEA; PRESENTACION DE
22 CASOS REPORTADOS EN EL HOSPITAL ESPAÑOL
DE MEXICO D.F.**

A María Doris, Julio Alberto y Doris María quienes con su amor, comprensión y paciencia me dieron el estímulo necesario para poder culminar ésta etapa de mi vida.

A mis padres y hermanos, fuente inagotable de cariño y valores morales.

A Mamaoma por su amor , inteligencia y actitud ante la vida.

A mis suegros por sus consejos y ejemplo de sabiduría.

A los Dres. Francisco Ruiz Maza y Juan Carlos Cajigas, por sus continuas e invaluable enseñanzas.

ASESOR DE TESIS

**DR JUAN CARLOS CAJIGAS MELGOZA.
PROFESOR ADJUNTO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA
INTERNA.
HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO D.F.**

INDICE

	HOJA
INTRODUCCION.....	1
OBJETIVO.....	6
MATERIAL Y METODOS.....	7
RESULTADOS.....	8
DISCUSION.....	18
CONCLUSIONES.....	19
BIBLIOGRAFIA.....	20

INTRODUCCION

La enfermedad de paget ósea (Osteítis Deformante) es un tema "difícil" de la ciencia médica, no solamente porque afecta principalmente a la población de edad avanzada, sino porque sus manifestaciones involucran a una gran variedad de especialidades entre quienes ningún solo grupo es capaz, o desea, tomar una responsabilidad global para el manejo de la condición. Sin embargo ésta es una importante causa de morbilidad en los ancianos, afectando aproximadamente al 4% de la población de más de 60 años en el Reino Unido, y proporciones similares entre muchas de las otras naciones norte-Europeas. Descrita originalmente por James Paget en 1871, es una enfermedad de etiología desconocida, involucrándose ciertos virus (Sarampión, Paramixovirus, Sincitial Respiratorio,etc..) relacionándose con antígenos de histocompatibilidad Drw2, Dqw1 y DPW4 (9,11). Fisiopatologicamente se caracteriza inicialmente por resorción ósea excesiva y subsecuentemente por formación excesiva de hueso. El depósito irregular, y con frecuencia rápido de este nuevo hueso, en gran medida laminar, provoca un aumento del número de líneas cementares irregulares y prominentes que otorga a los huesos un patrón característico en "MOSAICO" asociado con una vascularidad local extensa y una gran cantidad de tejido fibroso en la médula adyacente . La enfermedad es focal porque algunas porciones del hueso se respetan siempre, independientemente de qué tan diseminado sea el proceso "PAGETICO" (1) .

La enfermedad predomina en los hombres y se detecta casi siempre después de los 40 años de edad. Puede haber agregación familiar (2). Según los estudios de autopsias la incidencia estimada es aproximadamente del 3% ; probablemente esta incidencia aumenta con la edad. Los estudios radiológicos muestran una frecuencia inferior al 1% en las poblaciones adultas de Estados Unidos, Gran Bretaña y Australia. Esta enfermedad es rara en India, Japón, Oriente Medio y Escandinavia (3).

Se ha hallado que los osteoclastos de pacientes con enfermedad de Paget del hueso contienen inclusiones intranucleares y citoplásmicas que se parecen mucho a las nucleocápsides del virus del sarampión y reacciona por inmunofluorescencia con anticuerpos contra dicho virus (12). Más aun , en osteoclastos de pacientes con Paget se ha detectado ARN mensajero que codifica para este virus. No obstante, todavía no se ha establecido el papel preciso de este virus o de otros virus en la patogenia de la enfermedad (2).

El evento primario en la enfermedad de Paget es probablemente una resorción focal intensa del hueso (fase osteolítica) que lleva a la formación de lagunas de reabsorción típicas que están llenas de osteoclastos. En etapas tempranas de la enfermedad de la osteólisis se acompaña por un cierto elemento de reparación que usualmente se observa en regiones focales cerca de las zonas de resorción excesiva. La médula grasa o hematopoyética local es reemplazada por un estroma de tejido conjuntivo fibroso laxo que frecuentemente es hipervascular (2).

El proceso pagético ocurre en hueso tanto esponjoso como cortical. El patrón en mosaico que es característico y diagnóstico de la enfermedad de paget resulta del depósito anormal de hueso laminar. En algunos pacientes la tasa de resorción del hueso disminuye al tiempo que la formación continúa, lo que resulta en una masa ósea aumentada por unidad de volumen (fase osteoblástica o esclerótica). Sin embargo, por lo general se observa un acoplamiento estrecho entre la formación y la reabsorción, aunque la formación puede ser excesiva y los huesos afectados pueden ser más grandes que lo normal (2, 13).

En general pueden haber incrementos enormes de las tasas de resorción y formación del hueso, las cuales cursan con un aumento del flujo de iones minerales desde el hueso que está siendo reabsorbido hacia el que se está formando. La matriz ósea se reabsorbe, como lo refleja la excreción urinaria aumentada de péptidos que contienen hidroxiprolina, los cuales pueden exceder los 1000 mgs de hidroxiprolina en 24 horas. La acumulación aumentada de hueso y el aumento de la vascularidad local explican el aumento de captación por las lesiones de isótopos que tienen avidéz por el hueso y que se emplean en registros cintigráficos. Los niveles de la actividad de la fosfatasa alcalina en el suero están elevados de manera característica, reflejando la actividad osteoblástica, que es esencial para la formación del hueso, y generalmente correlacionan con el grado y la actividad del proceso (10). En casos raros, la enfermedad de paget del hueso radiográficamente típica se puede asociar con niveles normales de actividad de la fosfatasa alcalina, pero sólo cuando hay afección de un hueso pequeño o de una parte de un hueso (2).

Los niveles de la actividad de la fosfatasa alcalina tienden a aumentar gradualmente y a menudo alcanzan una meseta que es característica para cada individuo, aunque en algunos casos se ven grandes fluctuaciones. Las disminuciones se asocian con inmovilización o infecciones concomitantes.

En algunos pacientes que desarrollan sarcoma en el sitio de afección por la enfermedad de Paget puede verse una elevación explosiva de los niveles de la fosfatasa alcalina (2).

El aspecto radiográfico del hueso refleja al proceso patológico predominante y la etapa de la enfermedad. La lesión es un área focal de radiolucidez que es particularmente evidente en el cráneo, donde se utiliza el término osteoporosis circunscrita. En los huesos largos, especialmente en la tibia y el fémur la resrción está marcada por una cuña radiolúcida que avanza. Los intentos de reparación se ven como islas de mayor densidad o como trabéculas engrosadas. En algunos casos puede aumentar las dimensiones del hueso afectado con engrosamiento de la corteza que progresa hasta dar un aspecto esclerótico. El engrosamiento del reborde pélvico o línea iliopectínea (signo del reborde) es un hallazgo útil para diferenciar a la enfermedad de Paget del carcinoma metastásico del hueso (2).

Los sitios más comunes de afección son la columna, la pelvis, el cráneo, el fémur y la tibia. En individuos con enfermedad diseminada pueden afectarse casi todos los huesos, incluso los pequeños. En la mayoría de los casos la enfermedad de paget del hueso es asintomática. Se hace clínicamente aparente cuando la afección causa dolor, deformidad microscópica, compresión de estructuras neutrales, fractura de un hueso involucrado, alteración de la estructura y función de una articulación o las consecuencias del aumento de la vascularidad. Cuando se afecta hueso del esqueleto apendicular la piel que le cubre puede estar anormalmente caliente (8). Ocasionalmente, la circulación excesiva en el hueso hipervasculare y los tejidos blandos circundantes contribuye al desarrollo de insuficiencia cardíaca de gasto alto (2,15).

Las manifestaciones específicas están asociadas con cada sitio de afección. La afección del craneo produce agrandamiento conspicuo de la cabeza con prominencia frontal y vasos sanguíneos superficiales dilatados y pulsátiles. Si se afectan los huesos de la cara se puede observar una facie leonina. La sordera ocurre a causa de afección de los huesecillos del oído, el hueso temporal o por compresión de elementos nerviosos (4,13).

La afección vertebral sintomática puede producir dolor directamente o a causa de compresión nerviosa. La compresión de la médula espinal es una complicación rara. El dolor de las extremidades puede estar localizado sobre una lesión o resultar de compresión de raíces nerviosas o de afección articular asociada. La coxopatía secundaria a afección del hueso subcondral de la cabeza femoral o del acetábulo es común en la enfermedad de Paget y puede asociarse con un grado variable de protrusión acetabular.

En las rodillas puede ocurrir una artropatía semejante debido a afección de los fémur distal o las rótulas. Puede haber hiperuricemia y gota con mayor frecuencia que la esperada por el azar (5,6). No se han definido las causas de esta asociación.

La complicación más temida de la enfermedad de Paget del hueso es el osteosarcoma, que por fortuna sólo ocurre en menos del 1% de los pacientes. Otras neoplasias asociadas son los tumores de células gigantes y los granulomas no neoplásicos. Algunos tumores malignos pueden metastatizar ocasionalmente al hueso "pagético". Las complicaciones metabólicas resultan habitualmente por interrupción de los mecanismos que controlan el fino acoplamiento entre la formación y la resorción del hueso. La inmovilización o una fractura pueden conducir a hipercalcemia o, rara vez, a hipercalcemia. Puesto que la enfermedad de Paget del hueso es frecuentemente asintomática y no resulta en incapacidad clínica significativa, hay muchos casos en los que no hay indicación para tratamiento (4,6,7). Se dispone de terapia específica para sujetos sintomáticos, pero es esencial hacer una evaluación clínica cuidadosa para determinar la naturaleza del dolor o la incapacidad. Los antiinflamatorios no esteroideos como la aspirina o la indometacina pueden suprimir el dolor, aunque a las dosis que se usan normalmente son incapaces de afectar las alteraciones bioquímicas. Hay otros agentes que pueden suprimir la resorción del hueso (reducen la excreción urinaria de hidroxiprolina) y subsecuentemente producen una disminución de la formación (disminuyen los niveles de fosfatasa alcalina), lo cual se acompaña de reducción del dolor y mejoría de la función (6).

La calcitonina sintética de salmón administrada por vía subcutánea resulta por lo general en mejoría clínica al cabo de varias semanas. Los síntomas recurren habitualmente cuando se suspende el tratamiento. A pesar de tratamiento continuo, algunos pacientes pueden exhibir una meseta en la respuesta o bien los síntomas reaparecen y los niveles de fosfatasa alcalina aumentan (6).

La formación de anticuerpos contra la calcitonina de salmón son responsables del estado refractario en algunos pacientes. También se dispone de calcitonina humana. El etidronato disódico, un compuesto disfononato que se administra por vía oral en dosis de 5 a 10 mg/kgs/día en cursos de no más de seis meses, también reduce la resorción ósea. La primera evidencia de mejoría clínica y bioquímica puede ocurrir hasta que se suspende el medicamento y la mejoría puede durar más de seis meses.

Algunos individuos sufren un incremento paradójico temporal del dolor y un defecto de la mineralización en el hueso afectado (6).

Nuevos difosfonatos como el Pamidronato a dosis de 15 a 30 mg/día I.V, el Clodronato 300 mgs/día y el Alendronato (fosamax) 20 a 40 mg/día son considerados actualmente como el tratamiento de elección. (7,16).

La mitramicina también es efectiva, aunque su uso debe de estar restringido a pacientes con enfermedad grave que requieran un efecto rápido o que no hallan respondido a otras formas de tratamiento (6,14).

OBJETIVO

El objetivo de nuestro estudio es mostrar las características demográficas, clínicas, bioquímicas y radiológicas existentes en nuestra serie de 22 casos la cual representa la serie más grande reportada en México; aprovechando que nuestra institución (HOSPITAL DE LA BENEFICIENCIA ESPAÑOLA) se caracteriza por tener una alta población de personas con ascendencia europea en edad geriátrica y compararlos con la bibliografía hasta el momento reportada.

MATERIAL Y METODOS

Realizamos un estudio retrospectivo, descriptivo desde 1975 hasta 1994 en el cual se revisaron 3200 expedientes clínicos de pacientes atendidos en el Hospital Español en colaboración con los servicios de Medicina Interna, Reumatología y Ortopedia encontrando 22 casos con diagnóstico de Enfermedad de Paget Ósea del total de expedientes. De cada expediente de los pacientes con Enfermedad de Paget Ósea se registraron los siguientes datos: país de origen, edad, sexo, manifestaciones clínicas, huesos afectados, reporte de laboratorio, estudios radiográficos, tratamiento y complicaciones.

RESULTADOS:

DEMOGRAFÍA

PAÍS DE ORIGEN	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
. ESPAÑA	20	90%
. MÉXICO	2	10%

. SEXO	PACIENTES	EDAD
. FEMENINO	13(59%)	53 A 90 AÑOS
. MASCULINO	9(41%)	53 A 90 AÑOS

MEDIA (66 AÑOS)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

SINTOMAS	PACIENTES	PORCENTAJE
. DOLOR ÓSEO MODERADO	15	69%
. CEFALEA OCASIONAL	15	69%
. SÍNDROME RADICULAR	2	9%
. ASINTOMATICOS	7	31%

AFECCION OSEA

HUESO AFECCIONADO	PACIENTES	PORCENTAJE
. ILIACOS	18	81%
. COLUMNA LUMBAR	9	40%
. CRANEO	7	31%
. TIBIA	6	27%
. FÉMUR	3	13%
. COLUMNA DORSAL	2	10%
. PERONÉ, CLAVÍCULA ESTERNÓN Y HUMERO	1	5%

LABORATORIO

EXAMEN	PACIENTES	PORCENTAJE
FOSFATASA ALCALINA ELEVADA	22	100%
. HIDROXIPROLINA URINARIA ELEVADA (MEDIDA EN 11 PACIENTES)	11	100%
. CALCIO ELEVADO (HIPERCALCEMIA)	6	27%
. FÓSFORO BAJO	2	9%

ESTUDIOS RADIOGRAFICOS

SERIE ÓSEA COMPLETA :

HALLAZGOS	PACIENTES	PORCENTAJE
ACTIVIDAD OSTEOLASTICA	22	100%
ACTIVIDAD OSTEOLASTICA	22	100%

GAMAGRAMA OSEO Tc 99 (REALIZADO EN 11 PACIENTES)

HALLAZGOS	PACIENTES	PORCENTAJE
ZONAS DE HIPERCAPTACION	11	100%

TOPOGRAFÍA DE COLUMNA (1 PACIENTE)

. HALLAZGOS

. FORMACION OSTEOFITICA

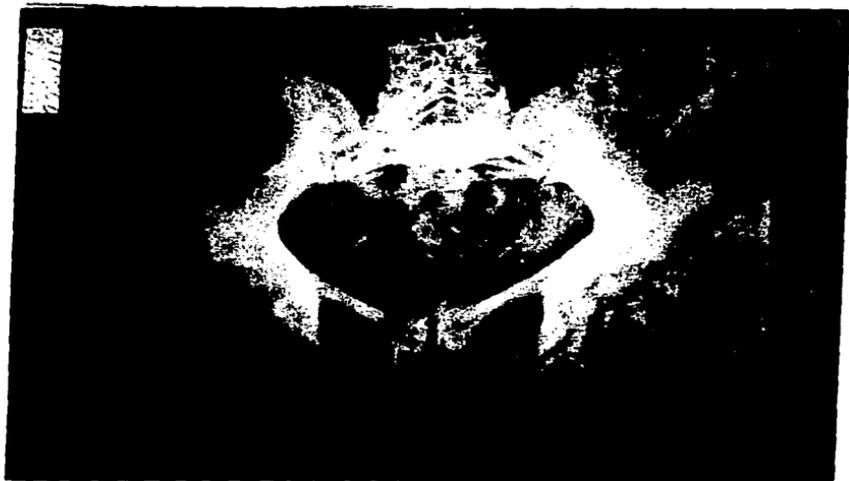
. FASE EXPANSIVA ÓSEA

. HERNIA DISCAL (L4-L5)

**Rx LATERAL DE CRANEO, MOSTRANDO PATRON EN MOSAICO
(FASE MIXTA) TIPICO DE ETAPA AVANZADA DE ENFERMEDAD DE
PAGET OSEA.**



Rx AP DE PELVIS, QUE MUESTRA FASE ESCLEROSA, EXPANSIVA DE LA HEMIPELVIS IZQUIERDA INCLUYENDO RAMAS ISQUI-ILIO-PUBICAS.



Rx DE PELVIS AP, QUE MUESTRA FASE MAS AVANZADA
EXPANSIVA Y ESCLEROTICA.



TRATAMIENTO

MEDICAMENTO	PACIENTES	PORCENTAJE
. AINES	11	50%
. CALCITONINA DE SALMÓN AINES	6	24%
. ETIDRONATO	3	12%
. ESTEROIDES	2	10%

DISCUSION

La enfermedad de Paget ósea es una alteración en el remodelamiento óseo, que se presenta más frecuentemente en la sexta década de la vida excepcionalmente antes, en cuya etiología se han involucrado antecedentes hereditarios, nutricionales, factores ambientales (virus) y genéticos. Con manifestaciones clínicas en etapas tardías de la enfermedad, por lo que generalmente no se reconoce en fases iniciales, siendo un reto para el reumatólogo, internista, ortopedista, endocrinólogo y más para el médico general poder diagnosticarla al inicio, evitando de esta manera múltiples complicaciones, mejor respuesta al tratamiento y por lo tanto disminución de costos para el paciente. Sin embargo es necesario además del buen criterio clínico, del apoyo en los estudios imagenológicos y de laboratorio para poder diagnosticar la enfermedad de Paget Ósea en etapa temprana y mejorar el pronóstico. Debido a la limitación en muchas poblaciones, así como en algunas ciudades, no solo de este país sino de todos los países subdesarrollados de contar con instituciones dotadas con la tecnología adecuada para poder diagnosticar esta enfermedad. En México existe un alto índice de inmigrantes europeos y una alta población mestiza con riesgo de desarrollar enfermedad de Paget Ósea, cuyo diagnóstico generalmente se realiza en etapas tardías de la enfermedad, no solamente por la poca sintomatología que presentan los pacientes sino por las limitaciones antes mencionadas. La utilidad del diagnóstico temprano en la enfermedad de Paget, mejoraría el pronóstico, por la eficacia del tratamiento en sus fases iniciales, reportándose cada vez más mejores resultados con el uso de los bifosfonatos. Proponemos por lo tanto realizar estudios prospectivos para conocer el verdadero impacto de la enfermedad de Paget ósea en México, en relación con los casos reportados por año, la influencia del medio ambiente en cuanto a la evolución de la enfermedad y factores genéticos.

CONCLUSIONES

- 1.- En nuestro medio la enfermedad de Paget Oseo parece presentarse más frecuentemente en mujeres, sin antecedentes familiares y en edad avanzada con ascendencia Europea.
- 2.- EL 31% de los pacientes permanecieron asintomáticos, por lo que el diagnostico en estos pacientes es difícil en etapas tempranas de la enfermedad, siendo los estudios radiológicos la pieza angular para definir el diagnostico y los antecedentes étnicos en nuestro medio.
- 3.- No hubo diferencias en los hallazgos bioquímicos y radiológicos con respecto a otras series publicadas.
- 4.- Ninguno de nuestros pacientes desarrollo sarcoma como complicación de la enfermedad, lo cual apoyaria la presentación poco frecuente de esta complicación.
- 5.- Se deben realizar estudios mas rigurosos desde el punto de vista epidemiologico para observar el verdadero impacto de la enfermedad de Paget en México y ver la influencia de nuestro medio en la etiología y evolución de la enfermedad.
- 6.- El tratamiento depende de la sintomatología dolorosa, en conjunto con índice de fractura y/o neurocompresión, así como alteración en los índices bioquímicos; por lo que solo en 75% de los casos se requiere algún tipo de tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Singer FR, Schiler AL Pyle EB, et al: Paget's disease of bone. **Metabolic bone Disease**. Edited LV Avioli, SM Krane. New York, Academic Press,1977,pp 490-575.
- 2.-Rebel A, editor: Symposium on Paget's disease. *Clin Ortho Rel Res* 217:1-170,1987.
- 3.- Altman RD, Singer F, editors: Proceedings of the Kroc Foundation Conference on Paget's disease of bone. *Arthritis Rheum* 23: 1073-1240, 1980.
- 4.- Franck WA, Bress NM, Singer FR, et al: Rheumatic manifestations of Paget's disease of bone. *Am J Med* 56:592-603, 1974.
- 5.- Lluberas-Acosta G, Hansell JR, Schumacher HR: Paget's disease of bone in patients with gout. *Arch Intern Med* 146:2389-2392, 1986.
- 6.- Krane SM: Etidronate disodium in the treatment of Paget's disease of bone. *Ann Intern Med* 96:619-625, 1982.
- 7.- Krane SM: Paget's disease of bone (editorial). *Calcif Tissue Int* 38:309-317,1986.
- 8.- Franck WA, Bress NM, Singer FR, Krane SM. Rheumatic manifestations os Paget's disease of bone . *Am J Med*. 1974; 56: 592-603.
- 9.-Sofaer JA, holloway SM, Emery AEH. A family study of Paget's disease of bone. *J Epidemiol community Health*. 1983; 226-31.
- 10.-Nagant de Deuxchaisnes C, Krane SM. Paget's disease of bone. *Clinical and metabolic observations*. *Medicine*. 1964; 43: 233-66.

- 11.- Gordon M.T., Cartwright S. mERCER D. C. Anderson and Sharpe P. T. HLA Polymorphisms in Paget's Disease of Bone. Seminars in Arthritis and Rheumatism, Vol 23, No 4 (February), 1994: 229.**
- 12.-Rima B.K. Paramyxoviruses and their Role in Disease. Seminars in Arthritis and Rheumatism, Vol 23, No 4 (February), 1994: 230-31.**
- 13.- Altman RD, Singer F (eds): Proceeding of the Kroc Foundation Symposium of Paget's disease. Arthritis Rheum 23: 1073-1234. 1980.**
- 14.Ryan WG. Schwartz TB, Perlia CP: Effects of mithramycin on Paget's disease of bone. Ann Inter Med 70: 549-557. 1969.**
- 15.- Altman RD, Collins B: Musculoskeletal manifestations of Paget's disease of bone. Arthritis Rheum 23; 1121-1127, 1980.**
- 16.-Adami-S, Mian-M, Gatti-P, Rossini-M, Zamberlan-N, Bertoldo- F, Lo-Cascio-V: Effects of two oral doses of alendronate in the treatment of Paget's disease of bone. Bone 1994 jul-aug;15(4): 415-7.**