

# PSEUDOARTROSE NA DOENÇA DE PAGET

## PAGET DISEASE AND PSEUDOARTHROSIS

IAGO DIB CUNHA, DIOGO DA SILVA AMORIM, PEDRO PAULO PRUDENTE, LUCIANO CAMPOS DE ARAÚJO, ELI MENDES SIQUEIRA JÚNIOR, FREDERICO BARRA DE MORAES

### RESUMO

A Doença Óssea de Paget (DOP), é uma doença hipermetabólica mais comum em países de origem caucasiana, sendo rara na América do Sul. O diagnóstico da condição é sugestivo a partir da identificação de deformidades ósseas em radiografias ocasionais ou aumento de fosfatase alcalina em exames laboratoriais de rotina. Alterações significativas envolvendo a reabsorção e reparo ósseos estão associadas à patogenia da doença, levando a um quadro de desequilíbrio metabólico que pode resultar em fragilidade óssea e aumentar o risco de fraturas e complicações associadas, como retardo da consolidação. O objetivo do presente estudo é relatar o quadro incomum de idosa de 65 anos que referiu dor em coxa direita seis meses após cirurgia de fratura de fêmur decorrente de queda da própria altura e relatou sangramento importante durante procedimento cirúrgico que necessitou de transfusão sanguínea. Radiografias da bacia e da coxa direita evidenciaram displasias ósseas em hemipelve esquerda, além de pseudoartrose diafisária em fêmur direito. A confirmação diagnóstica de DOP foi feita a partir de cintilografia óssea de corpo inteiro, identificando hipercaptação do marcador em toda a extensão do fêmur direito e nos ossos íliaco, ísquio e púbis. A conduta nesse caso foi o agendamento de cirurgia para colocação de placa em ponte bloqueada para correção da pseudoartrose e prescrição do bisfosfonato ácido zoledrônico (5 mg/ml, Intravenoso, 1x a cada 12 meses) para redução da atividade reabsortiva dos ossos e melhora dos sintomas, além de evitar possíveis complicações decorrentes da nova cirurgia.

DESCRITORES: DOENÇA ÓSSEA DE PAGET; PSEUDOARTROSE DO FÊMUR; BISFOSFONATOS.

### ABSTRACT

Paget's Bone Disease (PBD) is a hypermetabolic disease more common in countries of Caucasian origin, being rare in South America. The diagnosis of the condition is suggestive based on the identification of bone deformities in occasional radiographs or increased alkaline phosphatase in routine laboratory tests. Significant changes involving bone resorption and repair are associated with the pathogenesis of the disease, leading to a metabolic imbalance that can result in bone fragility and increase the risk of fractures and associated complications, such as delayed union. The aim of the present study is to report the unusual condition of a 65-year-old elderly woman who reported pain in her right thigh six months after surgery for a femoral fracture resulting from a fall from her own height and reported significant bleeding during a surgical procedure that required blood transfusion. Radiographs of the pelvis and right thigh showed bone dysplasia in the left hemipelvis, in addition to diaphyseal pseudarthrosis in the right femur. The diagnostic confirmation of DOP was based on whole body bone scintigraphy, identifying increased uptake of the marker throughout the entire length of the right femur and in the iliac, ischium and pubic bones. The procedure in this case was the scheduling of surgery to place a blocked bridge plate to correct pseudarthrosis and the prescription of zoledronic acid bisphosphonate (5 mg/ml, intravenous, 1x every 12 months) to reduce bone resorption activity and minimize symptoms, besides avoiding possible complications resulting from the new surgery.

KEYWORDS: PAGET'S DISEASE OF BONE; FEMORAL PSEUDOARTHROSIS; BISPHOSPHONATES.

### INTRODUÇÃO

Descrita pela primeira vez em 1876 por Sir James Paget a partir de observações de pacientes com deformidades nos ossos, a Doença de Paget Óssea (DPO), também denominada de osteíte deformante, é uma doença hipermetabólica mais comum em países de origem caucasiana, como na Europa

Ocidental, América do Norte, Nova Zelândia e Austrália, com taxas de prevalência entre 0,7% e 4,6%, sendo rara na América do Sul e em países orientais<sup>1</sup>. No Brasil, os estudos epidemiológicos envolvendo a DPO são escassos, com predominância em localidades específicas, o que dificulta a análise epidemiológica completa da doença no cenário atual do país<sup>2</sup>.

### INSTITUIÇÃO

Liga do Trauma – Faculdade de Medicina – UFG.

Na DPO, ocorrem alterações significativas envolvendo a reabsorção óssea, mediada por osteoclastos, seguido de um reparo ósseo osteoblástico desestruturado<sup>1,2</sup>. Algumas alterações genéticas podem estar associadas com a ocorrência da DPO, como mutações no gene que codifica a proteína sequestroma 1 (SQSTM1), que leva a um aumento da atividade dos osteoclastos, e no gene TNFRSF11B, que codifica osteoprotegerina (OPG) associada ao metabolismo ósseo<sup>2,3</sup>.

Grande parte dos portadores de DPO são assintomáticos. Nesses casos, o diagnóstico é feito por meio de radiografias motivadas por fraturas ocasionais, queixa de dor óssea e aumento da fosfatase alcalina. Acomete, principalmente, ossos do crânio, tibia, coluna vertebral, fêmur e ossos da pelve, sendo o quadro clínico frequentemente associado a deformidades ósseas, fraturas, compressão de estruturas adjacentes com prejuízo de funcionalidade e perda auditiva<sup>1,4</sup>. Esses sintomas cursam com dor óssea, geralmente descrita como profunda, de intensidade leve a moderada. Pelo aumento do risco de fraturas decorrentes da fragilidade dos ossos e de reparos ósseos desestruturados, portadores de DPO podem evoluir com pseudoartrose, condição na qual há proliferação fibrocartilaginosa local com consequente retardo de consolidação da fratura, resultando em prejuízo da mobilidade do paciente<sup>5,6,7</sup>.

Na avaliação de indivíduos com DPO, é possível utilizar tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética para avaliar medula óssea, complicações neurológicas e como fonte de pesquisa para locais de biópsia. Exames radiográficos também são úteis para identificar fraturas e deformidades<sup>1,2</sup>.

O objetivo deste estudo é descrever o caso de uma paciente idosa com fratura de fêmur secundária à DPO que evoluiu com pseudoartrose diafisária e consequente prejuízo da consolidação da lesão.

## RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 65 anos, procedente de Goiânia, refere dor em coxa direita há seis meses após cirurgia de fratura de fêmur decorrente de queda da própria altura. Relata sangramento importante durante procedimento cirúrgico que necessitou de transfusão sanguínea. Paciente se encontra atualmente deambulando com claudicação mecânica leve e com dor no terço médio da coxa direita (EVA = 3; DN4 = 1), ferida operatória cicatrizada e sem sinais flogísticos.

Apresenta-se ao ambulatório com radiografia da bacia e da coxa direita em incidência ântero-posterior, evidenciando pseudoartrose diafisária do fêmur fixada com uma haste intramedular, além de displasia óssea no fêmur direito e na hemipelve esquerda, com corticais espessadas, trabeculado ósseo irregular do tipo mosaico e com áreas de maior densidade radiológica (figura 1 e 2).

Foi solicitado cintilografia óssea de corpo inteiro, que evidenciou hipercaptação na hemipelve esquerda, nos ossos ilíaco, ísquio e púbis, e também em toda a extensão do fêmur direito, o que definiu o diagnóstico de DPO (figura 3). Exames laboratoriais, como dosagem de fosfatase alcalina e de enzimas hepáticas, foram solicitados para a nova cirurgia no fêmur para correção da pseudoartrose com placa em ponte bloqueada.



**Figura 1 - Radiografia da bacia em incidência ântero-posterior, evidenciando fixador intramedular em fêmur direito e displasias ósseas presentes em hemipelve esquerda, com expressiva densidade radiológica em ossos ilíaco, ísquio e púbis.**



**Figura 2 - Radiografia da coxa direita em incidência ântero-posterior, evidenciando pseudoartrose diafisária no terço médio do fêmur direito e fixada com haste intramedular, além de corticais ósseas espessadas e trabeculado ósseo irregular do tipo mosaico.**



**Figura 3 - Cintilografia óssea de corpo inteiro, apresentando hipercaptação do radioisótopo tecnécio-99m em ossos da pelve e em toda a extensão do fêmur direito, o que demonstra a atividade metabólica aumentada na região e sugere a presença de DPO.**

Por ser uma cirurgia de caráter eletivo, ela foi adiada devido ao cenário de pandemia da Covid-19. O tratamento proposto envolve, portanto, a nova cirurgia para colocação da placa e retirada da haste intramedular, além do uso de ácido zoledrônico (EV a cada 12 meses) para reduzir atividade reabsortiva dos ossos, observada na DPO.

## DISCUSSÃO

A DPO é uma doença hipermetabólica que leva a um desbalanço na remodelação óssea, assumindo, essencialmente, três fases. Na primeira, há predomínio de osteoclastos sobre osteoblastos e, dessa forma há maior reabsorção da matriz óssea; na segunda fase, os osteoblastos se proliferam desordenadamente ocasionando rápida e desestruturada produção de matriz, levando a deformações e fragilidades ósseas; e, na terceira, observa-se matriz reduzida, com o osso adquirindo aspecto denso e esclerótico<sup>3</sup>.

Os bisfosfonatos são inibidores potentes da reabsorção óssea, atuando substancialmente em osteoclastos e, dessa forma, podem ser utilizados na redução da atividade hipermetabólica observada na DPO, com melhora clínica evidente dos sintomas. Conforme aos relatórios de dezembro de 2018 e de abril de 2019 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, o ácido zoledrônico foi incorporado como fármaco de primeira linha no tratamento da DPO, juntamente com alendronato e risendronato, com exclusão do pamidronato do protocolo terapêutico<sup>1,8,9</sup>. O uso de analgésicos, como paracetamol, e anti-inflamatórios não esteroidais podem também ser utilizados para controle da dor do paciente<sup>1</sup>.

No Brasil, os casos de DPO estão concentrados em clusters, com maior prevalência em algumas cidades do país. Em estudo epidemiológico realizado na cidade de Recife, um total de 7752 indivíduos com mais de 45 anos foram avaliados em um centro de tratamento de doenças ósseas, sendo observado uma prevalência de 0,68% de adultos com DPO e incidência de 50,3 por 1000 pessoas-ano<sup>10</sup>. Apesar de se tratar de um estudo limitado a um centro específico e poder não refletir a realidade do país, os resultados sugerem uma baixa prevalência da doença em território nacional. Em Florianópolis, uma série com 134 casos de DPO foram avaliados, revelando idade média ao diagnóstico de 63,2 anos, predomínio em mulheres (67,2%) e caucasianos (91,1%) e com maior acometimento em ossos da pelve (7%), o que está em consonância com o perfil da paciente apresentada no caso. O principal sintoma relatado foi a dor óssea (77,9%) e, em 3% dos pacientes, fraturas foram observadas como complicação<sup>11</sup>.

Em decorrência das deformidades e displasias ósseas associadas a DPO, os indivíduos acometidos são mais propensos a ocorrência de fraturas e, ainda, possuem maior risco de desenvolvimento de pseudoartroses, com consequente dificuldade na consolidação óssea. Além disso, devido à hipervascularização proporcionada pelo aumento do metabolismo ósseo decorrente da doença, os pacientes que são submetidos a procedimentos cirúrgicos apresentam mais chances de sangramentos intra-operatórios, necessitando de avaliação prévia para evitar possíveis complicações<sup>6,7</sup>. Assim, a paciente do caso evidenciou sangramento importante com necessidade de transfusão sanguínea durante cirurgia para correção de fratura de fêmur, sugerindo um metabolismo ósseo local expressivo e com hipervascularização. O uso pré-operatório de bisfosfonatos são recomendados na redução da atividade da DPO e, assim, podem ser úteis para evitar complicações cirúrgicas decorrentes da doença<sup>6</sup>.

Os casos de fratura óssea não consolidadas que evoluíram para pseudoartroses, além de indicação cirúrgica para inserção de placas estabilizadoras metálicas, possuem alguns métodos

alternativos que visam corrigir a condição, como a terapia por ondas de choque extracorpórea. Esta consiste em um método não-invasivo com pulsos mecânicos de alta energia e de grande gradiente de pressão que induzem liberação de diversos mediadores, como prostaglandinas e óxido nítrico, para reparação tecidual e alívio da dor<sup>12</sup>.

Essa terapia é recomendada para correção de pseudoartroses, mas não em portadores de DPO, os quais possuem contraindicação também para uso de fármacos que aumentem a formação óssea, como a teriparatida, devido ao risco basal aumentado nesses pacientes de desenvolvimento de osteossarcoma.

No caso da paciente, optou-se pelo tratamento cirúrgico da condição com inserção de placa em ponte bloqueada para estabilização da fratura. Em pacientes de alto risco para correção cirúrgica de pseudoartroses secundária à DPO, o uso de órteses funcionais pode ser uma alternativa viável para a situação, o que foi demonstrado em caso de paciente asiática de 63 anos portadora de DPO e com consolidação tardia de fratura de fêmur que tratou efetivamente sua condição com uso de colete funcional por 6 meses<sup>5</sup>.

Assim, o caso apresentado evidencia um relato incomum de fratura de fêmur sem consolidação secundária à Doença de Paget, em que foi recomendado tratamento cirúrgico para correção da pseudoartrose diafisária, além de uso do inibidor potente de reabsorção óssea, o ácido zoledrônico 5 mg EV uma vez ao ano, para redução da atividade da doença, do sangramento intra-operatório e melhora dos sintomas relatados pela paciente.

## REFERÊNCIAS

1. Relatório de Recomendação nº 2 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Paget – janeiro de 2020. In: CONITEC, 2020.
2. GRIZ, Luiz et al. Diagnóstico E Tratamento Da Doença De Paget Óssea. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, IS. I.J, v. 58, n. 6, p. 587–599, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-2730000002941>
3. RABJOHNS, Emily M. et al. Paget's Disease of Bone: Osteoimmunology and Osteoclast Pathology. Current Allergy and Asthma Reports, IS. I.J, v. 21, n. 4, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11882-021-01001-2>
4. WANG, Qin Yi et al. Clinical features, diagnosis and treatment of Paget's disease of bone in mainland China: A systematic review. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, IS. I.J, v. 21, n. 4, p. 645–655, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09544-x>
5. TAKIGAMI, Iori et al. Functional bracing for delayed union of a femur fracture associated with Paget's disease of the bone in an Asian patient: A case report. Journal of Orthopaedic Surgery and Research, IS. I.J, v. 5, n. 1, p. 4–7, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1749-799X-5-33>
6. KUMARAVEL, S.; MURUGANANTHAM, R. On using weight relieving orthoses in in-operable conditions of lower limbs in middle age and old adults. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences, IS. I.J, v. 5, n. 4, p. 756–762, 2014.
7. DI MARTINO, Alberto et al. Clinical and radiological outcomes of total hip arthroplasty in patients affected by Paget's disease: a combined registry and single-institution retrospective observational study. Journal of Orthopaedics and Traumatology, IS. I.J, v. 22, n. 1, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s10195-021-00574-y> 2018. Relatório de Recomendação nº 416 – Ácido Zoledrônico no tratamento da doença de Paget - dezembro de 2018. In: CONITEC, 2018

2019. Relatório de Recomendação nº 444 - Exclusão do pamidronato dissódico para tratamento da doença de Paget óssea - abril de 2019. In: CONITEC, 2019.
8. REIS, Rainier Luz et al. Epidemiology of Paget's disease of bone in the city of Recife, Brazil. Rheumatology International, IS. I.J, v. 32, n. 10, p. 3087–3091, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00296-011-2092-7>
9. WERNER DE CASTRO, Gláucio Ricardo 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. Rheumatology International, IS. I.J, v. 32, n. 3, p. 627–631, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1648-2>
10. KERTZMAN, Paulo et al. Tratamento por ondas de choque nas doenças musculoesqueléticas e consolidação óssea - Análise qualitativa da literatura. Revista Brasileira de Ortopedia, IS. I.J, v. 50, n. 1, p. 3–8, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rbo.2014.02.017>