

Doença Óssea de Paget: Diagnóstico e Terapêutica

João Francisco Marques Neto*
João Carlos Tavares Brenol**

RESUMO

Os autores apresentam uma atualização dos conceitos relacionados à etiopatogenia, diagnóstico clínico e exames subsidiários, diagnóstico diferencial, tratamento e prognóstico da doença óssea de Paget. Apresentam as principais características clínicas e radiológicas em 42 pacientes seguidos nas disciplinas de Reumatologia da FCM-UNICAMP e da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Discutem as eventuais complicações e as principais perspectivas terapêuticas.

Unitermos: Doença Óssea de Paget, osteodistrofia deformante, diagnóstico e tratamento.

INTRODUÇÃO

Desde sua descrição, em 1876²⁸ a osteíte deformante já se mostrava uma enfermidade dinâmica, constituída por fases alternadas de osteoclastose e osteogênese, e resultando em um estado de desequilíbrio da arquitetura óssea, levando-a à configuração de um mosaico. Isto induz ao aumento volumétrico do osso, deformando-o, paralelamente à ocorrência de alterações inflamatórias locais que por prejudicarem os mecanismos da calcificação normal, propiciam frequentemente ao aparecimento de fraturas patológicas^{3, 5, 7, 11, 39}.

As regiões afetadas, multifocais, podem-se apresentar quentes à apalpação, e aparentando proliferações hiperostóticas, em razão do que foi chamada inicialmente de osteíte deformante. Entretanto, como nunca se pôde efetivamente demonstrar uma patogenia inflamatória, aceita-se melhor a designação de osteodistrofia deformante ou doença óssea de Paget.

A frequência da enfermidade é notória acima dos 50 anos, conquanto mais da metade dos casos descritos cursem assintomáticos, constituindo-se o diagnóstico em mero

achado radiológico fortuito. Schmörl, em mais de quatro mil necropsias encontrou cerca de 3% de pacientes pagéticos, e nenhum em faixa etária inferior aos 30 anos.

A prevalência da enfermidade de Paget no mundo é muito variável: na Inglaterra, 3% da população acima dos 40 anos; muito frequente na França, Alemanha, Austrália, Nova Zelândia e Estados Unidos, já se mostra mais rara na Índia, Japão, China, África, Mediterrâneo e Brasil^{2,14}.

Em uma revisão de Zanzi e colaboradores, em 1679 pacientes, demonstrou-se uma incidência familiar em 76 casos, o que perfaz aproximadamente uma frequência de 5%.

Em relação ao sexo, parece acometer mais homens que mulheres na proporção de 2 a 3 para 1²¹.

ETIOPATOGENIA

Não existem ainda explicações plausíveis para a distribuição da doença, seja com relação à ocorrência familiar, principalmente entre gêmeos, seja em relação à distribuição geográfica. Embora haja casos familiares em indivíduos portadores de antígenos de histocompatibilidade (HLA) semelhantes, este achado não é uniforme entre os autores.

Recentemente, tenta-se associar as alterações do trabeculado ósseo à ação de linfocinas liberadas por linfócitos T, sensibilizadas por um agente agressor de natureza biológica, provavelmente viral. Corroborando tal hipótese têm sido

* Professor Titular de Reumatologia FCM-PUCAMP, Livre-Docente e Professor Adjunto de Reumatologia da FCM-UNICAMP.

** Professor Assistente de Reumatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

descritas inclusões intracelulares de estrutura semelhante à arquitetura viral^{22,24}, particularmente o vírus do sarampo e o pneumovírus, encontrado por Rebel na França³⁰, Mills & Singer²³ nos EUA e Schulz³⁶ na Alemanha. Existem variações nas descrições, mas estas podem ser devido a diferenças nas técnicas usadas, ou a vírus cujos determinantes antigênicos sejam semelhantes.

Já foi cogitado que esses vírus invadiriam o esqueleto algum tempo antes da apresentação clínica do quadro, propagar-se iam e persistiriam nos osteoclastos³³, eventualmente estimulando-se o início de reabsorção anormal, ou uma alteração imunológica que promoveria a reação inflamatória crônica envolvendo células mononucleares que se fundiriam aos osteoclastos^{2,5,31,32}.

Entretanto, também a proliferação secundária dos osteoblastos é anormal embora com intuito regenerador, apresentando marcante efetividade.

Histologicamente, as primeiras alterações começam a aparecer na medula óssea que perde sua estrutura normal para adotar a aparência e as características de um tecido conjuntivo primitivo^{9,12,20}. Enquanto isso, aumentam os processos de osteólise e osteogênese no tecido ósseo limitante, que perde também sua arquitetura normal, esboçando um aspecto multifocal em "mosaico", onde se alternam osso lamelar anormal e cortical anormalmente espessado, levando à formação de ossos deformados, de resistência diminuída e maior facilidade para fraturas espontâneas. Embora os osteoblastos e osteoclastos não tenham a mesma origem, sua anormalidade funcional está certamente relacionada à patogênese da doença²⁹.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO E EXAMES SUBSIDIÁRIOS

Reconhecem-se formas monostóticas e poliostóticas, que acometam um ou vários ossos, e nestas, por mais extensas e intensas que sejam as lesões ósseas, sempre haverá áreas de massa óssea normal, fato bastante peculiar à enfermidade.

Clinicamente, aparece na maior parte das vezes após os 40 anos, embora eventualmente possa manifestar-se antes disso, e quase sempre com curso assintomático, sendo a maioria dos pacientes diagnosticados por achados radiológicos fortuitos¹⁴.

Quando há sintomas, estes variam desde cefaléia hemi-crânica, ou de localização variável, cujo caráter é de difícil definição, mas que, caracteristicamente, apresenta exacerbação às manobras de Valsalva, até dores musculares e ósseas localizadas, transtornos da audição, fraturas espontâneas e deformidades ósseas.

O curso clínico é lento e, muitas vezes, interrompido por períodos assintomáticos. A evolução pode até mesmo levar à invalidez, contudo, a morte geralmente sobrevém por complicações de outra natureza (Quadro 1).

As primeiras alterações radiológicas usualmente passam inadvertidas, e no início constituem apenas áreas de osteólise, para evoluírem posteriormente para espessamento e dilatação da massa óssea e encurvamento dos ossos longos, embora na maioria das vezes ao lado de um osso

acometido observa-se outro normal. Por exemplo, é clássica a imagem de tíbia intensamente acometida e o perônio normal. Há uma certa eleição para a topografia das lesões: pelve, vértebras, calota craniana, fêmur, úmero e calcâneo. Raramente mostram-se acometidos perônio, cúbito, clavícula, costelas e quase nunca ossos das mãos e face^{1,7,19}.

Quadro 1. Sinais e sintomas osteoarticulares

Dor
esquelética (óssea)
articular
muscular
radicular
cefaléia
Deformidades
espessamento, "bowing"
aumento craniano, "crânio corrugado"
platibasias
cifoescoliose
protrusão acetabular
Fraturas
completa
fissura
compressão vertebral e colapso
Miscelânea
degeneração maligna (geralmente sarcomatosa)
tumor de células gigantes
osteoporose circunscrita
osteoartrite
vascularização óssea e temperatura de pele aumentada
hipercalcemia por imobilização



Figura 1. Radiografia da bacia em ântero-posterior revelando alargamento da linha inominada, alternância de maior e menor densidade ósseas abrangendo asa do íliaco, acetábulo e aumento do volume do púbis.

A avaliação laboratorial do envolvimento ósseo somente se demonstra positiva nos pacientes com grande extensão de acometimento esquelético, através do aumento da atividade da fosfatase alcalina e, por vezes, também da ácida. A calciúria, a hipercalcemia e a hemossedimentação encon-

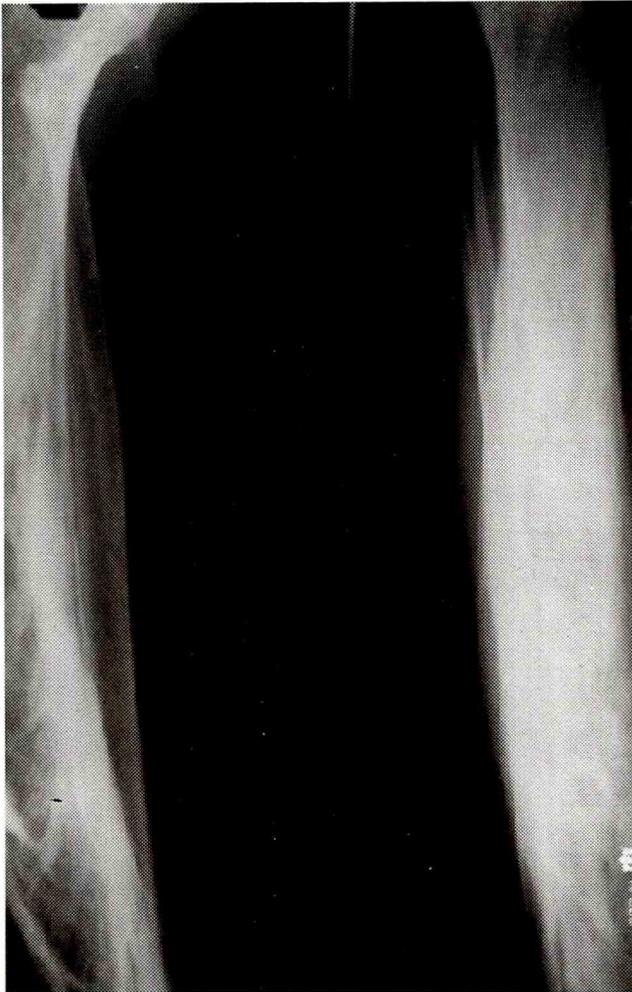


Figura 2. Radiografia da perna, vista de frente, com tibia em "cavaleiro" e fibula normal.

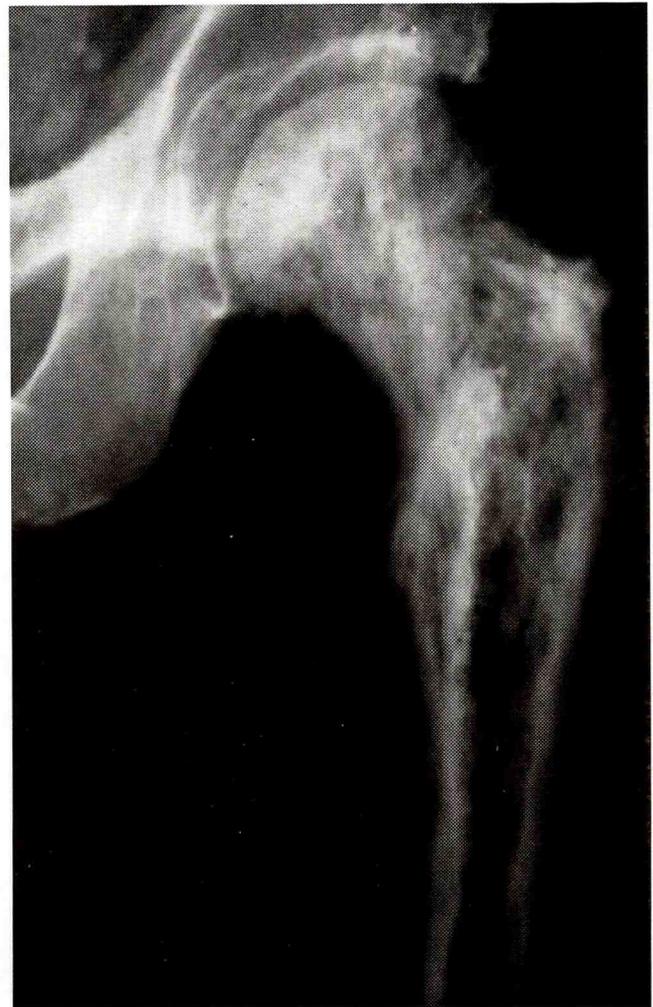


Figura 3. Alterações do fêmur, determinantes da coxa vara.

tram-se elevadas em alguns pacientes, entretanto quase sem significado clínico.

Dentre as complicações, as mais frequentes são as fraturas, o acometimento de pares cranianos, a litíase renal e a artrose secundária. Alguns pacientes desenvolvem síndrome hipercalcêmica de instalação aguda ou sintomas decorrentes de alterações na biomecânica dos ossos neoformados.

Pode haver diferenciação de um foco pagético para sarcoma, o que pode ser clinicamente suspeitado quando da rápida instalação de sinais e sintomas em uma lesão antes silenciosa. Nestes casos, a velocidade de hemossedimentação se eleva substancialmente. Esta transformação ocorre em 1 a 5% dos pacientes e nos de evolução prolongada.

Embora os aspectos clínicos sejam clássicos (aumento do volume ósseo com deformidades, geralmente assimétricas, cefaléia do tipo vascular, com engurgitamento dos vasos temporais, acometimento dos pares cranianos, surdez, cegueira, alterações posturais e esternalgia), são de instalação insidiosa e progressiva, não permitindo um diagnóstico precoce.

Outras manifestações, como deformidade da mandíbula condicionando acometimento das articulações temporomandibulares, fácies tipo acromegálica, achatamento do tórax por envolvimento condroesternal, enfisema pulmonar e infecções respiratórias, também são de instalação tardia.

A multiplicidade de aspectos radiológicos encontrados admite com frequência — e principalmente quando o aumento volumétrico do osso ainda não é evidente — diagnóstico diferencial com lesões metastáticas, particularmente as do carcinoma da próstata.

Os parâmetros laboratoriais revelam aumento da fosfatase alcalina e da hidroxiprolinúria, mantendo-se normais os níveis plasmáticos de cálcio e fósforo, embora possa ocorrer hipercalcemia nas formas polioestóticas^{14, 17}

Em face da instalação lenta e insidiosa das manifestações clínicas, o diagnóstico precoce da doença é difícil, uma vez que se associa à extrema variedade de aspectos radiológicos, associados à inespecificidade dos recursos laboratoriais.

Sistematizados os procedimentos para o diagnóstico da doença óssea de Paget (Quadro 2), o autor¹⁹ apresenta sua experiência no seguimento desses pacientes. Treze eram do



Figura 4. Radiografia de crânio, vista de perfil, mostrando aumento da espessura da tábua óssea, osteoporose raizada como padrão da doença.

sexo masculino (31%) e 29 do feminino (69%), a maioria de raça branca (90%), entre 61 e 70 anos de idade, sendo a mínima de 52 anos e a máxima de 93.

Apenas 23 (55%) pacientes apresentavam-se sintomáticos acometidos por dores ósseas generalizadas (46%) ou confinada aos membros inferiores (54%), principalmente ao nível da coxa, fato que dificultou sobremaneira a avaliação do tempo de doença.

Outros apresentavam eventualmente cefaléia de tipo vascular, lombalgia ou cervicalgia.

A forma de apresentação foi poliostótica em 84,4% dos casos. Nos demais pacientes, assintomáticos, o diagnóstico se efetuou mediante achados radiológicos na avaliação de campos pulmonares, crânio, coluna lombossacra, ossos longos, urografia excretora e colecistograma oral.

Devido à alta freqüência das alterações ósseas, a evidência de diferentes aspectos dependerá da fase em que se apresentar o paciente.

Na fase osteoclástica-osteoblástica, há lesões mistas, e na fase osteoblástica predominam as lesões de esclerose óssea de padrão condensante e com aumento volumétrico do osso.

Nos casos citados, revelaram-se alterações ósseas características, predominantemente do tipo reparadoras nos ossos da bacia (90,47%), crânio (54,76%), fêmur (42,85%), tíbia (24,42%), coluna vertebral (14,28%) e úmero (7,14%) (tabela 1).

Tais aspectos variam também em função do osso acometido, porquanto na bacia são comuns as lesões mistas, com trabeculado mais evidente e grosseiro; no íliaco, a trama é mais periférica; no púbis e ísquio, as lesões se apresentam hipertróficas e condensantes, e a protusão e adelgaçamento ao acetábulo são achados ocasionais (Figura 1).

Nos ossos longos dominam as lesões mistas, a cortical se espessa com estreitamento medular e com maior evidência da rede trabecular nas epífises e diáfises.

São freqüentes as deformidades por aumento do volume e arqueamento ósseo, sendo também comuns as fraturas patológicas (Figuras 2 e 3).

No crânio, os aspectos radiológicos variam desde focos circunscritos de osteoporose, até lesões ora líticas, ora con-

Quadro 2. Orientação diagnóstica na doença de Paget: Procedimentos recomendados

Anamnese
Exame físico
Avaliação radiológica
Hemossedimentação
Fosfatase alcalina
Cálcio plasmático
Fósforo plasmático
Cintilografia óssea
Exame otoneurológico
Biopsia óssea

Tabela 1. Alterações radiológicas da doença óssea de Paget

Regiões acometidas	%
Bacia	90,5
Crânio	54,8
Fêmur	42,8
Tíbia	21,4
Vértebras	14,3
Úmero	7,1

densantes, com espessamento da tábua externa até platibasia. A mandíbula pode aumentar de volume, mostrando-se, entretanto, porótica; a lâmina dura desaparece e o alvéolo dentário se oblitera (Figura 4).

Destaque especial deve merecer o acometimento das articulações coxofemorais pela doença de Paget. Admite-se que a coxopatia do Paget se diferencie da coxoartrose, embora ambas possam coexistir tendo em conta a faixa etária do doente acometido pela enfermidade (Figura 3).

Na doença de Paget, ocorre pinçamento global da fenda articular com pouca ou nenhuma osteofitose. Tal pinçamento é predominantemente súpero-medial, provavelmente em função da freqüência de coxa vara e da protusão acetabular.

Deve-se diferenciar a osteofitose do aumento de volume das bordas ósseas na distrofia pagética. As imagens geólicas, freqüentes na coxoartrose, são raras.

Levando-se em conta esses critérios, bem como o tempo de instalação das alterações articulares na coxofemoral, que é bem mais insidioso na doença de Paget, pode se identificar a coxopatia pagética em 45,23% dos nossos pacientes, e a coxoartrose em 21,42%.

Como critérios laboratoriais, são indispensáveis as avaliações da velocidade de hemossedimentação e da fosfatase alcalina, que se mostram usualmente elevadas respectivamente em 94 e 75% dos pacientes. Os níveis plasmáticos de cálcio e fósforo são quase normais, o que se torna sobremaneira útil no diagnóstico diferencial com outras doenças ósseas metabólicas, conquanto na fase osteolítica, a hipercalcemia possa ocorrer.

A avaliação da excreção urinária de hidroxiprolina, quando possível de execução, constitui excelente critério diagnóstico. É entretanto, muito mais útil como parâmetro de controle terapêutico.

A eletroforese de proteínas revelou-se sempre normal.

O mapeamento ósseo, mediante cintilografia com ^{99m}Tc , elaborado em 12 pacientes, demonstrou ser recurso bastante útil na varredura de lesões focais ainda não manifestas clinicamente ou radiologicamente.

A hipercaptação focal, conquanto inespecífica, traduz muito ilustrativamente a ocorrência de áreas onde o metabolismo ósseo, mais particularmente a mobilização do cálcio, acelera-se de forma mais acentuada. Sem dúvida alguma, este critério é muito mais útil como parâmetro de controle terapêutico do que como elemento diagnóstico.

O fato de 44% dos pacientes nesta casuística apresentarem-se assintomáticos, quando da postulação do diagnóstico — surpreendidos apenas pela avaliação radiológica, destinada a investigar outras condições mórbidas — já corrobora as limitações e o subjetivismo dos parâmetros clínicos na sistematização diagnóstica.

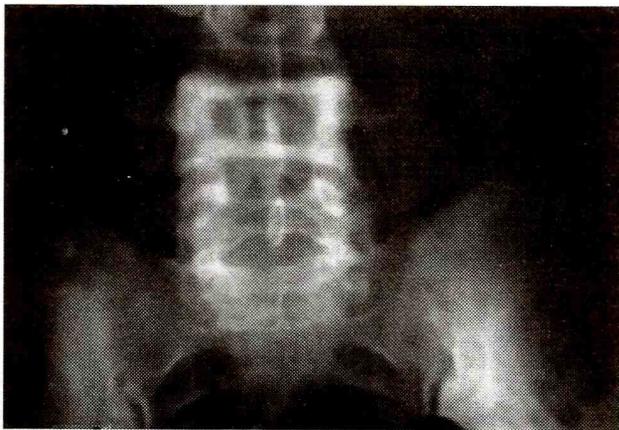


Figura 5. Acometimento de coluna com alteração da forma aumentando o diâmetro de base e da densidade do corpo vertebral.

As deformidades por aumento volumétrico do osso, quando presentes, sugerem fortemente o diagnóstico. Entretanto, sendo de ocorrência tardia, por instalação insidiosa e progressiva, não se constituem em critérios úteis ao diagnóstico precoce da doença.

Resta, portanto, nos pacientes sintomáticos, a avaliação da dor e suas características: dor lombar, ao nível de articulação coxofemoral ou em ossos longos, de início insidioso, fraca intensidade, evoluindo de forma lenta para média e forte intensidade; dor contínua, ritmo mecânico, caráter em peso ou constrição, irradiada para partes moles, melhorando com o repouso e piorando com a solicitação funcional².

Como fatores determinantes da dor na doença de Paget, há que se considerar as alterações ósseas, subluxações, fissuras, fraturas patológicas e, mais raramente, degeneração sarcomatosa.

Outras determinações de dor a serem consideradas são a fibrose e a hipervascularização da medula, artrose se-

cundária e acometimento neurológico. Este se caracteriza por síndromes compressivas raquimedulares, da cauda equina e da artéria basilar, principalmente em função das deformidades ósseas vertebrais e do crânio.

Três fatores principais estariam aí interagindo. Primeira-mente, o aumento progressivo no volume do osso subcondral, com acentuação da incongruência normal das superfícies articulares e degeneração secundária da cartilagem.

Em segundo lugar, a biodinâmica alterada tanto da marcha quanto dos pontos de pressão das estruturas cartilaginosas justapostas nas articulações coxofemorais. E, por último, a expansão desigual do osso subcondral, que prevê um suporte alterado e inadequado às necessidades da cartilagem articular precipitando então a degeneração osteoartrítica.

Paralelamente, devem ser ressaltadas as alterações encefálicas, caracterizadas por ectasias de ramos da carótida externa e lesões vasculares ateromatosas¹³ resultando em cefaléia do tipo vascular, hipoacusia, vertigem, tinitus, ataxias transitórias, ambliopia e confusão mental.

Em razão disto, torna-se imprescindível, na sistematização diagnóstica da doença de Paget, a elaboração de um exame otoneurológico.

A avaliação histopatológica da massa óssea, principalmente se efetuada mediante histomorfometria, pode ser bastante útil.

Entretanto, apresenta como principal limitação a topografia focal da doença e seu comportamento dinâmico (pela alternância das fases osteoclástica, mista e osteoblástica), além de constituir método invasivo.

A experiência adquirida com nossos casos nos leva a afirmar que no diagnóstico de dores ósseas do paciente idoso, e principalmente quando forem acometidos os segmentos ósseos já citados, a doença óssea de Paget deve ser lembrada, adotando-se a seguinte rotina:

1. radiografias de bacia óssea, em ântero-posterior, uma vez que mais de 90% apresentavam lesões características;
2. caso não detectadas nestes locais, crânio e fêmur, cujas incidências embora menores (54,7 a 42,8%, respectivamente) complementam de forma bastante adequada essa pesquisa. Apenas na evidência de deformidades ósseas visíveis ou de suspeita clínica, mais importante, estariam indicadas radiografia de tibia (21,4%), coluna vertebral (14,2%) ou úmero (7,1%);
3. a complementação laboratorial mais efetiva foi a velocidade de homossedimentação, acompanhada pela dosagem de fosfatase alcalina, se possível complementada pela dosagem de hidroxiprolina urinária, sobre a qual deve ser ressaltada a maior utilidade no acompanhamento da efetividade terapêutica. A eletroforese de proteínas não é necessária para o diagnóstico, nem o estudo do metabolismo do cálcio e fósforo, entretanto podem auxiliar no diagnóstico diferencial.

Tabela 2. Avaliação laboratorial na doença óssea de Paget

Exame subsidiário	Normal	Elevado
	%	%
Fosfatase alcalina	25	75
Hemossedimentação	6	94
Cálcio sérico	100	0
Fósforo sérico	100	0

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O aspecto radiológico é bastante típico, geralmente de reconhecimento fácil. No entanto, por acometer pacientes de idade avançada, e conforme a extensão da região acometida, muitas vezes se impõe o diagnóstico diferencial com outras doenças, como a osteíte fibrosa cística, doença de von Recklinghausen, ou hiperparatireoidismo. Sua frequência vem diminuindo pela precocidade com que vêm sendo detectadas essas possíveis anormalidades das glândulas paratireóides. Os exames laboratoriais tornam-se importantes.

Em seguida, é freqüentemente lembrado o processo metastático, principalmente de próstata. Entretanto, as neoplasias prostáticas, mesmo quando metastatizam, mantêm-se dentro dos limites normais do osso, que conserva sua morfologia, facilitando sobremaneira a distinção entre os dois quadros. Também aqui o quadro laboratorial é de grande auxílio, pois enquanto a doença de Paget apresenta aumento da fosfatase alcalina, o processo prostático, ao contrário, provoca o aumento da fosfatase ácida, além de elevação dos níveis de PSA (Prostatic specific antigen). No toque retal a próstata poderá apresentar aumento da consistência e presença de nodulações.

Outras patologias, produzindo padrões semelhantes de osteodesmineralização, alternadas a zonas osteodensas, seriam as metástases de carcinomas da mama, em 25% dos casos, e algumas condições hematológicas como o linfoma de Hodgkin. Formam-se placas densas e de trabéculas grosseiras; todavia a localização das lesões, o restante do exame clínico, o hematológico e a própria evolução levam ao diagnóstico correto.

Mais raramente, a dificuldade pode existir pela associação com outras enfermidades, quando o grau de dor, de osteoporose e de acometimento do estado geral são desproporcionais ao esperado. Nesses casos, investigar melhor a possibilidade de reumatismos inflamatórios crônicos e mieloma múltiplo, este identificado pela alteração da eletroforese de proteínas séricas com acentuado aumento da gamaglobulina e alterações ao mielograma.

Convém ainda que seja lembrada a ocorrência de osteomalácia, onde a dor, atingindo bacia e membros inferiores, pode, numa fase tardia, acompanhar-se de deformidades semelhantes às de Paget, porém sem o seu padrão radiológico, e com dados histológicos característicos. Por fim, a degeneração sarcomatosa da própria doença que é considerada uma complicação de cerca de 1 a 5% dos casos. Quase invariavelmente, existe uma recrudescência do

quadro doloroso, que piora rapidamente, alcançando níveis lancinantes. Apesar da existência dos relatos semelhantes freqüentes, o diagnóstico pode ser difícil, pois o foco inicial da degeneração geralmente se localiza nas regiões onde a desorganização radiológica já é grande.

Casos incomuns, embora benignos, são esporadicamente relatados, de tumores de células gigantes, às vezes de difícil remoção pelas proporções que atingem e pela tendência à recorrência. Devem também ser considerados no diagnóstico diferencial condrossarcomas, fibrossarcomas, e mais raramente tumor maligno de células gigantes e a osteoporose circunscrita.

A exclusão desses diagnósticos faz parte de uma assistência mais efetiva, levando a melhores resultados terapêuticos, mesmo quando essa confirmação é mais difícil.

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Não está esclarecido se a doença óssea de Paget deve ser rotineiramente tratada. Estudos epidemiológicos na Inglaterra revelam que dos 700.000 pacientes diagnosticados, apenas 10% recebem tratamento específico. Além do que um número considerável deles desconhece que tem a doença, dado ao seu curso assintomático na maioria das vezes⁷.

O tratamento da doença óssea de Paget alcança resultados inexpressivos, senão quando se propõe a cumprir alguns objetivos:

- tratamento da dor e suas determinantes (alterações vasculares, deformidades, subluxações, fraturas, artrose secundária);
- tratamento da fase descalcificante (osteoclástica);
- tratamento da fase osteogênica;
- tratamento das complicações (ósseas, vasculares, neurológicas, renais).

O uso adequado de analgésicos, antiinflamatórios não hormonais, fisioterapia, uso de aparelhos de descarga, correção de vícios posturais e do peso corporal auxilia em muito o controle da dor. Os derivados do ácido propiônico, indometacina e fenibutazona podem ser utilizados com sucesso.

De resultados discutíveis, mas teoricamente úteis na fase osteoclástica, podem ser utilizados cálcio por via oral e parenteral, vitamina D, estrógenos e progesterona. O fluoreto de sódio pode ser indicado e mantido em controle mediante a fosfatemia e hidroxiprolinúria.

A prescrição de dieta rica em líquidos, alcalinização da urina, regularização da atividade física, evitando-se a osteopenia por desuso, são medidas que ampliam as perspectivas prognósticas.

O tratamento cirúrgico das deformidades e encurvamento ósseos, mediante osteotomias, próteses e condutas equivalentes, nem sempre traz resultados compensadores, entretanto, se constitui em opção terapêutica bastante válida⁴⁰

O tratamento cirúrgico nesses pacientes onde o tecido ósseo está alterado é sempre um desafio, que vai sendo vencido pelos critérios de inclusão e pelo tratamento de base

concomitante, para que se possa evitar a formação de grandes calos ósseos, não consolidação (em 10% dos casos), ou ainda os grandes sangramentos durante as cirurgias.

O fêmur, ao invés do observado comumente no osso senil, apresenta linhas de fraturas verticais, acontecendo mais na região subtrocantérica que no colo propriamente dito, bem como no terço superior da tibia.

Essas fraturas demonstraram na prática péssimos resultados com a inserção de pinos, e em termos de articulação coxofemoral, estabeleceu-se como preferível o uso de próteses, bem como a fixação interna, para a tibia.

São também indicação cirúrgica os quadros de compressão medular, e, eventualmente, a invaginação basilar e a hidrocefalia, para descompressão, laminectomia ou colocação de válvula ventrículo-jugular, e a amputação de segmentos por degeneração sarcomatosa que, associados à irradiação, amplia a sobrevivência dos pacientes²⁷

É fundamental, porém, que todas essas condutas sejam acompanhadas pela administração de calcitonina, iniciada no período pré-operatório, evitando o sangramento excessivo e a dificuldade de fixação das próteses.

Esta já é parte do tratamento supressivo específico da doença de Paget, e que conta também com a possibilidade do uso dos difosfonatos e da mitramicina, isolados ou em esquemas, combinando duas dessas drogas, sobre as quais cumpre discorrer mais longamente.

A tirocalcitonina (TCT) tem se revelado droga de primeira indicação na doença óssea de Paget. Hormônio secretado pelas células parafoliculares da tireóide (células C de Pearse) tem ação hipocalcemiante, inibe a degradação do colágeno metabolizado, reduz acentuadamente os níveis de fosfatase alcalina e fósforo do sangue, aumenta a eliminação renal de sódio e fósforo, não promove a incorporação de cálcio no osso nem interfere na absorção intestinal de cálcio, antagonizando o hormônio da paratireóide. Sua ação bioquímica está aparentemente relacionada ao estímulo de adenilciclase dos osteoclastos⁶

A dose utilizada é de 100 a 150 unidades biológicas (MRC) por dia, seja a de salmão, a humana sintética ou a extraída da enguia, via subcutânea, reservando-se as doses mais altas para os acometimentos muito extensos, ou degeneração neurológica rápida, até o início da regressão dos sintomas, com posterior diminuição para as doses de manutenção, que podem ser de 50 MRC ministrados três vezes por semana^{8,10}.

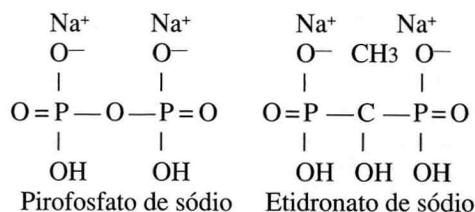
Os resultados são bons, com alívio da dor em cerca de duas semanas, com eventuais efeitos colaterais (náusea, urticária, vômitos), sendo leves e desaparecendo com a continuação do tratamento. Raramente é necessária a retirada da droga.

Entretanto, nota-se um fenômeno de "rebound" quando os parâmetros laboratoriais voltam a níveis semelhantes ao pré-tratamento, e podendo fazer com que as doses de manutenção devam ser continuamente aumentadas. Por se tratar de substância de natureza protéica, presume-se que seja um fenômeno de resistência devido à formação de anticorpos contra a TCT. Essa resistência não é cruzada, de

modo que à manifestação contra um tipo de TCT, deve-se trocar para outro com cuidado para que não sejam induzidas hipocalcemias graves e de correção, às vezes difícil, pela forma súbita com que o quadro pode se instalar.

Melhor que a da calcitonina, a indicação de difosfonatos⁴ parece ser a grande opção para o tratamento medicamentoso da doença óssea de Paget, tendo em conta sua ação dupla: impedir a deposição dos cristais de cálcio, bem como diminuir a reabsorção óssea por atenuar a ação dos osteoclastos. Teoricamente, seria mais adequada tanto para o tratamento da fase osteolítica (descalcificante) quanto para a osteogênica (de reparação).

Existe uma semelhança estrutural entre o etidronato dissódio (didronel) e o pirofosfato inorgânico, o grupo P—O—P sendo substituído por um grupo P—C—P.



Os compostos mais estudados têm sido: etidronato dissódio (EHDP), dicloro-metil, difosfato (Cl₂ MDP) e amino-propileno-difosfanato (APD).

O etidronato dissódio é o composto que mais vem sendo utilizado na clínica, com efeitos similares aos da calcitonina,¹⁶ com a ressalva de ser também um potente inibidor da mineralização óssea. Eis porque doses elevadas podem induzir à osteomalácia secundária. A posologia aconselhada é de 5 a 10mg por quilograma de peso, em períodos não inferiores a seis meses.

Efetiva por via oral^{37,38}, e apesar de menor tempo de uso clínico mostrou-se igualmente eficaz, nas doses de 200mg diários, ingeridos com o estômago cheio. O efeito é aparentemente um pouco mais precoce, com resposta clínica e laboratorial completa após seis meses, e o período de remissão variando de alguns meses a vários anos. Ao contrário de TCT, caso seja necessário repetir o esquema de tratamento, as doses parecem ser igualmente efetivas.

Não deve ser indicado em pacientes com insuficiência renal, por ser esta sua via de eliminação; como efeitos colaterais são citados o aumento da dor e a osteomalácia em raros casos, bem como cólicas e/ou diarreia, que via de regra não impedem a manutenção do fármaco.

Os outros composto Cl₂ MDP e APD parecem ser superiores ao etidronato por não inibirem acentuadamente a mineralização, entretanto, as investigações clínicas foram suspensas por enquanto, face à indução de três casos de leucemia em 700 pacientes tratados.

A opção mais sensata seria a de 10mg/kg por dia de EHDP durante seis meses, efetuando-se controles laboratoriais periódicos (fosfatase alcalina e hidroxiprolinúria). Nas formas mais graves, sugere-se 20mg por quilograma de peso durante um mês, alternando-se com três meses de suspensão.

Dos quimioterápicos tentados — dactinomicina, duomicina e mitramicina — este um citotóxico semelhante à actinomicina D, apenas a última vem ainda sendo utilizada, por seu efeito tóxico contra os osteoclastos³⁴.

Foram estudados centenas de pacientes, e notada a melhora clínica numa alta porcentagem (aproximadamente 90%), porém os efeitos colaterais significativos para o aparelho gastrointestinal com importante hepatotoxicidade, além da nefrotoxicidade, relegam-na até o momento para os casos em que a doença se mostre resistente aos medicamentos anteriores³⁵.

Os esquemas combinados, embora citados por vários autores, não mostram maior efetividade a longo prazo, ou a diminuição desejada da necessidade de medicamentos³⁵.

O prognóstico da doença óssea de Paget é bom, e quase sempre a invalidez total pode ser evitada. Contudo, nos casos, de degeneração sarcomatosa torna-se muito ruim, o que exige a necessidade de este tipo de paciente ser rigorosamente avaliado no sentido da detecção precoce de qualquer sinal de transformação neoplástica, estando indicada a biopsia óssea compulsória nos casos duvidosos²⁶.

SUMMARY

Paget bone diseases: diagnosis and treatment

The authors present the main features related to the pathogenesis, clinical and radiologic involvement, laboratorial diagnosis, treatment and prognosis of Paget Bone Disease (deformans osteitis). The clinical and evolutive findings in 42 patients are discussed, with special reference to the therapeutic effects of calcitonin and diphosphonates.

Keywords: *Paget Bone Disease.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACAR, J.; DELBARRE, F.; WAYNEBERGER, N. Les complications cardiovasculaires de la maladie osseuse de Paget. *Arch. Mal. Couer. Vaiss.*, 61:849, 1968.
- ALTMAN, R. D.; BROWM, M.; GARGANO, F. How Back Pain in Paget's disease of bone. *Clin. Orthop. Related Dis.*, 217:152, 1987.
- ALTMAN, R. D. & COLLINS, B. Musculoskeletal manifestations of Paget's disease of bone. *Arch. Rheumat.*, 23:121, 1980.
- ALTMAN, R. D.; JOHNSTON, C.C.; KHAIRI, M.R.A.; WELLMAN, H.; SERAFINI, A.N.; SANKEY, R.R. Influence of disodium etidronate on clinical and laboratory manifestations of Paget's disease of bone. *N. Engl. J. Med.*, 289:1379, 1973.
- BARRY, H. C. Orthopedic aspects of Paget's disease of bone. *Arch. Rheumat.*, 23:1, 128, 1980.
- BURCKHARDT, P.M.; SINGER, F.R.; POTTS, J.T. Parathyroid function in patients with Paget's disease treated with salmon calcitonin. *Clin. Endocrinol.*, 2:15, 1973.
- CARNEIRO, R.A. Doença de Paget. In: CRUZ FILHO, *Clínica reumatológica*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1980, p. 469.
- CARNEIRO, R.A. Tratamento da doença de Paget com calcitonina de salmão. *Arg. Bras. Méd.* 61:4, 1987.
- CHEUNG, H.S. Collagen biosynthesis by bones in Paget's disease. *Clin. Res.*, 25:154, 1977.
- DE ROSE, J.; SINGER, F.R.; AVRAMIDES, A. Response of Paget's disease to porcine and salmon calcitonins. Effects of long term treatment. *Am.J.Med.*, 56:858, 1974.
- DOVE, J. Complete fractures of the femur in Paget's disease of bone. *J.Bone joint Surg.*, 62B(1):12, 1980.
- FRANCIS, M.J & SMITH, R. Evidence of generalized connective tissue defect in Paget's disease of bone. *Lancet*, 1:841, 1974.
- HARRISON, C.V. & LENNOX, B. Heart block in osteite deformans. *Br. Heart J.*, 10:167, 1948.
- HIOCO, D.J. La maladie de Paget. 5. ed. St. Paul de Vence, Laboratoires Armour Montagn, 1981.
- HOWELL, D.S. Metabolic bone diseases. In: MCCARTY, D.J. *Arthritist and allied conditions*. 9, ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1979, p. 1313.
- KRANE, S.M. Etidronate disodium in the treatment of Paget disease of bone. *Ann. Int. Med.*, 96:619, 1982.
- KRANE, S.M. Urinary excretions of hidroxylyzine and its glycosides as an index of collagen degradation. *J. Clin. Invest.* 59:819, 1977.
- MARQUES NETO, J. F.; BRENOL, J. C. T.; MÜLLEN, C.V.; ROCHA, M.C.; SAMARA, A.M. Doença óssea de Paget. Orientação diagnóstica. *Rev. Bras. Reumat.* (23):3, 1983.
- MARQUES NETO, J.F.; BRENOL, J.C.T.; MÜLLEN, C.A.; SAMARA, A.M. Orientação diagnóstica na doença óssea de Paget. *Rev. Bras. Reumatol.*, 23(3):105, 1983.
- MEUNIER, P.J. Bone histomorphometry in Paget's disease. Quantitative and dynamic analysis of pagetic and nonpagetic bone tissue. *Arthr. Rheumat.*, 23:1095, 1980.
- MEUNIER, P.J.; SALSON, C.; MATHIEU, L.; CHAPUY, M.C.; DELAMS, P.; ALEXANDRE, C.; CHARMON, S. Skeletal distribution and biochemical parameters of Paget's disease. *Clin. Orthop. Related dis.* 217:37, 1987.
- MILLS, B.G. & SINGER, F.R. Nuclear inclusions in Paget's disease of bone. *Science* 194:201, 1976.
- MILLS, B.G. & SINGER, F.R. Clinical evolution of viral antigen data in Paget's disease of bone. *Clin. Orthop. related dis.*, 217:16, 1987.
- MIRRA, J.M. Pathogenesis of Paget's disease based on viral ethiology. *Clin. Orthop. related dis.*, 217:162, 1987.
- MOORE, S. Osteitis deformans. A theory of its etiology. *J. Bone Joint Surg.*, 33A:421, 1951.
- MURPHY, W.A.; WHITE, M.P.; & HADDAD, J.G. Paget bone disease radiologic documentation of healing with human calcitonin therapy. *Radiology* 136:1, 1980.
- NICOLLE, M.H.; DUDOGNON, P.; REVEL, M., NICK, J. Faut-il encore opère les paraplégies pagétiques. *Rev. Neurol.*, Paris, 135(2):153, 1979.
- PAGET, J. On a form of chronic inflammation of bones (osteitis deformans). *Med. Cir. Trans.* 760:37, 1877.
- RASMUSSEN, H. & BORDIER, P. The physiological and cellular basis of metabolic bone diseases. Baltimore, Willians & Wilkin, 1974. p. 847.
- REBEL, A. Bone tissue in Paget's disease of bone, ultrastructure and imunocitology. *Arth. Rheum.*, 23:1104, 1980.
- REBEL, A. Les inclusions de ostéoclastes dans la maladie osseuse de Paget. *Rev. Rheum.*, 42:637, 1975.
- REBEL, A.; MALKANI, K. BASLÉ, M.; BREGEON, C. Osteoclast ultrastructurein Paget's disease. *Clin. Orthop. Related Dis.* 217:4, 1987.
- REBEL, A. Osteoclast ultrastructure in Paget's disease. *Calcif. Tissue Res.*, 20:187, 1976.

34. RUSSEL, A.S. et al Long-term effectiveness of low dose mithramycin for Paget's disease of bone. *Arthr. Rheum.*, 22:215, 1979.
35. RYAN, W.G. & SCHORANTZ, T.B. Mithramycin treatment of Paget's disease of bone, exploration of combined mithramycin EHDP therapy. *Arthr. Rheumat.*, 23:1155, 1980.
36. SCHULZ, A. Morbus Paget des knochens untersuchungen zur ultrastruktur der osteoclasten und ihrer Cytopathogenese. *Virch. Arch.* 376:309, 1977.
37. SMITH, R.; RUSSEL,R.G.G.; BISHOP, M. Diphosphonates and Paget's disease of bone. *Lancet*, 1:945, 1971.
38. SMITH, R.; RUSSEL, R.G.G. et al. Paget's disease of bone experience with a diphosphonate (Dissodium etidronate) in treatment. *Quart. J. Med.*, 42:235, 1973.
39. SINGER, F.R. *Paget's disease of bone*. New York., Plenum Press, 1977. p.11.
40. WALLACH,S. *Treatment of Paget's disease: Orthopedics and traumatic surgery*. Chicago, Yearbook medical Publ. Inc., 1982. p.1.