

DOENÇA ÓSSEA DE PAGET: RELATO DE CASO

PAGET'S DISEASE: CASE REPORT

ANA JÚLIA LINHARES VOLPP¹; LARA CHRISTINA RANGEL BRAGA¹; RAUL KELLER AVELAR¹; SEVERINO CORREIA DO PRADO NETO¹

1 - Faculdade Morgana Potrich (FAMP) - Mineiros GO

RESUMO

A Doença de Paget Óssea (DPO) é uma condição complexa que afeta o tecido ósseo e pode levar a uma série de complicações se não for devidamente diagnosticada e tratada. Os sintomas clássicos da DPO, como dor óssea, deformidades e complicações neurológicas, podem variar significativamente em sua apresentação clínica. Este relato de caso ilustra um paciente atípico, visto que o início das manifestações e o diagnóstico ocorreu antes dos 50 anos de idade, fato que ocorre raramente. Destaca-se a importância de considerar essa condição nos diagnósticos diferenciais de dor e deformidades ósseas, mesmo em pacientes mais jovens, possibilitando o tratamento precoce dessa morbidade.

Palavras-chave: Doença de Paget; Osteíte Deformante; Remodelação Óssea.

ABSTRACT

Paget's Disease of Bone (PDB) is a complex condition that affects bone tissue and can lead to a series of complications if not properly diagnosed and treated. The classic symptoms of PDB, such as bone pain, deformities and neurological complications, can vary significantly in their clinical presentation. This case report illustrates an atypical patient, since the onset of manifestations and diagnosis occurred before the age of 50, a fact which occurs rarely. The importance of considering this condition in the differential diagnoses of pain and bone deformities is highlighted, even in younger patients, enabling early treatment of this morbidity.

Keywords: Paget's disease, Osteitis Deformans, Bone Remodeling.

INTRODUÇÃO

A Doença de Paget óssea (DPO) é um distúrbio esquelético caracterizado pelo aumento da remodelação óssea, em que os osteoblastos e os osteoclastos exercem suas funções de forma exacerbada, resultando no aumento dos componentes ósseos com áreas escleróticas e líticas. Os principais sítios acometidos são as vértebras, ossos longos dos membros inferiores (fêmur e tíbia), pelve e crânio. Os homens tendem a ser mais acometidos que as mulheres, ambos com idade mais avançada, sendo rara antes dos 50 anos de idade. A história familiar também se mostra um fator impor-

tante em pacientes portadores da doença, sendo positiva em cerca de 20% dos casos, nos quais o SQSTM1 é o principal gene envolvido na patogênese¹⁻³.

O quadro clínico da doença é caracterizado por dores e deformidades ósseas, aumento no risco de fraturas fissurais e, conseqüentemente, fraturas completas. Além disso, pode ocorrer perda auditiva, invaginações basilares levando à disfunções cerebelares, hidrocefalia obstrutiva e estenose aórtica^{3,4}. O diagnóstico é realizado através da combinação da clínica apresentada pelo paciente, exames de imagem e alterações laboratoriais. Dentre os exames, destaca-se a radiografia convencional do osso afetado, na qual se evidencia aumento da estrutura óssea com lesões osteolíticas em forma de chama de vela, alterações escleróticas e espessamento cortical².

O tratamento envolve modificações nos hábitos de vida com a prática de atividades físicas e fisioterapia. Os bifosfonatos são o tratamento de escolha para pessoas com DPO, devido à sua alta eficácia em suprimir a reabsorção óssea e, conseqüentemente, diminuir as dores ósseas. O ácido zoledrônico é mais eficaz que os demais bifosfonatos, tais como pamidronato e risedronato⁵⁻⁷. A cirurgia ortopédica pode ser necessária para correção das deformidades ósseas, nos casos de artropatia degenerativa secundária e descompressão de nervos acometidos^{3,8,9}. Sendo assim, o objetivo deste trabalho é relatar caso de um paciente com diagnóstico de DPO em uma faixa etária menos comum, já apresentando deformidades na época do diagnóstico.

DESCRIÇÃO DO CASO

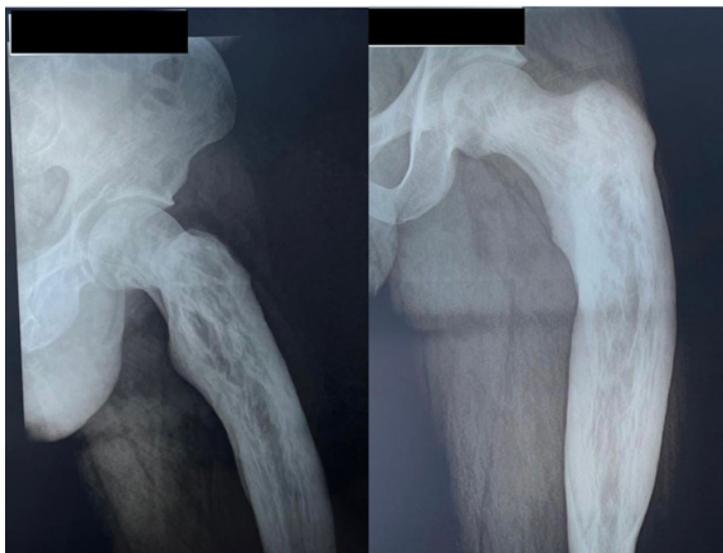
Paciente do sexo masculino, 48 anos, natural de Jacobina-BA, caminhoneiro, compareceu ao ambulatório de Reumatologia encaminhado pelo serviço de Ortopedia para investigação de dor em coxa à esquerda, mesmo em repouso e agravada com a movimentação, iniciada há 2 anos com piora nos últimos 8 meses, sem trauma local. Não apresentava perda ponderal e sem outras queixas sistêmicas. Negava outros sintomas, tais como dor em outros sítios, alterações craniofaciais e alteração visual ou auditiva. Não apresentava nenhuma comorbidade prévia e nem fazia uso contínuo de medicamentos. Negava tabagismo e etilismo e praticava futebol como atividade física. Durante investigação do histórico familiar, mencionou quadro de neoplasia óssea, porém não soube especificar. Ao exame físico geral, não apresentava nenhuma alteração significativa, incluindo ausculta cardíaca normal. Durante avaliação musculoesquelética, identificada presença de deformidade em arco em região próxima de coxa esquerda (Figura 1), sem sinais flogísticos locais e ausência de crepitação durante movimentação.

Figura 1. Deformidade em arco em região próxima de coxa esquerda.



Trouxe os seguintes exames complementares: fosfatase alcalina 997 U/L (VR: 40-150 U/L); 25-OH vitamina D 24,3 ng/mL; hemograma e enzimas hepáticas normais. Além disso, realizou radiografia de quadril, visualizada na figura 2.

Figura 2. Radiografia convencional de fêmur esquerdo evidenciando aspecto insuflativo com espessamento cortical (formação óssea) e áreas líticas de permeio (reabsorção).

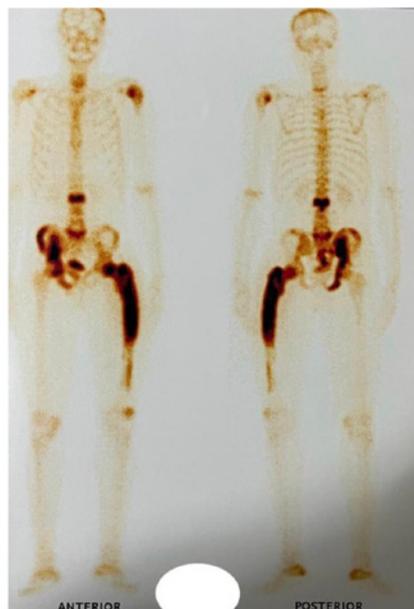


Na tabela 1 estão listados os exames complementares solicitados para investigação adicional, sendo a cintilografia óssea retratada na figura 3.

Tabela 1. Investigação adicional de laboratório e imagem

Exames laboratoriais	Resultados
Cálcio total	8,3
Creatina	0,8
Eletroforese de proteínas (EFP)	0,83
Paratormônio (PTH)	57
Exames de imagem	Resultados
Tomografia de quadril esquerdo	- importante espessamento corticoperiosteal do terço médio e proximal do fêmur com alteração do trabeculado ósseo, notando-se áreas com coeficiente de atenuação de gordura de permeio de aspecto inespecífico, porém aceitando como principal hipótese diagnóstica diferencial para doença de Paget, sendo conveniente a realização de controle evolutivo; - discreta alteração de trabéculo ósseo do corpo do íliaco esquerdo bem como da última vértebra na transição toracolombar; - arqueamento femoral de provável natureza crônica, não evidenciando fraturas.
Cintilografia óssea com ^{99m} Tc	- aumento anômalo da concentração do radiofármaco nas projeções das regiões: crânio (osso parietal esquerdo); úmero esquerdo proximal; coluna vertebral (C6, L2 aspecto insuflativo, L5, sacro); bacia (hemibacia direita de aspecto insuflativo); fêmur esquerdo (aspecto insuflativo); joelhos em grau discreto; e pés, nas projeções dos calcâneos. Conclusão: lesões ósseas sugestivas de doença de Paget óssea poliestóica.

Figura 3. Aumento anômalo da concentração do radiofármaco principalmente no crânio, úmero proximal, coluna vertebral com L2, apresentando aspecto insuflativo, hemibacia direita com aspecto insuflativo e fêmur esquerdo com aspecto insuflativo.



Após avaliação desses dados clínicos, foi feito diagnóstico de doença de Paget óssea com comprometimento poliostótico, sendo indicada suplementação de cálcio e infusão de ácido zoledrônico 5 mg dose única. Após oito meses, paciente retornou sem novas queixas e com melhora total dos sintomas álgicos prévios. Além disso, apresentava fosfatase alcalina de 198 U/L, compatível com boa resposta laboratorial.

DISCUSSÃO

A Doença de Paget óssea (DPO) foi descrita pela primeira vez em 1877 por Sir James Paget. A DPO é caracterizada por um aumento na atividade das células ósseas, levando ao crescimento ósseo anormal com áreas escleróticas e líticas. O processo começa com a reabsorção excessiva por osteoclastos anormais, seguida pela formação óssea desorganizada por osteoblastos. Essa condição é o segundo distúrbio osteometabólico mais comum, após a osteoporose, entretanto, ainda muito subdiagnosticada e subtratada^{2,7}.

A DPO pode afetar um único osso (forma monostótica) ou vários ossos (forma poliostótica). A prevalência é maior entre idosos e ligeiramente mais comum em homens do que em mulheres, variando consideravelmente por região geográfica, com uma maior incidência em populações de ascendência britânica, como o Reino Unido, sendo rara em indivíduos com menos de 50 anos^{1,2}. O caso relatado trata-se de um paciente com apresentação atípica, caracterizada por início dos sintomas e diagnóstico antes da faixa etária esperada, já em fase sintomática da doença e apresentando deformidades ósseas consideráveis.

Os locais mais afetados incluem a pelve, as vértebras e o fêmur^{1,3}, compatíveis com o que foi descrito no caso acima, podendo levar a complicações, como dor e deformidade óssea, fraturas, surdez, osteoartrite e osteossarcoma⁵.

Fatores genéticos desempenham papel importante na patogênese, parentes de pacientes com a doença apresentam um risco aumentado de desenvolvimento da mesma^{1,3}. No Brasil, as maiores taxas de ocorrências estão os estados do Nordeste, devido à colonização europeia na região¹⁰.

A patogênese da DPO envolve uma perda na regulação normal da reabsorção e formação óssea, ocorrendo em três fases: uma fase lítica, uma fase mista de atividade lítica e blástica, e uma fase esclerótica. As mutações no gene SQSTM1 são comuns em casos com história familiar positiva². Esse gene codifica a proteína p62 envolvida na via de sinalização NF-κB.

Mutações no SQSTM1 foram identificadas em pacientes com DPO, prejudicando a capacidade do p62 de se ligar à ubiquitina, levando a um aumento na atividade dos osteoclastos³. Além disso, fatores ambientais, com infecções virais, também parecem contribuir para sua fisiopatologia¹⁻³.

A apresentação clínica da DPO pode variar desde pacientes assintomáticos à dor óssea; deformidades; fraturas; complicações neurológicas, com compressão de nervos; perda auditiva. A osteoartrite também pode estar associada a essa condição^{2,6,7}. Os sintomas e os sinais do caso clínico foram típicos, como a dor e a deformidade óssea, o que provavelmente contribuiu para o diagnóstico em um paciente com faixa etária divergente da literatura.

O diagnóstico dessa condição geralmente ocorre incidentalmente durante avaliações de outras condições de saúde, sendo confirmado por radiografia e cintilografia óssea. A realização de cintilografia óssea com radionuclídeos é útil para avaliar a extensão da doença e identificar possíveis locais assintomáticos, como no caso clínico relatado no qual o paciente apresentava uma forma poliostótica, porém

sintomática apenas na região de fêmur proximal. As alterações radiológicas refletem as mudanças patológicas ao longo do tempo. Para avaliar a atividade de doença, marcadores de remodelação óssea, como a fosfatase alcalina, são frequentemente usados^{1,3,7,8}.

Os marcadores de remodelação óssea apresentam alta sensibilidade para detectar mudanças ósseas pagéticas, embora não possam excluir completamente a doença em concentrações normais. Esses marcadores mostraram uma correlação moderada a forte com índices cintilográficos antes do tratamento com bifosfonatos. O marcador P1NP apresenta maior correlação com a atividade da doença, sendo uma opção atraente para monitorar a resposta ao tratamento. No entanto, a disponibilidade limitada e o custo elevado desse marcador parece limitar o seu uso. Portanto, a medida de fosfatase alcalina total é considerada um marcador útil para avaliar a atividade da doença após o tratamento, tendo em vista a sua disponibilidade e a correlação moderada com dados de cintilografia óssea¹.

Apesar de os marcadores de remodelação serem amplamente recomendados para monitorização terapêutica, devemos também valorizar aspectos relacionados à qualidade de vida dos pacientes². Embora geralmente considerada uma doença de curso benigno, alguns indivíduos podem apresentar complicações significativamente graves. Isso justifica a necessidade de métodos mais eficazes de detecção precoce da doença, antes que ocorra dano ósseo irreversível⁴.

O tratamento não cirúrgico envolve modificações no estilo de vida, fisioterapia e medicamentos. Já as modalidades cirúrgicas são utilizadas em casos refratários, para correções de deformidades ou complicações da doença^{6,9}.

Em relação ao tratamento medicamentoso, deve-se atentar ao controle dos sintomas álgicos com uso de analgésicos, anti-inflamatórios não-esteroidais e anti-neuropáticos, além do tratamento anti-pagético específico, que envolve o uso de inibidores de osteoclastos para reduzir a remodelação óssea. Os bifosfonatos são considerados o tratamento de escolha para a DPO^{3,5,8}. Os resultados a longo prazo do tratamento com bifosfonatos, em particular do ácido zoledrônico, mostram uma supressão duradoura da remodelação óssea e melhoria na qualidade de vida^{2,8}. O ácido zoledrônico normaliza rapidamente os marcadores bioquímicos de DPO. Além disso, esse medicamento apresenta alta segurança de uso em pacientes com DPO, sendo os eventos adversos raros, particularmente quando comparados à osteoporose³. Como alternativas terapêuticas, temos denosumab e a calcitonina de salmão, embora haja menos evidências sobre eficácia dessas medicações^{2,3}.

O paciente relatado no caso foi tratado com uma única dose de ácido zoledrônico de 5 mg via endovenosa, juntamente com suplementação de cálcio, apresentando melhora clinicamente significativa do quadro com resolução dos sintomas álgicos. Além disso, apresentou uma queda importante dos níveis de fosfatase alcalina total, dado compatível com uma resposta laboratorial satisfatória. Esses resultados estão em concordância com a literatura atual, que destaca a importância dos bifosfonatos no tratamento da DPO.

CONCLUSÃO

Aos pacientes, destaca-se a importância de buscar ajuda médica precoce ao experimentar sintomas. Para os profissionais de saúde, ressalta-se a validade do reconhecimento dos sintomas clássicos mesmo em pacientes com faixa etária mais jovem que o mencionado na literatura atual, além da eficácia do ácido zoledrônico no controle dos sintomas e na rápida normalização dos biomarcadores de atividade da doença.

REFERÊNCIAS

1. Al Nofal AA, 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 Jun 03;26(7):1875-91. doi: 10.1007/s00198-015-3095-0. Epub 2015 Jun 3. PMID: 26037791.
2. Paul Tuck S, Layfield R, Walker J, Mekkayil B, Francis R. Adult Paget's disease of bone: a review. *Rheumatology (Oxford) [Internet]*. 2017 Dec 1 [cited 2024 Mar 06];56(12):2050-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28339664/doi:10.1093/rheumatology/kew430> doi: 10.1093/rheumatology/kew430
3. Ralston SH, Corral-Gudino L, Cooper C, Francis RM, Fraser WD, Gennari L, et al. Diagnosis and management of paget's disease of bone in adults: a clinical guideline. *J Bone Miner Res*. 2019 Apr 1;34(4):579-604. doi: 10.1002/jbmr.3657. Epub 2019 Feb 25. PMID: 30803025; PMCID: PMC6522384.
4. Tan A, Ralston SH. Clinical presentation of Paget's disease: evaluation of a contemporary cohort and systematic review. *Calcif Tissue Int [Internet]*. 2014 Aug 27 [Cited 2024 Mar 06];95:385-92. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00223-014-9904-1> doi: 10.1007/s00223-014-9904-1
5. Corral-Gudino L, Tan AJH, del Pino-Montes J, Ralston SH. Bisphosphonates for Paget's disease of bone in adults. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2017 Dec 1 [Cited 2024 Mar 1];12:CD004956. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004956.pub3/full> doi: 10.1002/14651858.CD004956.pub3
6. Popat R, Tsitskaris K, Millington S, Dawson-Bowling S, Hanna SA. Total knee arthroplasty in patients with Paget's disease of bone: A systematic review. *World J Orthop*. 2018;9(10):229-34. Published 2018 Oct 18. doi:10.5312/wjo.v9.i10.229
7. Wang QY, Fu SJ, Ding N, Liu S-Y, Chen R, Wen Z-X, et al. Clinical features, diagnosis and treatment of Paget's disease of bone in mainland China: A systematic review. *Rev Endocr Metab Disord [Internet]*. 2020 Mar 02 [Cited 2024 Mar 6];21:645-55. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11154-020-09544-x> doi: 10.1007/s11154-020-09544-x
8. Singer FR, Bone HG 3rd, Hosking DJ, Lyles KW, Murad MH, Reid IR, et al. Paget's disease of bone: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab [Internet]*. 2014 Dec [Cited 2024 Mar 6];99(12):4408-22. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/99/12/4408/2833929> doi: 10.1210/jc.2014-2910.
9. Ministério da Saúde. Doença de Paget. [Internet]. 2020 [Cited 2023 Mar 1]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/resumidos/pcdt_resumido_doencapaget.pdf
10. Bandeira F, Alencar S, Caldas G, Griz L, Macedo G, Marinho C. Paget's disease of bone revisited - a study on 84 patients. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002;46(Suppl. 1):S364.

ANA JÚLIA LINHARES VOLPP - <http://lattes.cnpq.br/4748117368922835> - <https://orcid.org/0009-0006-8832-1790>

LARA CHRISTINA RANGEL BRAGA - <http://lattes.cnpq.br/8678730475123454> - <https://orcid.org/0009-0003-5097-9763>

RAUL KELLER AVELAR - <http://lattes.cnpq.br/7754313191643110> - <https://orcid.org/0009-0007-8768-559X>

SEVERINO CORREIA DO PRADO NETO - <http://lattes.cnpq.br/2843540709610403> - <https://orcid.org/0000-0002-3998-1251>

ENDEREÇO

SEVERINO CORREIA DO PRADO NETO
Avenida 3, Q07, Lts 15-19, Setor Mundinho – CEP 75832-009- Mineiros – GO
E-mail: severinopradoneto@gmail.com

Revisão Bibliotecária - Romulo Arantes
Revisão Ortográfica: Dario Alvares
Recebido: 15/12/23. Aceito: : 02/04/24. Publicado em: 26/04/24.