

# Novedades en la enfermedad ósea de Paget

CONESA MATEOSA, LOZANO SAEZA, BELMONTE SERRANO MA  
Hospital General Universitario de Castellón

Correspondencia: Dra. Arantxa Conesa Mateos - Hospital General Universitario de Castellón - Avda. Benicàssim, s/n - 12004 Castelló de la Plana

✉ arantxaconesa@hotmail.com

## RESUMEN

La enfermedad ósea de Paget, es considerada la segunda enfermedad más frecuente que afecta al metabolismo óseo, y se caracteriza por ser un trastorno crónico y focal del remodelado óseo con una resorción incrementada, que conlleva a un tejido óseo de estructura anárquica y propiedades mecánicas alteradas con una resistencia disminuida siendo más susceptible a deformidades y fracturas. Su etiología es desconocida, aunque la hipótesis más aceptada es la participación de factores ambientales en pacientes genéticamente predisuestos. La mayoría de los pacientes se muestran asintomáticos en el momento del diagnóstico, siendo la afectación poliostótica la forma predominante. Las manifestaciones clínicas principales son el dolor y la deformidad ósea. Suele diagnosticarse en pacientes adultos mayores de 55 años y es rara por debajo de los 40. La relación hombre-mujer es cercana a la unidad, con un ligero predominio de los varones. El diagnóstico es

casual en el 75% de los casos, se realizará en base a la sospecha clínica, a la elevación de los marcadores de remodelado óseo, fundamentalmente la fosfatasa alcalina ósea o bien por la presencia de cambios radiológicos característicos de esta enfermedad. La gammagrafía ósea con Tecnecio<sup>99m</sup> nos aportará información funcional y un mapa topográfico de la enfermedad. Sólo se recurrirá a otras técnicas de imagen en aquellos casos que planteen dudas diagnósticas.

Los fármacos antirresortivos son la base terapéutica de esta entidad, su objetivo es disminuir el elevado recambio óseo, así como limitar la progresión y las complicaciones, además de controlar las manifestaciones clínicas. A lo largo de esta revisión se abordarán de manera actualizada la epidemiología, etiopatogenia, las manifestaciones clínicas características, métodos diagnósticos así como las novedades en el paradigma terapéutico.

**Palabras clave:** Enfermedad ósea de Paget, cambios seculares, susceptibilidad genética, bifosfonatos.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad ósea de Paget (EOP) se caracteriza por ser un trastorno benigno, crónico y focal o multifocal del remodelado óseo con una resorción incrementada seguida de una formación osteoblástica de igual intensidad aunque desorganizada y anárquica, que conlleva a una estructura ósea inmadura, no laminar y muy vascularizada, que va a dar lugar a variaciones del tamaño, densidad y consistencia de los huesos afectados así como una resistencia disminuida, ocasionando alteraciones biomecánicas de la misma, lo que facilita la aparición de un hueso más frágil susceptible a deformidades y fracturas<sup>1,2</sup>.

La primera descripción data de 1876, previo al descubrimiento de los rayos X (1895), donde Sir James Paget describe de forma detallada el caso clínico de un

varón de 46 años afecto de un problema óseo inflamatorio, que lo denominó "osteitis deformans", así como el curso de su enfermedad y los resultados de su autopsia<sup>3</sup>. Actualmente, es considerada la enfermedad más frecuente que afecta al metabolismo óseo, tras la osteoporosis.

## EPIDEMIOLOGÍA

### 1. Distribución geográfica

La EOP presenta una gran variabilidad en cuanto a su distribución en función de la edad, género, etnia y área geográfica, mostrando un patrón irregular con grandes diferencias entre regiones vecinas<sup>4,5</sup>.

Uno de los factores de riesgo más importantes asociado al desarrollo de la EOP es el incremento con la edad. La EOP afecta principalmente a la población adulta, suele diagnosticarse generalmente por encima de los 55 años, siendo un

hallazgo inusual antes de los 40 años, en estos casos, se asocia a una enfermedad más extensa y severa en el momento del diagnóstico<sup>1,4,7</sup>.

La prevalencia aumenta en las últimas décadas de la vida, el 70% de los casos se diagnostica después de los 60 años, y posteriormente, se duplica con cada década que transcurre, afectando a más de un 8% en los varones y a un 5% de las mujeres a partir de la octava década<sup>1</sup>. En cuanto a la distribución por género, existe un ligero predominio de los varones frente a las mujeres (3:2), y esta discreta diferencia se mantiene con la edad. También se ha observado diferencias en cuanto a la distribución esquelética de las lesiones en relación al género, probablemente por una diferente exposición a los potenciales factores ambientales que podrían determinar la localización de la lesión<sup>1,4</sup>.

La distribución étnica es heterogénea, siendo poco prevalente en la población negra nativa de África, Japón y Sudeste Asiático, con un predominio en la raza caucásica anglosajona<sup>6</sup>.

A pesar que ha sido descrita en casi todos los continentes, se ha observado que su prevalencia y distribución geográfica es heterogénea, con grandes diferencias entre regiones vecinas (Figura 1)<sup>5</sup>. Es una enfermedad que afecta principalmente a pacientes de ascendencia británica, siendo común (alrededor de 4%) en Inglaterra<sup>1</sup>, áreas de Australia, Nueva Zelanda<sup>8</sup> o Norteamérica<sup>9</sup> y rara (menos del 1 %) en África<sup>10</sup>, Japón<sup>11</sup>, Sudeste asiático o en los países escandinavos. Y muestra una prevalencia intermedia en Alemania<sup>12</sup>, Francia<sup>14</sup>, Italia<sup>13</sup> y España (1,21% en la población mayor de 55 años)<sup>15,16</sup>.

Además de la peculiar distribución de la enfermedad entre los distintos países, en cada uno de ellos existen diferencias marcadas entre regiones vecinas, apareciendo zonas donde se produce una acumulación significativa de casos (focos de alta prevalencia)<sup>17</sup>. El foco más conocido es la región urbana de Lancashire en Gales con una prevalencia en la población mayor de 55 años del 8,3%, frente al 5,4% del conjunto de Gran Bretaña<sup>18</sup>. En España son dos los focos de alta prevalencia descritos, son

zonas geográficas de ámbito rural con gran aislamiento geográfico y marcada endogamia, como son: Sierra de la Cabrera en la provincia de Madrid, con una prevalencia del 6,4% y en Vitigudino (Salamanca) con una prevalencia del 5,7%<sup>19</sup>. Otro foco rural de alta prevalencia se ha descrito en Campania, en el sur de Italia<sup>20</sup>.

**2. Cambios seculares**

Diversos estudios sugieren que la prevalencia, incidencia y la severidad de la EOP están disminuyendo en la mayor parte de las regiones estudiadas, siendo más significativo este descenso en el Reino Unido, Nueva Zelanda, EE.UU. y en diferentes ciudades europeas en los últimos 25 años. Su frecuencia parece estar disminuyendo de forma más marcada en las regiones conocidas de alta prevalencia, pero no ocurre lo mismo en todas las zonas analizadas<sup>5,17,21,22,23</sup>. En España, concretamente en la región de Vitigudino, Salamanca, foco de alta prevalencia de esta entidad, se ha observado una disminución de su prevalencia en el periodo comprendido entre 1986 y 2009, no observándose esta tendencia en el resto de la provincia de Salamanca<sup>17</sup>.

Las razones por las cuales explicarían un descenso de la prevalencia, incidencia y severidad en las últimas décadas, e incluso

más marcada esta reducción en los focos de alta prevalencia como son las regiones de Lancashire y Vitigudino, son difíciles de entender. Se han propuesto algunos argumentos posibles, como cambios en los flujos migratorios, mejoría de la alimentación, estilo de vida sedentario ocasionando menos sobrecargas mecánicas y menos lesiones óseas y otro factor medioambiental precipitante podría ser la menor exposición a zoonosis debido a la emigración de las áreas rurales a las urbanas y menores casos de infecciones gracias a los programas de vacunación poblacional<sup>5</sup>.

Las tasas de mortalidad secundarias a la enfermedad ósea y degeneración sarcomatosa, también se ha constatado una disminución desde 1950, y publicaciones recientes indican que esta tendencia persiste en el tiempo<sup>5,24</sup>.

**CLÍNICA: MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMPLICACIONES**

La aparición de las manifestaciones clínicas va a depender de la localización esquelética, de la extensión y actividad de la enfermedad, siendo la mayor parte de los casos asintomáticos (>70%) durante el curso de la enfermedad<sup>23</sup>.

La clínica, consecuencia del elevado remodelado óseo y del aumento de vascularización del tejido óseo afecto, puede

**FIGURA 1**

PREVALENCIA DE LA EOP EN LAS DIFERENTES ÁREAS GEOGRÁFICAS

Prevalencia Baja (<1%)	Prevalencia media (1-4%)	Prevalencia alta (>4%)
Países escandinavos(0.4%) África (0.01-0.02%) Japón (0.00028%) Sudeste asiático (<1%)	Francia (2.5%) Dublín (1.7%) Países Bajos (3.6%) Italia (Siena, Turín) (0.7-2.4%) Alemania occidental (1,3%) España (1.2%) EEUU (1-3%) Filadelfia (2.1%) Nueva York (3.9%)	Reino Unido(5.4%-7%) Nueva Zelanda (3-4%) Australia (3,5%) (Origen británico 5.7%)

manifestarse como dolor óseo y deformidad ósea, a las que se suman las provocadas por las complicaciones como la artropatía por vecindad, fracturas patológicas, sordera y síntomas neurológicos<sup>25</sup>.

Las principales localizaciones afectadas son la pelvis (58-80%), la columna (40%), el fémur (32%), el cráneo (20-30%) y la tibia (16-20%). En un segundo nivel se encuentran la escápula (5%), la clavícula (4%), las costillas (4%) y los huesos de la cara. Los huesos de los pies (2%) y los de las manos (<1%) rara vez se ven envueltos<sup>26</sup>.

En el 25% de los casos, la enfermedad se presenta de forma monostótica (afectación de un solo hueso), mientras que en el 75% de los pacientes aparece de forma poliostótica (afectación de varios huesos), con una media de 3 lesiones por paciente y con afectación asimétrica, generalmente en huesos no contiguos<sup>27</sup>.

Durante la evolución no suelen aparecer lesiones óseas diferentes a las diagnosticadas inicialmente. A pesar de que existe una pequeña evidencia en la literatura, de la aparición de estas lesiones de forma asincrónica<sup>28</sup>.

El dolor, atribuido a la distensión perióstica, al aumento de la vascularización y a las microfracturas, es el síntoma más frecuente. El dolor de origen óseo se describe como sordo, profundo, poco localizable, de predominio nocturno y con independencia de los de carga. Suele coincidir con un aumento de la actividad de la enfermedad. Mucho más frecuente es el dolor secundario a complicaciones, especialmente por atrapamiento neurológico o artropatía por vecindad<sup>29</sup>. Las deformidades esqueléticas son más evidentes en los huesos largos, el cráneo y la clavícula. Los huesos largos se incurvan por el aumento del volumen y la maleabilidad de los huesos afectados. El crecimiento del tamaño y las deformidades craneofaciales pueden transformar la apariencia física del paciente<sup>25</sup>.

Las complicaciones más frecuentes derivadas de la EOP comprenden: la artropatía secundaria a una alteración del hueso subcondral, siendo la cadera y la rodilla las articulaciones más frecuentemente afectadas, las fracturas patológi-

cas, compresión neurológica secundaria al crecimiento óseo o a insuficiencia vascular, sordera de predominio neurosensorial, insuficiencia cardíaca congestiva de alto gasto que se atribuye al “robo” parcial del volumen sanguíneo circulante por la hipervascularización en las zonas afectas, que actuarían como fistulas. También se han descrito, alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico, como hipercalcemia e hipercalcemia en pacientes inmovilizados, la afectación bucodental produciéndose maloclusión e hipercementosis, y como complicación más temida, la degeneración sarcomatosa del hueso pagético con una incidencia menor a 0,1%, ocurre más frecuentemente en los varones, con edades superiores a los 50 años y enfermedad poliostótica. Tiene un mal pronóstico por la frecuente extensión local y desarrollo de metástasis pulmonares<sup>30-33</sup>.

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EOP es casual en el 75% de los casos; bien sea por el hallazgo de niveles elevados de fosfatasa alcalina (FA) no explicados por otras patologías, o bien por la presencia de cambios iconográficos característicos de esta enfermedad<sup>26</sup>.

La elevación de los marcadores de remodelado óseo reflejan las modificaciones del metabolismo óseo. La FA total (FAT) y la isoenzima ósea de la FA (FA ósea), el fragmento aminoterminal del propéptido del colágeno I (PINP), como marcadores de la formación ósea y el telopéptido aminoterminal (NTX) y el telopéptido carboxiterminal (CTX), como marcadores de resorción ósea, se encuentran elevados en las fases de actividad metabólica de forma proporcional, lo que nos muestra el acoplamiento entre los procesos de formación y resorción. El resto de los parámetros metabólicos óseos son normales en los enfermos con EOP, salvo en pacientes inmovilizados con enfermedad extensa, o coexistencia de hiperparatiroidismo primario.

Debido a su amplia disponibilidad, su baja variabilidad, alta sensibilidad y su bajo coste, la FAT es el mejor marcador de uso clínico para la EOP, dado que refleja la extensión de la enfermedad y evalúa la actividad de la misma, con buena correla-

ción respecto al índice de Coutris<sup>34</sup> y al índice de Renier<sup>35</sup>, respectivamente. El PINP es más específico y puede ser útil como prueba de segunda línea cuando la FAT es normal o está levemente elevada, o cuando existe elevación de otras enzimas hepáticas y se sospecha EOP activa<sup>27</sup>. A pesar de esto, en un reciente metaanálisis, proponen el PINP como marcador de primera línea para monitorizar la actividad de la enfermedad, considerando buenas alternativas, FAT, FA ósea y CTX, en pacientes previamente tratados o cuando el PINP no esté disponible<sup>36</sup>.

Las alteraciones en la imagen radiológica, suelen ser la clave esencial del diagnóstico, ya que sus características son fácilmente reconocibles y se corresponden con tres fases bien diferenciadas de hiperactividad celular: una primera *fase lítica* donde predomina la resorción osteoclástica, a la que le sigue otra de equilibrio entre resorción osteoclástica y formación osteoblástica, llamada *fase mixta*, y por último una de osteoformación osteoblástica predominante, que se define como fase esclerosa. Las imágenes varían según la fase evolutiva y el tipo de hueso afecto (Tabla 1).

La lesión no suele afectar al hueso en toda su extensión y el límite entre la zona sana y enferma aparece como una imagen lítica (en forma de “V invertida” o “V de Brailsford”), que se corresponde con el frente de progresión de la enfermedad, característica en la diáfisis de huesos largos. La tomografía axial computerizada y la resonancia magnética no suelen aportar más datos que la radiología simple, aunque pueden ser útiles en algunos pacientes con complicaciones como estenosis del canal medular o degeneración sarcomatosa<sup>37</sup>.

La gammagrafía ósea con bisfosfonatos marcados con tecnecio-99 ofrece imágenes de aumento de captación (3-5 veces la del hueso normal) en zonas de incremento de la vascularización y actividad osteoblástica. Aunque es poco específica, tiene una gran sensibilidad para detectar lesiones, siendo capaz de detectar hasta 50% más lesiones que la radiografía convencional, esto es debido, a la información funcional que aporta, con lo que es capaz de detectar anomalías que aún no han provocado una alteración morfológica,

TABLA 1	
IMÁGENES RADIOLÓGICAS DE LA EOP SEGÚN SU LOCALIZACIÓN	
<b>Hallazgos radiológicos característicos</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Engrosamiento cortical (formación subperióstica)</li> <li>- Pérdida de la diferenciación entre la cortical y la medular</li> <li>- Acentuación (engrosamiento o rarefacción) de las trabéculas</li> <li>- Osteolisis en diáfisis y esclerosis en metáfisis</li> <li>- Aumento del tamaño de los huesos (formación subperióstica)</li> </ul>	
<b>Cráneo</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- “Osteoporosis circumscripción” en cráneo (frontal y/o occipital)</li> <li>- Imagen algodonosa “Cotton wool” (múltiples aéreas radiodensas circunscritas que van confluyendo con bordes definidos, por debajo del díploe)</li> <li>- Desaparición de tabla interna y externa</li> <li>- Engrosamiento del díploe</li> <li>- Esclerosis de la base del cráneo</li> </ul>	
<b>Huesos largos</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Frente de progresión lítica de la enfermedad en la diáfisis. “V invertida” o “V de Brailsford”</li> <li>- Incurvaciones lateral del fémur y anterior de la tibia</li> <li>- Fracturas en forma de fisuras corticales en huesos largos</li> <li>- Fracturas de estrés transversales en huesos largos</li> </ul>	
<b>Pelvis</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Engrosamiento trabecular en el anillo pelviano interno (sacro e ilion)</li> <li>- Engrosamiento de la línea iliopectínea (iliopubiana) en pelvis</li> <li>- Esclerosis y aumento de la rama isquiopúbica en pelvis</li> <li>- Protusión acetabular con artropatía degenerativa coxofemoral sin evidencia de osteofitos</li> </ul>	
<b>Columna vertebral</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- “Vértebras en marco”, con esclerosis de la cortical</li> <li>- Engrosamiento trabecular de las vértebras</li> <li>- Vértebras hiperdensas con esclerosis homogénea (“vértebra en marfil”)</li> <li>- Aumento del diámetro vertebral interpedicular y anteroposterior</li> </ul>	

visible en la radiología<sup>38</sup>. Por lo tanto, esta técnica se emplea tanto para el diagnóstico como para el estudio de extensión.

La biopsia ósea no suele ser necesaria para el diagnóstico, aunque puede ser útil para el diagnóstico diferencial con diferentes entidades como la displasia fibrosa, osteomielitis crónica y procesos neoproliferativos. Los hallazgos más característicos son la presencia de trabéculas anómalas, las líneas de cementación irregulares con la típica imagen “en mosaico”, el aumento de la vascularización y el incremento del número y tamaño de los osteoclastos<sup>39</sup>.

## ETIOLOGÍA

Desde hace años el estudio de los factores implicados en la etiología de la EOP, ha constituido un área de investigación muy activa, se han expuesto múltiples hipótesis, pero a día de hoy este enigma permanece sin descifrar. Se considera actualmente una

enfermedad compleja, multifactorial con participación de forma sinérgica de factores ambientales y genéticos. En una edad temprana, los precursores osteoclastos podrían ser sensibilizados por un factor ambiental aún no conocido. El condicionamiento genético explicaría la susceptibilidad individual para acabar desarrollando o no la enfermedad años después<sup>40,41</sup>.

### 1. Factores ambientales

Algunas observaciones o datos epidemiológicos, como su distribución heterogénea, el grado de penetrancia variable, o la disminución en la prevalencia en los últimos años e incluso el descenso secular en la gravedad en el momento del diagnóstico, apoyarían la participación de factores ambientales en el desarrollo de la enfermedad.

La hipótesis de una infección vírica persistente surgió al observar en los osteoclas-

tos inclusiones intracelulares similares a las nucleocápsides de los *paramyxovirus*<sup>42,43</sup>. Sin embargo, a lo largo de los años, la validez de esta teoría ha sido puesta en duda por múltiples equipos de investigadores<sup>44</sup>, ya que estas formaciones intracelulares podrían ser el resultado de una alteración en la autofagia<sup>45</sup>. También se han relacionado con otros factores, como dietas pobres en calcio y déficit de vitamina D en la infancia, consumo de carne de vacuno no controlada en la infancia<sup>46</sup> o consumo de aguas no purificadas<sup>19</sup>, contacto con perros durante la infancia o juventud<sup>47</sup>, excesiva carga mecánica sobre el esqueleto, y diversos tóxicos ambientales<sup>48</sup>.

### 1. Susceptibilidad genética

Desde que en 1904 se publicara el primer caso familiar de EOP, múltiples estudios han sugerido la presencia de un componente hereditario en la etiopatogenia de la enfermedad.

Existe una fuerte tendencia a la agregación familiar que varía según las fuentes, entre el 15 y el 40% de los pacientes tienen una historia familiar positiva<sup>49,50,25</sup>. El riesgo relativo de desarrollar la enfermedad ha sido estimado en 7 veces superior entre los familiares de primer grado de pacientes con la enfermedad respecto a la población general<sup>51</sup>. El patrón de herencia es autosómico dominante con penetrancia incompleta que aumenta con la edad, observándose una alta penetrancia a partir de 6ª ó 7ª década<sup>52,53,49</sup>. Dado que el mecanismo es multifactorial, no puede justificarse por una sola mutación genética.

La existencia de varias familias con varios miembros afectados con un patrón hereditario consistente con una transmisión autosómica dominante ha permitido la realización de múltiples estudios de ligamiento y estudio de gen candidato. Donde se identificaron en las primeras aproximaciones moleculares, 7 loci asociados a la susceptibilidad a desarrollar EOP: 6p21.3 (PDB1 locus)<sup>54,55</sup>, 18q21-22 (PDB2)<sup>56-59</sup>, 5q35 (PDB3)<sup>52,53,61</sup>, 5q31 (PDB4)<sup>53</sup>, 2q36 (PDB5)<sup>52</sup>, 10p13 (PDB6)<sup>52</sup> and 18q23 (PDB7)<sup>60</sup>. Desde entonces se ha desarrollado una dinámica actividad investigadora que ha llevado a identificar varios locus candidatos.

El gen que ha mostrado mayor susceptibilidad es el Sequestosoma-1 (*SQSTM1*)<sup>62</sup>, localizado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q35), su transcrito tiene un tamaño de 16kb repartidas en 8 exones y codifica la proteína p62 ó proteína del sequestosoma1. La proteína p62 juega un papel importante en la encrucijada de señales celulares relacionadas con la osteoclastogénesis<sup>63</sup>.

La proteína p62 consta de 434 aminoácidos, tiene un papel fundamental en gran variedad de funciones celulares, interviniendo en procesos como la supervivencia celular, la apoptosis, la autofagia y la degradación proteica a través del proteosoma<sup>64,65,66</sup>.

Una de las características principales de la proteína p62 es su capacidad para ubiquitinar a otras proteínas. Este marcaje con residuos de ubiquitina es posible gracias al dominio UBA de la proteína p62<sup>67,68</sup>. La capacidad de ubiquitinización de la proteína p62 será la base para el resto de sus funciones.

Se ha descrito que entre el 20-40% de los pacientes con antecedentes familiares y entre el 5-10% de los pacientes de carácter esporádico son portadores de mutaciones en el gen *SQSTM1*<sup>63,69</sup>. Variaciones en la proteína p62 causarían un desacoplamiento en la actividad de los osteoclastos, base patogénica del desarrollo de la EOP. La mayoría de los pacientes portadores de mutaciones en la proteína p62 tienen la mutación localizada en el dominio UBA de la proteína p62. El dominio UBA desempeña un papel importante en el freno de la activación de la ruta NF-κB. Mediante la ubiquitinización con residuos de Lys-63 es capaz de activar a la proteína CYLD; la proteína CYLD desubiquitina a la proteína TRAF6 y con ello frena la activación de la ruta NF-κB y, por lo tanto, detiene la maduración y activación de los osteoclastos. En estos pacientes, la proteína p62 no es capaz de activar correctamente a la desubiquitinasa CYLD y no se lleva a cabo la inhibición de la activación de la ruta NF-κB, lo que desemboca en el desacoplamiento de la maduración y la activación de los osteoclastos y en el consecuente desarrollo de la EOP (Figura 2)<sup>70-72</sup>.

Hasta la fecha, se han descrito 28 mutaciones en el gen *SQSTM1*, 21 de ellas son mutaciones *missense* que ocasiona un cambio de un aminoácido y 7 mutaciones que conduce a una proteína truncada. Los pacientes portadores de la mutación que ocasiona la proteína truncada, muestran un fenotipo más severo, inicio más precoz de la enfermedad y con más extensión y más actividad en el momento del diagnóstico<sup>73,74</sup>.

Además, se ha conseguido un modelo murino de variaciones en la proteína p62 causando un desacoplamiento en la activación de la ruta NF-κB que se traduce en un gran incremento de la osteoclastogénesis, base patogénica del desarrollo de la EOP<sup>74</sup>.

Otros genes candidatos identificados en los estudios de asociación de genoma completo o GWAS (Genome-wide association study), para el desarrollo de EOP son: el factor estimulante de colonias 1 (*CSF1*), que codifica el factor estimulante de las colonias de macrófagos (M-CSF); el *TNSRSF11A*, que codifica el receptor activador del factor nuclear Kappa β (RANK); el *OPTN* que codifica la optineurina (OPTN); el gen *NUP205* que codifica la nucleoporina 205 kDa; el gen *RIN3* que codifica las proteínas Rab y Ras3, son pequeñas GTPasas involucradas en el tráfico vesicular; el gen *PML* (gen de la leucemia promielocítica), involucrado en la vía de señalización TGF-β; el gen *GOLGA6A* involucrado en patologías como la osteoporosis severa y la displasia ósea letal; el gen *TM7SF4* que codifica la proteína transmembrana específica de célula dendrítica (DC-STAMP)<sup>75,76</sup>. Recientemente, se han identificado distintos genes implicados en el proceso de la autofagia como candidatos para desarrollar la enfermedad: *ATG16L1*, *ATG5* y *ATG10*<sup>77</sup>.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y QUIRÚRGICO

### 1. Tratamiento farmacológico

Los objetivos terapéuticos de la EOP son el control de las manifestaciones clínicas, normalización de los marcadores de remodelado óseo, todo ello sin alterar la mineralización y restituyendo la estructura ósea a la normalidad, así como limitar la progresión de la enfermedad y prevenir las futu-

ras complicaciones<sup>38</sup>. El tratamiento está recomendado en aquellos pacientes sintomáticos o en pacientes asintomáticos con enfermedad biológicamente activa<sup>38</sup>. Esta última está bajo debate, dado que la intervención terapéutica precoz, por el momento carece de evidencia, para la prevención de complicaciones.

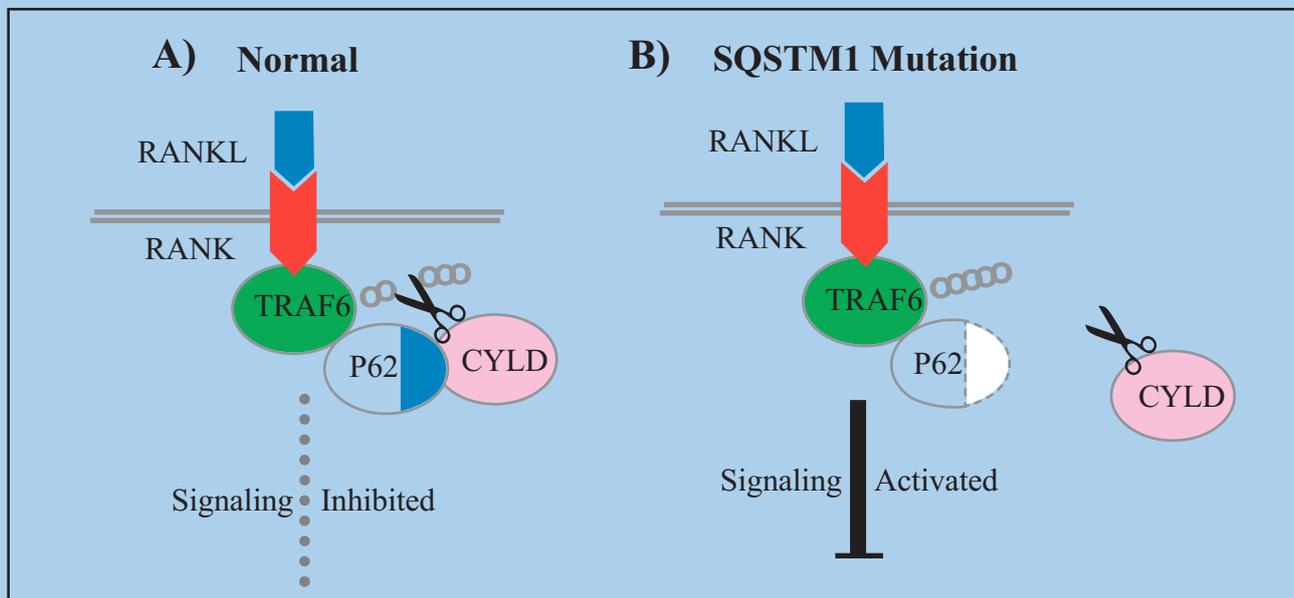
A pesar de la existencia de controversia a la hora de establecer las indicaciones terapéuticas. Las directrices establecidas en las guías de práctica clínica están basadas en opiniones de expertos, consideraciones teóricas, estudios observacionales y ensayos terapéuticos a corto plazo. En estas guías<sup>38,78-80</sup> coinciden en señalar como indicación absoluta el tratamiento de los pacientes sintomáticos, con dolor óseo primario y con enfermedad metabólicamente activa, insuficiencia cardíaca por alto gasto, síndromes neurológicos compresivos, fisuras corticales, las fracturas completas, la hipercalcemia, y como prevención en las hemorragias intraoperatorias en los pacientes que van a ser sometidos a cirugía electiva sobre hueso pagético.

Algunos autores consideran indicado el tratamiento de pacientes en fase precoz para prevenir el desarrollo de la enfermedad, ya que los bifosfonatos (BFs) revierten las lesiones líticas, restablecen el remodelado óseo y mejoran la histología ósea. Además, podrían limitar el desarrollo de deformidades óseas en huesos largos que soportan peso y en huesos faciales, es decir prevenir o disminuir las complicaciones. Aunque no hay estudios que lo confirmen, en pacientes con enfermedad activa podría prevenirse la aparición o la progresión de diversas complicaciones como la artropatía por vecindad, la sordera o la compresión neurológica (especialmente la intrarraquídea)

A día de hoy, no existe suficiente evidencia en el tratamiento preventivo de complicaciones en pacientes asintomáticos. En el estudio PRISM<sup>81</sup> y en su extensión a 3 años, donde se compararon dos estrategias de tratamiento con BFs, con el objetivo de determinar si la estrategia intensiva, en la que se trataban pacientes asintomáticos pero con actividad bioquímica, era superior al grupo que recibió tratamiento sintomático, en la prevención

**FIGURA 2**

EN CONDICIONES NORMALES, LA PROTEÍNA P62 UBIQUITINIZA A LA PROTEÍNA CYLD, PRODUCIÉNDOSE EL BLOQUEO DE LA OSTEOCLASTOGÉNESIS (A). EN LOS PACIENTES PORTADORES DE MUTACIONES EN EL DOMINIO UBA DE LA PROTEÍNA P62 NO SON CAPACES DE ACTIVAR A LA PROTEÍNA CYLD, OCACIONANDO UN DESACOPPLAMIENTO EN LA OSTEOCLASTOGÉNESIS, QUE CONLLEVA AL DESARROLLO DE LA EOP (B)<sup>71</sup>



del desarrollo de complicaciones futuras. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al número de fracturas, necesidad de procedimientos ortopédicos, pérdida de audición ni en una mejora de la calidad de vida, por lo que se ratifica que la indicación terapéutica se debe focalizar en los síntomas, en lugar de la normalización de los marcadores de remodelado óseo. A pesar de los resultados obtenidos en este estudio, se debe tener en cuenta que en el estudio existen limitaciones en el diseño, escaso tiempo de seguimiento, así como, la no utilización del ácido zoledrónico entre los tratamientos del estudio, siendo este el fármaco más potente de los que disponemos en la actualidad.

Siguiendo esta misma línea de estudio, conocemos que los BFs, a día de hoy, no pueden revertir las complicaciones una vez estas estén establecidas, por lo que se propuso que si el tratamiento con BFs en fases preclínicas podría eliminar los osteoclastos pagéticos y evitar así el desarrollo de la enfermedad, antes que el daño estructural haya ocurrido. Esto podría ser interesante especialmente en los sujetos con mayor riesgo, como son los hijos

*SQSTM1* positivos de padres con EOP. Actualmente, se encuentra en desarrollo un ensayo clínico con ácido zoledrónico en individuos portadores de la mutación en el gen *SQSTM1* sin evidencia clínica ni iconográfica de la EOP, es el estudio ZiPP (Zoledronate in the Prevention of Paget's disease; ISRCTN11611770), cuyos resultados podrían aclarar la posibilidad si los BFs pueden prevenir e incluso retrasar el inicio de la enfermedad.

La base del tratamiento de la EOP es la utilización de agentes antirresortivos con el fin de disminuir el elevado recambio óseo y la actividad del osteoclasto, mediante la apoptosis de los osteoclastos maduros y el bloqueo en la diferenciación de las células precursoras comunes. A lo largo de los años se han utilizado distintos fármacos, uno de los primeros, fue la calcitonina, con capacidad de reducir la sintomatología y la expresión de los marcadores de remodelado óseo (MRO), pero por la aparición de recaídas tras el cese del fármaco, respuesta parcial, resistencia adquirida, vida media corta y su efecto *plateau* aproximadamente a los 4-6 meses, fue sustituida por la aparición de los BFs a una utilización marginal.

En la actualidad, los BFs son el tratamiento de elección, son análogos sintéticos de los pirofosfatos inorgánicos con potencia antirresortiva y actúan disminuyendo el remodelado y la resorción ósea, los cuales tienen gran afinidad por la hidroxiapatita y fosfato cálcico. Según su estructura se clasifican dependiendo de si contienen un grupo amino o no: los no nitrogenados (etidronato, clodronato o tiludronato) y los nitrogenados (pamidronato, risedronato, alendronato o zoledronato), habiendo demostrado estos últimos un mejor perfil de eficacia y de seguridad.

Los BFs comercializados en España con aprobación para su uso en la EOP son (Tabla 2): pamidronato, risedronato y ácido zoledrónico (aminados) y del grupo de no aminados el etidronato y el tiludronato. Existen otros BFs que han demostrado eficacia en la enfermedad de Paget pero que no se han comercializado con esta indicación en nuestro país (alendronato, ibandronato, neridronato, olpadronato y clodronato).

En la actualidad, el fármaco de primera línea y que más se utiliza por su eficacia, seguridad, y fácil administración y cumplimiento terapéutico es el ácido zoledrónico.

TABLA 2

BIFOSFONATOS APROBADOS EN ESPAÑA PARA LA EOP

Vía de administración	Fármaco	Dosis recomendada	Duración	% de pacientes con normalización de FAT (Remisión)	Potencia relativa*	Efectos adversos
Vía oral	Etidronato	400mg/día	6 meses	11-17%	1	Diarrea, náuseas, dolor abdominal
	Tiludronato	400 mg/día	3 meses	30-45%	X3-10	Diarrea, náuseas, dispepsia
	Risedronato	30mg/día	2 meses	65-80%	X1.000-3.000	Dispepsia, esofagitis
Vía intravenosa	Pamidronato	30mg/semana 60mg/2 semanas	6 semanas 3 semanas	53%	X100	Síndrome pseudo-gripal, hipocalcemia
	Ácido zoledónico	5mg	Dosis única	96%	X >10.000	

\*Potencia comparada con etidronato (potencia=1).

nico (AZ). Debido a su estructura singular, aminobifosfonato de tercera generación, compuesto por 2 átomos de nitrógeno en un anillo heterocíclico imidazólico, presenta una gran afinidad a la hidroxapatita y fosfato cálcico y una potente acción inhibitoria frente a la farsenil pirofosfato sintetasa (FPP), enzima clave en la ruta metabólica del mevalonato, involucrada en los procesos esenciales de formación, función y supervivencia del osteoclasto. Existe una clara correlación entre la potencia antirresortiva y su capacidad para inhibir a la FPP sintetasa. No muestra efectos adversos sobre la mineralización ósea, con una preservación de la histología ósea normal, aumento de la densidad mineral y la resistencia ósea.

El AZ ha demostrado en diferentes ensayos preclínicos una potencia antirresortiva extremadamente elevada (potencia relativa inhibitoria de la resorción metafisaria en ratas 10.000 veces superior al etidronato y 300 veces superior al pamidronato en la resorción ósea *in vivo*), y sin evidencia de efectos adversos sobre la mineralización ósea<sup>82,83</sup>. Una única infusión de 5 mg de AZ, ha demostrado una excelente respuesta terapéutica de los parámetros de remodelado óseo, con normalización de la actividad a corto-medio y largo plazo, de forma más rápida, marcada y mantenida que otras terapias convencionales utilizadas para la EOP<sup>84</sup>. Uno de los efectos adversos más comúnmente descritos en los aminobifosfonatos parenterales es el síndrome pseudogripal, por la

siguiente activación de las células T gamma delta ( $\gamma/\delta$ ) por los sustratos inhibidos en la vía del mevalonato, favoreciendo la secreción de citoquinas proinflamatorias como IL1, IL6, TNF-alfa, siendo estas responsables de síntomas.

Se han comunicado buenos resultados en algunas experiencias aisladas con otro antirresortivo potente como denosumab, pero por el momento, no está autorizado para esta indicación<sup>85</sup>.

Otro aspecto fundamental en tratamiento de la EOP es la suplementación con calcio (1.000 mg) y vitamina D (400-800 UI) a los pacientes que reciban tratamiento con antirresortivos con el fin de evitar la hipocalcemia y el hiperparatiroidismo secundarios.

#### Monitorización de la respuesta terapéutica

En los casos sintomáticos, el indicador de la eficacia terapéutica es el alivio de las manifestaciones clínicas. En el resto de los casos, se acepta por la mayoría de los autores la recomendación de seguir la respuesta terapéutica a través de los MRO, siendo la FAT suficiente en la mayor parte de los casos. Aunque el ideal es su normalización, en los últimos ensayos clínicos se considera una buena respuesta terapéutica la disminución de al menos el 50-75% de los valores previos al tratamiento<sup>87,89</sup>.

No se recomienda repetir el tratamiento antes de los 6 meses del tratamiento previo. La principal indicación es la reaparición de los síntomas. También es aconsejable cuando aparezca una nueva

lesión radiológica lítica. Algunas guías proponen tratar nuevamente cuando se observe una reactivación con un aumento de la FAT por encima del 25% del valor superior de la normalidad en pacientes que consiguieron la normalización, o del 25% del valor alcanzado después del tratamiento en los que no llegaron a la normalización<sup>88</sup>.

#### 2. Tratamiento quirúrgico

En el caso de fractura, deformidad con difícil control del dolor o asociadas a fisuras óseas, artropatía pagética, neuropatías y mielopatías por atrapamiento y degeneración neoplásica estaría indicada la cirugía. En relación con las fracturas limitadas a la cortical, algunos autores recomiendan la consolidación con un clavo, para así evitar la fractura completa<sup>38,86</sup>.

#### CONCLUSIONES

La enfermedad ósea de Paget, es una enfermedad compleja y multifactorial, caracterizada por la implicación de factores genéticos y ambientales, que conlleva a una alteración focal del remodelado óseo.

A día de hoy, las manifestaciones clínicas, hallazgos radiológicos característicos y los datos bioquímicos de remodelado óseo son la base del diagnóstico y posterior conducta terapéutica, pero existen situaciones clínicas que siguen en debate a la hora de instaurar una terapia antirresortiva.

El gen que ha mostrado mayor susceptibilidad en el desarrollo de la EOP es el gen *SQSTM1*, sin embargo se ha descrito

solo en el 40% de pacientes con antecedentes familiares y en el 10% en pacientes de carácter esporádico. En los últimos avances en el campo de la genética, basados en los estudios de asociación de genoma completo, se han podido identificar diferentes genes de alta susceptibilidad para el desarrollo de la EOP, por lo que esta información genética puede constituir una buena herramienta para el diagnóstico precoz de pacientes presintomáticos.

Uno de los estudios cruciales que puede modificar el curso de esta entidad, es el estudio ZiPP, que nos determinará si el tratamiento preventivo basado en el perfil genético puede contribuir a prevenir la aparición de las lesiones óseas así como las complicaciones asociadas.

Sin embargo, a pesar de los grandes avances en genética que están acaeciendo, siguen existiendo interrogantes en algunos aspectos de la enfermedad, como su naturaleza focal, distribución geográfica, así como los cambios observados en las últimas décadas tanto en la prevalencia como en la severidad de la enfermedad en diferentes poblaciones.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Van Staa TP, Selby P, Leufkens HG, Lyles K, Sprafka JM, Cooper C. Incidence and natural history of Paget's disease of bone in England and Wales. *J Bone Miner Res.* 2002;17(3):465-47.
- 2.- Ralston SH, Layfield R. Pathogenesis of Paget disease of bone. *Calcif Tissue Int* 2012 Aug;91(2): 97-113.
- 3.- Paget J. On a form of chronic inflammation of bones (osteitis deformans). *Med Chir Trans.* 1877;60:37-64.
- 4.- Cooper C, Dennison E, Schafheutle K, Kellingray S, Guyer P, Barker D. Epidemiology of Paget's disease of bone. *Bone.* 1999;24(5 Suppl): 3S-5S.
- 5.- Corral-Gudino L, Borao-Cengotita-Bengoa M, Del Pino-Montes J, Ralston S. Epidemiology of Paget's disease of bone: a systematic review and meta-analysis of secular changes. *Bone.* 2013;55 (2):347-52.
- 6.- Barker DJP. The epidemiology of Paget's disease of bone. *Br Med Bull.* 1984;40:396-400.
- 7.- Holgado S, Rotes D, Guma M, Monfort J, Olive A, Carbonell J, Tena X. Paget's disease of bone in early adult life. *Ann Rheum Dis.* 2005 Feb;64(2):306-8.
- 8.- Reasbeck JC, Goulding A, Campbell DR, Beale LR, Stewart RD. Radiological prevalence of Paget's disease in Dunedin, New Zealand. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;286(6382):1937.
- 9.- Guyer PB, Chamberlain AT. Paget's disease of bone in two American cities. *Br Med J.* 1980;280(6219):985.
- 10.- Dahniya MH. Paget's disease of bone in Africans. *Br J Radiol.* 1987;60(710):113-6.
- 11.- Hashimoto J, Ohno I, Nakatsuka K, Yoshimura N, Takata S, Zamma M, et al. Prevalence and clinical features of Paget's disease of bone in Japan. *J Bone Miner Metab.* 2006;24:186-90.
- 12.- Ziegler R, Holz G, Rotzler B, Minne H. Paget's disease of bone in West Germany. Prevalence and distribution. *Clin Orthop.* 1985 Apr; (194):199-204.
- 13.- Gennari L, Di Stefano M, Merlotti D, Giordano N, Martini G, Tamone C, et al. Prevalence of Paget's disease of bone in Italy. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1845-50.
- 14.- Lecuyer N, Grados F, Dargent-Molina P, Deramond H, Meunier PJ, Fardellone P. Prevalence of Paget's disease of bone and spinal hemangioma in French women older than 75 years. *Joint Bone Spine.* 2000;67:315-318.
- 15.- Guañabens N, Rotés D, Holgado S, Gobbo M, Descalzo MÁ, Gorordo JM, Martínez-Ferrer MA, Salmoral A, Morales-Piga A. Implications of a new radiological approach for the assessment of Paget disease. *Calcif Tissue Int.* 2012 Dec;91(6): 409-16.
- 16.- Guañabens N, Garrido J, Gobbo M, Piga AM, del Pino J, Torrijos A, Descalzo MA, García FJ, Cros JR, Carbonell J, Pérez MR, Tomero J, Carmona L; PAGET Study Group. Prevalence of Paget's disease of bone in Spain. *Bone.* 2008 Dec;43(6):1006-9.
- 17.- Corral-Gudino L, Garcia-Aparicio J, Sanchez-Gonzalez MD, Miron-Canelo JA, Blanco JF, Ralston SH, et al. Secular changes in Paget's disease: contrasting changes in the number of new referrals and in disease severity in two neighboring regions of Spain. *Osteoporos Int.* 2013;24(2):443-50.
- 18.- Barker DJ, Chamberlain AT, Guyer PB, Gardner MJ. Paget's disease of bone: the Lancashire focus. *Br Med J.* 1980;280(6222): 1105-7.
- 19.- Miron-Canelo JA, Del Pino-Montes J, Vicente-Arroyo M, Saenz-Gonzalez MC. Epidemiological study of Paget's disease of bone in a zone of the province of Salamanca (Spain). The Paget's disease of the bone study group of Salamanca. *Eur J Epidemiol.* 1997;13(7):801-5.
- 20.- Rendina D, Gennari L, De Filippo G, Merlotti D, de Campora E, Fazioli F, et al. Evidence for increased clinical severity of familial and sporadic Paget's disease of bone in Campania, southern Italy. *J Bone Miner Res.* 2006;21:1828-35.
- 21.- Cundy HR, Gamble G, Wattie D, Rutland M, Cundy T. Paget's disease of bone in New Zealand: continued decline in disease severity. *Calcif Tissue Int.* 2004;75(5):358-64.
- 22.- Poor G, Donath J, Fornet B, Cooper C. Epidemiology of Paget's disease in Europe: the prevalence is decreasing. *J Bone Miner Res.* 2006;21 (10):1545-9.
- 23.- Tiegs RD, Lohse CM, Wollan PC, Melton LJ. Long-term trends in the incidence of Paget's disease of bone. *Bone.* 2000;27(3):423-7.
- 24.- Mangham DC1, Davie MW, Grimer RJ. Sarcoma arising in Paget's disease of bone: declining incidence and increasing age at presentation. *Bone.* 2009 Mar;44(3):431-6.
- 25.- Tan A, Ralston SH. Clinical presentation of Paget's disease: evaluation of a contemporary cohort and systematic review. *Calcif Tissue Int.* 2014;95(5):385-92.
- 26.- Guma M, Rotes D, Holgado S, Monfort J, Olive A, Carbonell J, et al. Paget's disease of bone: study of 314 patients. *Med Clin (Barc).* 2002;119 (14):537-40.
- 27.- Bolland MJ, Cundy T. Paget's disease of bone: clinical review and update. *J Clin Pathol.* 2013;66(11):924-7.
- 28.- Cundy T. Paget's disease of bone. *Metabolism.* 2018 Mar;80:5-14.
- 29.- Vasireddy S, Talwalkar A, Miller H, Mehan R, Swinson DR. Patterns of pain in Paget's disease of bone and their outcomes on treatment with pamidronate. *Clin Rheumatol.* 2003;22(6):376-80.
- 30.- Altman RD. Musculoskeletal manifestations of Paget's disease of bone. *Arthritis Rheum.* 1980;23(10):1121-7.
- 31.- Bone HG. Nonmalignant complications of Paget's disease. *J Bone Miner Res.* 2006;21 (Suppl 2):64-8.
- 32.- Seton M. Paget disease of bone: diagnosis and drug therapy. *Cleve Clin J Med.* 2013; 80(7):452-62.
- 33.- Hansen MF, Seton M, Merchant A. Osteosarcoma in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2006 Dec;21 Suppl 2:P58-63.
- 34.- Coutris G, Cayla J, Rondier J, Talbot JN, Bonvalert JP, Milhaud G. Analysis of disorders of the principal pathways of calcium metabolism in Paget's disease. Effects of calcitonin administration. 26 cases *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1975 Dec;42(12):759-67.
- 35.- Reiner JC, Bontoux-Carre E, Seret P, Villayleck S. How to evaluate the activity of Paget's disease in clinical practice and which patients should be treated? *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1984 Oct;51(9):463-8.
- 36.- 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;26(7):1875-91.
- 37.- Davis MA, Scalcione LR, Gimber LH, Thompson RB, Avery RJ, Taljanovic MS. Paget sarcoma of the pelvic bone with widespread metastatic disease on radiography, CT, MRI, and 18F-FDG PET/CT with pathologic correlation. *Clin Nucl Med.* 2014;39(4):371-3.
- 38.- Selby PL, Davie MW, Ralston SH, Stone MD. Guidelines on the management of Paget's disease of bone. *Bone.* 2002;31(3):366-73.
- 39.- Seitz S, Priemel M, Zustin J, Beil FT, Semler J, Minne H, et al. Paget's disease of bone: histologic analysis of 754 patients. *J Bone Miner Res.* 2009;24(1):62-9.
- 40.- Reddy SV. Etiology of Paget's disease and osteoclast abnormalities. *J Cell Biochem.* 2004;93(4):688-96.
- 41.- Vallet M, Soares DC, Wani S, Sophocleous A, Warner J, Salter DM, et al. Targeted sequencing of the Paget's disease associated 14q32 locus identifies several missense coding variants in RIN3 that predispose to Paget's disease of bone. *Hum Mol Genet.* 2015;24(11):3286-95.
- 42.- Rebel A, Malkani K, Basle M. Nuclear anomalies in osteoclasts in Paget's bone disease. *Nouv Press Med.* 1974;3(20):1299-301.
- 43.- Rebel A, Basle M, Pouplard A, Kouyoumdjian S, Filmon R, Lepatezour A. Viral antigens in osteoclasts from Paget's disease of bone. *Lancet.* 1980;2(8190):344-6.

- 44.- Helfrich MH, Hobson RP, Grabowski PS, Zurbriggen A, Cosby SL, Dickson GR, et al. A negative search for a paramyxoviral etiology of Paget's disease of bone: molecular, immunological, and ultrastructural studies in UK patients. *J Bone Miner Res.* 2000;15(12):2315-29.
- 45.- Hocking LJ, Mellis DJ, McCabe PS, Helfrich MH, Rogers MJ. Functional interaction between sequestosome-1/p62 and autophagy-linked FYVE-containing protein WDFY3 in human osteoclasts. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;402(3):543-8.
- 46.- Piga AM, Lopez-Abente G, Ibanez AE, Vadillo AG, Lanza MG, Jodra VM. Risk factors for Paget's disease: a new hypothesis. *Int J Epidemiol.* 1988;17(1):198-201.
- 47.- Holdaway IM, Ibbertson HK, Wattie D, Scragg R, Graham P. Previous pet ownership and Paget's disease. *Bone Miner.* 1990;8(1):53-8.
- 48.- Lever JH. Paget's disease of bone in Lancashire and arsenic pesticide in cotton mill wastewater: a speculative hypothesis. *Bone.* 2002;31(3): 434-6.
- 49.- Morales-Piga, A. A., Rey-Rey, J. S., Corres-González, J., García-Sagredo, J. M. & López-Abente, G. Frequency and characteristics of familial aggregation of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 10,663-670 (1995).
- 50.- Seton M, Choi HK, Hansen MF, Sebaldt RJ, Cooper C. Analysis of environmental factors in familial versus sporadic Paget's disease of bone--the New England Registry for Paget's Disease of Bone. *J Bone Miner Res* 2003 Aug;18(8):1519-24.
- 51.- Siris ES, Ottman R, Flaster E, Kelsey JL. Familial aggregation of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 1991;6:495-500.
- 52.- Hocking LJ, Herbert CA, Nicholls RK, Williams F, Bennett ST, Cundy T, et al. Genome-wide search in familial Paget disease of bone shows evidence of genetic heterogeneity with candidate loci on chromosomes 2q36, 10p13, and 5q35. *Am J Hum Genet.* 2001; 69(5):1055-61.
- 53.- Laurin N, Brown JP, Lemainque A, Duchesne A, Huot D, Lacourciere Y, et al. Paget disease of bone: mapping of two loci at 5q35-qter and 5q31. *Am J Hum Genet.* 2001;69(3):528-43.
- 54.- Fotino M, Haymovits A, Falk CT. Evidence for linkage between HLA and Paget's disease. *Transplant Proc.* 1977;9(4):1867-8.
- 55.- Tilyard MW, Gardner RJ, Milligan L, Cleary TA, Stewart RD. A probable linkage between familial Paget's disease and the HLA loci. *Aust NZ J Med.* 1982;12(5):498-500.
- 56.- Cody JD, Singer FR, Roodman GD, Otterlund B, Lewis TB, Leppert M, et al. Genetic linkage of Paget disease of the bone to chromosome 18q. *Am J Hum Genet.* 1997;61(5):1117-22.
- 57.- Haslam SI, Van HW, Morales-Piga A, Balemans W, San-Millan JL, Nakatsuka K, et al. Paget's disease of bone: evidence for a susceptibility locus on chromosome 18q and for genetic heterogeneity. *J Bone Miner Res.* 1998;13(6):911-7.
- 58.- Hughes AE, Ralston SH, Marken J, Bell C, MacPherson H, Wallace RG, et al. Mutations in TNFRSF11A, affecting the signal peptide of RANK, cause familial expansile osteolysis. *Nat Genet.* 2000;24(1):45-8.
- 59.- Nakatsuka K, Nishizawa Y, Ralston SH. Phenotypic characterization of early onset Paget's disease of bone caused by a 27-bp duplication in the TNFRSF11A gene. *J Bone Miner Res.* 2003;18(8):1381-5.
- 60.- Good DA, Busfield F, Fletcher BH, Duffy DL, Kesting JB, Andersen J, et al. Linkage of Paget disease of bone to a novel region on human chromosome 18q23. *Am J Hum Genet.* 2002;70(2):517-25.
- 61.- Laurin N, Brown JP, Morissette J, Raymond V. Recurrent mutation of the gene encoding sequestosome 1 (SQSTM1/p62) in Paget disease of bone. *Am J Hum Genet.* 2002;70(6):1582-8.
- 62.- Albagha OM, Visconti MR, Alonso N, Wani S, Goodman K, Fraser WD, et al. Common susceptibility alleles and SQSTM1 mutations predict disease extent and severity in a multinational study of patients with Paget's disease. *J Bone Miner Res.* 2013;28(11):2338-46.
- 63.- 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 2):38-44.
- 64.- Moscat, J., Diaz-Meco, M. T. p62 at the crossroads of autophagy, apoptosis, and cancer. *Cell.* 2009 Jun 12;137(6):1001-4.
- 65.- Seibenhener, M. L., Geetha, T., Wooten, M. W. Sequestosome 1/p62- more than just a scaffold. *FEBS Lett.* 2007 Jan 23;581(2):175-9
- 66.- Moscat, J., Diaz-Meco, M. T. & Wooten, M. W. Signal integration and diversification through the p62 scaffold protein. *Trends Biochem Sci.* 2007 Feb;32(2):95-100.
- 67.- Layfield, R., Shaw, B. Ubiquitin-mediated signalling and Paget's disease of bone. *BMC Biochem.* 2007 Nov 22;8 Suppl 1:S5.
- 68.- Ciani, B., Layfield, R., Cavey, J. R., Shepard, P. W. & Searle, M. S. Structure of the ubiquitin-associated domain of p62 (SQSTM1) and implications for mutations that cause Paget's disease of bone. *J Biol Chem.* 2003 Sep 26;278(39):37409-12.
- 69.- Ralston, S. H., Albagha, O. M. E. Genetics of Paget's disease of bone *Curr Osteoporos Rep.* 2014 Sep;12(3):263-71.
- 70.- Yip, K. H. M., Feng, H., Pavlos, N. J., Zheng, M. H. & Xu, J. p62 ubiquitin binding-associated domain mediated the receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand-induced osteoclast formation: a new insight into the pathogenesis of Paget's disease of bone. *Am J Pathol.* 2006 Aug;169(2):503-14.
- 71.- Ralston, S. H., Layfield, R. Pathogenesis of Paget Disease of Bone. *Calcif Tissue Int.* 2012 Aug;91(2):97-113.
- 72.- Rea, S. L., Walsh, J. P., Layfield, R., Ratajczak, T., Xu, J. New insights into the role of sequestosome 1/p62 mutant proteins in the pathogenesis of Paget's disease of bone. *Endocr Rev.* 2013 Aug;34(4):501-24.
- 73.- Rea SL, Walsh JP, Ward L, Magno AL, Ward BK, Shaw B, et al. Sequestosome 1 mutations in Paget's disease of bone in Australia: prevalence, genotype/phenotype correlation, and a novel non-UBA domain mutation (P364S) associated with increased NF $\kappa$ B signaling without loss of ubiquitin binding. *J Bone Miner Res.* 2009;24(7): 1216-23.
- 74.- Hocking LJ, Lucas GJ, Daroszewska A, Cundy T, Nicholson GC, Donath J, et al. Novel UBA domain mutations of SQSTM1 in Paget's disease of bone: genotype phenotype correlation, functional analysis, and structural consequences. *J Bone Miner Res.* 2004;19(7):1122-7.
- 75.- Albagha OM, Wani SE, Visconti MR, Alonso N, Goodman K, Brandi ML, et al. Genome-wide association identifies three new susceptibility loci for Paget's disease of bone. *Nat Genet.* 2011; 43(7):685-9.
- 76.- Albagha OM, Visconti MR, Alonso N, Langston AL, Cundy T, Dargie R, et al. Genome-wide association study identifies variants at CSF1, OPTN and TNFRSF11A as genetic risk factors for Paget's disease of bone. *Nat Genet.* 2010;42(6): 520-4.
- 77.- Usategui-Martin R, Garcia-Aparicio J, Corral-Gudino L, Calero-Paniagua I, Del Pino-Montes J, Gonzalez SR. Polymorphisms in autophagy genes are associated with paget disease of bone. *PLoS One.* 2015;10(6):e0128984.
- 78.- Devogelaer JP, Bergmann P, Body JJ, Boutsens Y, Goemaere S, Kaufman JM, et al. Management of patients with Paget's disease: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int.* 2008 Aug;19:1109-17.
- 79.- Lyles KW, Siris FR, Singer FR, Meunier PJ. A clinical approach to diagnosis and management of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2001;16:1379-87.
- 80.- Siris ES, Lyles KW, Singer FR, Meunier PJ. Medical management of Paget's disease of bone: indications for treatment and review of current therapies. *J Bone Miner Res.* 2006;21 Suppl 2:P94-8.
- 81.- Langston AL, Campbell MK, Fraser WD, MacLennan GS, Selby PL, Ralston SH, PRISM Trial Group. Randomized trial of intensive bisphosphonate treatment versus symptomatic management in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2010;25:20-31.
- 82.- Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, Henne-man Z, Gulde S, Wu W, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone.* 2006;38: 617-27.
- 83.- Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter CD, et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;296: 235-42.
- 84.- Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown JP, Saito Y, et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med.* 2005;353:898-908.
- 85.- Schwarz P, Rasmussen AQ, Kvist TM, Andersen UB, Jørgensen NR. Paget's disease of the bone after treatment with Denosumab: a case report *Bone.* 2012 May;50(5):1023-5.
- 86.- Parvizi J, Klein GR, Sim FH. Surgical management of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2006;21 Suppl 2:P75.
- 87.- Vallet M, Ralston SH. Biology and Treatment of Paget's Disease of Bone. *J Cell Biochem.* 2016 Feb;117(2):289-99.
- 88.- Ralston SH, Langston AL, Reid IR. Pathogenesis and management of Paget's disease of bone. *Lancet.* 2008 Jul 12;372(9633):155-63.
- 89.- 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 Sep;26(9):2261-70.