

DOENÇA DE PAGET NO FÊMUR

FEMORAL PAGET DISEASE

LORRAINE BRANQUINHO FERREIRA, ARIANE DE SOUZA CORDEIRO, CAROLINE CARDOSO COELHO, LUCAS MATHEUS REIS, PAOLLA MACHADO COTRIM, DANIEL LANDI FILHO, JULIANO FRANCISCO DA SILVA, MARCELO QUITERO ROSENZWIG

RESUMO

A Doença Óssea de Paget (DOP) é uma doença óssea localizada, monostótica ou poliestótica, caracterizada por um aumento da remodelação óssea, resultando em anormalidade da arquitetura óssea. O diagnóstico é realizado através de exame clínico, uma vez que a queixa do paciente está associada a dor e deformidade no esqueleto, geralmente. Exames de imagem, como raio-x e cintilografia óssea, são exames diagnósticos de lesão suspeita de DPO, com achados típicos que refletem o turnover anormal característico da DPO. O objetivo desse trabalho é relatar um caso de Doença de Paget localizada no fêmur distal que foi tratada com Ácido Zoledrônico. Ao exame apresentava dor, aumento de volume e crepitação de joelho, deformidade leve em varo, aumento de temperatura da pele, amplitude de movimento total, sem instabilidade, ausência de outros sinais flogísticos. Foi solicitado exames de imagem onde observamos, na radiografia, um aumento de densidade na região distal do fêmur direito, com esclerose óssea, canal medular mal delimitado, osso com características em mosaico. Atualmente utiliza-se a FA e CTX como marcador de diagnóstico, prognóstico e monitorização terapêutica. As lesões radiográficas encontradas podem ser líticas, osteoblásticas ou apresentarem um aspecto misto. 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 o diagnóstico diferencial.

DESCRITORES: DOENÇA DE PAGET. DIAGNÓSTICO. TRATAMENTO.

ABSTRACT

Paget's Bone Disease (PDO) is a localized, monostotic or polyostotic bone disease, characterized by an increase in bone remodeling, resulting in abnormal bone architecture. The diagnosis is made through clinical examination, since the complaint of the patient is usually associated with pain and deformity in the skeleton. Imaging tests, such as X-ray and bone scintigraphy, are diagnostic tests for suspected DPO lesions, with typical findings that reflect the abnormal abnormality characteristic of DPO. The objective of this study is to report a case of Paget's disease located in the distal femur that was treated with Zoledronic Acid. Physical examination showed pain, increased volume and knee creping, mild varus deformity, increased skin temperature, total range of motion, no instability, absence of other phlogistic signs. Imaging examinations were requested where we observed, on radiography, an increase in density in the distal region of the right femur, with bone sclerosis, poorly delimited spinal canal, and bone with mosaic characteristics. FA and CTX are currently used as a marker for diagnosis, prognosis and therapeutic monitoring. There may also be hyperuricemia due to increased osteoclast turnover which may be associated with uric acid gout. The radiographic lesions found may be lytic, osteoblastic or have a mixed appearance. Cortical thickening, loss of corticomedullary differentiation, bone sclerosis, increase in size and bone deformation are the aspects that can be found and allow differentiation with other pathological situations.

KEYWORDS: PAGET'S DISEASE. DIAGNOSIS. TREATMENT.

INTRODUÇÃO

A Doença óssea de Paget (DOP) foi descrita pela primeira vez em 1877 pelo médico inglês Sir James Paget. É uma doença óssea localizada, monostótica ou poliestótica, caracterizada por um aumento da remodelação óssea, resultando em anormalidade da arquitetura óssea. Com isso, a excessiva reabsorção óssea osteoclástica leva à substituição do osso normal por osso desorganizado, aumentado e com estrutura enfraquecida,

propensa a deformidades e fraturas. Assim, sabe-se que os principais sítios comprometidos são vértebras, ossos longos dos membros inferiores, pelve e crânio¹.

A DOP é caracterizada pela alteração localizada da remodelação óssea que se encontra aumentada em vários locais do esqueleto, com predomínio pelo esqueleto axial, osso longos e crânio. Essa patologia ocorre em 1-3% dos indivíduos com mais de 45 anos e em 10% dos indivíduos com mais de 80 anos².

INSTITUIÇÃO

Liga de Ortopedia e Traumatologia – FM – UNIFAN.

O processo dessa doença é causado pelo aumento da reabsorção mediado pelos osteoclastos, com subsequente aumento compensatório com formação de osso novo, o qual resulta em formação de um mosaico desorganizado de osso lamelar nos sítios esqueléticos afetados. Esta alteração estrutural produz osso de tamanho expandido, menos compacto, mais vascularizado e mais suscetível a deformidade e fratura do que o osso normal³.

Além disso, o turnover ósseo é um processo dinâmico essencial para manter um esqueleto saudável, cujos marcadores elevados de remodelação óssea têm sido associados ao risco de fratura tanto em homens quanto em mulheres na pós-menopausa, independentemente da densidade mineral óssea. O turnover ósseo acelerado resulta em deposição anormal de osso lamelar intercalado com tecido ósseo, com aspecto desorganizado ou de mosaico, com trabéculas grossas marginadas por numerosos osteoblastos. Dessa maneira, este tecido desorganizado aumenta o volume ósseo, levando a complicações da DOP⁴.

Assim, o diagnóstico é realizado através de exame clínico, uma vez que a queixa do paciente está associada a dor e deformidade no esqueleto, geralmente. Exames de imagem, como raio-x e cintilografia óssea, são exames diagnósticos de lesão suspeita de DPO, com achados típicos que refletem o turnover anormal característico da DPO. Porém, a cintilografia é um exame mais sensível do que o raio-x, principalmente no início da doença, sendo importante para documentar a localização e extensão da doença⁴.

Contudo, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética são exames úteis para diagnóstico e identificação de lesões atípicas ou com suspeita de malignidade. Dessa forma, o diagnóstico da DPO é primariamente radiológico, em pacientes com a Fosfatase Alcalina (FA) elevada⁴.

Ademais, o primeiro inibidor de osteoclasto utilizado para tratamento da doença de Paget foi a calcitonina. Apesar de ser eficaz para melhorar a dor óssea e para reduzir os marcadores de remodelação, seu uso não se disseminou devido ao seu maior custo em relação aos bisfosfonatos. Portanto, a eficácia da calcitonina é menor como agente antireabsorvente e a duração de seu efeito também é menor quando o tratamento é suspenso. Os bisfosfonatos de primeira geração como tiludronato e etidronato normalizavam a FA em um terço dos pacientes e reduziam a mesma em 50% dos casos⁵. O objetivo desse trabalho é relatar um caso de Doença de Paget localizada no fêmur distal que foi tratada com Ácido Zoledrônico.

RELATO DE CASO

Paciente feminina, 56 anos, procedente de Goiânia-GO, veio ao ambulatório de ortopedia, queixando-se dor em joelho

D e deformidade femoral do mesmo lado, ausência de trauma. Ao exame físico apresentava aumento de volume e crepitação de joelho, deformidade leve em varo, aumento de temperatura da pele, amplitude de movimento total, sem instabilidade, ausência de outros sinais flogísticos.

Foram solicitados exames de imagem onde observamos, na radiografia, um aumento de densidade na região distal do fêmur direito, com esclerose óssea, canal medular mal delimitado, osso com características em mosaico. Cintilografia e tomografias também foram realizadas (figuras 1, 2 e 3).



Figura 1 - Cintilografia óssea com hipercaptação no fêmur distal.

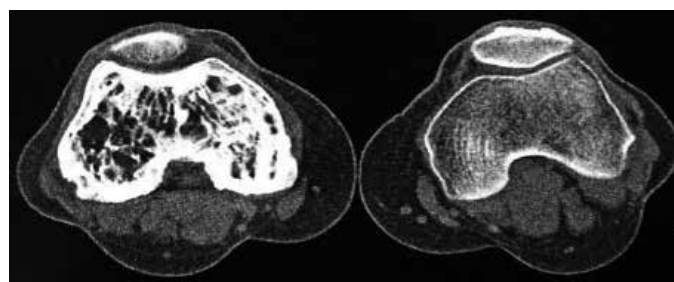


Figura 2 - Corte axial, evidencia diferença da densidade a direita com aumento de volume da região condilar.



Figura 3 - Corte coronal apresenta diminuição do espaço articular do joelho direito e presença de osso em mosaico.

Foi aventado a hipótese diagnóstica de doença de Paget, que foi confirmada pelos exames laboratoriais de Fosfatase Alcalina de 200 U/L, biópsia óssea com presença de inúmeros osteoclastos ativos, trabeculado irregular sem sinais de malignidade.

O tratamento instituído foi ácido zoledrônico 5mg EV, 1x ao ano, tendo utilizado por 3 anos com melhora dos sintomas de dor e sinais locais. Devido a osteartrose de joelho, subsequente a Doença de Paget, a paciente está utilizando a duloxetine 60 mg 1x ao dia, para alívio da dor.

DISCUSSÃO

Faz-se necessário salientar que a Doença de Paget pode estar confinada a um único osso isolado (monostótica) ou a múltiplos ossos (poliostótica)⁶. Porém, as lesões de osso pagético mostram aumento da reabsorção óssea pelos osteoclastos, fibrose da medula óssea, aumento da vascularização e da formação óssea pelos osteoblastos. A rápida remodelação óssea origina a produção de osso desorganizado, com diminuição da força mecânica, aumentando o risco de deformidades e fraturas patológicas. Estão descritas três fases na DOP. Inicialmente verifica-se aumento da reabsorção óssea e aumento do número de osteoclastos no local envolvido, que apresentam mais núcleos (osteoclastos gigantes multinucleados) que os osteoclastos normais, o que resulta numa remodelação óssea cerca de 20 vezes mais rápida que o normal – fase lítica².

Posteriormente surge a fase mista – a que ao aumento da reabsorção se associa um aumento rápido na formação óssea com numerosos osteoblastos (morfologicamente normais). Nesta fase o osso formado não é normal, uma vez que as fibras de colágeno estão depositadas de forma irregular e não linearmente. Na fase tardia – fase esclerótica – verifica-se domínio da formação de osso com padrão desorganizado e o osso formado é mais frágil que o osso adulto normal. Este osso vai permitir a infiltração da medula óssea por vasos sanguíneos e tecido conectivo fibroso, originando um osso hipervascularizado².

Em várias famílias a DOP é transmitida por traço autossômico dominante com elevada penetração na 6 ou 7ª décadas. O gene mais importante para o desenvolvimento de DOP parece ser o sequestosome 1 (SQSTM1) que codifica o p62, uma proteína envolvida na sinalização do NF- κ B2, fator importante para o recrutamento de pré-osteoclastos e ativação de osteoclastos. Mutações do SQSTM1 foram reportadas em 20-50% dos casos familiares de DOP e em 8-20 % dos casos de DOP esporádica. É provável que fatores ambientais interajam com as mutações SQSTM1 alterando a gravidade de doença. Existe ainda a hipótese de se tratar de uma doença viral, em que as células hematopoiéticas precursoras dos osteoclastos seriam infectadas por um vírus (paramixovírus), causando um aumento anormal da formação de osteoclastos. Estudos mais recentes sugerem também a existência de alterações na expressão de citocinas 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 osteoprotegerina².

A ação da osteoprotegerina sobre o receptor RANK também foi descrita. Estudos biológicos de hibridização *in situ* e imunohistoquímica também têm sugerido a possibilidade de infecção dos osteoclastos por um vírus, principalmente o paramixovírus, como causa da DPO. A DPO clássica deve ser causada por uma combinação de raros alelos com grandes efeitos que levam a uma herança autossômica dominante da doença e mais comumente de alelos com poucos efeitos. Mutações do SQSTM1 são a causa mais comum da DPO clássica, ocorrendo em cerca de 10% dos pacientes. Outros loci que predisõem à DPO foram recentemente identificados por estudos genômicos de associação, que identificaram variantes em sete loci que predisõem à doença. Estes aumentam o risco de DPO individualmente em 1,3 a 1,7 vezes, mas têm efeitos combinados que são responsáveis por 86% do risco populacional atribuível à DPO em pacientes com SQSTM1 negativos⁷.

O papel do RANKL na diferenciação e na ativação dos osteoclastos elucida a importância do NF- κ B nessas células e explica, em parte, como as mutações do sequestossomo poderiam resultar na hiperatividade de osteoclastos, característica da doença óssea de Paget. A doença óssea de Paget está associada a mutações de genes relacionados a mecanismos de transdução de sinal intracelulares em osteoclastos, entre eles, o gene que codifica a proteína sequestossomo 1. Essa proteína está relacionada à transdução de sinal dos receptores de diversas citocinas, entre elas, o RANKL e diversas citocinas pró-inflamatórias. O RANKL, além do importante papel em osteoclastos, está envolvido na maturação de linfócitos. Apesar disso, a presença de alterações nas concentrações séricas de citocinas pró-inflamatórias tem sido pouco estudada em portadores de doença óssea de Paget. Também têm sido estudados os biomarcadores de metabolismo ósseo nesses pacientes. A compreensão de alterações de citocinas inflamatórias e de biomarcadores do metabolismo ósseo pode ajudar a compreender aspectos ainda não elucidados da fisiopatologia da doença. A análise genética de paciente oriundos das mais diversas populações em que a doença se manifesta pode ajudar a compreender o papel das mutações genéticas na etiopatogênese da doença e a esclarecer os pontos sobre os quais ainda há dúvidas, por exemplo, os fatores associados ao padrão de herança genética e a interação entre fatores genéticos e ambientais⁸.

Caracteristicamente, osteoclastos pagéticos são hiperativos e hiperresponsivos a fatores estimulantes como RANKL e 1,25 vitamina D. O aumento da concentração de IL-6 no soro dos

pacientes poderia ser produzido pelo próprio osso pagético, uma vez que já foi demonstrado hiperexpressão de IL-6 em osteoblastos e osteoclastos de ossos afetados pela doença de Paget, ou por células do sistema imune, cuja função poderia, em tese, ser afetada pelas mesmas mutações que predispõe à doença óssea de Paget. A última hipótese soa atraente, já que as concentrações séricas de IL-6 e IL-17 não apresentaram correlação com as concentrações séricas de fosfatase alcalina óssea ou com a extensão do acometimento ósseo⁸. A paciente evoluía com dor, aumento de volume e crepitação no joelho D.

Atualmente utiliza-se a FA e CTX como marcador de diagnóstico, prognóstico e monitorização terapêutica. Pode ainda haver hiperuricemia por aumento do “turnover” de osteoclastos que pode associar-se a gota úrica². As lesões radiográficas encontradas podem ser líticas, osteoblásticas ou apresentarem um aspecto misto – aspecto algodoadado. 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 patológicas².

A cintilografia óssea, classicamente, demonstra hipercaptação do radiofármaco na região do osso anormal, nas três fases da doença. A cintilografia óssea, apesar de pouco específica, tem alta sensibilidade quando comparada à radiologia. Uma vez que é mais sensível a alterações na vascularização, a natureza hipervascular da doença de Paget pode ser detectada pela hipercaptação do radiofármaco até mesmo antes das alterações líticas na radiografia simples. Por este motivo, cerca de 10% a 15% das lesões detectadas à cintilografia aparecem normais à radiografia⁹.

A biópsia óssea pode ser realizada quando existirem dúvidas acerca do diagnóstico, especificamente para diferenciar de metástases². No caso aqui descrito, encontramos osteoclastos ativos, com ausência de lesões malignas.

A calcitonina do salmão foi a primeira droga efetiva a ser disponível para tratamento da doença de Paget. Atua diminuindo o turnover ósseo e no alívio da dor. Uma redução das lesões osteolíticas pode ser vista radiologicamente dentro de 6 meses. Porém, é menos efetiva do que os bisfosfonatos. A duração da terapia depende da atividade da doença e resposta do paciente. A normalização da fosfatase alcalina é incomum e só ocorre em pacientes com pequeno aumento do turnover ósseo¹.

O primeiro bisfosfonato usado na doença de Paget foi o etidronato, em 1971. A dose preconizada é de 5 mg/kg ao dia (dose média 400 mg/dia) por 6 meses. Em geral, pacientes com muita atividade da doença têm moderada melhora clínica e bioquímica e recidiva rápida após a interrupção da medicação, com tendência a tornarem-se resistentes após repetidos cursos da terapia. Estudos histológicos do osso mostraram osteomalá-

cia em osso pagético e não pagético, após tratamento com 10 a 20 mg ao dia, mas não com dose de 5 mg ao dia¹.

O pamidronato é 10 a 100 vezes mais potente de que o etidronato e induz a redução da remodelação óssea em 60-70%. É mais utilizado por via parenteral na dose de 60 mg em uma única infusão em casos de pouca atividade da doença (fosfatase alcalina 2 a 3 vezes acima do valor normal máximo). Doses maiores (90–180 mg) podem ser usadas em intensidade moderada a severa, em infusões por 3 dias seguidos ou semanais. A dose máxima utilizada em um dia é 90 mg, diluída em soro glicosado ou fisiológico, durante 4–6 horas¹.

O alendronato oral é mais efetivo no tratamento da doença de Paget de que o etidronato. Pode ser usado na dose de 20 mg a 40 mg/dia por 6 meses. Na dose de 40 mg/dia por 6 meses leva a uma redução de 77% da FA comparado com 44% de redução com etidronato. A normalização da FA também é mais frequente nos pacientes tratados com alendronato (63,4% vs. 17%) do que com etidronato¹.

O risedronato na dose de 30 mg ao dia por 2 meses, comparado com etidronato na dose de 400 mg ao dia durante 6 meses, leva à normalização da FA em 73%, comparado com 15% de redução com etidronato. Após 16 meses da suspensão das medicações, 53% dos pacientes com risedronato permanecem em remissão, em comparação com 14% daqueles com etidronato. Em pacientes com resistência a calcitonina e pamidronato, associada a doença óssea severa, o risedronato foi capaz de reduzir significativamente os níveis de FA¹.

O ácido zoledrônico (zoledronato) é uma nova geração de bisfosfonato e parece ser o bisfosfonato mais potente. É 10.000 vezes mais potente que o etidronato e 100 vezes mais que o pamidronato. Em contraste com os demais bisfosfonatos à base de nitrogênio, o ácido zoledrônico possui dois átomos de nitrogênio em um anel imidazol heterocíclico. Atualmente, há forte evidência de que os bisfosfonatos à base de nitrogênio exercem seus efeitos celulares por meio da inibição específica de uma enzima na via do mevalonato, a farnesil pirofosfato sintase¹.

Utilizado na dose de 5mg ev, uma vez por ano, o mesmo para o caso aqui relatado, onde usamos por 3 anos com melhora gradativa dos sintomas. Uma vez diagnosticada com doença de Paget, a paciente em questão logo iniciou o Ácido Zolderônico 5mg ev\1x ao ano. Entretanto, a dor manteve como principal desconforto, optado por iniciar a Dulozetina 60mg 1x ao dia. Hoje, a paciente se encontra com 3 anos de tratamento sem sinais de recidiva.

REFERÊNCIAS

1. Griz L; Colares V; Bandeira F. Tratamento da Doença de Paget Óssea: Importância do Ácido Zoledrônico. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, v. 50 n, 5 2006.
2. Cravo AR. Doença Óssea de Paget. Sociedade Portuguesa de Reumatologia.

Acesso em 15 de julho de 2019.

3. NETO RAB. Doença de Paget. Medicina Net. Acesso em 17 de julho de 2019. Disponível em: http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/6236/doenca_de_paget.htm
4. 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.
5. Jose FF; Pernambuco ACA; Amaral DT. Doença de Paget do osso. Einstein, v. 6, n. 1, p. 79-88, 2008.
6. Barranhas AD; Camisasca DR; Sother MD; Azevedo RS; Oliveira SP. Diagnóstico da doença de Paget óssea baseado em suas manifestações orais. Associação Brasileira de Radiologia Odontológica, v. 13, n. 2, 2012.
7. Griz L; Fontan D; Mesquita P; Fontenele T; Bandeira F; Castro LC; Andrada NC. Doença de Paget Óssea: Diagnóstico e Tratamento. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo, 2013.
8. Castro GRW; Frode TS. Avaliação clínico laboratorial e imunogenética de pacientes com doença óssea de Paget (dissertação). Universidade Federal de Santa Catarina, 2014.
9. Griz L; Caldas G; Bandeira F; Fernandes FM; Danowski J. Doença de Paget. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2004.