

# ENTENDENDO PAGET

Dr. Pedro Ming Azevedo

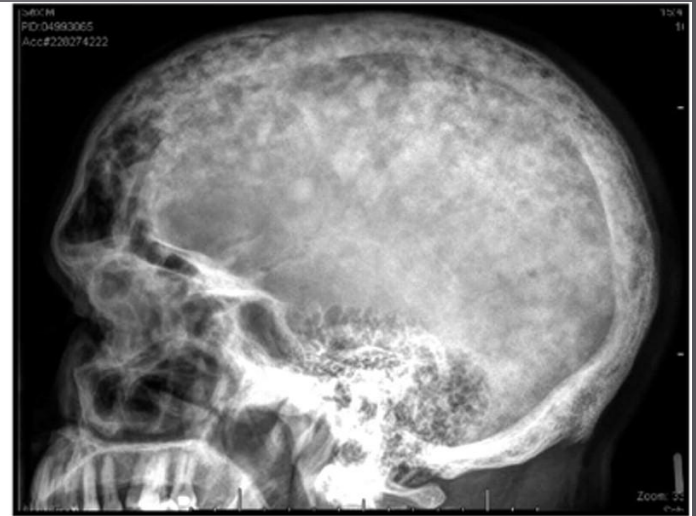
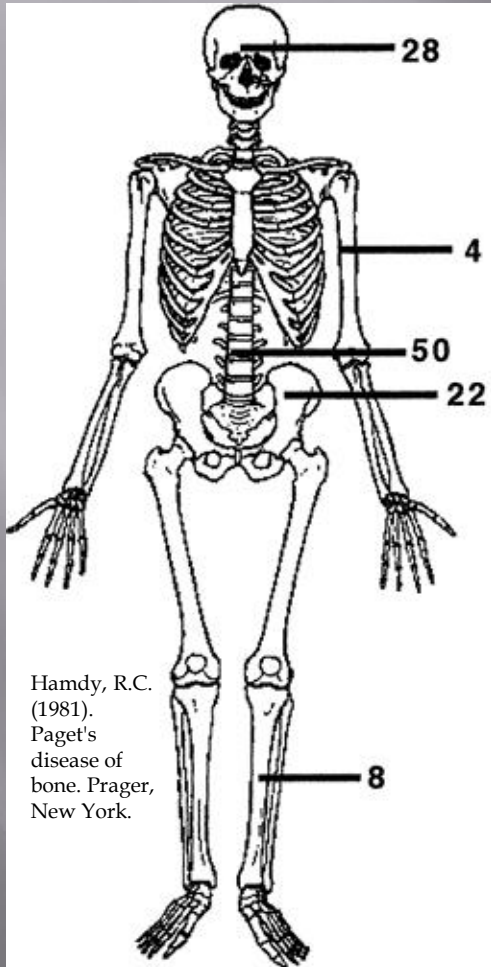
Doutor em Reumatologia USP

Professor Reumatologia FEPAR

# Resumo

- ▣ Homens > Mulheres, raro < 50 anos, Oeste Europeu (Inglaterra e Itália)
- ▣ Uni ou Multifocal
- ▣ Principalmente osso trabeculado
- ▣ Reabsorção -> Formação óssea excessivas
- ▣ Alterações estruturais
- ▣ Fragilidade, Dor, Calor, Deformidade
- ▣ Frequentemente assintomático
- ▣ Fraturas, Compressões, Artrose, Osteossarcoma (<1%), surdez, ICC alto débito
- ▣ FA proporcional a atividade e extensão
- ▣ Boa resposta a Bisfosfonados

# Paget



# Epidemiologia

- ▣ Estudos Arqueológicos: Início na Europa Ocidental, no período Romano / Anglo Saxão<sup>1,2</sup>
- ▣ Mais comum na Inglaterra (e países colonizados)<sup>3,4</sup>
- ▣ Incomum na Escandinávia, Europa Oriental e Ásia<sup>3,4</sup>

1- Clin. Radiol. 26(3),363-370 (1975). 2- Med. Hist. 19(4),396-400 (1975). 3- Br. Med. J. 285(6347),1005-1008 (1982). 4- Br. Med. Bull. 40(4),396-400 (1984). 5- J. Bone Miner. Res. 14(2),192-197 (1999). 6 - Bone 31(5),616-619 (2002). 7- J. Bone Miner. Res. 21(10),1545-1549 (2006). 8- Br. J. Radiol. 80,532-536 (2007). 9- Calcif. Tissue Int. 75(5),358-364 (2004). 10- J. Bone Miner. Res. 20(8),1356-1364 (2005). 11- Epidemiology 8(3),247-251 (1997).

# Genética

- ▣ História Familiar (+) em 25%, Herança Autossômica Dominante com penetrância variável, > gravidade <sup>1</sup>
- ▣ Mutação Gene SQSTM1 em 1/3 casos familiares e 5% dos esporádicos <sup>2,3</sup>
- ▣ SQSTM1 -> Controle NF-κB , Canais de K<sup>+</sup>, Ativações pós-transcricionais, sequestro de proteínas ubiquitinadas, ligação com proteínas kinases e atípicas
- ▣ Modelos Animais apresentam muitas características celulares de moleculares, mas não as lesões Pagéticas
- ▣ Susceptibilidade e não causa
- ▣ Mutações somática?

# Epidemiologia

- ▣ Prevalência ~ 50% menor em estudos recentes (*vs* 20-30 anos) <sup>5,6,7</sup>
- ▣ Queda prevalência lesões poli-ósseas e graves <sup>8,9</sup>
- ▣ Fator Ambiental?
- ▣ Possível associação com vida rural e contato com animais <sup>10,11</sup>

1- Clin. Radiol. 26(3),363-370 (1975). 2- Med. Hist. 19(4),396-400 (1975). 3- Br. Med. J. 285(6347),1005-1008 (1982). 4- Br. Med. Bull. 40(4),396-400 (1984). 5- J. Bone Miner. Res. 14(2),192-197 (1999). 6 - Bone 31(5),616-619 (2002). 7- J. Bone Miner. Res. 21(10),1545-1549 (2006). 8- Br. J. Radiol. 80,532-536 (2007). 9- Calcif. Tissue Int. 75(5),358-364 (2004). 10- J. Bone Miner. Res. 20(8),1356-1364 (2005). 11- Epidemiology 8(3),247-251 (1997).

# Paramixovirus

## Prós

- ▣ Estruturas de inclusão nuclear em osteoclastos pagéticos similares a paramixovirus <sup>1,2</sup>
- ▣ Declínio na incidência e gravidade de Paget é temporalmente coincidente com vacina sarampo e doenças virais caninas
- ▣ Osteoclastos infectados apresentam alterações morfológicas do Paget <sup>3</sup>

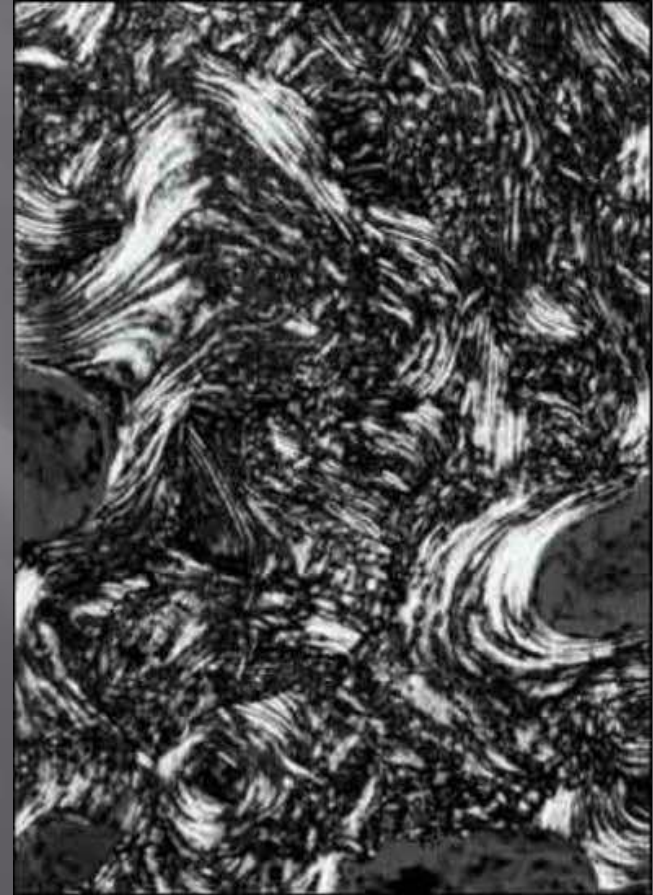
## Contras

- ▣ RNAm sarampo, vírus sincicial respiratório e canino em osteoclastos <sup>4,5,6,7</sup>
- ▣ RNAm não encontrado por todos <sup>8,9</sup>
- ▣ Vírus vivo nunca isolado <sup>7</sup>
- ▣ Alterações Osteoclásticas não exclusivas para Paget ou infecções virais <sup>10</sup>
- ▣ Inclusões formadas por produtos de SQSTM1, VCP, Ubiquitina <sup>11</sup>

1- *Nouv. Presse Med.* 3(20),1299-1301 (1974). 2- *Science*, 194(4261),201-202 (1976). 3- *J. Clin. Invest.* 105(5),607-614 (2000). 4- *J. Bone Miner. Res.* 24(3),484-494 (2009). 5-*Arthritis Rheum.* 23(10),1104-1114 (1980). 6-*Bone* 23(2),171-175 (1998). 7- *Bone* 15(4),443-448 (1994). 8- *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80(7),2108-2111 (1995). 9- *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93(4),1398-1401 (2008). 10- *J. Bone Miner. Res.* 3(1),101-106 (1988). 11- *Bone* 44(Suppl. 2),S326-S327 (2009).

# Patologia

- ▣ Remodelação óssea 7 X Normal <sup>1</sup>
- ▣ Osteoclastos Gigantes Multinucleados [ $\sim 3-30$  (9) vs  $1-7$  (3)] <sup>2</sup>
- ▣ Aumento número e superfície de Osteoblastos
- ▣ Aumento
  - N<sup>o</sup> osteócitos
  - Espessura trabéculas
- ▣ Desarranjo da matriz e canalículos
- ▣ Fibrose medular



# Biologia Celular e Molecular

- OSTEOCLASTOS
  - Gigantes Multinucleados
  - Reabsorção = precoce
  - Bisfosfonados = Controle
  
- M.O. hiperresponsível à vit D3 (Formação Osteoclastos com [Vit D3] 10 – 100X <sub>s</sub>) <sup>1,2,3</sup>
  - Hipersensibilidade Receptor Vit D3 (hiperespressão coativador TAF II-17) <sup>3,4</sup>
  - Hiperresponsibilidade ao RANKL (crítico para osteoclastogênese) – Inibida por anti-IL-6 <sup>5,6</sup>
  
- OSTEOBLASTOS (Derivados de Paget)
  - Expressão alterada de FA e osteocalcina , sialoproteínas e Wnt, mesmo em cultura <sup>7</sup>
  - Estimulam Osteoclastogênese e reabsorção em precursores normais <sup>7,8</sup>
  - Menos móveis e mais duráveis que osteoclastos

1- Endocrinology 133(5),1978–1982 (1993). 2- J. Clin. Invest. 85(4),1280–1286 (1990). 3- J. Bone Miner. Res. 15(2),228–236 (2000). 4- J. Bone Miner. Res. 19(7),1154–1164 (2004). 5- J. Clin. Invest. 105(12),1833–1838 (2000). 6- Bone 27(3),409–416 (2000). 7- Res. 22(2),298–309 (2007). 8- J. Pathol. 209(1),114–120 (2006).

# História Natural

- ▣ Início em 1 ou + sítios **SIMULTANEAMENTE**
  - Cíntilografia: Ausência de novas lesões <sup>1,2</sup>
  - Transferência de Dça de Paget com enxerto ósseo <sup>3,4</sup>
- ▣ Ossos Longos: início epífise ou metáfise proximais <sup>5</sup>
- ▣ “ Bordas líticas” = fronteira de avanço
- ▣ ~ 0,8 cm/ ano <sup>6</sup>
- ▣ Fosfatase Alcalina (FA) atinge um platô em muitos: declínio espontâneo da atividade?

# Modelo Fisiopatológico



# Tratamento

- ▣ Empírico e arbitrário:
  - Ac Zoledrônico 5mg ev/ ano (bienio), Pamidronato 60-90mg ev/ ano, Alendronato 40mg/ dia por 6 meses, Risendronato 30mg/ dia por 2 meses, Etidronato Tiludronato 400mg/ dia por 6 meses
- ▣ > potência - > resposta e tempo de remissão
- ▣ Ac Zoledrônico 5mg x Risendronato 30mg/d (2m): <sup>1</sup>
  - FA normal 89% AZ e 58% RS
  - Recidiva em 2 anos em 2% AZ e 43% RS



# Grato!

[www.reumatologiaavancada.com.br](http://www.reumatologiaavancada.com.br)

