

*Luciana D.C. Spina
Flávia C.R. de Carvalho
Leonardo F. Eksterman
Sandra Regina Torres
Maria Elisa R. Janini
Maria Lucia F. de Farias*

*Serviço de Endocrinologia, Hospital
Universitário Clementino Fraga
Filho, Universidade Federal do Rio de
Janeiro (LDCS, LFE, MLFF) e Serviço
de Diagnóstico Oral, Faculdade de
Odontologia, Universidade Federal do
Rio de Janeiro (FCRC, SRT, MERJ),
Rio de Janeiro, RJ.*

*Recebido em 03/01/00
Revisado em 23/03/00
Aceito em 20/04/00*

RESUMO

Discutimos um caso incomum de doença de Paget do osso, de apresentação nos maxilares. Esta forma rara de manifestação de uma doença sistêmica levou à dificuldade inicial em estabelecer o diagnóstico, sendo a etiologia firmada apenas pela biópsia da lesão. Utilizamos bisfosfonatos com boa resposta. Ressaltamos no artigo a necessidade do acompanhamento multidisciplinar desses pacientes devido às complicações odontológicas da doença quando localizada nos maxilares. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2000;44/3: 266-72**)

Unitermos: Osteíte deformante; Doença de Paget; Bisfosfonatos; Remodelação óssea.

ABSTRACT

An unusual case of Paget's disease of bone, presenting as a maxillary disease, is discussed. This rare manifestation of a systemic disease led to an initial difficulty in establishing the diagnosis; indeed, the etiology was only determined after the lesion biopsy. Bisphosphonates were used with a good response. We highlight in this article the need for a multidisciplinary follow-up of such patients due to odontological complications of the disease when localized in the jaw. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2000;44/3: 266-72**)

Keywords: Osteitis deformans; Paget's disease; Bisphosphonates; Bone remodeling.

A DOENÇA DE PAGET (OSTEÍTE DEFORMANTE) é doença osteometabólica caracterizada pelo aumento desorganizado da remodelação óssea, hipertrofia dos ossos acometidos, deformidades e dor local. A doença pode ser monostótica ou poliostótica; as áreas mais afetadas são bacia, fêmures, vértebras, crânio e tíbias; menos frequentemente envolve clavículas, costelas e ossos da face (1). Descrevemos um caso de doença de Paget manifesto nos maxilares, discutindo patogênese, etiologia e tratamento.

APRESENTAÇÃO DO CASO

M.M., 54 anos, sexo feminino, negra, procurou o Serviço de Estomologia da Faculdade de Odontologia da UFRJ com queixa de "dor e aumento embaixo de dentadura" (sic) há uma semana. Segundo a paciente a dor era constante e de baixa intensidade. Referia sensação de saliva salgada e dificuldade no uso das próteses dentárias. Ao exame extra-bucal foi notado aumento de volume difuso acometendo a região posterior do corpo da mandíbula e região submandibular esquerda com aumento de temperatura local. Ao exame intra-bucal (figura 1), a paciente era endentada superior e inferior e apresentava aumento de volume acentuado e homogêneo em todos os quadrantes dos rebordos alveolares, com consistência dura,



Figura 1. Aspecto intra-bucal: aumento de volume acentuado dos rebordos alveolares superior e inferior.

recoberto por mucosa de cor e superfície normais, exceto em região posterior do corpo da mandíbula pela face lingual, onde foi constatada presença de fistula com halo eritematoso.

O exame radiográfico (figura 2) mostrou padrão tipo “flocos de algodão” difuso (alternância de áreas de esclerose e radiolucência) por toda a mandíbula e maxila, sugestivo de doença de Paget.

Inicialmente a paciente foi medicada com amoxicilina e paracetamol para tratamento do quadro infeccioso (osteomielite associada) e analgesia. Os exames de sangue revelaram cálcio sérico de 8,9mg/dl, fósforo sérico de 4,3mg/dl, fosfatase alcalina total 134U/l (VR: até 45U/l) e hemograma normal. Em setembro de 1998 foi submetida a biópsia de fragmento mandibular, cujo exame histopatológico mostrou padrão em mosaico, representado por linhas de reversão irregulares basofílicas refletindo a associação da dinâmica osteólise e osteogênese, característica de doença de Paget do osso (figura 3).

Encaminhada para tratamento conjunto no Serviço de Endocrinologia do HUCCF-UFRJ, onde foi vista pela primeira vez em Janeiro de 1999, referia menopausa aos 48 anos sem reposição hormonal; não estava usando medicamentos que pudessem interferir com o metabolismo ósseo; negava doença óssea ou casos similares na família.

Ao exame físico, peso: 86kg, altura: 1,57m, índice de massa corporal: 34kg/m², PA: 140X80

mmHg, FC: 80bpm, sem deformidades ósseas aparentes, ausência de acometimento de pares cranianos. A cintilografia óssea do corpo inteiro mostrou áreas de hiperfixação nos maxilares e na quinta vértebra lombar (figura 4); entretanto, a radiografia de coluna lombar com *spot* em vértebra L5 foi normal, confirmando a presença de doença de Paget somente nos maxilares. Em Fevereiro de 1999 foi iniciado tratamento com analgésicos (paracetamol 500mg + codeína 30mg), carbonato de cálcio 2g/dia e etidronato dissódico 400mg/dia. Dois meses após, a despeito do uso correto do etidronato, a paciente mantinha dor mandibular importante e a fosfatase alcalina permanecia elevada (113U/l). Substituída a medicação por alendronato 10mg/dia e mantida analgesia, houve progressiva melhora do quadro.

Em outubro de 1999, mantendo apenas alendronato 10mg/dia, apresentava grande melhora da dor, regressão da fistula e do edema local, além de normalização da fosfatase alcalina. O uso das próteses dentárias foi suspenso no sentido de evitar traumatismos no osso alterado, e só será autorizado após reversão completa das deformidades. A despeito da melhora clínica, as radiografias subseqüentes ao tratamento não mostraram, até o momento, mudança no padrão das imagens. O alendronato será mantido e a resposta terapêutica avaliada pelos marcadores bioquímicos da remodelação óssea.

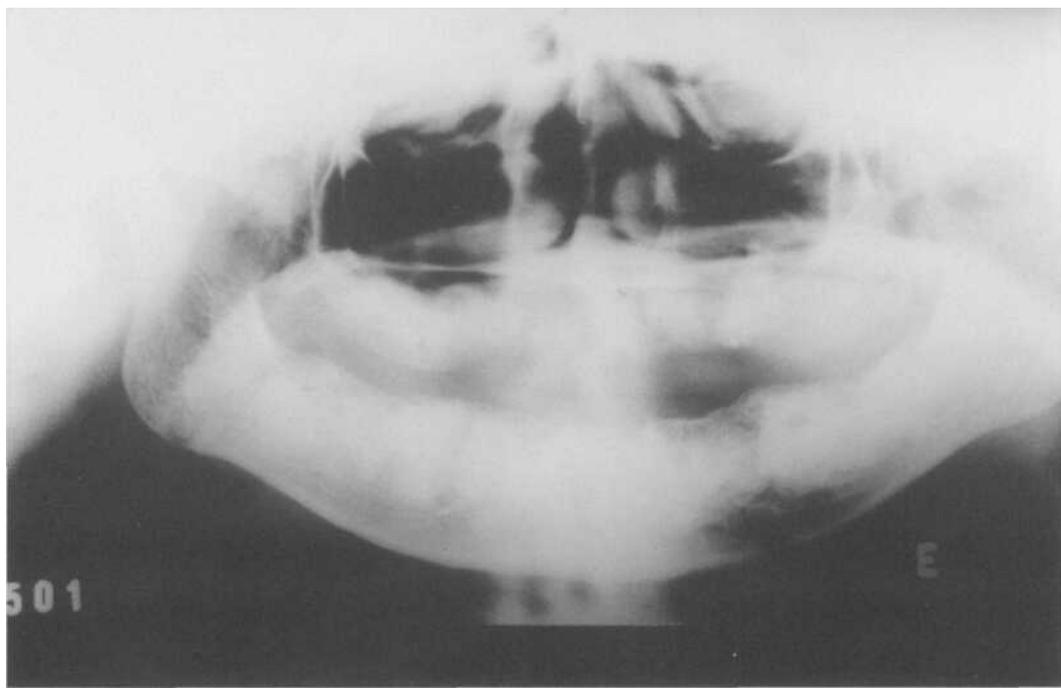


Figura 2. Radiografia panorâmica de maxila e mandíbula mostrando áreas de esclerose óssea em todos os quadrantes.

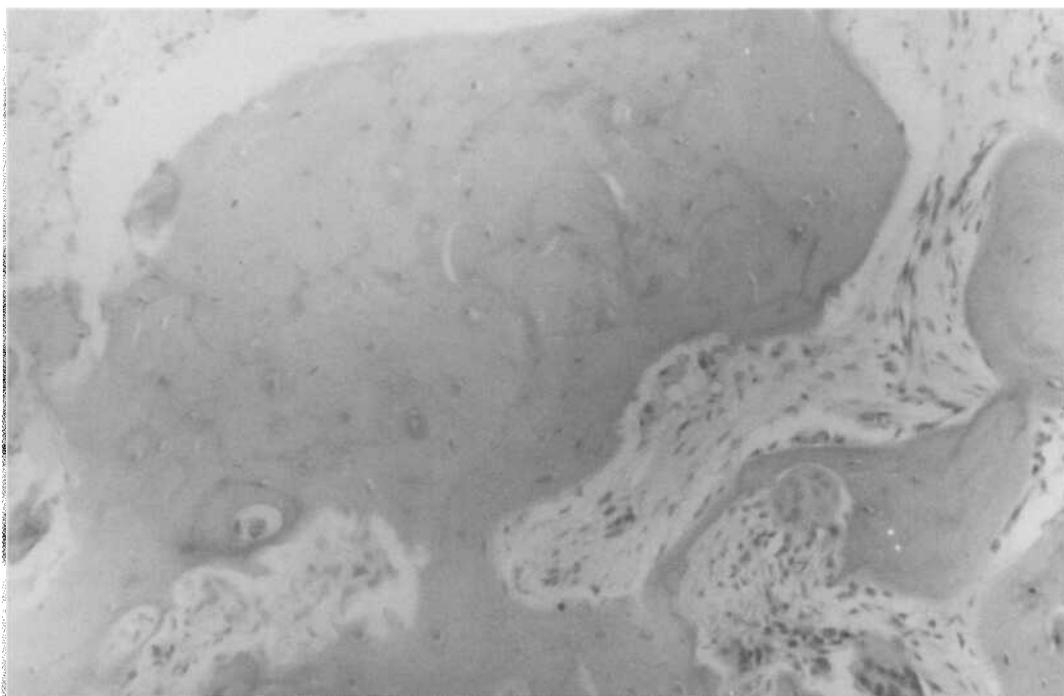


Figura 3. Histopatológico exibindo linhas cementárias ou reversas basofílicas, levando ao padrão histológico clássico conhecido como mosaico.



Figura 4. Cintilografia óssea revelando hiperfixação do traçador a nível de maxilares superior e inferior. Distribuição irregular na coluna e hiperfixação em L5. Sinais de artrose em joelho direito.

DISCUSSÃO

A doença de Paget é comum no Reino Unido, Austrália, Nova Zelândia, Alemanha e França, pouco frequente na Escandinávia, Espanha, Itália, Europa Central, Balcãs e Rússia, e relativamente rara nas Américas do Norte e do Sul (1-4). A etiopatogenia exata da doença permanece desconhecida. Reconhece-se história familiar positiva em 12,3% dos pacientes nos EUA e 22,8% dos casos na Austrália (1,4). A predisposição para a doença parece ter componente autossômico dominante (4,5). Há evidências de associação da suscetibilidade genética com o cromossomo 18q, mais especificamente com a região polimórfica D18S42 (6,7), mas outros *loci* podem estar envolvidos, uma vez que a doença parece geneticamente heterogênea (8). Um processo viral latente poderia desencadear a doença em pacientes geneticamente suscetíveis; essa hipótese baseia-se na identificação de inclusões nucleares e citoplasmáticas compatíveis com nucleocapsídeos virais (grupo paramixovírus: sarampo,

raiva canina) em osteoclastos de indivíduos com doença de Paget (2,4).

A patogenia da doença de Paget baseia-se em uma atividade anárquica dos osteoclastos e osteoblastos, acarretando reabsorção aumentada de 10 a 20 vezes o normal (4,5) e desordenada, seguida de neoformação excessiva, mas de osso anômalo e pouco resistente. A despeito de alguns autores questionarem o papel da infecção viral dos osteoclastos no desencadear do processo, essas células têm sido o principal foco de atenção. Os osteoclastos característicos do osso pagético são aumentados em número e tamanho, podem ter mais que 100 núcleos, e contêm inclusões nucleares e citoplasmáticas similares às dos paramixovírus. Os osteoclastos pagéticos produzem maiores quantidades de interleucina-6 (IL-6) e expressam mais receptores para IL-6 que o normal; a interação com esta citocina pode amplificar a proliferação osteoclástica. As células da medula óssea precursoras dos osteoclastos são hiper-responsivas à $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, o que favorece a diferenciação para osteoclastos. Por outro

lado, o próprio microambiente da medula óssea do osso pagético parece ter maior capacidade de induzir a formação de osteoclastos que a do osso normal (9). O importante papel das células da linhagem osteoblástica no processo de remodelação tem levado a novo enfoque na fisiopatologia da doença de Paget. Foi descrito que as células do estroma da medula óssea nas áreas afetadas produzem quantidades aumentadas de IL-6 e IL-1, além de expressarem RNA mensageiro de ligante RANK, recentemente reconhecido como importante fator osteoclastogênico (9). Também os osteoblastos do osso pagético parecem acometidos, já tendo sido identificados nucleocapsídeos virais nestas células. Existe aumento do número de osteoblastos ativos, mas a matriz extracelular depositada é anormal. O osso pagético mostra significativa alteração na distribuição das proteínas não colágenas (osteopontina, osteonectina, osteocalcina e decorin), que possuem importante papel na organização e mineralização da matriz. Assim, a despeito do aumento da massa óssea local, a integridade anatômica é comprometida devido à desorganização estrutural (10).

O espectro clínico da Doença de Paget é muito variável, dependendo dos locais acometidos, do grau das deformidades e da intensidade da atividade metabólica (1,4). A dor óssea é a queixa mais frequente, relatada em até 80% dos pacientes. Quando a doença envolve crânio e face, podem ocorrer perda da audição, dor facial atípica e distúrbios visuais decorrentes da compressão de nervos cranianos (3-5). O acometimento dos maxilares é raro, em torno de 17% dos casos (11-17), e não foi considerado por Sir James Paget em sua descrição original; geralmente, a maxila é cerca de duas vezes mais afetada que a mandíbula (2,15). A escassez de relatos da doença de Paget nos ossos da face, em especial maxila e mandíbula, pode decorrer da falta de investigação da doença nestes ossos quando do diagnóstico em outras áreas do esqueleto (14), ou da dificuldade no reconhecimento dos casos restritos à face.

Os exames de imagem recomendados são a cintilografia óssea e a radiografia. A cintilografia localiza o traçador (MDP-Tc 99) nas áreas que possuem maior fluxo sanguíneo e maior taxa de formação óssea: apesar de pouco específica, a cintilografia tem a importância de rastrear áreas suspeitas de envolvimento. O RX convencional dessas áreas deve ser feito como exame complementar, pois que as alterações são patognômicas da doença. O aspecto radiográfico da doença de Paget nos maxilares é semelhante àquele encontrado nos demais ossos (14). Inicialmente perde-se o padrão trabecular do osso e, à medida que a

doença evolui, as áreas de radiolucência são substituídas pela imagem de esclerose óssea (“flocos de algodão”), surgindo aumento ou expansão do osso e espessamento da cortical (1-5,18). Na paciente estudada, a suspeita de acometimento vertebral (L5) foi descartada pelo aspecto totalmente normal desta região ao RX, sugerindo tratar-se de raro caso de acometimento único dos maxilares.

A confirmação da doença de Paget pode ser obtida pelo exame histopatológico do fragmento ósseo. Quando corado pela hematoxilina-eosina, o osso pagético mostra o padrão em mosaico, que reflete a associação da dinâmica osteólise e osteogênese, representada por linhas de reversão irregulares basófilas (1,5). É descrito que os ossos maxilares apresentam mais linhas de reversão do que outros ossos do esqueleto acometidos pela doença (2). No caso apresentado, a biópsia do fragmento da mandíbula foi fundamental, pois permitiu a confirmação da doença de Paget.

As alterações patológicas nos ossos maxilares levam a complicações distintas como, por exemplo, a diminuição da vascularização em fases tardias da doença. Há um alto risco de desenvolvimento de infecções a partir de traumatismos, levando a um quadro de osteomielite sobreposto à condição primária (5,13,14), conforme ficou constatado na paciente em questão. O alto grau de remodelação óssea pode desencadear sintomatologia dolorosa, além de prejudicar a adaptação de próteses dentárias (4,5). No caso relatado, a desadaptação protética e a dor presentes são duas queixas importantes e que fazem parte dos achados mais frequentes no paciente sintomático com doença de Paget nos maxilares (4-6,13). Segundo Sofaer (12), mesmo pacientes com Doença de Paget, em outros ossos que não os maxilares, podem apresentar complicações como hemorragia pós extrações dentárias e alveolites, alertando para o acompanhamento multidisciplinar.

O tratamento visa frear a remodelação óssea, e os bisfosfonatos têm sido as drogas mais utilizadas para este fim, pois são potentes inibidores da proliferação e atividade dos osteoclastos, além de induzirem a apoptose dos osteoclastos. Sua eficácia deve ser confirmada pela redução ou normalização dos marcadores bioquímicos da reabsorção óssea (piridínolinas totais e livres, C e N-telopeptídeos do colágeno tipo I, medidos na urina) e marcadores da formação (fosfatase alcalina total e/ou ósteo-específica no soro). A fosfatase alcalina total é método rotineiro e bastante econômico de seguimento desses pacientes, pois que mostra-se significativamente elevada mesmo na doença monostótica e pouco extensa (1), como foi o caso descrito.

A paciente em questão foi inicialmente tratada com 400mg/dia de etidronato dissódico, dose que se mostrou eficaz em estudos anteriores, mas que pode levar a mineralização alterada ou até franca osteomalácia (20,21); por esse motivo, associamos a reposição de cálcio. A escolha inicial do etidronato deveu-se ao baixo custo, o que facilitaria a adesão ao tratamento.

A eficácia do alendronato na doença de Paget já foi demonstrada em diversos estudos, mas a dose útil variou de 40 a 80mg por dia. Nessas doses, há normalização dos marcadores bioquímicos da remodelação óssea já nos primeiros seis meses de tratamento em até 63,4% dos pacientes (20-25). Além disso, há melhora clínica e radiológica das lesões osteolíticas em até 48% dos pacientes (22). Em outro estudo foi realizada biópsia pré e pós tratamento com alendronato, mostrando nítida melhora na arquitetura e na taxa de remodelação óssea (24). O alendronato é bem tolerado e não leva a anormalidades na mineralização, mostrando-se superior a outras terapias, como etidronato e calcitonina (25).

Outros bisfosfonatos como pamidronato, risedronato, zoledronato, olpadronato e ibandronato também constituem opções eficazes (25). O pamidronato é amplamente utilizado na doença de Paget, constituindo uma das drogas mais efetivas na diminuição da remodelação óssea. Na dose de 30mg por semana ou 60mg a cada duas semanas, por seis semanas, via endovenosa, normaliza a remodelação em 90% dos pacientes com doença leve ou moderada e em 25 a 66% nos casos severos; o tratamento pode ser repetido após seis meses (22,25). O medicamento já foi lançado no Brasil, na apresentação frasco-ampola de 15mg, mas o alto custo é o grande fator limitante para seu uso. Os demais bisfosfonatos mencionados ainda não estão disponíveis no mercado nacional.

Na paciente em questão, a escolha da dose de 10mg de alendronato por dia deveu-se a aspectos econômicos, visto que ela não teria condições de custear o tratamento com as doses preconizadas na literatura. Mesmo assim, observamos melhora nos níveis da fosfatase alcalina e dos sintomas dolorosos, sugerindo que mesmo doses menores de alendronato podem ser eficazes no tratamento de Doença de Paget. Nossa proposta é manter a droga por seis meses ou até plena normalização dos marcadores bioquímicos da remodelação óssea. No seguimento ambulatorial de longo prazo, que incluirá exame clínico, laboratorial e de imagem, o intercâmbio dentista-endocrinologista será fundamental, visando as complicações bucais e uma melhor condição de vida para a paciente.

REFERÊNCIAS

1. Siris ES. Paget's disease of bone. In: Favus MJ, ed. **Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism** 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999;415-25.
2. Smith BJ, Eveson JW. Paget's disease of bone with particular reference to dentistry. **J Oral Pathol** 1981;10:233-47.
3. Nóbrega LHC, Bandeira F. Doença de Paget óssea. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1998;42:189-97.
4. Ankrom MA, Shapiro JR. Paget's disease of bone (Osteitis deformans). **J Am Geriatr Soc** 1998;46:1025-33.
5. Marks JM, Dunkelberger FB. Paget's disease. **JADA** 1980;101:49-52.
6. Cody JD, Singer FR, Roodman GD, Otterund B, Lewis TB, Leppert M, et al. Genetic linkage of Paget disease of the bone to chromosome 18q. **Am J Hum Genet** 1997;61:1117-22.
7. Nellisery MJ, Padalecki SS, Brkanac Z, Singer FR, Roodman GD, Unni KK, et al. Evidence for a novel osteosarcoma tumor-suppressor gene in the chromosome 18 region genetically linked with Paget disease of bone. **Am J Hum Genet** 1998;63:817-24.
8. Haslam SI, Van Hul W, 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;13:911-7.
9. Reddy SV, Menaa C, Singer FR, Demulder A, Roodman GD. Cell biology of Paget's disease. **J Bone Miner Res** 1999;14(suppl. 2):3-8.
10. Robey PG, Bianc P. The role of osteogenic cells in the pathophysiology of Paget's disease. **J Bone Miner Res** 1999;14(suppl. 2):9-16.
11. Nahum E, Chandramouly B, Thornhill B. Paget's disease of the mandible. Lincoln sign on bone scintigraphy. **Clin Nucl Med** 1996;21:246-7.
12. Soafer JA. Dental extractions in Paget's disease of bone. **Int J Oral Surg** 1984;13:79-84.
13. Brady FA, Roser SM, Sapp JP. Osteomyelites of mandible as a complicating factor in Paget's disease of bone. **Br J Oral Surg** 1979;17:33-42.
14. Carrilo R, Morales A, Peratto JLR, Lizama J, Eslava JM. Benign fibro-osseous lesions in Paget's disease of the jaws. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 1991;71:588-92.
15. Bhamhani M, Lamberty BGH, Clements MR, Skingle SJ, Crisp AJ. Giant cell tumors in mandible and spine: a rare complication of Paget's disease of bone. **Ann Rheum Dis** 1992;51:1335-7.
16. Cortese E, Scatà E, Basano L. Paget's disease with an exclusively maxillary location. A case report. **Minerva Stomatol** 1994;43:293-9.
17. Woo T, Schwartz HC. Unusual presentation of Paget's disease of the maxilla. **Br J Oral Maxillofac Surg** 1995;33:98-100.
18. Thomas DH, Tate RJ, Shepherd JP. Mandibular deformity associated with Paget's disease. Case report. **Aust Dent J** 1994;39:162-4.

19. Camarda AJ, Brosseau J, Dupuis R. The use of nuclear medicine in the diagnosis of Paget's disease of the mandible. Report of a case. **J Can Dent Assoc** 1989;55:49-53.
20. Siris E, Weinstein RS, Altman R, et al. Comparative study of alendronate versus etidronate for the treatment of Paget's disease of bone. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:961-7.
21. Reid IR, Nicholson GC, Weinstein RS et al. Biochemical and radiological improvement in Paget's disease of bone treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial. **Am J Med** 1996;101:341-8.
22. Meunier PJ, Vignot E. Therapeutic strategy in Paget's disease of bone. **Bone** 1995;17:5 (Suppl):489S-491S.
23. Khan SA, Vasikaran S, McCloskey EV. Alendronate in the treatment of Paget's disease of bone. **Bone** 1997;20:263-71.
24. Lombardi A. Treatment of Paget's disease of bone with alendronate. **Bone** 1999;24:5 (Suppl):59S-61S.
25. Grauer A, Bone H, McCloskey EV, McLung M, Gutteridge DH, Lyles KW et al. Newer bisphosphonates in the treatment of Paget's disease of bone: where we are and where we want to go. **J Bone Miner Res** 1999;14(Suppl. 2):74-8.

Endereço para correspondência:

Maria Lucia Fleiuss de Farias
Rua Santa Clara 196, ap. 501
22041-010 Rio de Janeiro, RJ
Telefax: (21) 590-2958
e-mail: mlffarias@openlink.com.br