



CASUÍSTICAS / Case Reports

ENFERMEDAD DE PAGET POLIOSTÓTICA RESISTENTE A BIFOSFONATOS TRATADA CON DENOSUMAB: REPORTE DE UN CASO

Vanina Soledad Farías, María Belén Zanchetta*

Instituto de Investigaciones Metabólicas. CABA.

Resumen

Se presenta el caso de una mujer de 85 años con enfermedad de Paget poliostótica, tratada con distintos bifosfonatos durante varios años (pamidronato, zoledronato e ibandronato). Sin embargo, luego de los distintos esquemas recibidos persistía con la enfermedad en actividad, clínicamente sintomática y con fosfatasa alcalina ósea elevada, motivo por el cual se decide iniciar un tratamiento antirresortivo alternativo con denosumab, con buena respuesta terapéutica y sin presentar complicaciones.

Palabras clave: enfermedad de Paget, denosumab

Summary

POLYOSTOTIC PAGET'S DISEASE RESISTANCE TO BIPHOSPHONATES TREATED WITH DENOSUMAB: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

A case of a 85 years old woman with polyostotic Paget's disease treated with bisphosphonates for several years (pamidronate, zoledronate and ibandronate)

is presented. After the schemes received, the active disease persisted, clinically symptomatic and with high bone alkaline phosphatase. Consequently, it was decided to indicate an alternative antiresortive treatment with denosumab, with a and good therapeutic response and without adverse effects.

Key words: Paget's disease, denosumab

La enfermedad de Paget fue descrita por primera vez en 1876 por Sir James Paget, como "osteítis deformante" y caracterizada por una disrupción progresiva del proceso de remodelado óseo que derivaba en un hueso más débil;¹ si bien no fue reconocida como condición clínica hasta el siglo XIX, diversos estudios arqueológicos realizados sobre restos óseos de más de 500 años de antigüedad muestran una clara evidencia de la enfermedad.²

La característica patológica distintiva es la presencia de áreas de alto remodelado óseo, con un aumento de la actividad osteoclástica

* Dirección postal: Libertad 836, primer piso. (1012) CABA. Correo electrónico: mbzanchetta@idim.com.ar

(tanto del tamaño como del número de osteoclastos), que causa una rápida resorción ósea. Esto se evidencia por áreas líticas, principalmente en cráneo y huesos largos. En respuesta a ello hay un aumento de la formación, pero el hueso neo formado es caótico y más débil, con una pérdida de la estructura laminar normal. Se manifiesta en general después de los 50 años y es relativamente más frecuente en hombres que en mujeres.³ Se caracteriza por ser una afección crónica que puede dañar una o más áreas del esqueleto adulto (enfermedad monostótica o poliostótica, respectivamente), y frecuentemente es diagnosticada de manera incidental por un aumento de la fosfatasa alcalina sérica, no explicable por otras alteraciones óseas ni disturbios hepáticos.⁴

Caso clínico

Una mujer de 85 años, concurre en 1995, por enfermedad de Paget poliostótica de 20 años de evolución. Al momento de la consulta manifestaba coxalgia derecha de 2 años de evolución y refería haber recibido tratamiento con calcitonina nasal durante el año 93, sin respuesta a ella.

Entre otros antecedentes personales refería hipertensión arterial, dislipidemia y fiebre reumática a los 13 años, recambio valvular aórtico en el año 2001.

Aportaba estudios previos: un centellograma óseo compatible con enfermedad de Paget en región coxal derecha y columna vertebral a nivel de D10, L3 y L5; en las radiografías presentaba lesiones compatibles con la patología, en la región ilíaca y el coxal derechos, columna (D10, L3, L5 y sacro) y un laboratorio basal con una fosfatasa alcalina total (FAL) 450 UI/l (valor normal: 90-280) y fracción ósea (FAo): 87%; el resto del laboratorio, dentro de parámetros normales (Tabla 1).

Debido a que presentaba la enfermedad activa, manifestada por dolor óseo y FAL elevada, se decidió iniciar tratamiento con pamidronato, más suplemento de calcio y vitamina D.

Recibió en el año 1995 ciento ochenta miligramos (mg) por vía endovenosa (ev), con buena respuesta, evidenciada por mejoría del dolor óseo y descenso de la FAL (Tabla 1).

Posteriormente recibió nuevas infusiones en los años 1998, 1999 y 2001. Pero, luego de esta última, persistió con FAL elevada (Tabla 1).

Abandonó el seguimiento durante 10 años y consultó nuevamente en 2011. Refiere haber recibido una dosis de 5 mg de ácido zoledrónico (ev), en marzo de ese año, con mala tolerancia; como reacción adversa presentó síndrome pseudo gripal pos infusión.

Se realizó una reevaluación de la paciente con tomografía computarizada y resonancia magnética que evidencia deformación ósea asociada a Paget, en columna dorsal a nivel de D10 y lesiones compatibles con enfermedad de Paget en región coxal e ilíaca derecha. La densidad mineral ósea (DMO) medida por absorciometría dual de rayos X (DXA) presenta valores no evaluables en columna lumbar por artrosis y normales en cuello femoral. En cuanto a los marcadores de recambio óseo, presenta una FAL total y ósea elevadas, con el resto de los parámetros bioquímicos dentro del rango normal. Se descarta deficiencia de vitamina D y otras causas secundarias como enfermedad celíaca que pudieran justificar la falta de respuesta a la dosis de ácido zoledrónico recibida. Debido a que continuaba con la enfermedad en actividad se le indicó ibandronato 3 mg por vía intravenosa.

Recibió una primera dosis en octubre de 2011 y luego una nueva infusión en febrero de 2012, con escasa respuesta al tratamiento, pues persistía con FAL elevada (Tabla 1) y dolor óseo en cadera derecha debida a la osteoartrosis, complicación secundaria de la enfermedad de Paget. Se decidió administrar una dosis menor que la habitualmente utilizada en este tipo de patologías, teniendo en cuenta la edad de la paciente y la dosis de ácido zoledrónico recibida recientemente con mala tolerancia.

Ante la falta de respuesta en el último tiem-



po a diversos tipos de bifosfonatos, y dado que la paciente persistía con la enfermedad en actividad, evidenciada tanto a nivel clínico como bioquímico, se decidió iniciar un tratamiento antirresortivo alternativo con denosumab 60 mg subcutáneo semestral, asociado a vitamina D₃ 100.000 UI cada 3 meses y adecuada ingesta láctea (aproximadamente 1000 mg de calcio diarios). Se le explicaron a la paciente los riesgos y beneficios de utilizar este tipo de fármaco y luego de firmar el consentimiento informado, recibió la primera dosis en octubre

de ese año, con buena tolerancia a la medicación, tras lo cual refirió mejoría del dolor óseo y presentó una reducción de la FAL total de casi un 40%. Posteriormente recibió una segunda aplicación, en abril de 2013.

Actualmente la paciente presenta una FAL total sérica de 294 UI/l (Vn= 90-280) y FAO: 42,6 µg/l (valor normal hasta 21,3 µg/l), C-telopéptido del colágeno tipo 1 (CTX): 137 (VN: 556±226 pg/ml); además se encuentra clínicamente asintomática y manifiesta mejoría del dolor óseo en cadera.

Tabla 1. Valores de fosfatasa alcalina basales y según tipo de tratamiento en una paciente con enfermedad de Paget polioestósico.

Fecha	Tratamiento	FAL total (UI/l) Pretratamiento VR = 90-280	FAL total (UI/l) Postratamiento VR = 90-280	% Variación
1995	Pamidronato (180 mg ev)	450	127	-71,7%
2001	Pamidronato (180 mg ev)	834	647	-22,4%
Marzo/2011	Zoledronato (5 mg ev)	485	570	+17%
Octubre/2011	Ibandronato (3 mg ev)	570	527	-7,5%
Febrero/2012	Ibandornato (3 mg ev)	527	506	-3,9%
Octubre/2012	Denosumab (60 mg sc)	506	331	-34,6
Abril/2013	Denosumab (60 mg sc)	331	294	-11,1%

Discusión

La enfermedad de Paget es una afección crónica del remodelado óseo, cuya incidencia varía según la zona geográfica: es más prevalente en Europa Occidental, Gran Bretaña, Australia, Nueva Zelanda y Estados Unidos de Norteamérica. En Estados Unidos tiene una prevalencia de aproximadamente el 1% en la población mayor de 40 años.⁴

Su etiología no está aún totalmente esclarecida, pero se cree que involucraría a factores genéticos y ambientales. La hipótesis de

origen viral se basa en el análisis microscópico de osteoclastos en hueso pagético, en los cuales se encontraron inclusiones nucleares que se asemejan a la nucleocápside de paramixovirus. En cuanto al componente genético, se ha visto que más del 15-30% de los pacientes con antecedentes familiares tienen un riesgo relativo siete veces mayor que los individuos sin familiares afectados. El defecto genético más comúnmente hallado es el del gen sequestosoma1. La proteína que codifica este gen, también conocida como p62, pare-

ce intervenir en la señalización de RANK, por su papel en la activación del NFκB, produciendo cambios en la expresión génica que son requeridos para la osteoclastogénesis y la actividad resortiva de los osteoclastos.^{5,6}

Otro factor genético asociado son las mutaciones en la osteoprotegerina, la cual es un regulador negativo del RANK e impide su unión al RANKL y, por ende, la activación osteoclástica. Diversas mutaciones con pérdida de función de esta proteína han sido descritas en pacientes con enfermedad de Paget juvenil.⁵

Usualmente es una afección asintomática y se descubre de manera incidental por una FAL sérica elevada obtenida en estudios de rutina o por radiografías obtenidas a causa de enfermedades no relacionadas; solo un pequeño porcentaje de los afectados presentan alguna sintomatología. El síntoma más común es el dolor óseo en el sitio de afección de Paget.³

En el caso de nuestra paciente, esta refería dolor óseo en cadera derecha, que era uno de los sitios afectados por la enfermedad. El dolor puede deberse también a complicaciones como osteoartritis o fracturas patológicas.

En general involucra a uno o varios huesos (monostótica o polioestótica, respectivamente), principalmente cráneo, pelvis, columna vertebral o huesos largos como fémur o tibia. Las zonas afectadas pueden evidenciarse en radiografías como zonas líticas o de esclerosis, o también en centellograma óseo como zonas de hipercaptación del radiotrazador. En el caso de nuestra paciente presentaba afección en columna lumbar, sacro y coxal e íliaca derecha, evidenciadas tanto a nivel radiológico como centellográfico. En general, no son necesarios estudios de mayor complejidad como tomografías o resonancias, las cuales pueden ser útiles en para descartar complicaciones como los osteosarcomas, los cuales se desarrollan en menos del 1% de los afectados. Otras complicaciones descritas

son: neurológicas por compresión o isquemia a nivel espinal, que pueden manifestarse como disestesias o parálisis, o pérdida de la audición por afección en la región craneana. También pueden verse casos de hipercalcemia, más común en Paget polioestótico e inmovilizados o por deshidratación.⁴ En el caso descrito no se evidenció hasta el momento ninguna de esas complicaciones.

Una característica importante encontrada en estos pacientes es la elevación de los marcadores de remodelado óseo, los cuales son útiles también para el seguimiento y evaluación de la respuesta al tratamiento. El marcador más característico del recambio óseo y que refleja la extensión y actividad de la enfermedad es la FAL ósea. En la enfermedad polioestótica tanto la FAL total como su fracción ósea y el propéptido N-terminal del colágeno tipo I (PINP) presentan un rendimiento similar para el diagnóstico y seguimiento. El CTX es más variable, y la osteocalcina no muestra cambios significativos tanto en la enfermedad como en la respuesta al tratamiento.⁷

Nuestra paciente presentaba una FAL total elevada en la primera consulta, con descenso luego del primer ciclo de tratamiento con bifosfonatos, al igual que lo descrito en la literatura; pero presentó con el tiempo resistencia a los diferentes tipos de bifosfonatos recibidos.

Los estudios anatomopatológicos no son necesarios en la práctica diaria y solo estarían indicados para un diagnóstico diferencial ante la sospecha de tumor óseo o malignización de lesiones pagéticas. Las lesiones pagéticas presentan aumento del número de osteoclastos multinucleados de mayor tamaño, osteoblastos y una estructura ósea desorganizada, rica en osteoide no mineralizado, dado que al aumentar la tasa de remodelado no llega a mineralizarse completamente,⁴⁻⁸ en el caso presentado, como en la mayoría de los pacientes, no fue necesaria su realización.

El objetivo terapéutico es la normalización del recambio óseo, y los fármacos de primera



elección son los bifosfonatos. Los aprobados por la FDA (*Food and Drug Administration*) para su uso en enfermedad de Paget son: ácido zoledrónico, pamidronato, risedronato, alendronato, tiludronato y etidronato. Estos dos últimos no se comercializan en la Argentina.^{4,9}

La principal indicación de tratamiento es el dolor óseo, o en aquellos pacientes asintomáticos con enfermedad activa en sitios pasibles de complicaciones, en pacientes con hipercalcemia y también previo a un tratamiento quirúrgico del hueso con osteítis de Paget, para disminuir la vascularización y así evitar posibles complicaciones.^{9,10}

Alrededor de un 60-70% de los pacientes normalizan la FAL, y mantienen los valores normales durante 18 meses o más. El re-tratamiento está indicado cuando los niveles de FAL vuelven a superar los valores normales o aumentan más de un 25% del valor mínimo alcanzado postratamiento.⁹ A su vez el tratamiento también mejora el dolor óseo.^{3,4}

La utilización de ácido zoledrónico ha demostrado tener mayor potencia antirresortiva; los marcadores de resorción llegan al nadir a los 10 días de la aplicación aproximadamente y los de formación a los 3-6 meses al igual que con los otros agentes. En distintos estudios el ácido zoledrónico ha evidenciado ser el más eficaz y de efecto más duradero a largo plazo.¹¹ Otro fármaco autorizado para el uso en la enfermedad de Paget es la calcitonina, pero presenta menor potencia, mayores recidivas y efectos adversos que los bifosfonatos, debido a lo cual no es muy utilizada en la actualidad.⁴ En lo que respecta al tratamiento de nuestra paciente, al momento de la primera consulta, solo había recibido calcitonina en el año 1993 por pocos meses, y, luego de la evaluación inicial, debido a que persistía con enfermedad activa, se decidió iniciar tratamiento con pamidronato. Recibió infusiones de dicha droga durante varios años, con buena respuesta al inicio, pero luego de la última infusión en el año 2001, per-

sistía con marcadores elevados y dolor óseo, presentando "resistencia" a este tratamiento.

Posteriormente la paciente abandonó el seguimiento por 10 años y retomó los controles en el año 2011. Recibió ese año una infusión de ácido zoledrónico, con mala tolerancia y persistencia de enfermedad activa. A diferencia de lo referido en la literatura, nuestra paciente presentó ausencia total de respuesta, con un valor de FAL 17% superior al basal a los 6 meses de recibida la infusión, motivo por el cual se decidió iniciar tratamiento con ibandronato ev. Sin embargo, presentó nuevamente resistencia al tratamiento recibido, persistiendo con dolor óseo y FAL elevada.

Si bien la resistencia a los bifosfonatos es un hecho conocido, se desconocen claramente los mecanismos intrínsecos por los cuales con el tiempo se pierde la respuesta al tratamiento.

La resistencia a los bifosfonatos en la enfermedad de Paget se ha descrito de varias maneras, a saber: ante un progresivo incremento en el valor mínimo alcanzado de FAL luego de cada curso de tratamiento, o la necesidad de utilizar dosis más altas para conseguir igual respuesta, o bien frente al menor tiempo de remisión luego de cada curso de tratamiento.¹²

Teóricamente, los osteoclastos del hueso con osteítis de Paget dejarían de responder con el tiempo a los bifosfonatos, quizá debido a una reducción de su absorción intracelular o a la existencia de una alteración en su diana molecular. Hay mecanismos no conocidos que pueden afectar, con el tiempo, la absorción de los bifosfonatos por los osteoclastos.

Asimismo, varios estudios con estatinas, que utilizan la misma vía enzimática que los bifosfonatos, pero *upstream* de la vía enzimática (farnesil-pirofosfatasa), no mostraron evidencia de desarrollo de resistencia a su acción. Algunos autores sugieren que quizá se relacione con factores intrínsecos de la enfermedad, y no esté vinculado con una disminución de la acción a nivel de su diana

molecular. Esta idea está sustentada por algunos estudios en los que la resistencia se desarrolla más frecuentemente en pacientes con enfermedad de Paget polioestótica.

También se ha sugerido que la potencia del bifosfonato usado pueda estar relacionada con esta situación; quizás el pamidronato, al ser menos potente, constituya una de las razones de la resistencia a este tipo de fármacos. Sin embargo, esta última hipótesis no sería aplicable a nuestra paciente, dado que desarrolló resistencia a otros tipos de bifosfonatos, entre ellos el ácido zoledrónico, el cual presenta mayor potencia que el pamidronato.¹² Otra hipótesis referida en la literatura, que intenta clarificar esta situación, se centra en el papel de la interleuquina 1 beta, un potente activador de los osteoclastos y, por ende, promotor de la resorción ósea tanto *in vivo* como *in vitro*. Se ha encontrado que distintos polimorfismos del gen de esta citoquina están asociados con la resistencia al tratamiento observada en algunos pacientes.¹³

Por otra parte, ante la resistencia que presentó la paciente a los distintos bifosfonatos, también se descartó la posibilidad de transformación maligna, dado que en la tomografía y la resonancia realizadas, no evidenciaba lesión compatible con osteosarcoma. Asimismo está descrito en la literatura un aumento en la intensidad del dolor en la zona afectada, con valores de FAL variables; en el caso presentado, no hubo cambios en la intensidad del dolor referido por la paciente, que permaneció estable luego de cada curso de tratamiento no eficaz.¹⁴

Debido a la resistencia que con el tiempo la paciente presentó a los distintos tipos de bifosfonatos, se decidió iniciar un tratamiento antirresortivo alternativo con denosumab. Este fármaco es un anticuerpo monoclonal que se une con alta afinidad y de forma específica al RANKL, impidiendo de esta manera la interacción RANK-RANKL, imitando el efecto de la osteoprotegerina endógena. El sistema RANK-RANKL es el principal mediador de la

diferenciación osteoclástica, su activación y sobrevida, por lo cual -al impedir esta interacción- se inhibe la osteoclastogénesis. Presenta un rápido inicio de acción y a los tres días de la aplicación se observa un descenso de los marcadores de resorción (CTX), y un descenso de los de formación (FAL) al mes de tratamiento.¹⁵

El denosumab está aprobado en la actualidad para su utilización en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas y, si bien aún no está autorizado para su uso en la enfermedad de Paget, se decidió administrarlo a esta paciente, teniendo en cuenta su mecanismo de acción y la fisiopatología de la enfermedad, luego del fracaso terapéutico con fármacos de primera y segunda línea indicados para el tratamiento de esta patología. Existen escasos reportes del uso de esta droga en este tipo de patología. En un artículo publicado en enero del año 2012 por Schwarz et al., se describe un paciente de 86 años, con enfermedad de Paget e insuficiencia renal con un filtrado glomerular de 11 ml/min, quien había realizado tratamiento previo con calcitonina, sin respuesta a este, por lo cual, debido a la imposibilidad de tratamiento con bifosfonatos, se le indicó denosumab 60 mg durante 15 meses, con una favorable respuesta bioquímica, centellográfica y clínica, con disminución de los valores de FAL al mes de tratamiento, y con un ascenso gradual a partir del cuarto mes.¹⁶

En otro artículo publicado en marzo de este año, Polyzos et al. describen 2 pacientes con enfermedad de Paget juvenil, en los cuales se utilizó denosumab como tratamiento de segunda línea luego del uso de bifosfonatos y calcitonina.¹⁷ Grasemann et al. publicaron, en 2013, el caso de una niña de 8 años con la misma patología. En ambos artículos se refiere buena respuesta al denosumab, con la precaución de una adecuada suplementación con calcio y vitamina D dado el riesgo de hipocalcemia en pacientes con alto *turnover*.¹⁸



En el caso de nuestra paciente, recibió una primera dosis de 60 mg subcutánea (sc) en octubre de 2012 y se repitió en abril de 2013. Presentó una respuesta satisfactoria evidenciada ya al primer mes de la aplicación, con descenso de los valores de FAL, al igual que lo observado en diferentes estudios cuando se administra en pacientes con osteoporosis. Sin embargo, la dosis requerida por nuestra paciente con la cual disminuyó los valores de FAL (aunque sin normalizarlos) y mejoró el dolor óseo referido en cadera, fue menor que las descritas en la literatura. No se observaron otro tipo de complicaciones por la droga.

Podemos concluir que, si bien la paciente presentó una buena respuesta al tratamien-

to con denosumab, evidenciada tanto a nivel bioquímico con descenso de la FAL, así como también clínico, con mejoría del dolor óseo, creemos que son necesarios estudios futuros para evaluar la eficacia y seguridad del uso de este nuevo fármaco antirresortivo en este tipo de patología, en pacientes que presentan resistencia al tratamiento de primera línea para la enfermedad de Paget.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: agosto 2014.
Aceptado: noviembre 2014)

Referencias

1. Paget J. On a form of chronic inflammation of bones (osteitis deformans). *Med Chir Trans* 1877; 60:37-64.9.
2. Rogers J, Jeffrey DR, Watt I. Paget's disease in an archeological population. *J Bone Miner Res* 2002; 17:1127-34.
3. Bolland MJ, Cundy T. Paget's disease of bone: clinical review and update. *J Clin Pathol* 2013; 66:924-7.
4. Clinical practice. Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 2006; 355:593-600.
5. Layfield R. The molecular pathogenesis of Paget disease of bone. *Expert Rev Mol Med* 2007; 9:1-13.
6. Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, Larsen P. Williams Tratado de Endocrinología. 11ª ed. Madrid: Elsevier; 2009. Cap. 28; pp. 1306-9.
7. Shankar S, Hosking DJ. Biochemical assessment of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2006; 21:22-7.
8. Singer FR, Mills BG, Gruber HE, Windle JJ, Roodman GD. Ultrastructure of bone cells in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2006; 21:51-4.
9. 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; 21:94-8.
10. Selby PL. Guidelines for the diagnosis and management of Paget's disease: A UK perspective. *J Bone Miner Res* 2006; 21:92-3.
11. Reid IR. Zoledronate: efficacy and safety; *J Bone Miner Res* 2006; 21:83-7.
12. Papapoulos SE, Eekhoff EM, Zwiderman AH. Acquired resistance to bisphosphonates in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2006; 21:88-91.
13. Corral-Gudino L, del Pino-Montes J, García-Aparicio J, Corral E, Montilla CA, González-Sarmiento R. 511 C/T IL1B gene polymorphism is associated to resistance to bisphosphonates treatment in Paget disease of bone. *Bone* 2006; 4:589-94.

14. Hansen MF, Seton M, Merchant A. Osteosarcoma in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2006; 21:58-63.
15. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006; 354:821-31.
16. Schwarz P, Qvist Rasmussen A, Kvist TM, Andersen UB, Jorgensen NR. Paget's disease of the bone after treatment with denosumab: A case report. *Bone* 2012; 50: 1023-5.
17. Polyzos SA, Singhellakis PN, Naot D, et al. Denosumab treatment for Juvenile Paget's disease: results from two adult patients with osteoprotegerin deficiency ("Balkan" Mutation in the TNFRSF11B Gene). *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:703-7.
18. Grasemann C, Schündeln MM, Hövel M, et al. Effects of RANK-ligand antibody (denosumab) treatment on bone turnover markers in a girl with juvenile Paget's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:3121-6.