



CASO CLÍNICO

Enfermedad ósea de Paget: Reporte de caso

Daniela Gutiérrez-Zúñiga^{a,*}, Pablo Arbeláez-Echeverry^b, Beatriz Caicedo^c
y Oscar A. Messa^d

^a Ortopedista. Departamento de Ortopedia y Traumatología, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá

^b Ortopedista Oncólogo, Departamento de Ortopedia y Traumatología, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

^c Residente de Patología. Departamento de Patología, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

^d Patólogo oncólogo. Departamento de Patología. Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

Recibido el 21 de marzo de 2020; aceptado el 6 de junio de 2022

Disponible en Internet el 9 de julio de 2022



PALABRAS CLAVE

Osteítis deformante;
Difosfonatos;
Colombia

Resumen La enfermedad ósea de Paget es una alteración metabólica generada por un desbalance entre la actividad osteoclástica y osteoblástica, llevando a un proceso de remodelación inadecuado que genera cambios en la estructura ósea. Aunque en muchos casos puede ser asintomática, se asocia a complicaciones severas como posibles fracturas, deformidades esqueléticas, neoplasias óseas y síntomas por compresión de estructuras nerviosas a nivel de cráneo y columna vertebral. Esta patología se presenta más frecuentemente en pacientes de sexo masculino y en el Reino Unido, así como en países de población inmigrante británica, sin embargo es muy infrecuente en países latinoamericanos. Se presenta el caso de una paciente de 72 años, diagnosticada con enfermedad de Paget de acuerdo con hallazgos de imágenes y laboratorio, tratada con ácido zoledrónico para manejo sintomático.

© 2022 Sociedad Colombiana de Ortopedia y Traumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Paget's disease of
bone;
Diphosphonates;
Latin America;
Colombia

Autochthonous Paget's bone disease: A case report

Abstract Paget's disease of bone is a metabolic alteration due to an imbalance between osteoclastic and osteoblastic activity, leading to an inefficient remodeling process that results in changes in bone structure. Although in many cases it can be asymptomatic, it is associated with severe complications such as fractures, skeletal deformities, bone neoplasms and symptoms due

* Autor para correspondencia. Tel. (571)8054919
Correo electrónico: danielagz92@gmail.com (D. Gutiérrez-Zúñiga).

to compression of nerve structures at the skull and spine. This pathology occurs more frequently in male patients and in the United Kingdom, as well as in countries with a British immigrant population; however, it is very infrequent in Latin American countries. We present the case of a 72-year-old patient diagnosed with Paget's disease according to imaging and laboratory findings, treated with zoledronic acid for symptomatic management.

© 2022 Sociedad Colombiana de Ortopedia y Traumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Paget del hueso, inicialmente denominada osteitis deformante, fue descrita inicialmente en 1877¹. Constituye una alteración focal del metabolismo óseo que puede ser de compromiso monostótico o poliostótico, comprendiendo diferentes fases desde una activación de la función resorptiva de los osteoclastos hasta un aumento de la actividad osteoblástica que conduce a la formación de matriz ósea desorganizada y dispuesta de forma irregular. Aunque inicialmente se suponía de etiología desconocida, la evidencia más reciente la relaciona con alteraciones genéticas de proteínas en la vía del RANK como la mutación del gen SQSTM1, que codifica la proteína p62 la cual desempeña un papel fundamental en las vías que generan activación de osteoclastos por medio del RANK, la IL-6 y en TNF². Desde el punto de vista epidemiológico el país con mayor prevalencia de esta enfermedad es el Reino Unido, siendo de hasta un 5.4% en mayores de 55 años¹. También la prevalencia es mayor en países con historia de inmigración británica como Estados Unidos y Australia. Sin embargo su incidencia ha disminuido en el último cuarto de siglo hasta un 0.3%, lo cual se ha asociado a factores ambientales o a los efectos de las migraciones¹. En América Latina esta enfermedad es muy infrecuente, reportándose pocos casos en la literatura, en su mayoría en países de mayor ascendencia europea como Argentina. En Colombia hasta la fecha solo existen 10 casos reportados con enfermedad de Paget autóctona^{3,4}.

Descripción del caso

El caso corresponde a una paciente de 72 años, natural del municipio de La Dorada, de ascendencia colombiana, sin antecedentes patológicos o familiares de importancia. La paciente consulta por presentar dolor de cadera derecha insidioso, crónico, que no limita la marcha, y se presenta únicamente en posición de decúbito lateral. Al examen físico no presenta limitación para la marcha ni el apoyo de la extremidad, no presenta deformidades óseas evidentes y los arcos de movimiento activos de la cadera con completos y no dolorosos. La radiografía de pelvis evidencia una esclerosis difusa de la pelvis con engrosamiento de las corticales (fig. 1). El estudio de serie ósea evidencia en la radiografía de cráneo una esclerosis difusa con un engrosamiento de la tabla ósea de la bóveda craneana y los huesos maxilares, con algunas áreas de osteólisis (fig. 2). Las radiografías de



Figura 1 Radiografía de pelvis con áreas de esclerosis difusas a nivel del sacro y los iliacos con áreas de lesiones líticas a nivel de los alerones iliacos.

huesos largos no evidencian ninguna lesión. Se realiza una gammagrafía ósea con una hipercaptación en el esqueleto axial, particularmente marcada en cráneo y pelvis (fig. 3).

Ante estos hallazgos de imágenes en el esqueleto axial se sospecha como primera posibilidad un compromiso metastásico poliostótico, por lo cual se inician estudios para evaluar una posible neoplasia primaria. Entre estos, la mamografía, la ecografía transvaginal, la endoscopia gástrica con biopsia son negativos para malignidad. Se toma una ecografía de tiroides con un bocio multinodular y se toma una biopsia reportada como Bethesda III. Como estudios de extensión la tomografía de tórax y abdomen no evidenció lesiones viscerales sugestivas de neoplasia primaria, aunque evidencian múltiples lesiones óseas vertebrales toracolumbares de características líticas y blásticas. Los paraclínicos séricos para evaluación del metabolismo óseo evidenciaron niveles de calcio, fósforo, hormona paratiroidea dentro de límites normales, y vitamina D levemente disminuida. La fosfatasa alcalina presenta una elevación marcada hasta 2,728 mg/dl, superando por más de 25 veces el límite superior del valor normal. Se toma una prueba confirmatoria que persiste elevada en 2,490 mg/dl. Para descartar una neoplasia primaria ósea se toma una biopsia de médula ósea que no muestra alteraciones en ninguna de las líneas celulares ni un

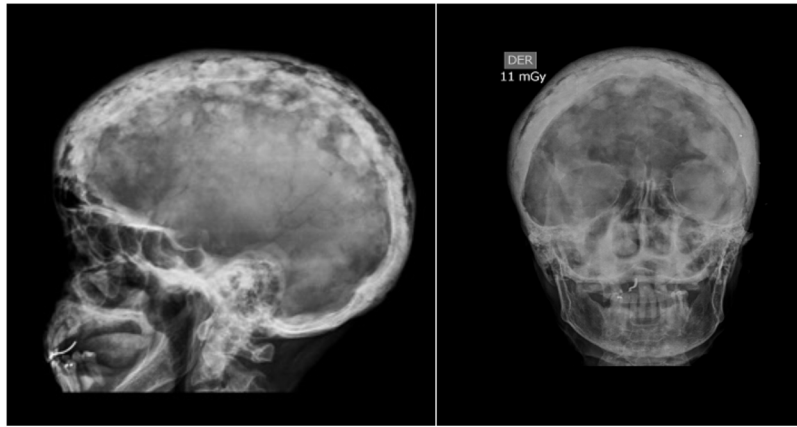


Figura 2 Radiografías lateral y AP de cráneo con un engrosamiento difuso de la tabla ósea de la bóveda craneana y áreas de lesiones blásticas y líticas difusas en el cráneo.

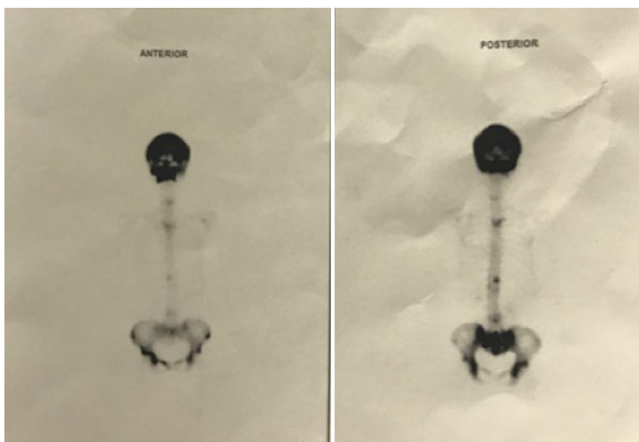


Figura 3 Gammagrafía ósea de 3 fases con lesiones osteoblásticas sobre el esqueleto axial en particular a nivel del cráneo y la pelvis sugestivas de incremento de actividad osteoblástica de origen infiltrativo.

aumento significativo de células plasmáticas. La electroforesis de proteínas, las proteínas séricas e inmunofijación, se encuentran dentro de límites normales, descartando así la posibilidad diagnóstica de mieloma múltiple. Un PET-CT que evidencia un extenso compromiso lítico y blástico de aspecto infiltrativo con incremento metabólico en particular a nivel del cráneo, sacro, huesos pélvicos (fig. 4) con un SUV de 9. Se decide realizar estudio histopatológico tomando una biopsia de hueso guiada por TAC a nivel del hueso ilíaco, la cual resulta negativa para malignidad descartando la infiltración por células epiteliales, con la inmunohistoquímica reporta hueso con trabéculas normales, con un aumento de la actividad resorptiva ósea y frecuentes osteoclastos. fig. 5

Considerando los característicos hallazgos clínicos y de imágenes, la elevación significativa de la fosfatasa alcalina, y una vez se descartaron diagnósticos diferenciales de mayor prevalencia como neoplasias secundarias o primarias del hueso, en valoración multidisciplinaria se realizó el diagnóstico de enfermedad de Paget del hueso. Los marcadores de recambio óseo desoxipiridolinas y cross-links de piridolinas los cuales se encuentran elevados. Ante estos resultados



Figura 4 PET-CT con compromiso óseo extenso lítico y blástico en el esqueleto axial comprometiendo en particular el cráneo y los huesos pélvicos.

se inicia tratamiento con ácido zoledrónico a dosis de 5 mg IV semestral. Un año después del inicio de tratamiento los niveles de piridolinas en suero se encuentran dentro de límites normales. La paciente además refiere disminución de la agudeza auditiva asociada a crecimiento óseo de base del cráneo a nivel del oído interno, manejada por otorrinolaringología con formulación de un audífono. Tras dos años de seguimiento la paciente continua en tratamiento con bifosfonato semestral por leves síntomas persistentes de dolor óseo pélvico.

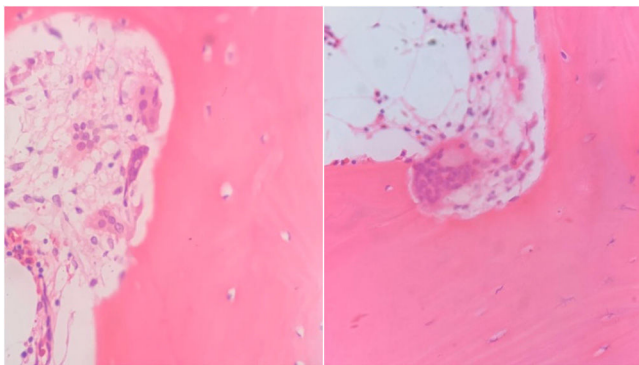


Figura 5 Cortes de estudio histopatológico de biopsia de hueso iliaco evidenciando conglomerados de osteoclastos multinucleados evidenciando un aumento de la actividad reabsortiva ósea. Fuente: estudio histopatológico de hueso iliaco de la paciente.

Discusión

La enfermedad de Paget del hueso es una alteración en el metabolismo óseo generada por una disfunción de los osteoclastos que resulta en un desbalance entre los procesos de resorción y formación ósea. Es la segunda enfermedad del metabolismo óseo más frecuente después de la osteoporosis, sin embargo, en Latinoamérica es de muy baja incidencia. Esta enfermedad es más frecuente en el Reino Unido y en países con predominio de población de ascendencia británica como Australia, Nueva Zelanda y Estados Unidos. Incluso en registros del 2010 de la Asociación de Paget del Reino Unido reportó que hasta un 2% de los pacientes masculinos mayores de 55 años en este país sufre de esta enfermedad.¹ Según Roger y cols. en un análisis forense de esqueletos datados desde el año 900 d.C. hasta el año 1500 d.C., se encontró una prevalencia de la enfermedad de un 2.1% aproximadamente.⁵ Con respecto a Latinoamérica, Mautalen en 1994⁶ reportó 590 casos, lo que no es de sorprender considerando las características poblacionales del país, de una alta proporción de ascendencia europea. En Colombia, en la serie de 5 casos reportada por Cañas et al.³, solo dos casos presentaban enfermedad descrita como autóctona, es decir, en pacientes sin ascendencia europea. A esta serie se sumaron posteriormente los casos reportados por Ospina Caicedo y cols.⁴, con los cuales se encuentran reportados en la literatura un total de 10 casos de enfermedad ósea de Paget, autóctona de pacientes colombianos (tabla 1). Llama la atención que la mayoría de los pacientes afectados por esta enfermedad en nuestro país son de sexo femenino, contrario a la mayor frecuencia en población masculina encontrada en la literatura mundial de la enfermedad.

En cuanto a la fisiopatología de esta enfermedad, en la actualidad se cree se debe a una alteración de origen tanto ambiental como genético. Aproximadamente un 15% de los pacientes tiene antecedente familiar de la enfermedad, y tener un familiar el primer grado de consanguinidad multiplica por 7 las probabilidades de presentarla.⁷ En el análisis del componente genético y molecular, la mutación mas frecuentemente encontrada en el gen *SQSTM1*, en el cromosoma 5q35. Este codifica la proteína *SQSTM1/p62*, la cual

está estrechamente relacionada con la vía del RANK y RANK ligando implicada en la activación de osteoclastos. Hasta un 40% de pacientes con antecedente familiar de enfermedad de Paget presentan una mutación en este gen, mientras que se presenta en un 10% de los casos esporádicos⁸. Se cree que el mecanismo que genera la alteración en la actividad osteoblástica se da por un cambio en la unión de la p62 a la ubiquitina, dado que por esta vía se potencia la señalización del RANK y la sensibilidad de los precursores de osteoclastos al RANK ligando⁹. Otros genes también han sido estudiados en relación a la enfermedad de Paget ósea. El gen *TNFRSF11B* se asocia a la presentación juvenil de la enfermedad, y se relaciona con la pérdida de función de la osteoprotegerina alterando su unión al RANK ligando. También el gen *TNFRSF11A*, que codifica el RANK, se ha asociado a esta patología y a otros síndromes similares como la hiperfosfatasa expansiva familiar y la osteólisis expansiva familiar⁹.

El curso natural de la enfermedad de Paget comprende 3 fases. La fase inicial o osteolítica, se caracteriza por una activación exagerada de los macrófagos, que aumentan en tamaño, cantidad y número de núcleos, elevando hasta 9 veces la tasa de resorción ósea. Aumenta también la respuesta de estos osteoclastos al RANK ligando y a la 1-25 hidroxí vitamina D, y se eleva el reclutamiento de precursores de osteoclastos por la IL-6 así, así como una elevación del c-fos, un proto-oncogen que estimula la actividad osteoclástica¹⁰. En la fase mixta aumenta la actividad de osteoblastos que incrementan la producción de matriz ósea extracelular. En esta matriz, la disposición del colágeno se da en forma desorganizada, formando hueso fibroreticular, que es menos eficiente desde el punto de vista mecánico. La tercera fase de la enfermedad es la fase de esclerosis, donde disminuye la tasa de resorción ósea, resultando en un hueso denso esclerótico compuesto de colágeno desorganizado que lo hace frágil y propenso a fracturas. Estas 3 fases pueden ocurrir de manera simultánea en diferentes localizaciones del hueso.

Las características clínicas pueden ser variables según la localización del compromiso óseo y la fase de la enfermedad. Muchos de estos pacientes suelen ser asintomáticos, y su diagnóstico puede resultar de un hallazgo incidental. Suele comprometer con mayor frecuencia los huesos pélvicos, las vértebras, huesos largos del miembro inferior y cráneo. El dolor óseo se presenta aproximadamente en el 50% de los pacientes sintomáticos¹⁰. Este dolor suele ser más severo en reposo, en las noches. Otros síntomas que pueden ser el motivo de consulta inicial es la deformidad ósea, las fracturas patológicas en un 10 a 30% de los pacientes, y los síntomas por compresión por sobrecrecimiento del hueso. Estos ocurren si se presenta compromiso de la columna vertebral, ocasionando compresión radicular, y en caso de compromiso de base del cráneo, que puede generar complicaciones auditivas o compresión de los pares craneales. Una de las complicaciones más serias es la transformación neoplásica. Los osteosarcomas se presentan aproximadamente en un 0.2 a un 1% en los pacientes con enfermedad de Paget¹⁰. Otras neoplasias asociadas son el condrosarcoma o el tumor de células gigantes. En casos de enfermedad ósea extensa, en particular si se afecta más del 20% del esqueleto la hipervascularidad ósea puede generar falla cardíaca por el aumento del gasto cardíaco y disminución de

Tabla 1 Casos de enfermedad ósea de Paget autóctona Colombiana. Tomada y adaptada de: Ospina Caicedo AI, et al. Enfermedad de Paget de hueso esporádica. Serie de casos y revisión de la literatura. Rev Colomb Reumatol. 2019. Siglas: FAT: fosfatasa alcalina total

Caso	Edad	Sexo	Procedencia	Síntomas	FAT	Extensión en Radiografía	Tratamiento
1	70	F	Bogotá	Dolor óseo, genuvaro, cifosis	270	Hueso largos, costillas, vértebras	Calcitonina - etidronato
2	75	M	Bogotá	Crecimiento del cráneo	185	Cráneo	Calcitonina - etidronato
3	82	F	La Dorada	Dolor lumbar	825	Columna, pelvis, fémur	Calcitonina - alendronato
4	60	F	Barranquilla	Asintomático	456	Costillas, columna, pelvis, fémures	Alendronato
5	61	F	Manizalez	Dolor óseo	355	Fémur	Calcitonina - etidronato
6	63	F	Bogotá	Dolor óseo	354	Iliaco	Calcitonina - alendronato
7	62	F	Bogotá	Dolor óseo	378	Tibia	Calcitonina - alendronato
8	51	M	Popayán	Asintomático	74	Iliaco, fémur, columna	Ácido zoledrónico
9	48	F	Cali	Dolor óseo	123	Columna, pelvis, acetábulos	Ácido ibandrónico
10	50	M	Neiva	Dolor óseo y masa en fémur	71	Antepié, tibias, fémur	Ácido ibandrónico
11	72	F	La Dorada	Dolor óseo	2728	Cráneo y huesos pélvicos	Ácido zoledrónico

la resistencia vascular periférica, en particular en pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular¹¹. El diagnóstico de la enfermedad de Paget ósea es predominantemente radiológico, por hallazgos de imágenes característicos acompañados de una elevación marcada de la fosfatasa alcalina, que se da hasta en un 78% de los pacientes¹⁰. Los niveles séricos de calcio suelen ser normales. Se deben descartar otras patologías del metabolismo óseo, evaluando niveles de vitamina D, hormona paratiroidea, y la función renal. Otras alternativas diagnósticas, aunque de costo mayor y menor disponibilidad en la práctica, son los marcadores de recambio óseo. Estos además son útiles como herramienta de seguimiento a tratamiento. El propéptido aminoterminal del colágeno tipo 1 (PINP por sus siglas en inglés) suele ser el de mejor rendimiento diagnóstico, así como el más sensible en fases tempranas de la enfermedad¹². Además, de acuerdo al metaanálisis de Murad et al., es el de mejor rendimiento para seguimiento y la evaluación de respuesta a tratamiento. También el telopéptido C-terminal (CTX) o el N- telopéptido urinario (NTX) son biomarcadores útiles para seguimiento¹².

Desde el punto de vista radiológico, la radiografía es el estudio inicial. En fases tempranas se evidencian lesiones líticas que progresan a una tasa de 8mm por año¹³. Estas imágenes están descritas como “brizna de hierba” en los huesos largos o como “osteoporosis circunscripta” en caso de compromiso del cráneo. En la fase mixta de la enfermedad, se describen imágenes en algodón, engrosamiento

de las corticales y aumento del tamaño de las estructuras óseas, así como aumento del patrón trabecular. Sin embargo, cabe resaltar que en ocasiones la radiografía convencional puede subestimar el compromiso óseo, por lo cual la imagen diagnóstica más sensible, aunque menos específica, es la gammagrafía, que muestra una hipercaptación de las áreas comprometidas generada por el aumento del metabolismo óseo y la hipervascularidad¹³. Una vez iniciado el tratamiento, con una respuesta adecuada, la gammagrafía suele resultar normal. Ante estos hallazgos de lesiones de aspecto lítico o blástico polioestóticas, como diagnóstico diferencial principal se debe estudiar un compromiso óseo secundario a metástasis. Por este motivo se solicitan por lo general estudios de extensión para evaluar una patología oncológica primaria de acuerdo con las características demográficas de los pacientes. Otras técnicas de imágenes como tomografías, resonancia magnética o PET-CT no son necesarias para el diagnóstico de enfermedad de Paget aunque pueden ser solicitadas para descartar otros diagnósticos diferenciales como lesiones metastásicas.

El tratamiento de enfermedad ósea de Paget, considerando que muchos pacientes son asintomáticos, tiene algunas indicaciones específicas, teniendo en cuenta el balance riesgo-beneficio del manejo farmacológico. El dolor óseo y el manejo del déficit neurológico secundario a compresión nerviosa son indicaciones de tratamiento en pacientes sintomáticos. De acuerdo al metaanálisis de Cochran en 2017, el uso de bifosfonatos es efectivo para

reducción del dolor óseo comparados con placebo, con una reducción del dolor lograda en un 45% vs un 23% de los pacientes, siendo estadísticamente significativa con un NNT de 5¹⁴. En caso de pérdida auditiva, el tratamiento no revierte el síntoma, pero puede prevenir progresión. En pacientes asintomáticos, es controversial el inicio de tratamiento antirresortivo son controversiales. Algunas de estas son la hipercalcemia por inmovilización prolongada y la elevación severa de la fosfatasa alcalina 2 a 4 veces sobre sus valores normales¹⁵. Otra indicación descrita es el inicio de antirresortivos en pacientes que serán llevados a intervenciones ortopédicas electivas en huesos comprometidos por enfermedad de Paget, como reemplazos articulares o osteotomías para corrección de deformidades, para disminuir las pérdidas sanguíneas intraoperatorias. Una indicación controversial es el tratamiento en caso de lesiones de alto riesgo en enfermedad activa, es decir en columna vertebral, base de cráneo o en zonas de apoyo de miembros inferiores. En estos casos el tratamiento aún no ha demostrado la prevención de complicaciones como fracturas o compresión neurológica. De acuerdo a las guías clínicas multidisciplinarias publicadas en 2019 por el panel de expertos de la Asociación de Paget del Reino Unido, la Sociedad Europea de Tejidos Calcificados y la Fundación Internacional de Osteoporosis¹⁵, no existe suficiente evidencia para recomendar tratamiento farmacológico para prevención de complicaciones como fracturas, progresión de artrosis, transformación neoplásica deformidades óseas o pérdida sanguínea en cirugía electiva.

Los bifosfonatos son el principal agente antirresortivo para el tratamiento de la enfermedad. El de mayor efectividad y nivel de evidencia es el ácido zoledrónico por su potencia y duración prolongada de la acción. Es el tratamiento de primera línea según las guías de tratamiento de la Sociedad Europea de Endocrinología de 2014¹⁶ y las guías de la Asociación de Paget de 2019. Este bifosfonato es efectivo en la regulación de la resorción ósea, logrando una respuesta bioquímica satisfactoria hasta en un 95% de los pacientes, evaluada por la reducción de los niveles de fosfatasa alcalina¹⁷. En estudios comparativos con risedronato y pamidronato logra una duración sostenida del efecto incluso hasta 6 años desde el inicio de tratamiento¹⁷. El ácido zoledrónico genera una respuesta más rápida al tratamiento, y mejora el dolor óseo y la calidad de vida. Otros bifosfonatos utilizados para el tratamiento de Enfermedad de Paget son el risedronato, el pamidronato y el alendronato. El alendronato también ha demostrado lograr mejoría de dolor óseo y normalizar niveles de fosfatasa alcalina hasta en un 70% de los pacientes¹⁸. Ninguno de estos medicamentos está aprobado en caso de insuficiencia renal. La calcitonina de salmón, desarrollada en la década de 1970 como el primer tratamiento farmacológico de la enfermedad de Paget, actualmente cumple un papel limitado en el tratamiento. Esto considerando su corta vida media, su limitada efectividad al lograr solo un 50% de control bioquímico, su vía de administración subcutánea y considerando que el tratamiento debe aplicarse de forma indefinida¹⁹. Otra alternativa, aunque aún no aprobada por la FDA y mencionada en pocos estudios, es el uso de Denosumab, que según reportes de caso²⁰, evidencia disminución del dolor óseo y la fosfatasa alcalina. Aún en la literatura no existe evidencia

suficiente para recomendar este medicamento, pero considerando la fisiopatología de la enfermedad tal vez a futuro tendrá un papel en el tratamiento.

La enfermedad ósea de Paget es una condición del metabolismo óseo muy infrecuente en Colombia y latinoamérica. Su diagnóstico se basa en estudios de imágenes y presencia de marcadores séricos de recambio óseo como la fosfatasa alcalina y nuevos marcadores como el PINP. Los bifosfonatos, en particular el ácido zoledrónico actualmente son la piedra angular del tratamiento. El presente caso se suma a los 10 pacientes previamente reportados en la literatura de casos de enfermedad ósea de Paget autóctona colombiana, donde además llama la atención la predominancia de pacientes de sexo femenino y la ausencia de antecedente familiar de la patología.

Financiación

Los autores declaran que no recibieron no han recibido ninguna beca, financiación o subvención económica para la realización de este manuscrito de ninguna agencia del sector público, comercial o sin ánimo de lucro.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés que declarar en la presente investigación. La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial, o sin ánimo de lucro.

Referencias

1. Shah M, Shahid F, Chakravarty K. Paget's disease: a clinical review. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2015;76:25-30, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25585180/>.
2. Albagha OM. Genetics of Paget's disease of bone. *Bonekey Rep*. 2015;4:756, <http://dx.doi.org/10.1038/bonekey.2015.125>.
3. Cañas CA, Guillermo L, Manizales A. Enfermedad de Paget autóctona colombiana. *Acta Med Colomb*. 2000;25:134-9.
4. Ospina Caicedo AI, Gómez Escobar VE, Coy Urrea VA, Segura Charry JS, Izquierdo Loaiza JH. Enfermedad de Paget de hueso esporádica. Serie de casos y revisión de la literatura. *Rev Colomb Reumatol*. 2020;27:103-11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2019.07.004>.
5. Rogers J, Jeffrey DR, Watt I. Paget's disease in an archaeological population. *J Bone Miner Res*. 2002;17:1127-34, <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.6.1127>.
6. Mautalen C, Pumarino H, Blanco MC, González D, Ghiringhelli G, Fromm G. Paget's disease: the South American experience. *Semin Arthritis Rheum*. 1994;23:226-7, [http://dx.doi.org/10.1016/0049-0172\(94\)90038-8](http://dx.doi.org/10.1016/0049-0172(94)90038-8).
7. Siris ES, Ottman R, Flaster E, Kelsey JL. Familial aggregation of Paget's disease of bone. 1991. *J Bone Miner Res*. 2005;20:542-7, <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2005.20.3.541>.
8. Morissette J, Laurin N, Brown JP. Sequestosome 1: mutation frequencies, haplotypes, and phenotypes in familial Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res*. 2006;21 Suppl 2S2:P38-44, <https://doi.org/10.1359/jbmr.06s207>.
9. Daroszewska A, Hocking LJ, McGuigan FEA, Langdahl B, Stone MD, Cundy T, et al. Susceptibility to Paget's disease of bone is influenced by a common polymorphic variant

- of osteoprotegerin. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1506–11, <https://doi.org/10.1359/JBMR.040602>.
10. Shaker JL. Paget's disease of bone: A review of epidemiology, pathophysiology and management. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2009;1:107–25, <https://doi.org/10.1177/1759720X09351779>.
11. Morales-Piga AA, Moya JL, Bachiller FJ, Muñoz-Malo MT, Benavides J, Abaira V. Assessment of cardiac function by echocardiography in Paget's disease of bone. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18:31–7.
12. Shankar S, Hosking DJ. Biochemical assessment of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2006;21 Suppl 2S2:P22–7, <https://doi.org/10.1359/jbmr.06s204>.
13. Theodorou DJ, Theodorou SJ, Kakitsubata Y. Imaging of Paget disease of bone and its musculoskeletal complications: review. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196 6 Suppl:S64–75, <https://doi.org/10.2214/AJR.10.7222>.
14. Corral-Gudino L, Tan AJ, Del Pino-Montes J, Ralston SH. Bisphosphonates for Paget's disease of bone in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12:CD004956, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004956.pub3>.
15. 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: Diagnosis and management of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2019;34:579–604, <https://doi.org/10.1002/jbmr.3657>.
16. 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.* 2014;99:4408–22, <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2910>.
17. Reid IR, Lyles K, Su G, Brown JP, Walsh JP, del Pino-Montes J, et al. A single infusion of zoledronic acid produces sustained remissions in Paget disease: data to 6.5 years. *J Bone Miner Res.* 2011;26:2261–70, <https://doi.org/10.1002/jbmr.438>.
18. Reid IR, Siris E. Alendronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Int J Clin Pract Suppl.* 1999;101:62–6, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12669742/>.
19. Griz L, Colares V, Bandeira F. Tratamento da doença de Paget óssea: importância do ácido zoledrônico. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50:845–51, <https://doi.org/10.1590/s0004-27302006000500004>.
20. Reid IR, Sharma S, Kalluru R, Eagleton C. Treatment of Paget's disease of bone with denosumab: Case report and literature review. *Calcif Tissue Int.* 2016;99:322–5, <https://doi.org/10.1007/s00223-016-0150-6>.