

Original

# CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PAGET EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA.

 Isabel Acosta-Colmán<sup>1</sup>, Zoilo Morel<sup>2</sup>, Astrid Paats<sup>1</sup>,  
Gabriela Ávila-Pedretti<sup>2</sup>, Xavier Sans<sup>3</sup>
<sup>1</sup> Departamento de Reumatología del Hospital de Clínicas, San Lorenzo, Paraguay<sup>2</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Central del Instituto de Previsión Social, Asunción, Paraguay<sup>3</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

## RESUMEN

**Fecha de envío**

03/06/2018

**Fecha de aprobación**

10/06/2018

**Palabras claves**Enfermedad de Paget,  
óseo, monostótica,  
poliostótica

**Introducción:** Enfermedad de Paget ósea (EP) afecta principalmente a personas adultas. Tiene una distribución geográfica irregular, con zonas de alta prevalencia, principalmente en Reino Unido, Francia, y ciertas regiones de España. Dependiendo de los hallazgos radiológicos, se clasifican los casos en etapas: inicial u osteolítica; intermedia o mixta y terminal, quiescente u osteosclerótica. Las técnicas de imagen que se emplean para el diagnóstico son la gammagrafía y la radiología. Los marcadores óseos reflejan de forma indirecta la actividad de la EP y la respuesta terapéutica. El objetivo de este estudio es conocer las principales características clínicas de pacientes con EP en un hospital de referencia.

**Materiales y Métodos:** Estudio retrospectivo, descriptivo, transversal, de pacientes con diagnóstico de EP, en el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, de enero de 1985 a diciembre de 2009. Se evaluaron datos de laboratorio, clínicos, imágenes y tratamiento. La enfermedad ósea de Paget fue diagnosticada por los hallazgos típicos de rayos X.

**Resultados:** Se incluyeron 35 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Paget ósea, con una media de la edad de  $61,58 \pm 20$  años, con una relación F/M de 1/3. El motivo de consulta fue el dolor en 15/35 (42,8%) pacientes. La localización más frecuente fue la hemipelvis, seguida por vértebras, tibia y fémur. La afectación en 17/32 (49%) pacientes fue monostótica y en 18/35 (51%) poliostótica. La fosfatasa alcalina estaba elevada entre 2 a 10 veces el valor normal en 30/35 (86%) de los pacientes al momento del diagnóstico. El tratamiento de elección en todos los pacientes fue un bifosfonato, con una respuesta del 57% a los 3 meses. La complicación más frecuente fue el estrechamiento del canal medular.

**Conclusión:** la enfermedad de Paget ósea afecta a pacientes mayores, con predominio del género masculino, y puede ser de presentación poliostótica o monostótica. El motivo de consulta más frecuente en nuestra serie fue el dolor y la complicación más frecuente el estrechamiento del canal. El diagnóstico temprano y el tratamiento con bifosfonatos son estrategias de suma importancia para estos pacientes.

## ABSTRACT

### MAIN CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH PAGET'S DISEASE IN A REFERENCE HOSPITAL

**Keywords**

Paget's disease, bone, monostotic, polyostotic

**Autor para correspondencia**

Correo electrónico:  
zoiloma@hotmail.com  
(Z. Morel)

**Introduction:** Paget's disease of bone (PDB) mainly affects adults, with an irregular geographic distribution, with areas of high prevalence, mainly in the United Kingdom, France, and certain regions of Spain. Depending on the radiological findings, the cases are classified in stages: initial or osteolytic; intermediate or mixed and terminal, quiescent or osteosclerotic. The imaging techniques used for the diagnosis are scintigraphy and radiology. Biochemical markers of bone turnover indirectly reflect the activity of PDB and the therapeutic response. The objective of this study is to know the main clinical characteristics of patients with PDB in a reference hospital.

**Materials and Methods:** A retrospective, descriptive, cross-sectional study of patients diagnosed with PDB at the Vall d'Hebron Hospital in Barcelona, from January 1985 to December 2009. Data from laboratories, clinics, images and treatment were evaluated. Paget's disease of bone was diagnosed by typical X-ray findings.

**Results:** Thirty-five patients diagnosed with PDB were included, with an average age of  $61.58 \pm 20$  years, with an F/M ratio of 1/3. The reason for consultation was pain in 15/35 (42.8%) patients. The most frequent location was hemipelvis, followed by vertebrae, tibia and femur. The involvement in 17/32 (49%) patients was monostotic and in 18/35 (51%) polyostotic. The alkaline phosphatase was elevated between 2 to 10 times the normal value in 30/35 (86%) of the patients at the time of diagnosis. The treatment of choice in all patients was a bisphosphonate, with a response of 57% at 3 months. The most frequent complication was the spinal stenosis.

**Conclusion:** Paget's disease of bone affects elderly patients with predominance of the male gender, that may be of polyostotic or monostotic presentation. The most frequent reason for consultation was pain and the most common complication was spinal stenosis. Early diagnosis and treatment with bisphosphonates are very important strategies for these patients.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Paget (EP) ósea afecta principalmente a personas adultas, siendo el diagnóstico improbable antes de los 40 años. Su frecuencia aumenta con la edad y característicamente afecta más a pacientes del sexo masculino, con una relación varón/mujer de 3/2<sup>1</sup>. Tiene una distribución geográfica irregular, con zonas de alta prevalencia, principalmente en Reino Unido<sup>1</sup> y otros países de Europa<sup>2</sup>. Existe una fuerte tendencia a la agregación familiar<sup>3</sup>. Aunque su etiología es desconocida, distintos estudios apuntan a un modelo etiopatogénico complejo que incluye tanto factores genéticos como ambientales<sup>4</sup>.

La lesión básica de la enfermedad de Paget consiste en la activación brusca, focal y disincrónica de los osteoclastos que provoca una resorción ósea intensa. Como consecuencia de ésta, se produce una fase de actividad osteoblástica igualmente acelerada, con abundante formación de matriz extracelular. A medida que la actividad celular se atenúa, se produce un incremento neto de la masa ósea, que, sin embargo, es de estructura muy defectuosa y desorganizada, con una importante disminución de la resistencia mecánica. Según la descripción de Murray y Jacobson los hallazgos radiológicos se clasifican en etapas: inicial u

osteolítica, intermedia o mixta y terminal, quiescente u osteosclerótica<sup>5</sup>. Los distintos focos de afectación ósea pueden encontrarse en diferentes fases en un mismo paciente. Así mismo, la evolución de las lesiones es continua.

La EP presenta una gran variabilidad clínica, aunque puede ser asintomática hasta en un 80% de los casos y puede manifestarse recién con el desarrollo de complicaciones<sup>6</sup>. Los huesos afectados, de mayor a menor frecuencia, son: pelvis, cráneo, columna lumbar y dorsal, sacro, fémur, tibia, húmero. De forma infrecuente, también pueden afectarse el peroné, radio, columna cervical, rótula, costillas, esternón, huesos de las manos y pies. Aproximadamente el 60% de los pacientes presenta una enfermedad poliostótica<sup>7</sup>.

El remodelado óseo alterado junto a la localización de la enfermedad, condicionan los síntomas que presentan los pacientes. Durante la fase lítica predomina el dolor óseo, atribuible a la expansión del periostio y aumento del flujo vascular. En la fase mixta, el tejido óseo desorganizado y aumentado de tamaño determina una mayor plasticidad que se traduce en deformidad en los huesos largos. El tejido óseo es muy proclive a las frac-

turas y la inmovilización de las mismas puede conducir a una osteoporosis. Cuando la enfermedad afecta a regiones próximas a superficies articulares podría ejercer un papel en el desarrollo o agravamiento de la osteoartritis. La complicación más grave es el desarrollo de tumores óseos malignos, muy poco frecuente.

Las complicaciones neurológicas son relativamente frecuentes. Aparecen en su mayoría como consecuencia de fenómenos compresivos. En el cráneo se puede producir afectación de los nervios craneales, síndromes del tronco cerebral, platibasia e hidrocefalia normotensiva. La disminución de la audición ocurre en un 12-50% de los casos<sup>8</sup>. En la columna, el aumento del tamaño del hueso pagético puede producir una estenosis del canal medular o de los agujeros de conjunción, así como lesiones radicales o de la cola de caballo. En la piel podemos encontrar pseudoxantoma elástico y en la retina las estrías angioides. Otras complicaciones menos frecuentes son la insuficiencia cardíaca con gasto elevado, la hematopoyesis extramedular y el pseudosarcoma. Existen también asociaciones débiles con el hiperparatiroidismo, artritis por microcristales y la hiperostosis de Forestier-Rotés.

Las técnicas de imagen que se emplean para el diagnóstico son la gammagrafía y la radiología, mientras que para la detección y seguimiento de complicaciones se utilizan la tomografía computarizada, la resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones. La gammagrafía constituye el método más sensible y precoz y proporciona un "mapa topográfico" de la afectación esquelética<sup>9</sup>.

Los marcadores óseos reflejan de forma indirecta la actividad de la EP y la respuesta terapéutica. La fosfatasa alcalina total es un marcador adecuado, recomendado por la mayoría de los expertos. Sin embargo, cuando la enfermedad es poco activa, monostótica, tenemos dosajes de fosfatasa alcalina total normal o bien, alterados por enfermedad hepática, o interesa una evaluación más rigurosa, es recomendable utilizar marcadores más sensibles, como la fosfatasa alcalina ósea entre otros<sup>10-11</sup>.

El propósito del tratamiento de la enfermedad de Paget debe ser aliviar los síntomas y evitar las complicaciones. El tratamiento se basa en el uso de fármacos antirresortivos. Estos son más eficaces en la enfermedad leve, lo que conduce a tratar temprano. Se propone tratar los casos asintomáticos cuando el aumento de la fosfatasa alcalina alcanza dos a tres veces el límite superior de la normalidad o si afecta a áreas óseas eventuales fuente de complicaciones (cráneo, columna vertebral, huesos largos, proximidad de grandes

articulaciones). También se considera el tratamiento preoperatorio en casos de cirugía ortopédica electiva sobre hueso pagético<sup>12</sup>.

El objetivo de este estudio es conocer las principales características clínicas de los pacientes con EP en un hospital de referencia

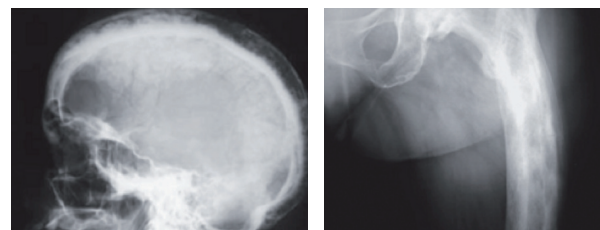
## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, descriptivo, transversal, de pacientes con diagnóstico de EP, en el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, de enero de 1985 a diciembre de 2009. Se evaluaron datos de laboratorios, clínicos, imágenes y tratamiento. La enfermedad ósea de Paget fue diagnosticada por los hallazgos típicos de rayos X. Los datos numéricos se resumieron como la media y la desviación estándar (DE). El estudio fue aprobado por el comité de ética institucional.

## RESULTADOS

Se incluyeron 35 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Paget que consultaron de enero de 1985 a diciembre de 2009, en el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, con una media de la edad de  $61,58 \pm 20$  años, de los cuales 12/35 (34%) de los pacientes pertenecían al género femenino y 22/35 (66%) al masculino. La localización más frecuente fue la hemipelvis, seguida por vértebras, tibia y fémur (Gráfico 1) (Figura 1). La afectación en 17/32 (49%) pacientes fue monostótica y en 18/35 (51%) poliestótica. El motivo de consulta fue el dolor en 15/35 (42,8%) pacientes. La fosfatasa alcalina estaba elevada entre 2 a 10 veces el valor normal en 30/35 (86%) de los pacientes al momento del diagnóstico. El tratamiento de elección en todos los pacientes fue un bifosfonato. En 20/35 (57%) el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y el descenso de la fosfatasa alcalina a niveles normales fue de 2 a 3 meses. La complicación más frecuente fue el estrechamiento del canal medular (Gráfico 2).

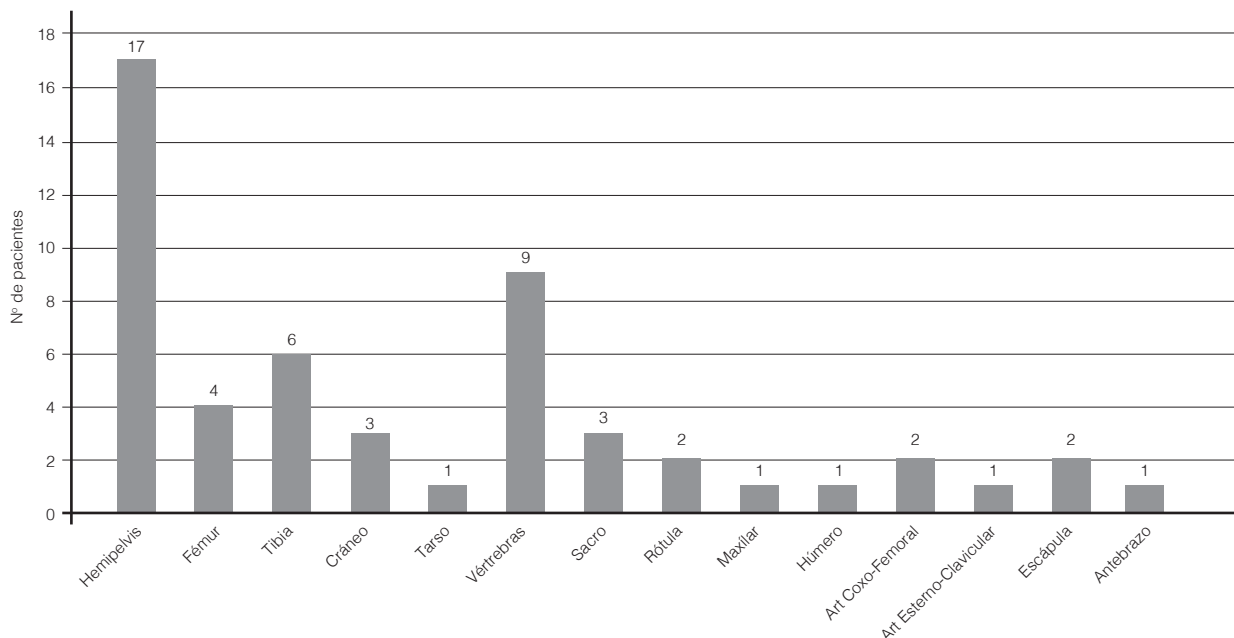
**Figura 1** Radiografías de pacientes de la cohorte con enfermedad de Paget.



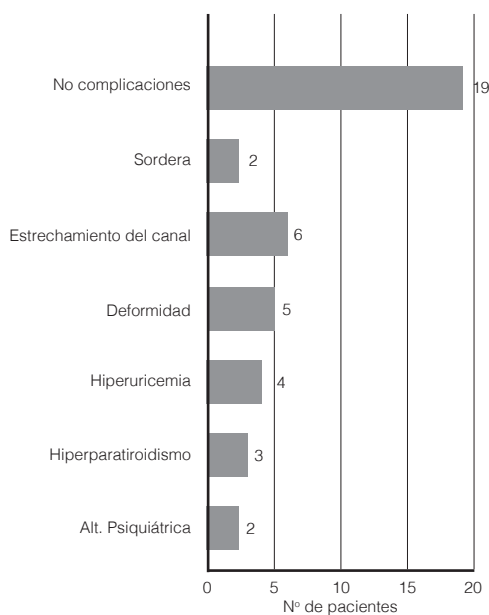
**A)** Paget en Calota.

**B)** Fémur con deformidad e imágenes líticas.

**Gráfico 1** Localizaciones de la afectación ósea de la Enfermedad de Paget en los pacientes estudiados.



**Gráfico 2** Complicaciones registradas en los pacientes con Enfermedad de Paget estudiados.



así como en otros países de Europa, como Francia, Alemania, España o Italia<sup>14</sup>. Se considera que España tiene una prevalencia media-baja en comparación con otros países europeos, aproximadamente entre el 0,9 y el 1,3% de la población mayor de 65 años<sup>15</sup>. Sin embargo, de acuerdo con los datos de prevalencia actuales, podemos ver que las regiones de mayor prevalencia, se encuentran hoy en Francia, Inglaterra, España (Castilla y León, Castilla la Mancha), e Italia (Siena, Campania), es decir, en el sur de Europa<sup>16</sup>.

Lisbona Pérez y cols<sup>17</sup> detectaron en un área de Barcelona 16 pacientes (10 mujeres y 6 hombres), con una edad media 79.2 años (intervalo: 65-92), Monostóticos / Poliestóticos: 8/8, concluyendo que en el área de la Barceloneta (Barcelona, España), la prevalencia real es de 0.64% y la incidencia estimada de 1.78 / 10.000 / personas-año, cifras todas ellas referidas a una población mayor de 55 años. En nuestro trabajo encontramos una media de edad de presentación más joven (61.5 años), y con una proporción equivalente de monostótica/polistótica igualmente.

## DISCUSIÓN

La Enfermedad de Paget, fue descrita por James Paget en 1876, quien en un principio llamó a la enfermedad osteitis deformante, en parte debido a los cambios extensos y deformantes que tuvieron lugar en el esqueleto en casos graves<sup>13</sup>. La EP ocurre más comúnmente en personas de ascendencia británica. La enfermedad también es común en los migrantes británicos a países como Australia, Nueva Zelanda y América del Norte,

Mautalen et al<sup>18</sup>, describen en Argentina, tras revisión de la literatura, 590 casos. La mayoría de los casos reportados de EP en Brasil son de Recife, una ciudad en el noreste de Brasil. Se cree que esta prevalencia bastante alta de EP en Recife se debe a la ascendencia holandesa de su población<sup>19</sup>; y la ciudad de Florianópolis, ubicada en la Isla de Santa Catarina, en el sur de Brasil, que está poblada principalmente por descendientes de las Azores, Werner de Castro et al<sup>20</sup>, describió a 134 pacientes con EP. La edad prome-

dio en el momento del diagnóstico fue de  $63.2 \pm 10.5$  años, 67.2% eran mujeres y 91.1% eran caucásicos. Se encontró enfermedad polioestótica en el 75% de los casos, dolor óseo en el 77,9% y deformidades óseas en el 15,9%. Los huesos pélvicos fueron los más afectados en un 53.7%. Las complicaciones incluyeron sordera en 8.2%, fracturas óseas en 3.0%, hidrocefalia en 2.2% y síndrome de cauda equina en 0.7% de los casos. En Paraguay no encontramos descripción de esta patología, lo que significa que debemos buscarla, ya que contamos con una población importante de ascendencia europea.

Aunque la enfermedad es genéticamente heterogénea, el gen SQSTM1/p62, que codifica una proteína con un papel fisiopatológico en la diferenciación y en la actividad de los osteoclastos, se ha encontrado que alberga mutaciones en la línea germinal de la mayoría de los pacientes con EP en poblaciones geográficamente distantes que se originan en diferentes áreas de Europa, tanto en casos esporádicos como familiares<sup>21</sup>. No contamos con estudios genéticos en la población estudiada de este trabajo.

El diagnóstico de la enfermedad de Paget generalmente se realiza mediante pruebas radiológicas, marcadores bioquímicos y patología. Los hallazgos radiológicos de la TC o las radiografías simples pueden mostrar una lesión con engrosamiento cortical, marcas trabeculares gruesas y cambios escleróticos<sup>22</sup>.

Estudios anteriores refieren una presentación polioestótica en su mayoría<sup>7</sup>. Sin embargo, en un estudio con 754 pacientes con EP, describen lesiones monostóticas en el 77% de los casos. Los autores de dicho trabajo, discuten si esta tendencia a la enfermedad, que afecta a un solo hueso, puede deberse a un diagnóstico más temprano de la progresión de la enfermedad y al aumento del uso de bifosfonatos en el tratamiento. Describen que la mayoría de las lesiones se localizaron en la pelvis (72,1%), seguidas de la columna vertebral (13,4%), fémur (13,0%), cráneo (8,5%), tibia (6,5%) y húmero (5,6%)<sup>(23)</sup>; coincidente con el presente estudio, donde hallamos con mayor frecuencia en hemipelvis, vértebras, tibia y fémur.

Todos los marcadores de recambio óseo tienen una alta sensibilidad a los cambios óseos, considerando la gammagrafía ósea como un estándar de oro para evaluar la actividad de la enfermedad. Sin embargo, las concentraciones normales no descartan completamente la Enfermedad de Paget. El propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (P1NP), Fosfatasa alcalina (FA) ósea y total, y los N-telopéptidos en orina (Ntx) tienen buena sensibilidad para detectar la EP, además

**Tabla 1** Síntomas y complicaciones más frecuentes de la Enfermedad de Paget<sup>25</sup>.

<b>Huesos y articulaciones</b>	Dolor de huesos Deformidad ósea Artrosis de articulaciones adyacentes Fracturas Estenosis espinal Inclinación de la extremidad inferior
<b>Neurológico</b>	Pérdida de la audición Tinnitus Impresión basilar Hipertensión Endocraneana Estenosis espinal Paraplejía, cuadriplejía
<b>Cardiovascular</b>	Insuficiencia cardíaca congestiva Aumento del gasto cardíaco Estenosis aórtica Aterosclerosis generalizada Calcificación endocárdica
<b>Neoplasia</b>	Sarcoma: osteosarcoma, condrosarcoma, fibrosarcoma Tumor de células gigantes

**Tabla 2** Clasificación fenotípica con mutaciones<sup>29</sup>.

<b>Clasificación Fenotípica</b>	<b>Características clínicas</b>	<b>Mutación</b>
<b>Severa</b>	Inicio de la deformidad reconocida en los primeros 18 meses de vida. Caminar no logrado en absoluto o retrasado y no mantenido durante los últimos 5 años. Altura inferior a -3DE.	Mutaciones que afectan residuos de cisteína que preciden la interrupción de la región de unión al ligando.
<b>Intermedia</b>	Inicio de la deformidad reconocido después de 2 años. Caminar iniciado a la edad normal, pero con deformidad progresiva con el crecimiento. Altura inferior a -3DE.	Mutaciones de sentido erróneo que no afecta a los residuos de cisteína en el dominio de unión al ligando.
<b>Leve</b>	Deformidad reconocida después de los 2 años, movilidad normal. Altura dentro del rango normal.	Mutación con inserción / eliminación en el extremo C-terminal de la Proteína.

de una correlación de moderada a fuerte entre sí<sup>24</sup>. En nuestro trabajo, la FA fue el marcador sensible, con normalización con 3 meses de tratamiento.

Los síntomas y las complicaciones más frecuentes de la Enfermedad de Paget se describen en la Tabla 1<sup>25</sup>.

Este estudio se realizó en adultos. Sin embargo, es importante mencionar que la enfermedad de Paget juvenil (EPJ) es una patología rara, con algunos casos reportados en la literatura. En 1958 se describió por primera vez en un niño de 11 años. La EPJ es una enfermedad ósea metabólica autosómica recesiva, que ocurre durante los primeros 2 años de vida, con predilección masculina<sup>26</sup>. La enfermedad se caracteriza por un aumento generalizado del recambio óseo secunda-

rio a una mayor actividad osteoclastica, deformidad esquelética, expansión ósea, dolor óseo y mayor riesgo de fracturas patológicas con un nivel elevado de fosfatasa alcalina sérica<sup>27</sup>. Las eliminaciones o las mutaciones sin sentido del gen TNFRSF11 son comunes en estos niños<sup>28</sup>. Este gen codifica una proteína soluble, la osteoprotegerina, que conduce a la osteoclastogénesis descontrolada cuando se muta. La clasificación del fenotipo se basa en el tipo y la ubicación de la mutación (Tabla 2)<sup>29</sup>.

En general, se ha demostrado que los bifosfonatos que contienen nitrógeno alcanzan altas tasas de remisión bioquímica, que oscilan entre el 75% y el 95% a los 6-12 meses posteriores al tratamiento con diferentes regímenes. La nueva generación de bifosfonatos incluye alendronato, ibandronato, pamidronato, risedronato y ácido zoledrónico. Siempre se puede probar con otro bifosfonato para los que no responden, ya que los estudios cruzados pequeños han mostrado resultados positivos. El zoledronato parece ser la opción más atractiva entre todos, ya que se ha demostrado que una sola dosis intravenosa logra la normalización del nivel de ALP en suero en más del 90% de los casos a los 6 meses posteriores al tratamiento y casi al 80% a los 12 meses<sup>30</sup>. Una estrategia alternativa para inhibir la resorción ósea que ha demostrado ser efectiva tanto en la osteoporosis como en oncología es bloquear el factor endógeno principal que regula el reclutamiento de osteoclastos, el ligando RANK (RANKL), que es esencial para la formación, función y supervivencia de los osteoclastos. Denosumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano contra RANKL, que se une a RANKL y evita su interacción con RANK en osteoclastos y precursores de osteoclastos. Por lo tanto, denosumab inhibe reversiblemente la resorción ósea mediada por osteoclastos<sup>31</sup>. Solo hay informes de casos de tratamiento con denosumab de la enfermedad de Paget en adultos y juvenil, con buenos resultados<sup>32-35</sup>. En nuestra casuística, todos los pacientes recibieron bifosfonatos y ninguno denosumab.

En conclusión, la enfermedad de Paget es una enfermedad que afecta a pacientes mayores, con predominio del género masculino, que puede ser de presentación poliostótica o monostótica. El motivo de consulta más frecuente en nuestra serie fue el dolor y la complicación más frecuente fue el estrechamiento del canal. El diagnóstico temprano y el tratamiento con bifosfonatos son estrategias de suma importancia para estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barker DJP, Clough PWL, Guyer PB, Gardner MJ. Paget's disease of bone in 14 British town. *Br Med J.* 1977;1:1181-3.
2. Detheridge FM, Guyer PB, Barker DJP. European distribution of Paget's Disease of Bone. *Br Med J.* 1982;285:1005-8.
3. Morales Piga A, Rey Rey J, Corres J, García Sagredo JM, López-Abente G. Frequency and characteristics of the familial aggregation in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 1995;10:1-8.
4. Leach RJ, Singer FR, Roodman G. The genetics of Paget's disease of the bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:24-8.
5. Murray RO, Jacobson HG. Miscellaneous disorders of unknown origin. In: Murray RO, ed. *The radiology of skeletal disorders.* Edinburgh: Churchill Livingstone Eds. 1979: 880-881.
6. Carbonell J, Rotés D, Maymó J, Lafont A. Principales problemas clínicos en la enfermedad de Paget. *Rev Esp Reumatol.* 1992;19:104-10.
7. Gumà M, Rotés D, Holgado S, Monfort J, Olivé A, Carbonell J, et al. Enfermedad ósea de Paget: estudio de 314 pacientes. *Med Clin (Barc).* 2002;119:537-40.
8. Schmidek HH. Neurologic and neurosurgical sequelae of Paget's disease of bone. *Clin Orthopedic.* 1977;127:70-7.
9. Selby PL, Davie MWJ, Ralston SH, Stone MD. Guidelines on the Management of Paget's disease of bone. *Bone.* 2002;31:366-73.
10. Alvarez L, Guañabens N, Peris P, Vidal S, Ros I, Monegal A, et al. Usefulness of biochemical markers of bone turnover in assessing response to the treatment of Paget's disease. *Bone* 2001;29:447-52.
11. Alexandersen P, Peris P, Guañabens N, Byrjalsen I, Álvarez L, Solberg H, et al. Non-isomerized C-telopeptide fragments are highly sensitive markers for monitoring disease activity and treatment efficacy in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2005;20:588-95.
12. Farrerons J, Malouf J, Longobardi V, Laiz A. Objetivos e indicaciones del tratamiento farmacológico. *Enfermedad ósea de Paget.* Barcelona: SCM; 2006. p.91-102.
13. Ortnier DJ. Miscellaneous bone diseases. In: Ortnier DJ, editor. *Identification of pathological conditions in human skeletal remains,* 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2003.
14. Vallet M, Ralston SH. Biology and treatment of Paget's disease of bone. *J Cell Biochem.* 2016;117(2):289-99.
15. Mironón-Canelo JA, Del Pino-Montes J, Vicente-Arroyo M, et al. Epidemiological study of Paget's disease of bone in a zone of the Province of Salamanca (Spain). *Eur J Epidemiol.* 1997;13(7):801-5.
16. Menéndez-Bueyes LR, Soler Fernández MC. Enfermedad ósea de Paget: aproximación a sus orígenes históricos. *Reumatol Clin.* 2017;13(2):66-72.
17. Lisbóna Pérez MP, Blanch-Rubió J, Galisteo Lencastre da Veiga C, Esquerri Tuñi E, Monfort Faure J, Ciria Recasens M, et al. Epidemiología de la enfermedad ósea de Paget en un área de Barcelona. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2009 1;1:7-12.
18. Mautalen C, Pumarino Blanco MC, Gonzalez D. Paget's disease: the south american experience. *Sem Arthritis Rheum* 1994;23:226-7.
19. Griz L, Caldas G, Bandeira C, Assuncao V, Bandeira F. Paget's disease of bone. *Arqu Bras Endocrinol Metab* 2006;50(4):814-22.



20. Werner de Castro GR1, Heiden GI, Zimmermann AF, Morato EF, Neves FS, Toscano MA, et al. Paget's disease of bone: analysis of 134 cases from an island in Southern Brazil: another cluster of Paget's disease of bone in South America. *Rheumatol Int.* 2012 Mar;32(3):627-31.
21. Falchetti A, Marini F, Masi L, Amedei A, Brandi ML. Genetic aspects of the Paget's disease of bone: concerns on the introduction of DNA-based tests in the clinical practice. Advantages and disadvantages of its application. *Eur J Clin Invest* 2010;40(7):655-67.
22. Favus MJ, Vokes TJ. Paget's disease and other displasias of bone. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, Eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York, NY, USA. McGraw-Hill. 2012. 18th edition. Chapter 355.
23. Seitz S, Priemel M, Zustin J, Beil FT, Semler J, Minne H, Schinke T, Amling M. Paget's disease of bone – histologic analysis of 754 patients. *J Bone Miner Res.* 2009 Jan;24(1):62-9.
24. Al Nofal AA1, Altayar O, BenKhadra K, Qasim Agha OQ, Asi N, Nabhan M, et al. Bone turnover markers in Paget's disease of the bone: A Systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2015;26(7):1875-91.
25. Muschitz C, Feichtinger X, Haschka J, Kocijan R. Diagnosis and treatment of Paget's disease of bone. A clinical practice guideline. *Wien Med Wochenschr* 2017;167:18-24.
26. Indumathi CK, Dinakar C, Roshan R. Juvenile Paget's disease. *Indian Pediatr* 2009;46:354-6.
27. Ralston SH. Juvenile Paget's disease, familial expansile osteolysis and other genetic osteolytic disorders. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:101-11.
28. Brunetti G, Marzano F, Colucci S, Ventura A, Cavallo L, Grano M, Faienza MF. Genotype-phenotype correlation in Juvenile Paget disease: role of molecular alterations of the TNFRSF11B gene. *Endocrine* 2012;42:266-71.
29. Kumar SR, Bagalad BS, Manohar C, Kuberappa PH. Intermediate type of Juvenile Paget's disease: A rare case in Indian population. *Contemp Clin Dent* 2017;8:175-8.
30. Wat WZ. Current perspectives on bisphosphonate treatment in Paget's disease of bone. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:977-83.
31. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, Lin CJ, Kendler DL, Lewiecki EM, et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos Int* 2015;26(12):2773-83.
32. Schwarz P, Rasmussen AQ, Kvist TM, Andersen UB, Jørgensen NR. Paget's disease of the bone after treatment with Denosumab: a case report. *Bone* 2012;50(5):1023-5.
33. Reid IR, Sharma S, Kalluru R, Egleton C. Treatment of Paget's Disease of Bone with Denosumab: Case Report and Literature Review. *Calcif Tissue Int* 2016;99:322-5.
34. Polyzos SA, Cundy T, Mantzoros CS. Juvenile Paget disease. *Metabolism.* 2018 Mar;80:15-26.
35. Grasemann C, Schündeln MM, Hövel M, Schweiger B, Bergmann C, Herrmann R, et al. Effects of RANK-ligand antibody (denosumab) treatment on bone turnover markers in a girl with juvenile Paget's disease. *Clin Endocrinol Metab* 2013;98(8):3121-6.