

IMPORTÂNCIA DA CLÍNICA E DO LABORATÓRIO NA DOENÇA DE PAGET

THE IMPORTANCE OF CLINICAL AND LABORATORY IN PAGET DISEASE

JHONNY ESCALERA CRUZ, DANIEL LOBO, TÚLIO ROMANO TRONCOSO CHAVES, LUIZ GUSTAVO NUNES SILVA, GABRIEL JOÃO FRANCISCO SOUZA, GABRIEL RODRIGUES SILVA, FREDERICO BARRA DE MORAES

RESUMO

A doença de Paget é um distúrbio localizado na remodelação óssea, processo iniciado por aumentos na reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos, com elevações compensatórias subsequentes na nova formação óssea. Tem distribuição geográfica variável em todo mundo e é mais comumente encontrada em brancos europeus e descendentes de europeus com mais de 55 anos de idade. O diagnóstico é realizado através de exame clínico rigoroso, uma vez que a queixa do paciente é dor e deformidade no esqueleto, porém acredita-se que a maioria dos pacientes seja assintomática. Exames de imagem como raio-x e cintilografia óssea são exames diagnósticos de lesão suspeita de Doença de Paget óssea; tomografia computadorizada e ressonância magnética podem ser úteis quando as complicações associadas com DPO (doença de Paget óssea) são suspeitas, como fraturas ou degeneração sarcomatosa do osso pagético. O objetivo deste trabalho é relatar um caso de doença de Paget óssea em paciente jovem, 39 anos de idade, negro, ascendência alemã, assintomático, que durante atividade física, futebol recreativo, sofreu trauma de moderada intensidade "joelhada" na região do glúteo esquerdo ocasionando uma fratura do acetábulo esquerdo. No atendimento inicial do PS e devido às características radiográficas de espessamento cortical, expansão e lesões mistas, líticas e escleróticas foi encaminhado a ortopedia oncológica onde foi solicitado laboratório de rotina, RNM e submetido à biópsia em duas oportunidades sem definição diagnóstica para doença de Paget, solicitando avaliação do serviço de Osteometabolismo onde foi realizado exame laboratorial de fosfatase alcalina que mostrando valores muito altos associado a ascendência alemã referida pelo paciente e as características de imagens de Rx se realiza o diagnóstico de Paget, por tanto através deste relato de caso queremos enfatizar a importância da anamnese do paciente assim como o laboratório, fosfatase alcalina podem nos orientar há um diagnóstico definido e dessa forma evitar procedimentos desnecessários.

DESCRIPTORES: DOENÇA DE PAGET, OSTEÍTE DEFORMANTE, DIAGNÓSTICO, LABORATÓRIO.

ABSTRACT

Paget's disease is a disorder located in bone remodeling, a process initiated by increases in bone resorption mediated by osteoclasts, with subsequent compensatory elevations in new bone formation. It has a variable geographic distribution worldwide and is most commonly found in white Europeans and European descendants over 55 years of age. The diagnosis is made through a rigorous clinical examination, since the patient's complaint is pain and deformity in the skeleton, but it is believed that most patients are asymptomatic. Imaging tests such as x-rays and bone scans are diagnostic tests for suspected lesion of Paget's disease; computed tomography and magnetic resonance imaging can be useful when complications associated with Paget's disease of the bone are suspected, such as fractures or sarcomatous degeneration of the pagetic bone. The objective of this study is to report a case of Paget's disease of bone in a young patient, 39 years old, black, German descent, asymptomatic, who during physical activity, recreational soccer, presents moderate knee trauma in the region of the left gluteus causing a fracture of the left acetabulum, in the initial care of the ER and due to the radiographic characteristics of cortical thickening, expansion and mixed, lytic and sclerotic lesions, he was referred to oncological orthopedics where a routine laboratory, MRI was requested and submitted to biopsy on two occasions without diagnostic definition for Paget's disease, requesting evaluation of the Osteometabolism service where alkaline phosphatase was requested, showing very high values associated with the German descent referred by the patient and the characteristics of Rx images, Paget's diagnosis is made, therefore through this report of in case we want to emphasize the importance of the patient's anamnesis as well as the laboratory, alkaline phosphatase can guide us there is a definite diagnosis and thus avoid unnecessary procedures.

KEYWORDS: PAGET'S DISEASE, DEFORMING OSTEITIS, DIAGNOSIS, LABORATORY.

INSTITUIÇÃO
Hospital Ortopédico de Palmas e Liga do Trauma da UFG.

INTRODUÇÃO

A doença de Paget óssea (DPO), também conhecida como osteíte deformante foi descrita pela primeira vez em 1877, pelo médico inglês James Paget¹. É um distúrbio comum caracterizado por áreas focais de atividade de remodelação óssea, levando à desorganização da estrutura óssea, afetando um (forma monostótica) ou mais ossos (forma poliestótica) ao longo de todo o esqueleto. Inicialmente, existe uma excessiva reabsorção óssea osteoclástica, seguida de aumento de atividade osteoblástica, resultando em um mosaico desordenado de osso lamelar entrelaçado nos sítios esqueléticos afetados. Essa alteração estrutural produz osso com tamanho expandido, menos compacto, mais vascular e mais suscetível a deformidades ou fraturas do que osso normal². São alvos preferenciais o esqueleto axial, mais frequentemente afetando ossos da pelve (70% dos casos), fêmur (55%), coluna lombar (53%), crânio (42%) e tíbia (32%).

É a segunda causa mais comum de doença óssea após a osteoporose, com forte influência genética, como evidenciado pelo fato de ser bem mais comum em famílias (14 a 25% de familiares desenvolvem a doença) e poder ter transmissão vertical. A prevalência é indefinida, mas em algumas populações mais suscetíveis são de cerca de 3 a 3,7% em pessoas acima de 40 anos de idade. A doença de Paget é rara antes dos 55 anos, mas aumenta em prevalência após esta idade. Em alguns países afetam cerca de 5% das mulheres e 8% de homens na oitava década de vida. A doença afeta predominantemente pessoas de ascendência europeia sendo comum na Inglaterra, Estados Unidos, Austrália e Nova Zelândia³ e é rara em africanos, as pessoas do subcontinente indiano e asiáticos. Essas diferenças na susceptibilidade provavelmente têm uma base genética e são consistentes com a hipótese de que a doença se originou no noroeste da Europa através de uma ou mais mutações iniciais e espalhou-se por outros lugares por meio de emigração^{4,5}.

Infecções pelo paramixovírus têm sido implicadas como possível fator precipitante da doença, com base na observação de corpos de inclusão intranucleares que se assemelham nucleocápsides de paramixovírus vistos em osteoclastos pagéticos. Existem evidências experimentais de que a infecção de precursores de osteoclastos com paramixovírus e a expressão de proteínas virais aumentam a atividade dos osteoclastos, mas os dados sobre a persistência de infecção nestes pacientes são conflitantes. A incidência e a gravidade da doença de Paget do osso tem diminuído nos últimos anos, possivelmente refletindo mudanças nos fatores ambientais que podem atenuar a predisposição à doença, tais como a melhora da nutrição, exposição reduzida à infecções, e um estilo de vida sedentário, o que teve o efeito de reduzir a carga mecânica do esqueleto e as injúrias esqueléticas¹⁻².

A lesão inicial na doença de Paget é maior na reabsorção óssea devido a uma anomalia nos osteoclastos encontrados nos locais afetados. Os osteoclastos pagéticos são mais numerosos do que o normal e contêm substancialmente mais núcleos do que os osteoclastos normais, com até 100 núcleos por célula. Em resposta a um aumento na reabsorção óssea, inúmeros osteoblastos são recrutados para os locais pagéticos, onde ocorre nova formação óssea rápida e ativa. Acredita-se que os osteoblastos sejam intrinsecamente normais⁶⁻⁷.

A maioria dos pacientes com DPO é assintomática, o diagnóstico é realizado através de exame clínico, uma vez que a queixa do paciente está associada a dor e deformidade do esqueleto. Exames de imagem, como rx, cintilografia óssea são exames de lesões com suspeita de DPO, com achados típicos de turnover ósseo anormal característico de DPO. A cintilografia óssea é um exame mais sensível do que o rx, principalmente no início da doença, sendo importante para documentar a localização e extensão da doença⁸. No caso de lesões atípicas ou com suspeita de malignidade a tomografia computadorizada e a ressonância magnética são exames úteis. Portanto, o diagnóstico da DPO é primariamente radiológico em paciente com fosfatase alcalina elevada⁸. Porém, quando há suspeita de doença de Paget, a avaliação diagnóstica deve englobar um histórico médico cuidadoso, incluindo histórico familiar da doença, histórico dos sintomas e um exame físico focado que deve observar a presença ou ausência de ardor, sensibilidade ou deformidade óssea no crânio, coluna vertebral, pelve e extremidades, bem como evidências da perda de amplitude de movimento nas principais articulações ou discrepâncias no comprimento das pernas.

A primeira terapia utilizada para a doença de Paget (1970) envolveu a calcitonina de salmão, seguida mais tarde por calcitonina humana, em razão de sua curta duração de ação, relacionada à resposta parcial e resistência adquirida, é usada apenas em pacientes com intolerância aos bisfosfonatos⁹. Atualmente, os agentes mais utilizados para o tratamento da doença são os bisfosfonatos, que atuam bloqueando a reabsorção óssea osteoclástica, sendo os bisfosfonatos nitrogenados (alendronato ou risedronato por via oral, pamidronato ou ácido zoledrônico por via endovenosa), são as drogas de escolha.

O objetivo deste trabalho é relatar a importância do exame clínico e de laboratório especificamente a fosfatase alcalina sérica num caso de doença de Paget associado a fratura patológica com suspeita de malignidade, também demonstrar o aumento progressivo deste marcador ósseo, fosfatase alcalina, quando demorado o início do tratamento além de ver a resposta satisfatória laboratorial após iniciar uso de bisfosfonatos (ácido zoledrônico endovenoso 5mg / ano).

RELATO DE CASO

Paciente masculino de 39 anos de idade, negro, natural de Chapada Diamantina/Bahia, morando há 7 anos em Palmas/Tocantins, chega ao Pronto Socorro com queixa de dor súbita e impotência funcional do membro inferior esquerdo após levar uma “joelhada” na nádega esquerda durante jogo de futebol recreativo, paciente sem nenhuma sintomatologia prévia, realizando suas atividades diárias de forma normal vindo a realizar atividade física de forma normal aos finais de semana até levar a joelhada que segundo o paciente não foi de grande intensidade. Plantonista solicita raio-x da bacia, onde observa lesão esclerótica com traço de fratura acetábulo esquerdo, diante da extensa lesão esclerótica com fratura associada foi solicitada tomografia da bacia, onde o radiologista informa áreas de maior e menor densidades na hemi-pelve esquerda, com trabeculado grosseiro, notando-se aumento das dimensões deste osso em relação ao contralateral, aspecto compatível com displasia fibrosa (figura 1). Na internação e sob os cuidados do serviço de Ortopedia Oncológica foi solicitada RNM da bacia (figura 2), que evidencia lesão óssea com aspecto esclerótico e áreas de edema, com realce da medular óssea envolvendo os ossos da bacia a esquerda no bordo superior do íliaco até os ramos púbicos esquerdos e a tuberosidade isquiática, com focos de gordura e esclerose de permeio, além de espessamento da cortical, compatível com doença de Paget. Destacando-se ainda sinais de fratura patológica na borda posterior do acetábulo esquerdo, de permeio a lesão óssea acima descrita, com extensão para superfície articular posterior do quadril esquerdo, envolvendo a cortical medial e estendendo-se para a cortical posterior com edema da musculatura ao redor, como achado adicional, nota-se alteração de sinal com edema e realce da vertebra L4, com aspecto esclerótico sugerindo doença de Paget. Após avaliação imagenológica o serviço de Ortopedia Oncológica realiza biopsia óssea tendo como conclusão da biopsia, padrão histológico sugestivo de processo inespecífico osteogênico, sugerindo estudo imuno-histoquímico para afastar hipótese diagnóstica clínica de doença de Paget. Realizam uma segunda biopsia óssea concluindo lesão óssea em acetábulo esquerdo com presença de raros plasmócitos com policlonalidade para as cadeias leves de imunoglobulina Kappa e Lambda com ausência de malignidade; ao mesmo tempo o serviço de Ortopedia Oncológica decide tratar a fratura de forma conservadora e ao não ter uma histopatologia conclusiva solicita avaliação do serviço de Osteometabolismo onde após anamnese minuciosa, paciente não refere sintomatologia prévia, realizando atividades laborais normal, sem histórico familiar de doença de Paget porém quando indagado sobre sua ascendência nos informa ter ascendência alemã, portanto foi solicitado exames de laboratório osteometabólico princi-

palmente a fosfatase alcalina, e cintilografia óssea concluindo: compatível com suspeita diagnóstica de doença de Paget poliostótica. No entanto a hipótese de infiltração óssea secundária não pode ser excluída (figura 3).

Com diagnóstico de Doença de Paget clínica e laboratorialmente foi indicado a infusão endovenosa de ácido zole-drônico 5 mg por ano, porém devido a motivos particulares e familiares e principalmente temor ao uso da medicação o paciente não retorna a consulta durante três meses, porém o paciente no retorno já vem mais informado quanto a doença e decide tomar a medicação no entanto, após novas orientações novamente o paciente não comparece durante 12 meses para início do tratamento, retornando à consulta com queixa de dor na região do quadril esquerdo período em que a fosfatase alcalina apresentava uma continua elevação. A queixa álgica obriga o paciente a aderir ao uso da medicação, pois apresentava bastante temor para o uso da mesma, após a infusão o paciente apresenta melhora clínica e laboratorial já no primeiro mês, com diminuição da fosfatase alcalina desde o início do tratamento medicamentoso até quatro meses após a infusão, ressaltando a grande diminuição da fosfatase alcalina já no primeiro mês após a infusão como mostra a figura 4.



Figura 1 - Radiografia da bacia mostrando espessamento cortical, expansão e áreas de esclerose múltipla em hemipelve esquerdo (A), e tomografia mostrando espessamento da cortical óssea e áreas de esclerose, associado a fratura patológica acetábulo.

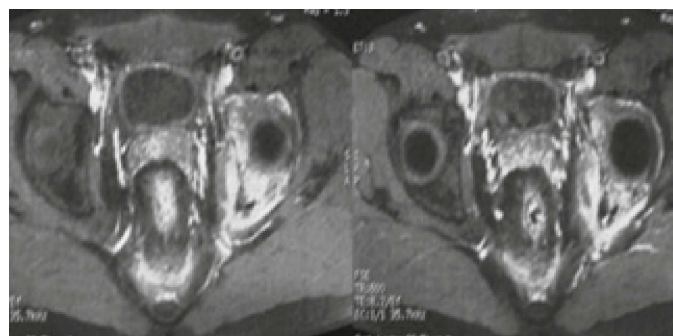


Figura 2 - Ressonância Magnética mostrando lesão esclerótica e áreas de edema com espessamento da cortical óssea associado a fratura patológica do acetábulo.

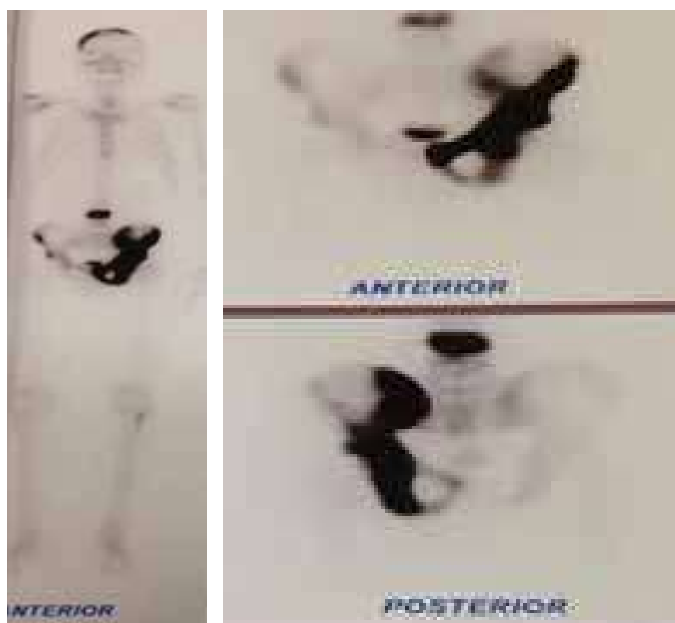


Figura 3 - Cintilografia óssea mostrando aumento da radioatividade na hemipelve esquerda, lombar 4 e crânio.

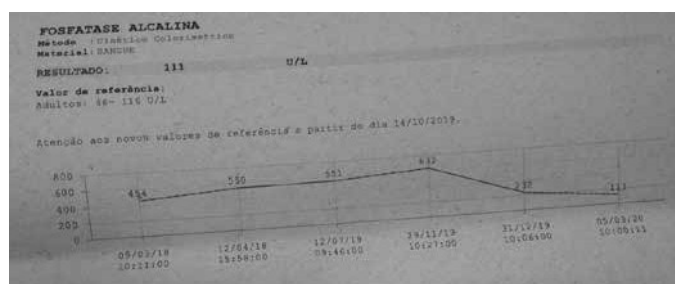


Figura 4 - Laboratório mostrando a evolução dos níveis séricos da fosfatase alcalina sérica, diminuindo após a infusão do ácido zoledrônico.

DISCUSSÃO

A etiologia da DPO até hoje permanece controversa, com evidências de que fatores genéticos e ambientais estejam envolvidos. A mais frequente mutação que ocorre na doença de Paget é o gene *SQSTM1* (sequestosoma 1)¹⁰. Vários loci de susceptibilidade tem sido associado à doença incluindo *SQSTM1* e *TNFRSF11A* (codificador do sistema RNK) no cromossoma 18q21-22. O *SQSTM1* também conhecida com p-62, localizada no cromossoma 5q35, é uma proteína de sinalização que parece estar envolvida nos mecanismos patogénicos que aumentam a atividade dos osteoclastos. O efeito inibitório da OPG no sistema RNK/RANKL sugere que as mutações que causam a perda de função no gene *TNFRSF11B*, que codifica a OPG, também levam a um efeito de ativação na sinalização da NF-Kb, além de haver evidências de que variantes alélicas do gene *TNFRSF11A* interajam com mutações *SQSTM1* para alterar a gravidade da doença¹¹.

Durante mais de 30 anos estudos sugeriram que a DPO poderia resultar de uma infecção crônica paramixoviral ba-

seado nos estudos feitos por Rebel et al., que demonstraram que inclusões nucleares e menos comumente citoplasmáticas semelhantes a nucleocapsídios da paramixovirose estavam presentes nos osteoclastos dos pacientes com doença de Paget. Mills e Singer¹² relataram que o antígeno do nucleocapsídio do vírus do sarampo e do vírus sincicial respiratório estava presente nos osteoclastos dos pacientes com doença de Paget.

Estudos mais recentes sugerem também a existência de alterações na expressão de citoquinas nos doentes com DOP, nomeadamente da IL-6, no entanto também estes, não são conclusivos. Em outros estudos verificou-se que os precursores dos osteoclastos na DOP são hiperrespondedores ao RANK ligando (RANKL), que promove a génese dos osteoclastos. Esta teoria poderia explicar o efeito dos bifosfonatos que induzem a supressão da reabsorção óssea induzida pelo RANKL, com diminuição do RANKL e aumento da produção da osteoprotegerina.

A lesão inicial na doença de Paget é maior na reabsorção óssea devido a uma anomalia nos osteoclastos encontrados nos locais afetados. Os osteoclastos pagéticos são mais numerosos do que o normal e contêm substancialmente mais núcleos do que os osteoclastos normais, com até 100 núcleos por célula.

Nas fases iniciais da doença de Paget predomina uma maior reabsorção óssea, depois disso há uma combinação de maior reabsorção óssea e nova formação óssea, relativamente rígida, produzido por um grande número de osteoblastos presentes nestes locais, e por causa da natureza acelerada do processo, o osso novo produzido é anormal. As fibras de colágeno recém depositadas são dispostas de uma maneira anárquica em vez de linear, criando um osso fibrótico (woven) mais primitivo, com o tempo a hiper celularidade no osso local afetado pode diminuir, deixando o produto final de um mosaico esclerótico e pagético sem evidências de turnover ósseo ativo, a chamada doença de Paget com esgotamento. A medula óssea é infiltrada por excesso de tecido conjuntivo fibroso e por um maior número de vasos sanguíneos, o que explica o estado hipervascular dos ossos. Tipicamente, todas as fases do processo pagético podem ser vistas simultaneamente em diferentes locais em um indivíduo específico.

A DOP pode ser monostótica (afeta apenas um osso) ou poliostótica (afeta 2 ou mais ossos) e as lesões existentes inicialmente podem continuar a progredir se não forem tratadas, mas novos locais de envolvimento são raros após o diagnóstico inicial. A maioria dos indivíduos está assintomática, e nestes doentes a DOP é detectada pela existência de fosfatase alcalina elevada ou alterações radiológicas típicas. Ocasionalmente o doente apresenta dor óssea e deformidade no osso afetado. A dor óssea está presente em repouso, pode ser noturna, ou ao utilizar o membro afetado. A deformidade é uma característica

de doença avançada. Na doença metabolicamente ativa pode verificar-se aumento da temperatura cutânea nas zonas afetadas, sendo o local mais frequente a região da tíbia. Qualquer osso do esqueleto pode ser envolvido, mas é mais frequente atingir o sacro e ilíacos, o fêmur, as vértebras lombares, os ossos do crânio e da face e o úmero.

O diagnóstico é geralmente feito por alterações características na radiografia, pela avaliação bioquímica e pela cintilografia óssea. A fosfatase alcalina está aumentada em 90% dos casos, mas pode ser normal quando apenas um osso está afetado. Na DOP ativa também pode estar elevada a deoxipiridinolina urinária, a fosfatase alcalina específica do osso e o C-telopéptido e o N-telopéptido, apesar de na prática diária a sua avaliação não oferecer vantagens em relação à fosfatase alcalina.

O cálcio, o fósforo e a paratormônio séricos habitualmente têm valores normais, mas pode surgir hiperparatireoidismo secundário, por toma inadequada de cálcio tendo em conta as necessidades do osso pagético. Atualmente utiliza-se a fosfatase alcalina como marcador de diagnóstico, prognóstico e monitorização terapêutica. Pode ainda haver hiperuricemia por aumento do “turnover” de osteoclastos que pode associar-se a gota úrica. As lesões radiográficas encontradas podem ser líticas, osteoblásticas ou apresentarem um aspecto misto – aspecto algodoadoso.

O espessamento da cortical, a perda de diferenciação corticomedular, a esclerose óssea, o aumento de tamanho e a deformação óssea são os aspectos que podem ser encontrados e permitem fazer a diferenciação com outras situações patológicas. Na fase inicial de osteólise surge uma radiolucência, principalmente evidente no crânio, também denominada osteoporose circunscrita, e em algumas áreas pode surgir uma aparência esclerótica. Um dos aspectos característicos é a “the blade of grass”, uma área em forma de V com radiolucência na diáfise de um osso longo. O “brim sign” que é um espessamento de linha iliopéctinea ou linha arcuata da pélvis. Na coluna vertebral, as vértebras afetadas apresentam um aumento do volume da vértebra, com espessamento da cortical e a presença de estrias verticais – vértebra “em quadro” ou vértebra “de Marfim”. Na tíbia é característico o encurvamento em “sabre”. A cintilografia óssea com Tc9 permite determinar a presença de DOP e documentar a sua extensão (fig. 2). Revela as lesões pagéticas como hipercaptantes e permite demonstrar localizações que podem não ter ainda expressão radiológica. A biópsia óssea pode ser realizada quando existirem dúvidas acerca do diagnóstico, especificamente para diferenciar de metástases osteoescleróticas³.

A tomografia e ressonância nuclear magnética fornecem poucas informações adicionais no caso da doença não complicada. É útil quando há suspeita de complicações associadas

com a doença de PAGET, tais como fraturas ou degeneração sarcomatosa. Graças a sua excelente capacidade de resolução para os diferentes tecidos, a RNM é o método de escolha para o estadiamento de uma degeneração sarcomatosa em um osso acometido por PAGET. Porém a experiência do radiologista e do ortopedista na avaliação das imagens é muito importante para a definição da patologia e/ou diagnóstico da doença de Paget, portanto é muito importante a estreita relação com o serviço de radiologia para discussão e estreitamento de definições chegando a conclusões que beneficiem ao diagnóstico do paciente. A RNM pode ainda ser útil na avaliação de complicações neurológicas, tais como: compressão de raízes nervosas espinhais e nervos cranianos.

Diferentes tipos de tratamento foram empregados nos pacientes com DPO, que envolvem agentes que tem como alvo os osteoclastos, as principais células responsáveis pela doença, e que atuam por meio da supressão da reabsorção óssea dentro de dias ou semanas. A maioria dos pesquisadores conclui que essas drogas são consideradas principalmente como ferramentas para ajudar a controlar a doença, em vez de ser uma terapia definitiva¹³. A primeira terapia utilizada para a doença de Paget, em 1970, foi a calcitonina de salmão, em razão de sua curta duração de ação, relacionada a resposta parcial e reposta adquirida, é usada apenas em pacientes com intolerância aos bisfosfonatos⁹. Apesar da melhora radiológica relatada durante o tratamento com calcitonina a recorrência é comum após a descontinuação da medicação.

Hoje os agentes mais utilizados para o tratamento da doença de Paget são os bisfosfonatos, medicamentos que atuam bloqueando a reabsorção óssea osteoclástica. O primeiro bisfosfonato utilizado para o tratamento da doença de Paget em 1971 foi o etidronato, em dose de 5mg/kg por dia, dose média de 400mg/dia, por 6 meses, em paciente com doença muito ativa produz uma melhora clínica e bioquímica moderada, seguida de recaída rápida após a interrupção da medicação com tendência do paciente de tornar-se resistente ao medicamento depois de ciclos repetidos de terapia¹⁴. Os bisfosfonatos nitrogenados como alendronato, risedronato, pamidronato e ácido zoledrônico são as drogas de escolha¹⁵⁻¹⁶. O pamidronato é 10 a 100 vezes potente que o etidronato que reduz a remodelação óssea em 60-70%, é mais utilizado por via parenteral na dose de 60 mg em única infusão em caso de pouca atividade da doença (fosfatase alcalina 2 a 3 vezes acima do valor normal máximo), doses de 90-180 mg podem ser usadas na doença de intensidade moderada a severa, em infusões por 3 dias seguidos ou semanais, dose máxima utilizada em um dia é de 90 mg, diluída em soro glicosado ou fisiológico durante 4 a 6 horas.

O alendronato oral é mais efetivo que o etidronato, um fármaco bem tolerado e eficaz na redução da fosfatase alcalina

sérica, podendo ser usada em uma dose de 20 a 40 mg por dia por 6 meses, sendo que a dose de 40 mg por dia durante 6 meses leva a uma redução de 77% da fosfatase alcalina podendo chegar a normalização deste marcador bioquímico.

O risedronato na dose de 30 mg por dia durante 2 meses, uma dosagem de monitoramento da FA 1 a 2 meses após a conclusão do tratamento é útil, se o valor ainda não estiver normal ou quase normal, um terceiro ou quarto mês de risedronato pode ser oferecido, obtendo-se com isto uma boa probabilidade de normalidade ou quase normalidade da FA. Geralmente, 80% dos pacientes alcançaram uma FA normal 6 meses após início do tratamento de 2 meses, com um período de supressão da doença de até 18 meses¹⁷. Deve ser feita uma dosagem periódica de FA a cada 6-12 meses e é sugerido retratamento quando o nível de FA estiver acima do normal ou aumentar em mais de 25% do nadir se a remissão completa não for alcançada.

O ácido zoledrônico é o bisfosfonato mais potente, 10.000 vezes mais potente que o etidronato e 100 vezes mais que o pamidronato, na dose de 5 mg é administrado como infusão única intravenosa de 15 minutos levando a uma normalização da FA em 89% dos pacientes (como no nosso caso relatado). Um período de remissão bioquímica após a primeira infusão do ácido zoledrônico de até 18 meses. Se o paciente tiver uma FA muito elevada que não se aproxima do intervalo normal ou quase normal por alguns meses após a infusão, uma segunda infusão pode ser administrada. Para os pacientes que entram em remissão bioquímica ou se situam perto da remissão após uma ou duas doses, são sugeridas medições de acompanhamento da FA por 6 a 12 meses. Quando o nível da FA começa a subir acima do normal ou mais que 25% acima dos níveis de nadir, se a remissão não foi alcançada e se o tratamento for novamente indicado com base nos sintomas ou preocupações com as complicações, outra dose pode ser administrada. Deve-se observar que o tratamento em intervalos variáveis com base na remissão bioquímica e recaída é diferente do regime usado quando o ácido zoledrônico é administrado contra a osteoporose.

Como podemos observar no caso de nosso paciente inicialmente não se enfatizou na anamnese quanto a procedência e ascendência pois o paciente é de cor negra e idade de 39 anos, dados que podem desviar atenção para um diagnóstico de doença de Paget, pois DPO raramente aparece antes dos 40 anos de idade, mas sua prevalência tende a dobrar a cada década a partir dos 50 anos de idade, atingindo cerca de 10% após a nona década de vida, com tudo além da importância da anamnese e exame clínico para diagnóstico de todo tipo de doença acreditamos que devemos dar ênfase nos casos com suspeita de doença de PAGET não esquecendo de realizar

exames de laboratório solicitando mais especificamente a fosfatase alcalina sérica que nos ajuda a definir o diagnóstico quando temos exames de imagens que fazem suspeitar de lesões agressivas como aconteceu no nosso caso relatado.

REFERÊNCIAS

1. Paget J. On a form of chronic inflammation of bone (osteitis deformans). *Med Chir Trans.* 1877; 60: 37-64.
2. Kanis JA. 1998 Pathophysiology and Treatment of Paget's Disease of Bone, 2nd Ed. London: Martin Dunitz Ltd.
3. Griz L, Caldas G, Bandeira C, Assunção V, Bandeira F. Paget's disease of Bone. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006; 50 (4): 814-22.
4. Joshi SR, Ambhore S, Butala N, Patwardhan M, Kulkarni M, Pai B, et al. Paget's disease from Western India. *J Assoc Physicians India.* 2006; 54: 535-8.
5. Bhadada S, Bhansali A, Unnikrishnan AG, Khadgawat R, Singh SK, Mithal A, et al. Does Paget's disease exist in India: A series of 21 patients. *J Assoc Physicians India.* 2006; 54: 530-4.
6. Rebel A, Basle M, Pouplard A, Malkani K, Filmon R, Lepatezour A. 1980. Bone tissue in Paget's disease of bone: Ultrastructure and immunocytochemistry. *Arthritis Rheum* 23: 1104-14.
7. Singer FR, Mills BG, Gruber HE, Widle JJ, Roodman GD. Ultrastructure of bone cells in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2006; 21 Suppl 2: 51-4.
8. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de ciência, tecnologia e insumos estratégicos. Departamento de gestão e incorporação de tecnologias em saúde. Ácido Zoledrônico no tratamento da Doença de Paget. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, n.416,2018.
9. Chambers TJ, Magnus CJ. Calcitonin alters behavior of isolated osteoclasts. *J Pathol.* 1982; 136 (1): 27-39.
10. Cundy T, Naot D, Bava U, Musson D, Tong PC, Bolland M. Familial Paget disease and SQSTM1 Mutation in New Zealand. *Calcif Tissue Int.* 2011; 89 (3): 258-64.
11. Janssens K, Van Hul W. Molecular genetics of too much bone. *Hum Mol Genet.* 2002; 11(20): 2385-93.
12. Mills BG, Singer FR, Weiner LP, Suffin SC, Stabile E, Holst P. 1984. Evidence for both respiratory syncytial virus and measles virus antigens in the osteoclasts of patients with Paget's disease of bone. *Clin Orthop* 183: 303-11.
13. Monfort J, Sala DR, Romero A, Duró J, Maymó J, Carbonell J. Epidemiological, clinical, biochemical, and imaging characteristics of monostotic and polyostotic Paget's disease. *Bone.* 1999; 24 (5): 13-4.
14. Eyres KS, Marshall P, McCloskey E. Spontaneous fractures in a patient treated with low doses of etidronic acid (disodium etidronate). *Drug Saf.* 1992; 7 (2): 162-5.
15. Voos L, Fontan D, Diniz E, Lucena C, Bandeira F. Clinical response to oral ibandronate in Paget's disease. *Endocr Ver* 2011; 32(03 Meeting Abstracts): P2-148.
16. Reid IR. Pharmacotherapy of Paget's disease of bone. *Expert Opin Pharmacother.* 2012; 13(5): 637-46.
17. Miller PD, Adachi JD, Brown JP, Khairi RA, Lang R, Licata AA, McClung MR, Ryan WG, Singer FR, Siris ES, Tenenhouse A, Wallach A, Bekker PJ, Axelrod DW. 1997. Risedronate vs etidronate: Durable remission with only two months of 30 mg risedronate. *J Bone Miner Res.* 12: S269.