

Doença de Paget do osso

Paget's bone disease

Fábio Freire José¹, Andre Castanho de Almeida Pernambuco², Denise Tokechi do Amaral³

RESUMO

A doença de Paget óssea é uma doença osteometabólica focal com forte componente genético caracterizada por aumento da remodelação óssea que afeta um ou mais sítios do esqueleto. A doença de Paget óssea pode ser assintomática, porém, freqüentemente, se associa a dor óssea, deformidades, fratura patológica, osteoartrite secundária e surdez. A prevalência parece estar diminuindo em algumas regiões do mundo. O diagnóstico é realizado habitualmente por meio de achados radiológicos e laboratoriais. No tratamento medicamentoso, é feita uma terapia padrão utilizando bifosfonatos de última geração, como, por exemplo, o ácido zoledrônico; porém, na avaliação rotineira destes pacientes, freqüentemente, não são contemplados itens de qualidade de vida e, além disso, não há reversão de complicações.

Descritores: Osteíte deformante/diagnóstico; Osteíte deformante/complicações; Osteíte deformante/quimioterapia; Difosfonatos/uso terapêutico; Reabsorção óssea

ABSTRACT

Paget disease of bone is a focal osteometabolic disorder with a strong genetic component characterized by increases in bone turnover affecting one or more bones throughout the skeleton. Paget disease can be asymptomatic but is frequently associated with bone pain, bone deformities, pathological fracture, secondary osteoarthritis and deafness. Prevalence seems to be decreasing in some parts of the world. Diagnosis is usually made on the basis of radiological and laboratory findings. Medical treatment with third generation bisphosphonates such as zoledronic acid is considered standard therapy although frequently reversal of complications can not be achieved and quality of life issues are not addressed on routine evaluation of these patients.

Keywords: Osteitis deformans/diagnosis; Osteitis deformans/complications; Osteitis deformans/drug therapy; Diphosphonates/therapeutic use; Bone resorption

INTRODUÇÃO

A doença de Paget óssea (osteíte deformante) é uma doença óssea focal caracterizada por uma alta taxa de

remodelação óssea. Sir James Paget descreveu a doença em 1877⁽¹⁾ baseado em observações e estudos em pacientes com deformidades ósseas. Observou, inclusive, seu cocheiro, que não conseguia mais colocar a cartola que lhe havia sido presenteada, devido a aumento progressivo de seu crânio. Há descrição da doença de Paget juvenil que é distinta da forma adulta em que há deleção homozigótica dos genes codificadores de osteoprotegerina.

A doença de Paget é a segunda doença osteometabólica mais comum, atrás apenas da osteoporose. É difícil estimar sua incidência uma vez que, na maioria dos casos, ela é assintomática. É rara em pacientes com idade inferior a 40 anos e aumenta progressivamente conforme o paciente envelhece. A doença é comum em países com população de origem anglo-saxônica como Reino Unido e Alemanha; é rara em países como Índia, Escandinávia e África. Na América do Norte e na Europa Ocidental a estimativa é de 2 a 7% na população com mais de 50 anos de idade⁽²⁾. Em um período de dois anos, os pacientes com a doença de Paget podem aumentar os custos médios de saúde em \$3.000, em relação a controles pareados⁽³⁾.

Na população idosa do Reino Unido, a prevalência pode alcançar 15%. Existe variação significativa inter-regional em alguns países, como a encontrada entre Estados Unidos e Reino Unido⁽²⁾. Estudos epidemiológicos têm demonstrado taxas decrescentes de prevalência da doença e de gravidade de diagnóstico no Reino Unido e na Nova Zelândia; isto sugere a contribuição de um fator ambiental (toxinas, dieta, misturas étnicas devido à migração) adicionado ao fator genético da doença de Paget. Esse achado não se repete na Itália e na Espanha onde a incidência tem se mantido estável ao longo do tempo. Na América do Sul a doença é incomum, embora séries grandes tenham sido descritas na Argentina e no Brasil⁽⁴⁾. Na América Latina, 1.149 casos

¹ Especialista em Clínica Médica e Reumatologia; Médico Assistente Voluntário da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil.

² Médico Geriatra do Residencial Israelita Albert Einstein – RIAE; Médico Assistente da Disciplina de Geriatria da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil.

³ Doutora, Médica Radiologista da Med Imagem do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Fábio Freire José – Rua Cincinato Braga, 312 – conjunto 21 – Bela Vista – CEP 01333-011 – São Paulo (SP), Brasil – Tel.: 11 3171 3261/9509 9213 – e-mail: fabiofreire1@gmail.com

foram descritos nos últimos 30 anos⁽⁵⁾. O fato comum a esses pacientes é que a imensa maioria possui ascendência européia⁽⁵⁾.

No Brasil, a maioria dos casos é encontrada na cidade de Recife, estado de Pernambuco⁽⁴⁾. As razões para este fato estão ligadas à colonização holandesa que ocorreu nessa região no século XVII. Em Recife, os judeus podiam viver harmoniosamente em ambiente de tolerância religiosa. Judeus provenientes de Portugal entraram aqui como cristãos para escapar da Inquisição. A Sociedade Brasileira de Osteoporose (SOBRO) iniciará um estudo multicêntrico para pesquisar a prevalência de Paget no Brasil. Trata-se do Projeto Programa de Registro Nacional de Pacientes com Doença de Paget e de Osteogênese Imperfeita (PREPPAGET), que está no prelo.

Embora a sua verdadeira etiologia seja desconhecida, sabe-se que há influência de fatores genéticos e de fatores virais que desempenham papel importante na fisiopatologia. As mutações genéticas ligadas à doença de Paget descritas nos últimos anos foram relacionadas a histórico familiar e a síndromes como a hiperfosfatase idiopática. Cerca de 14 a 25% dos familiares de pacientes com Paget desenvolvem a doença, além disso, o risco em parentes de primeiro grau é de sete a dez vezes maior que na população em geral. Podemos citar como mais importantes aquelas formas relacionadas à presença de RANK-ligante, osteoprotegerina e sequestossomo 1⁽⁶⁾. A doença é descrita como sendo um pouco mais comum nos homens. Alguns autores observaram, ainda, que há tendência em se localizar nos membros dominantes e em áreas sujeitas a sobrecarga mecânica⁽⁷⁾.

Na sua fisiopatologia, há um aumento na formação e na reabsorção óssea levando a um osso em mosaico de padrão lamelar com fibrose adjacente^(4,7).

Os osteoclastos de pacientes com Paget contêm partículas virais que não são encontradas em osteoclastos saudáveis. A caracterização do vírus ainda não foi completada, mas provavelmente se trata de um membro da família paramyxoviridae, à qual pertence o vírus do sarampo. Uma característica dos vírus desse grupo é a fusão de células infectadas que se tornam células multinucleadas. O conjunto dessas informações leva a crer na existência de uma elaborada combinação de infecção viral latente em indivíduos geneticamente predispostos, o que causa um distúrbio dos osteoclastos deflagrado em momento e por estímulos desconhecidos^(4,7).

O dano inicial ocorre por osteólise relacionada à hiperatividade do osteoclasto e tem a tradução radiológica das lesões líticas e osteoporose circunscrita do crânio. Em seguida, há recrutamento de osteoblastos e produção de osso lamelar de forma desordenada. Esse padrão não é linear e tem aparência de mosaico. O osso reabsorvido é substituído por tecido fibroso com

aumento acentuado de vascularização. Essas distintas fases são encontradas em múltiplos focos em um mesmo paciente e em um mesmo osso, simultaneamente. Como o osso formado é estruturalmente inferior ao osso normal, deforma-se facilmente com sobrecargas e com forças tensionais dos músculos, o que leva a deformidades variadas^(4,7-8). O RANK-ligante está aumentado na doença de Paget, o que reflete a atividade osteoclástica. A osteoprotegerina está aumentada em pacientes com Paget e possivelmente se deve a mecanismo compensatório da reabsorção óssea⁽⁷⁾.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS

Como referido anteriormente, a maioria dos pacientes com doença de Paget é assintomática. O tempo de sofrimento antes do diagnóstico é de quatro a nove anos⁽⁷⁻⁸⁾.

O diagnóstico habitualmente é feito por meio de achados em exames complementares como radiologia simples ou elevação de fosfatase alcalina sérica (FAS), solicitadas por outros motivos. Os pacientes com Paget procuram diversos especialistas como ortopedistas, reumatologistas e otorrinolaringologistas para solucionar sintomas relacionados à doença e a suas complicações como dor óssea, fraturas e surdez. Estudo realizado no Brasil com 103 pacientes demonstrou a presença de apresentação monostótica e poliosstótica em 40 e 63 pacientes, respectivamente. Digna de nota é a presença de olhos azuis em 18% destes pacientes e de história familiar da doença em 8 (7,8%)⁽⁹⁾. Os sintomas variam de acordo com a extensão e com a atividade da doença, além da relação do osso pagético com estruturas adjacentes.

Diante do acima exposto fica patente que o diagnóstico da doença de Paget se faz com a combinação de história clínica e de exames subsidiários laboratoriais e radiológicos. O paciente mais típico é o idoso com queixas de dor óssea e com FAS aumentada em que se excluíram causas comuns de elevação dessa enzima, associada a quadro de dor musculoesquelética, como hiperparatiroidismo e osteomalácia. Pacientes com Paget assintomática podem influenciar a conduta em outras enfermidades. Podemos ilustrar este fato como, por exemplo, com a possibilidade de caso de pacientes idosos com histórico de câncer de próstata tratada com quimioterápicos e pacientes com lesões osteoblásticas na coluna com fosfatase alcalina centenas de vezes aumentada serem considerados pacientes com recidiva da neoplasia com metástases na coluna, quando, na verdade, se trata de Paget concomitante não suspeitada. Nesses casos, se a dúvida persiste, a cintilografia pode mostrar padrões sugestivos de Paget. Outras modalidades de imagem podem ser utilizadas e eventualmente a biópsia óssea pode ser esclarecedora.

A principal manifestação da doença de Paget é a dor óssea, relacionada à atividade da doença, embora a dor musculoesquelética possa se originar de complicações como artrite degenerativa, fraturas, osteossarcoma e compressão nervosa. As manifestações típicas da doença de Paget se relacionam as suas complicações⁽¹⁰⁾ e, por essa razão, descreveremos a seguir as mais importantes.

Complicações neurológicas

O crânio é um dos principais sítios acometidos pela doença de Paget, por isso, esta é uma deformidade relativamente comum. As conseqüências estéticas são devastadoras e, quando a base do crânio está envolvida, podemos encontrar platibasia e siringomielia. Os pacientes podem se queixar de cefaléia debilitante. Pode haver paralisia de nervos cranianos levando à paralisia facial, neuralgia trigeminal e perda auditiva neurosensorial. Também pode ocorrer hidrocefalia, sendo necessária ou não intervenção neurocirúrgica⁽¹¹⁻¹²⁾.

O envolvimento vertebral por compressão radicular e diminuição do fluxo sangüíneo pode causar quadriparesia e paraparesia, de acordo com o nível acometido. Devido ao hiperfluxo sangüíneo na vértebra, alguns autores consideram que pode haver um fenômeno de roubo vascular e privação de aporte circulatório a outras áreas. Por essa razão, tais complicações comumente apresentam respostas à terapia medicamentosa antipagética⁽¹³⁾.

Perda auditiva

A perda auditiva na doença de Paget é relativamente comum em pacientes com acometimento do osso temporal. A distinção com presbiacusia deve ser feita pela elevada faixa etária dos pacientes. A perda auditiva não é reversível, mas se estabiliza com o tratamento medicamentoso⁽¹⁰⁾. Implantes cocleares já foram feitos em experiências ainda limitadas. Diversas hipóteses foram aventadas para explicar a perda auditiva da doença de Paget: reação inflamatória, acometimento dos ossículos, *shunts* vasculares e invasão do labirinto. Recentemente, foi demonstrada alta freqüência de perda auditiva com excelente correlação ao instrumento padrão de avaliação desta, levando os autores a recomendar o *screening* em todos os pacientes com doença de Paget⁽¹⁴⁾.

Complicações ortopédicas

As complicações ortopédicas envolvem comumente os ossos longos, particularmente, os que suportam carga. O envolvimento do úmero pode levar à doença degenerativa do ombro e também resultar em fratura e em doença degenerativa grave. O envolvimento da tíbia e do fêmur resulta em arqueamento. A sobrecarga contínua em ossos de qualidade inferior leva a fissuras nas pernas arqueadas; como conseqüência, ocorrem distúrbios da marcha e incidência aumentada de doença degenerativa do joelho e dos quadris. A colocação de prótese de quadril e de prótese de joelho é bastante freqüente em pacientes com Paget⁽¹⁵⁻¹⁶⁾. Como veremos adiante, o tratamento com bisfosfonatos é considerado terapia padrão para pacientes com cirurgia de sítio pagético; inclusive em casos de emergência para diminuir risco de complicações perioperatórias por sangramento excessivo.

rativa do ombro e também resultar em fratura e em doença degenerativa grave. O envolvimento da tíbia e do fêmur resulta em arqueamento. A sobrecarga contínua em ossos de qualidade inferior leva a fissuras nas pernas arqueadas; como conseqüência, ocorrem distúrbios da marcha e incidência aumentada de doença degenerativa do joelho e dos quadris. A colocação de prótese de quadril e de prótese de joelho é bastante freqüente em pacientes com Paget⁽¹⁵⁻¹⁶⁾. Como veremos adiante, o tratamento com bisfosfonatos é considerado terapia padrão para pacientes com cirurgia de sítio pagético; inclusive em casos de emergência para diminuir risco de complicações perioperatórias por sangramento excessivo.

Complicações cardiovasculares

A doença de Paget pode causar insuficiência cardíaca de alto débito devido ao alto fluxo sanguíneo ósseo que ocorre com acometimento esquelético extenso. Estudo ecocardiográfico encontrou correlação entre extensão de doença e aumento do débito cardíaco⁽¹⁷⁾.

Hipercalemia

Esta situação pode ocorrer em Paget com alta remodelação e com imobilização prolongada ou associada a outras doenças como hiperparatiroidismo primário ou hipercalemia da malignidade. Essa distinção freqüentemente é difícil pela superposição de sinais e sintomas, pelos parâmetros bioquímicos e pela faixa etária em que estas enfermidades incidem. Portanto, é aconselhável o rastreamento com PTH, cálcio e fósforo em todos os pacientes com Paget, além da contrapartida de atenção para diagnóstico de Paget em pacientes com hiperparatiroidismo.

Transformação maligna

A transformação de lesões pagéticas em osteossarcoma ocorre em menos de 1% dos casos e costumam prevalecer em pacientes que possuem doença poliossotótica de longa duração⁽¹⁸⁾. Os tumores se manifestam por aumento da dor, com ou sem aumento volumétrico nas áreas comprometidas pela doença de Paget. Quanto à localização, são mais freqüentes na pelve, no fêmur, no úmero e no crânio, sem acometimento de esqueleto axial. Tumores de células gigantes também podem ocorrer envolvendo ossos da face e do crânio.

LABORATÓRIO NA DOENÇA DE PAGET

A maioria dos pacientes com doença de Paget é descoberta por uma elevação dos níveis de FAS que

não pode ser explicada por distúrbios hepatobiliares ou por outras doenças osteometabólicas. A FAS aumentada se correlaciona com a atividade e com a extensão da doença. A dosagem da fração óssea pode ser útil em situações em que se suspeita da enfermidade e o paciente possui outra doença ou em situações que podem cursar com essa elevação, como ocorre na gravidez, na doença da via biliar e em jejuns repetidos. Na prática diária não é necessária a dosagem da fração óssea, salvo em situações específicas, como na coexistência com a doença hepatobiliar⁽¹⁹⁾. Outros marcadores testados na doença de Paget são a osteocalcina e o propeptídeo procólágeno tipo 1 N-terminal (P1NP) e tem performance semelhante à FAS embora pouco disponíveis. Durante o tratamento anti-reabsortivo a FAS fração óssea, NTX e P1NP apresentam a maior correlação com alteração de seus níveis e atividade de doença⁽¹⁹⁾. Marcadores de reabsorção óssea como N-teletídeos e C-peptídeos são caros e pouco disponíveis, entretanto, podem ser úteis em casos onde há enorme suspeita da doença em um cenário de FAS normal.

São importantes as dosagens de 25-hidroxivitamina D, de cálcio, de fósforo e PTH para diagnóstico diferencial com hiperparatiroidismo e com osteomalácia.

ASPECTOS DE IMAGEM NA DOENÇA DE PAGET

A doença de Paget pode comprometer qualquer osso e, como é mais assintomática que sintomática, o radiologista faz o diagnóstico como um achado incidental de exame⁽²⁰⁾. A seguir, descreveremos os principais achados da doença de Paget em suas diferentes fases, assim como suas complicações mais frequentes.

O estudo radiográfico convencional demonstra os achados típicos da doença de Paget que predominam na pelve, segmento lombar da coluna vertebral e extremidade dos ossos longos. Apresenta uma fase lítica, uma fase mista e uma fase blástica. A fase lítica é caracterizada por osteólise, determinada pela atividade osteoclástica. É a mais rara apresentação clínica. As áreas líticas, na ressonância magnética (RM), preservam o alto sinal da medula amarela nas seqüências ponderadas em T1. A destruição óssea nessa fase lítica é causada por reabsorção e não por infiltração da medular óssea. Na calota craniana predomina, nas regiões frontal e occipital, com contornos bem definidos, sem esclerose marginal⁽²¹⁾. Compromete tanto a tábua interna quanto a externa, o que a difere da displasia fibrosa, que acomete a tábua externa.

Nos ossos longos, a osteólise se inicia como uma área radioluzente subcondral. Apresenta contornos definidos,

sem esclerose marginal. Em casos raros, o acometimento é restrito à diáfise, como, por exemplo, na tíbia⁽²¹⁾.

O papel da tomografia por emissão de pósitrons (PET), na fase osteolítica assintomática, é discutível. Habitualmente, nos casos assintomáticos, não há captação na PET, mas, se houver discreta captação, deve estar relacionada a aumento nos níveis séricos de FAS⁽²²⁾.

Na fase mista, nota-se espessamento e distorção do trabeculado ósseo e da cortical, determinados pela atividade osteoblástica reparativa. O espessamento do trabeculado ocorre primariamente ao longo das linhas de estresse, associado ao aumento volumétrico. Na pelve, nota-se espessamento cortical e esclerose das linhas iliopectíneas e isquiopúbicas (Figura 1). O comprometimento habitualmente é assimétrico^(20,23).

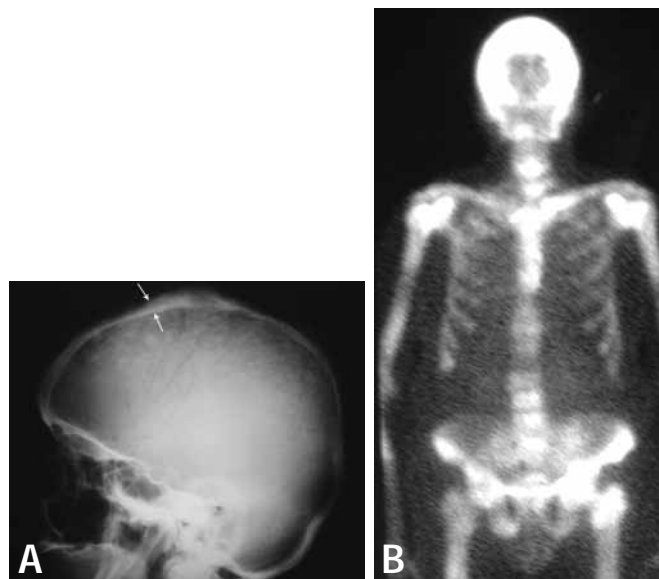


Figura 1. Doença de Paget na calota craniana. Radiografia de perfil (A) demonstrando espessamento da calota (seta) comprometendo tanto a tábua interna quanto a externa, associada a áreas com aspecto algodonoide. Cintilografia óssea (B) com extensa hiperconcentração do radiofármaco na calota craniana, coluna, úmeros, pelve e fêmur, sem captação na loja renal, caracterizando um superscan

A doença de Paget na coluna caracteriza-se por espessamento cortical ao longo das quatro margens do corpo vertebral determinando um aspecto em moldura⁽²³⁻²⁴⁾, conforme Figura 2. A distorção do trabeculado ósseo predomina nas trabéculas verticais, porém, de forma grosseira.

A fase blástica nos ossos longos e na pelve caracteriza-se por esclerose extensa e difusa, obliterando áreas de espessamento do trabeculado, por isso é comum o aumento volumétrico. Na calota craniana, as áreas de esclerose cruzam as suturas, há espessamento da diploe, particularmente da tábua interna. Essas áreas podem assumir um aspecto de algodão⁽²⁵⁾ (Figura 3).

Na fase blástica, o corpo vertebral torna-se difusamente esclerótico, com um aspecto de vértebra em

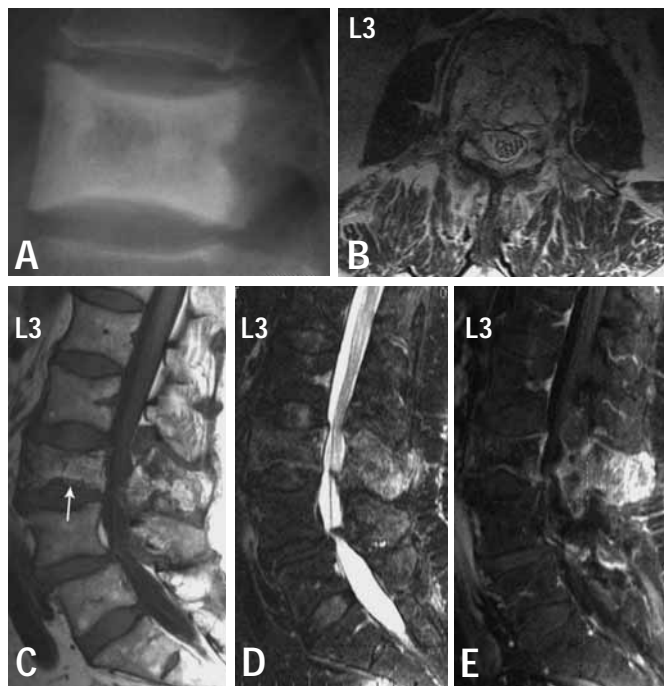


Figura 2. Doença de Paget na coluna vertebral. Radiografia em perfil demonstra esclerose em moldura do corpo vertebral de L3 (A) RM no plano axial T2 (B), sagital T1(C), FSE T2 com saturação de gordura (D) e T1 pós-contraste com saturação de gordura (E) evidencia aumento do volume ósseo tanto do corpo vertebral quanto dos elementos posteriores de L3. Distorção difusa e aspecto grosseiro do trabeculado ósseo, com preservação do hiper-sinal em T1 da medula amarela (seta), hiper-sinal heterogêneo em T2 e realce pós-contraste. O aumento do volume ósseo da vértebra determina redução relativa nas dimensões do canal vertebral. Processo espinhoso (*)

marfim. Tanto o corpo como os elementos posteriores apresentam aumento do volume ósseo. O principal diagnóstico diferencial nessa fase são as metástases osteoblásticas, particularmente de próstata e de mama, linfoma, cordoma, mielofibrose, mastocitose, osteodistrofia renal e tuberculose⁽²⁵⁾.

A doença de Paget demonstra, em todas as fases, aumento da concentração do radiofármaco na cintilografia óssea⁽²⁶⁾. É o método de escolha na identificação da extensão e da distribuição poliostótica da doença⁽¹⁶⁾, de acordo com a Figura 3. É mais sensível que a radiografia convencional, revelando 30% mais lesões ósseas, especialmente nos locais com sobreposição óssea, como costelas, esterno e escápula⁽²⁷⁾. A colimação na cintilografia pode ser útil na diferenciação entre metástases blásticas. Na doença de Paget, a hiperconcentração é mais definida e se distribui ao longo da cortical. As metástases tipicamente determinam uma hiper-captação no canal medular ou, se estão na cortical, apresentam uma distribuição focal⁽²¹⁾.

A doença de Paget, na tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM), pode ser confundida com doença metastática. Na TC, os achados de aumento do volume ósseo, de distorção e espessamento da cortical e das trabéculas, são os mesmos da

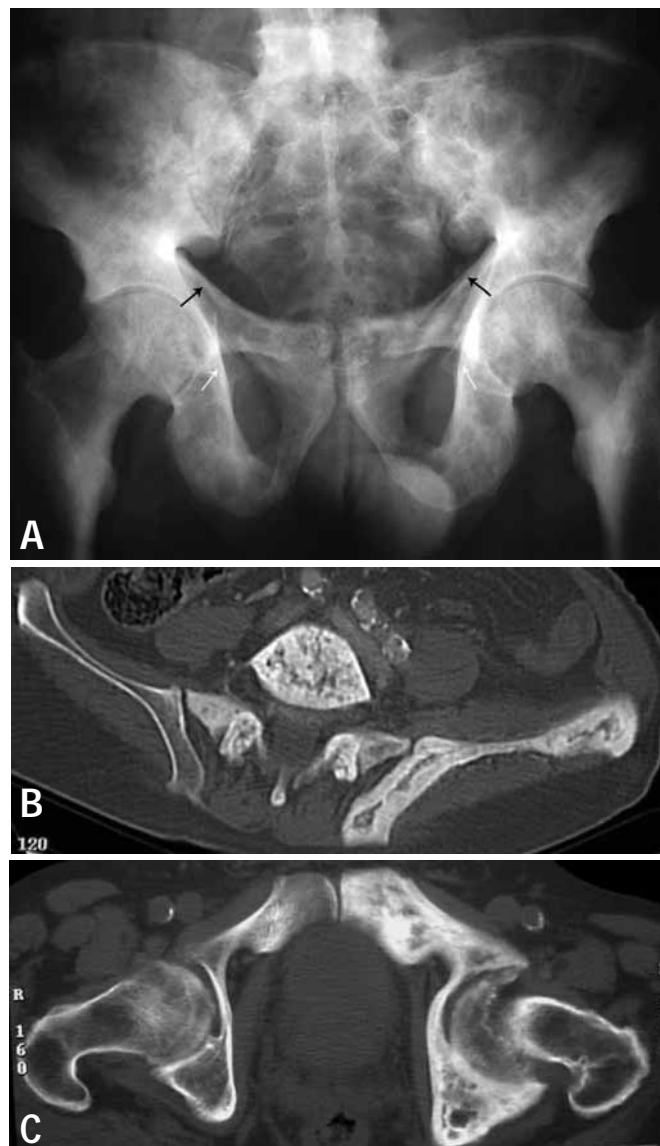


Figura 3. Doença de Paget na pelve. Radiografia (A) com espessamento difuso da cortical óssea, particularmente das linhas ilio-púbicas (setas pretas) e ilio-péctineas (setas brancas), distorção, esclerose do trabeculado e aumento do volume ósseo. Tomografia computadorizada de outro paciente demonstra melhor o espessamento cortical do íliaco esquerdo (B), o aspecto grosseiro do trabeculado e aumento do volume ósseo do isquió e púbis esquerdos (C)

radiografia convencional⁽²¹⁾. Na RM há preservação do componente gorduroso da medular óssea, ou seja, o hiper-sinal na seqüência T1, independente da fase da doença de Paget, o que representa medular atrófica⁽²⁸⁾. Este achado também exclui a possibilidade de transformação maligna. Nas seqüências ponderadas em T2, o hiper-sinal heterogêneo corresponde ao componente fibrovascular da medular óssea, que também se realça na fase pós-contraste^(21,28) (Figura 2). Esse hiper-sinal em T2 não é observado nas fases inativas, devido a esclerose residual⁽²⁵⁾.

A doença de Paget na fase esclerótica, sem aumento do volume ósseo, pode ser confundida com metástases

osteoblásticas de próstata e de mama. A RM caracteriza-se por baixo sinal em todas as seqüências e exclui formações expansivas de partes moles. Nesses casos, o PET auxiliaria no diagnóstico diferencial, pois na doença de Paget não haveria hiperconcentração, diferentemente das metástases⁽²⁰⁾.

Devemos conhecer os principais aspectos de imagem nas complicações da doença de Paget uma vez que são apresentações clássicas da enfermidade.

As fraturas corticais por insuficiência são observadas no fêmur (subtrocanterica) e na tíbia. Os traços de fratura são horizontais, únicos ou múltiplos, predominando no lado convexo dos ossos, o que os diferencia dos traços da osteomalácia e por insuficiência que são no lado côncavo⁽²⁰⁾. As fraturas são mais propensas a pseudoartrose. A associação de fratura com transformação sarcomatosa assume um aspecto radiológico agressivo, pois traços radiolucentes lineares não necessitam de biópsia⁽²⁵⁾.

A osteólise aguda pode ser observada em pacientes imobilizados por fratura. É um quadro extenso e tão rápido que faz diagnóstico diferencial com osteomielite ou malignidade⁽²⁹⁾.

O alargamento das vértebras pode determinar estenose do canal vertebral (Figura 2) e forames intervertebrais. A impressão basilar caracteriza-se por um prolapso das vértebras na base do crânio, com conseqüente estenose do forame magno^(20,29).

As complicações neoplásicas são raras em associação com Paget e incluem a transformação sarcomatosa (osteossarcoma, fibrossarcoma, histiocitoma fibroso maligno e condrossarcoma) ou outros tumores como o de células gigantes⁽¹⁸⁾.

O osteossarcoma é o tumor mais comum; é encontrado na pelve, no fêmur, no úmero, no crânio e nos ossos da face. Apresenta pior prognóstico, com sobrevivência de cinco anos em aproximadamente 10 a 15% dos casos^(17,26). Os sinais radiográficos seriam o componente expansivo de partes moles, osteólise agressiva, rotura cortical e extensa proliferação periosteal⁽²³⁾.

A transformação sarcomatosa apresenta sinal intermediário em T1, hipersinal em T2 e realce pós-contraste. Pode haver áreas de necrose central; a RM permite melhor avaliação de partes moles e definição do melhor local para a biópsia, evitando áreas de necrose e hemorragia^(20,30).

TRATAMENTO

Ensaio randomizados demonstram que o tratamento medicamentoso pode diminuir ou dirimir a dor óssea, além de reduzir os marcadores bioquímicos de remodelação óssea, restaurar a histologia e promover a melhoria dos padrões radiológicos. Entretanto, para a maioria

dos autores, a melhora da dor óssea é a única evidência da base clínica para o tratamento anti-reabsortivo⁽⁷⁻⁸⁾. A importância desse questionamento reside no fato de que o efeito do tratamento anti-reabsortivo na diminuição de complicações ainda é desconhecido. A dor óssea poderia ser controlada com analgésicos simples. Como relatamos anteriormente, existem evidências que afirmam que a terapia pode estacionar a perda auditiva⁽¹⁰⁾ e melhorar complicações neurológicas⁽¹¹⁻¹²⁾.

Na era do tratamento com bisfosfonatos de primeira geração, cerca de metade dos pacientes apresentava deformidades ao longo do tempo, entretanto, os potentes bisfosfonatos de última geração apresentam maior eficácia anti-reabsortiva sem que se conheça a tradução clínica de seu uso na maioria dos pacientes⁽⁷⁻⁸⁾.

Para responder a essa questão que encerraria o papel dos anti-reabsortivos na doença de Paget foi conduzido no Reino Unido um ensaio multicêntrico, o *PRISM trial* (do inglês *Randomised trial of intensive versus Symptomatic Management of Paget's Disease*), com 1.300 pacientes e com duração de cinco anos. Duas estratégias de tratamento de Paget foram comparadas: uma, denominada intensiva, em que os pacientes receberam cursos repetidos de risedronato ou pamidronato e os níveis de FAS foram mantidos em valores normais a despeito da presença ou ausência de sintomas; e outra, estratégia, sintomática, onde o paciente recebeu medicação para dor e cursos de bisfosfonatos sob demanda⁽³¹⁾. Os objetivos primários em ambos os grupos foram a redução de complicações como risco de fratura, surdez e melhoria da qualidade de vida. Os resultados preliminares de 36 meses demonstram que não houve diferença significativa entre essas estratégias em termos de complicações principais como fraturas e deformidades. Esses resultados dão suporte ao conceito de que a terapia sintomática é uma opção viável na doença de Paget estabelecida. Entretanto, embora a normalização de FAS não se correlacione à diminuição de complicações na doença estabelecida, existe a expectativa de que o tratamento da doença precoce com bisfosfonatos potentes possa diminuir a incidência de complicações. Apesar da importância desses achados, algumas lacunas importantes deixadas no *PRISM trial* merecem considerações:

1. possivelmente cinco anos é um tempo curto de observação, levando em conta uma doença de progressão óssea lenta estimada em menos de 1 cm por ano;
2. o ácido zoledrônico (AZ) não foi incluído em nenhum grupo, fato que tem importância, por ser este o bisfosfonato mais potente disponível.

Feitas essas considerações descreveremos a seguir as recomendações publicadas sobre terapêutica da doença de Paget.

As indicações para o tratamento farmacológico da doença de Paget incluem⁽³²⁾:

1. tratamento de sintomas que podem ser atribuídos a doença de Paget metabolicamente ativa. Como exemplo podemos citar a dor óssea em sítio pagético que inclui cefaléia, dor em membros, dor radicular ou articular;
2. tratamento antes de cirurgia de sítio pagético, para prevenir sangramento excessivo;
3. tratamento da hipercalcemia quando relacionada à atividade da doença, em paciente imobilizado, ou seja, quando se exclui hiperparatiroidismo ou hipercalcemia da malignidade;
4. prevenção de progressão da doença e de redução de futuras e outras complicações em pacientes com Paget ativa em sítios esqueléticos em que a progressão é provável, como crânio, articulações que suportam carga, coluna e ossos adjacentes a grandes articulações (como quadril e joelhos), mesmo na ausência de sintomas atuais.

Como vimos anteriormente, não foi demonstrado que a terapia anti-reabsorptiva intensiva previna essas complicações, ao menos na doença estabelecida, conforme esclarecido com os resultados do PRISM *trial*. Entretanto, a despeito da inexistência de estudos clínicos demonstrando a eficácia da terapia antipagética na redução de complicações, parece razoável e de bom senso que utilizemos sem reservas terapias seguras que já demonstraram terem capacidade de reverter dano histológico e de restaurar a radiologia. O Quadro 1 resume as indicações.

Quadro 1. Indicações de tratamento da Doença de Paget

Indicações para tratamento anti-reabsorptivo da doença de Paget
Paget sintomático
Dor óssea
Radiculopatia e artropatia relacionada a Paget
Fissuras e fraturas na doença de Paget
Profilaxia de cirurgia eletiva para osso pagético
Acometimento de sítios onde a progressão é provável e/ou de complicações graves como crânio, articulações que suportam carga (joelhos, quadril)
Hipercalcemia resultante de imobilização

O único consenso entre os especialistas é de que não se deve tratar pacientes assintomáticos sem lesões, que têm baixa possibilidade de progressão, como doença de Paget isolada em antebraço.

Diversas medicações anti-reabsorptivas foram utilizadas no tratamento da doença de Paget. Podemos citar a mitramicina, o nitrato de gálio e a actinomicina D. Na atualidade, esses tratamentos foram superados por outros mais eficazes e com melhor perfil de tolerabilidade.

O primeiro inibidor de osteoclasto utilizado para tratamento da doença de Paget foi a calcitonina. Apesar de ser eficaz para melhorar a dor óssea e para reduzir os marcadores de remodelação, seu uso não se disseminou devido ao seu maior custo em relação aos bisfosfonatos. A eficácia da calcitonina é menor como agente antireabsorptivo e a duração de seu efeito também é menor quando o tratamento é suspenso. Possui vantagem em relação aos bisfosfonatos de primeira geração (etidronato, tiludronato) por não causar osteomalácia. Na atualidade, pode ser útil em pacientes que não toleram a terapia com bisfosfonatos intravenosos.

Os bisfosfonatos de primeira geração como tiludronato e etidronato normalizavam a FAS em um terço dos pacientes e reduziam a mesma em 50% dos casos. O mecanismo de ação se refere a análogos não hidrolisados de adenosina tri-fosfato (ATP), o que leva à depleção de energia e à apoptose. O surgimento dos bisfosfonatos de segunda geração (risedronato, alendronato) possibilitou melhora da dor mais rapidamente e também a remissão sustentada em maior número de casos. Os bisfosfonatos nitrogenados (aminobisfosfonatos) são muito mais potentes, agem por inibição da enzima farnesil difosfato sintetase que é intermediária da via do mevalonato da síntese de colesterol e é essencial na contribuição do processo de prenilação de proteínas da membrana do osteoclasto. A perda da estrutura de membrana culmina na perda de função e na apoptose dos osteoclastos.

Os bisfosfonatos orais são pouco absorvidos, com média de 1%, e esta se torna ainda menor com a ingestão de alimentos. Por essa razão, os bisfosfonatos devem ser tomados em jejum. Como efeitos colaterais mais importantes estão os relacionados ao trato gastrointestinal alto como azia, dispepsia, esofagite e ulceração esofágica, quando esses aderem à mucosa. Outro efeito relatado com bisfosfonatos orais é a reação aguda com febre, mialgia, artralgia e dor óssea que é comumente descrita como efeito da classe dos bisfosfonatos e se observa amiúde com bisfosfonatos intravenosos. Raramente são descritos uveíte, irite, distúrbios auditivos e lesões cutâneas. Os principais representantes dessa classe são o alendronato e o risedronato (Quadro 2).

Os bisfosfonatos intravenosos se tornaram possibilidades atraentes para o tratamento da doença de Paget pela possibilidade de oferecer maior potência, biodisponibilidade e poder evitar os frequentes efeitos colaterais do trato gastrointestinal. O pamidronato foi o agente mais utilizado com essa finalidade. Esse bisfosfonato é administrado na dose de 30 mg por três dias consecutivos totalizando 90 mg. A frequência de infusões é individualizada para os pacientes. Uma abordagem utilizada comumente é a de prescrever uma dose de 60 a 90 mg

Quadro 2. Medicamentos utilizados na doença de Paget

Medicações	Posologia	Efeitos colaterais
Calcitonina (Miacalcic®)	Injeção subcutânea de 50 a 100 UI diárias ou 3 vezes por semana, por 6 a 12 meses	Náusea e vasodilatação cutânea transitórios, taquifilaxia
Bisfosfonatos		
Alendronato dissódico (Fosamax®)	Dose de 40 mg por semana diariamente por 6 meses	Esofagite, irritação gastrointestinal, irrite e osteonecrose de mandíbula (raros) para os orais hipocalcemia
Risedronato (Actonel®)	30 mg por dia por dois meses	
Pamidronato (Aredia®)	30 mg por três consecutivos totalizando 90 mg	Mialgia, febre, cefaléia, mal-estar nos primeiros dias após infusão hipocalcemia transitória, osteonecrose de mandíbula (raro)
Ácido zoledrônico (Aclasta)	5 mg em dose única	

única para os pacientes com elevações médias e de 90 mg em cursos repetidos para elevações persistentes.

O AZ é o bisfosfonato mais potente existente, pois é cerca de 10.000 vezes mais potente que o alendronato. O AZ foi inicialmente estudado em dois ensaios clínicos de curta duração e com um pequeno número de pacientes com Paget. No primeiro estudo, doses de 200 a 400 mcg foram utilizadas e os parâmetros bioquímicos, avaliados em duas semanas⁽³²⁾. Foi encontrada uma resposta de 50% na hidroxiprolina, sem resposta na FAS nesse pequeno intervalo de tempo. Estudo subsequente avaliou a resposta com 90 dias e observou uma queda pela metade dos marcadores de remodelação óssea. O AZ havia demonstrado ser capaz de aumentar a massa óssea e diminuir os marcadores de reabsorção por um ano com dose única em mulheres na pós-menopausa⁽³³⁾. Portanto, houve interesse em testar a eficácia da molécula em pacientes com Paget em estudo de fase 3. Reid et al.⁽³³⁾ publicaram análise conjunta de dois ensaios randomizados de protocolo idêntico com 357 pacientes, multinacional e multicêntrico, comparando AZ 5 mg em dose única em 15 minutos seguida por comprimidos placebo orais e infusão de salina seguida pelo comparador oral, risedronato 30 mg diários por um período de 60 dias. O estudo principal teve duração de seis meses e os pacientes permaneceram em seguimento por 26 meses na extensão de observação. O *endpoint* primário foi a resposta terapêutica definida por normalização da FAS ou redução de 75% de seu excesso (diferença entre o nível mensurado e o ponto médio do valor de referência) em seis meses. Os níveis de FAS tiveram redução mais rápida e profunda com AZ. Taxas de resposta terapêutica foram maiores para AZ após dez dias, alcan-

çando 96% para AZ e 74% para risedronato em seis meses. As maiores respostas foram independentes de sexo, idade, terapêutica prévia com bisfosfonatos e FAS de base. Houve oito casos de hipocalcemia no grupo do AZ sendo apenas dois sintomáticos (1,1%). Esses pacientes não haviam tomado cálcio e vitamina D. Houve melhora de parâmetros de qualidade de vida avaliados pelo Questionário de Qualidade de Vida SF-36 em seus oito componentes. No grupo do risedronato houve um caso de hipocalcemia grave (0,6%), a despeito do uso dos suplementos, o mesmo foi tratado com cálcio intravenoso. Esse efeito colateral foi encontrado nos dias três a treze após a infusão.

Sintomas transitórios pós-dose ocorreram em 9,6% no grupo de AZ 5 mg e em 4,1% no grupo do risedronato. A maior parte dos efeitos adversos foi dor musculoesquelética, febre e mal-estar, que são descritos para os aminobisfosfonatos, sobretudo os intravenosos, nas primeiras 72 horas após infusão. Após esse período os eventos adversos foram similares em ambos os grupos. A partir desses estudos pode-se inferir que, nas doses estudadas, o AZ é mais potente e seus efeitos mais duradouros que o risedronato. A sua eficácia, porém, pode ser igual a do alendronato, embora não haja estudos comparativos. A vantagem inquestionável se refere à adesão, que amplia a efetividade da medicação⁽³⁴⁾. Ainda não foram avaliados os efeitos sobre a estrutura óssea, embora sejam presumivelmente semelhantes ou superiores aos outros bisfosfonatos e aos efeitos do retratamento por reativação da enfermidade.

Recentemente Merlotti et al.⁽³⁵⁾ publicaram o primeiro estudo comparativo de bisfosfonatos intravenosos na doença de Paget. Eles estudaram 90 pacientes com Paget ativa que foram randomizados para receber pamidronato (30 mg IV por dois dias consecutivos a cada três meses) ou AZ (4 mg em dose única). Os não respondedores a pamidronato recebiam AZ ou neridronato (100 mg IV por dois dias consecutivos; o neridronato não é disponível no Brasil). O desfecho primário era de normalização ou de redução em 75% da FAS em seis meses. No grupo que recebeu AZ, 97% obteve resposta terapêutica, comparado a 45% dos que receberam pamidronato. Dentre os não respondedores ao pamidronato, a resposta foi semelhante para neridronato (93%) ou AZ (94%). Esse estudo demonstra a maior eficácia do AZ em relação ao pamidronato e perfil de resposta semelhante entre AZ e neridronato.

O uso intravenoso de bisfosfonatos, como o AZ, em detrimento do oral é uma decisão do paciente e do médico. O custo-efetividade é maior com AZ em comparação ao risedronato devido a mais prolongada remissão do primeiro⁽³⁶⁾. No período de observação de 26 meses do estudo de AZ em Paget, 57/115 pacientes com risedronato tiveram falha terapêutica contra 3/152

pacientes no grupo do AZ⁽³⁷⁾. Esses resultados atestam a eficácia em manter remissão ao longo de mais de dois anos para maior parte dos pacientes. Por esses motivos, o AZ vem assumindo posição privilegiada como agente anti-reabsortivo para a doença de Paget. Com a adição do zoledrônico ao arsenal terapêutico se abre uma oportunidade para tratamento com dose única e elevada remissão e consolida-se o papel dos aminobisfosfonatos na doença de Paget.

O médico deve estar atento a precauções no uso dos bisfosfonatos, sobretudo intravenosos. A osteonecrose de mandíbula (ONM) foi descrita raramente em pacientes com Paget, recebendo doses elevadas e por longo período de tempo. A adequada suplementação de cálcio e de vitamina D é essencial para prevenir a hipocalcemia e, no caso de pamidronato e zoledrônico, deve ser feita nos primeiros dez dias após a infusão. Devido à elevada faixa etária dos pacientes com Paget, muitos têm indicação de uso contínuo de cálcio e de vitamina D para prevenção de osteoporose. A irite pode ser observada com aminobisfosfonatos, a medicação deve ser interrompida e o paciente deve ser examinado por um oftalmologista. Os pacientes que receberem pamidronato e AZ devem ser alertados sobre os efeitos adversos pós-infusão e tratados com drogas analgésicas e antitérmicas, se necessário. Apesar da raridade da ONM em pacientes que recebem bisfosfonatos, o seu difícil tratamento torna aconselhável, sobretudo antes da terapia intravenosa, que o estado dentário seja corretamente avaliado e que procedimentos invasivos sejam, preferencialmente, realizados previamente. Essas recomendações derivam da Oncologia, na qual esta complicação é vista amiúde em pacientes recebendo altas doses de bisfosfonatos intravenosos por períodos prolongados. Em 7.000 pacientes que receberam AZ, 5 mg para osteoporose, foram encontrados dois casos, um no grupo tratamento e um no controle.

Outro ponto importante se refere à possibilidade da resistência adquirida aos bisfosfonatos, que já foi descrita para tiludronato, etidronato e pamidronato. A resistência foi definida por Papapoulos, Eekhoff e Zwinderman de diferentes maneiras: aumento progressivo da FAS em cada curso de tratamento, uso de dose maior de tratamento para um mesmo bisfosfonato, encurtamento do período de remissão após um novo curso com o mesmo tratamento e diferença na curva de aumento da FAS em diferentes tratamentos⁽³⁸⁾.

Os pacientes pagéticos com dor refratária podem se beneficiar de tratamentos cirúrgicos como osteotomias, próteses articulares, fixação interna de fraturas patológicas e ressecção tumoral. As anormalidades anatômicas, a arquitetura óssea alterada e a hipervascularização criam dificuldades técnicas únicas a essa população. A osteotomia pode ser realizada por razões cosméticas ou

para dor refratária. Cirurgias descompressivas podem ser necessárias em pacientes que tenham Paget com compressão medular, com invaginação basilar e com estenose espinhal. Há uma alta taxa de não união em fraturas tratadas com fixação interna, o que leva muitos especialistas a optarem por colocação de prótese⁽³⁹⁾.

OBJETIVOS E MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

A eficácia do tratamento é avaliada por meio da supressão da FAS e deve ser feita em intervalos mensais até ser observado platô de seus níveis e melhora da dor óssea do paciente. Entretanto, os médicos devem estar atentos a diversos aspectos relacionados à qualidade de vida do paciente. Recente estudo com grande corte de pacientes com Paget demonstrou que a dor óssea, o uso de bisfosfonatos e a idade avançada foram identificados como preditores negativos do componente físico funcional do SF-36. Entretanto, os níveis de FAS não se correlacionam com esse componente do SF-36. Os autores concluíram que a doença de Paget inflige dano significativo na qualidade de vida dos pacientes e que os níveis de FAS não devem ser utilizados como critério de maior valor na resposta terapêutica do paciente, deve-se considerar o impacto e a necessidade da avaliação de qualidade de vida⁽⁴⁰⁾.

REFERÊNCIAS

1. Paget J. A form of chronic inflammation of bones (osteitis deformans). *Med Chir Trans (Lond)*. 1877;60:37-64.
2. Cooper C, Harvey NC, Dennison EM, van Staa TP. Update on the epidemiology of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res*. 2006;21 Suppl 2:P3-8.
3. Briesacher BA, Orwig D, Seton M, Omar M, Kahler KH. Medical care costs of Paget's disease of bone in a privately insured population. *Bone*. 2006;38(5):731-7.
4. Griz L, Caldas G, Bandeira C, Assunção V, Bandeira F. Paget's disease of bone. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(4):814-22. Review.
5. Rojas-Villarraga A, Patarroyo PA, Contreras AS, Restrepo JF, Iglesias-Gamarra A. Paget disease of bone in Colombia and Latin America. *J Clin Rheumatol*. 2006;12(2):57-60.
6. Janssens K, Van Hul W. Molecular genetics of too much bone. *Hum Mol Genet*. 2002;11(20):2385-93. Review.
7. Langston AL, Ralston SH. Management of Paget's disease of bone. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(8):955-9. Review.
8. Selby PL, Davie MW, Ralston SH, Stone MD; Bone and Tooth Society of Great Britain; National Association for the Relief of Paget's Disease. Guidelines on the management of Paget's disease of bone. *Bone*. 2002;31(3):366-73. Erratum in: *Bone*. 2002;31(3):437.
9. Bandeira F, Griz L, Caldas G, Macedo G, Marinho C, Moutelik M, et al. A single center experience of 103 cases. Paget's disease of bone in Brazil [abstract]. In: Proceedings of the International Symposium on Paget's Disease of Bone/Fibrous dysplasia: Advances and Challenges 2006. The Paget's Foundation, National Institute of Health. 2006. p. 53.
10. Bone HG. Nonmalignant complications of Paget's disease. *J Bone Miner Res*. 2006;21 Suppl 2:P64-8. Review.

11. McCloskey EV. Neurological complications of Paget's disease. *Clin Rev Bone Miner Metab.* 2002;1:135-43.
12. Douglas DL, Kanis JA, Duckworth T, Beard DJ, Paterson AD, Russell RG. Paget's disease: improvement of spinal cord dysfunction with diphosphonates and calcitonin. *Metab Bone Dis Relat Res.* 198;3(4-5):327-35. Review.
13. Douglas DL, Duckworth T, Kanis JA, Jefferson AA, Martin TJ, Russell RG. Spinal cord dysfunction in Paget's disease of bone. Has medical treatment a vascular basis? *J Bone Joint Surg Br.* 1981;63B(4):495-503.
14. Young CA, Fraser WD, Mackenzie IJ. Detection of hearing impairment and handicap in Paget's disease of bone using a simple scoring system: a case control study. *Bone.* 2007;40(1):189-93.
15. Lewallen DG. Hip arthroplasty in patients with Paget's disease. *Clin Orthop Relat Res.* 1999;(369):243-50.
16. Ludkowski P, Wilson-MacDonald J. Total arthroplasty in Paget's disease of the hip. A clinical review and review of the literature. *Clin Orthop Relat Res.* 1990;(255):160-7.
17. Morales-Piga AA, Moya JL, Bachiller FJ, Muñoz-Malo MT, Benavides J, Abraira V. Assessment of cardiac function by echocardiography in Paget's disease of bone. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18(1):31-7.
18. Hansen MF, Seton M, Merchant A. Osteosarcoma in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2006;21 Suppl 2:P58-63.
19. Shankar S, Hosking DJ. Biochemical assessment of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2006;21 Suppl 2:P22-7.
20. Sundaram M. Imaging of Paget's disease and fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res.* 2006;21 Suppl 2:28-30. Review.
21. Mirra JM, Brien EW, Tehranzadeh J. Paget's disease of bone: review with emphasis on radiologic features, Part I. *Skeletal Radiol.* 1995;24(3):163-71. Review.
22. Cook GJ, Maisey MN, Fogelman I. Fluorine-18-FDG PET in Paget's disease of bone. *J Nucl Med.* 1997;38(9):1495-7.
23. Mirra JM, Brien EW, Tehranzadeh J. Paget's disease of bone: review with emphasis on radiologic features, Part II. *Skeletal Radiol.* 1995;24(3):173-84. Review.
24. Resnick D. Paget disease. In: Resnick D, editor. *Diagnosis of bone and joint disorders.* 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 1947-2000.
25. Smith SE, Murphey MD, Motamedi K, Mulligan ME, Resnik CS, Gannon FH. From the archives of the AFIP. Radiologic spectrum of Paget disease of bone and its complications with pathologic correlation. *Radiographics.* 2002;22(5):1191-216. Review.
26. Mari C, Catafau A, Carriò I. Bone scintigraphy and metabolic disorders. *J Nucl Med.* 1999;43(3):259-67. Review.
27. Vellenga CJ, Bijvoet OL, Pauwels EK. Bone scintigraphy and radiology in Paget's disease of bone: a review. *Am J Physiol Imaging.* 1988;3(3):154-68. Review.
28. Vande Berg BC, Malghem J, Lecouvet FE, Maldague B. Magnetic resonance appearance of uncomplicated Paget's disease of bone. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2001;5(1):69-77. Review.
29. Boutin RD, Spitz DJ, Newman JS, Lenchik L, Steinbach LS. Complications in Paget disease at MR imaging. *Radiology.* 1998;209(3):641-51.
30. Deyrup AT, Montag AG, Inwards CY, Xu Z, Swee RG, Krishnan Unni K. Sarcoma arising in Paget disease of bone: a clinicopathologic analysis of 70 cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131(6):942-6.
31. Ralston SH, Martin TJ. Advances in the molecular pharmacology and therapeutics of bone disease and International Symposium on Paget's Disease July 10-14, 2007 St. Catherine's College, Oxford, UK. *Bone.* 2007;41(6):1059-62.
32. 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 2:94-8. Review.
33. Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown JP, Saidi Y, et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med.* 2005;353(9):898-908.
34. Maricic M. The use of zoledronic acid for Paget's disease of bone. *Curr Osteoporos Rep.* 2006;4(1):40-4. Review.
35. Merlotti D, Gennari L, Martini G, Valleggi F, De Paola V, Avanzati A, et al. Comparison of different intravenous bisphosphonates regimens for Paget disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2007;11(2):178-82.
36. ECCEO 6. Abstracts of the 6th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, 15-18 March 2006, Vienna, Austria. *Osteoporos Int.* 2006;17 Suppl 1:S1-124.
37. Hosking D, Lyles K, Brown JP, Fraser WD, Miller P, Curiel MD, et al. Long-term control of bone turnover in Paget's disease with zoledronic acid and risedronate. *J Bone Miner Res.* 2007;22(1):142-8. Erratum in: *J Bone Miner Res.* 2007;22(5):773.
38. Papapoulos SE, Eekhoff EM, Zwiderman AH. Acquired resistance to bisphosphonates in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2006;21 Suppl 2:88-91. Review.
39. Parvizi J, Klein GR, Sim FH. Surgical management of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2006;21 Suppl 2:75-82. Review.
40. Langston AL, Campbell MK, Fraser WD, MacLennan G, Selby P, Ralston SH. Clinical determinants of quality of life in Paget's disease of bone. *Calcif Tissue Int.* 2007;80(1):1-9.