

# Malattia di Paget

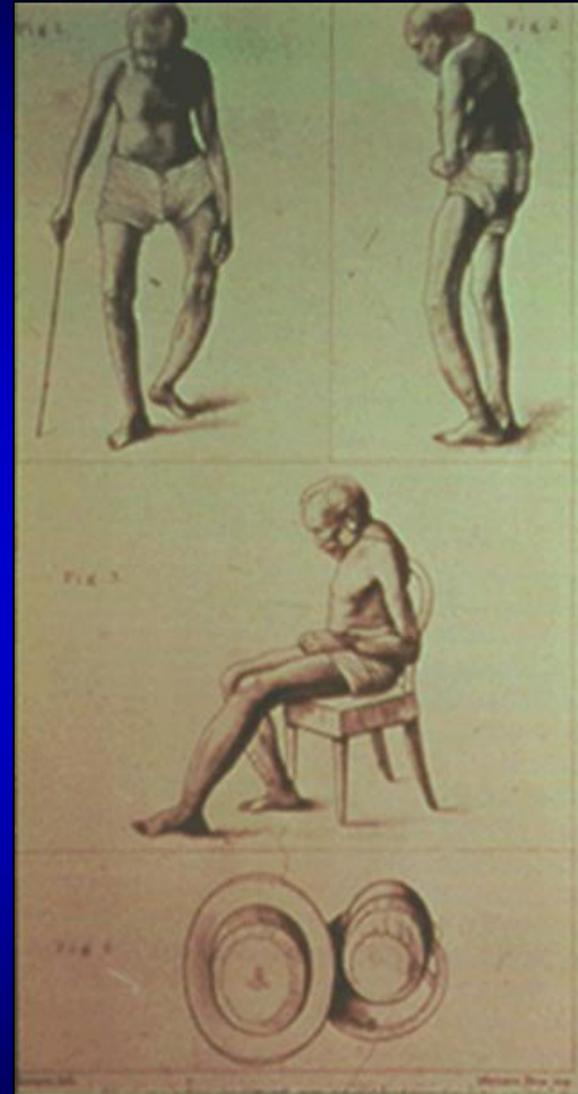
[www.fisiokinesiterapia.biz](http://www.fisiokinesiterapia.biz)

Paget's First Patient

1877



Sir James Paget



# **MALATTIA DI PAGET**

## **DEFINIZIONE**

**Malattia ossea caratterizzata da alterazione localizzata, spesso multifocale, del rimodellamento osseo in cui un'enorme accelerazione del turnover determina scompaginamento della normale architettura scheletrica e, talvolta, grossolane deformazioni ossee.**

# EPIDEMIOLOGIA

**Frequente soprattutto nel nord Europa, specialmente in Inghilterra(4.6%); in Francia(2.9%), Italia(0.5%) nella popolazione >50anni; comune anche negli Stati Uniti(2-3%), Australia e Nuova Zelanda(3-4%), rara in Africa e Asia.**

# EZIOLOGIA

Si ritiene che la malattia *di Paget*, per la sua insorgenza tardiva e per il parziale coinvolgimento dello scheletro, sia dovuta ad un'infezione ossea sostenuta da un virus lento:

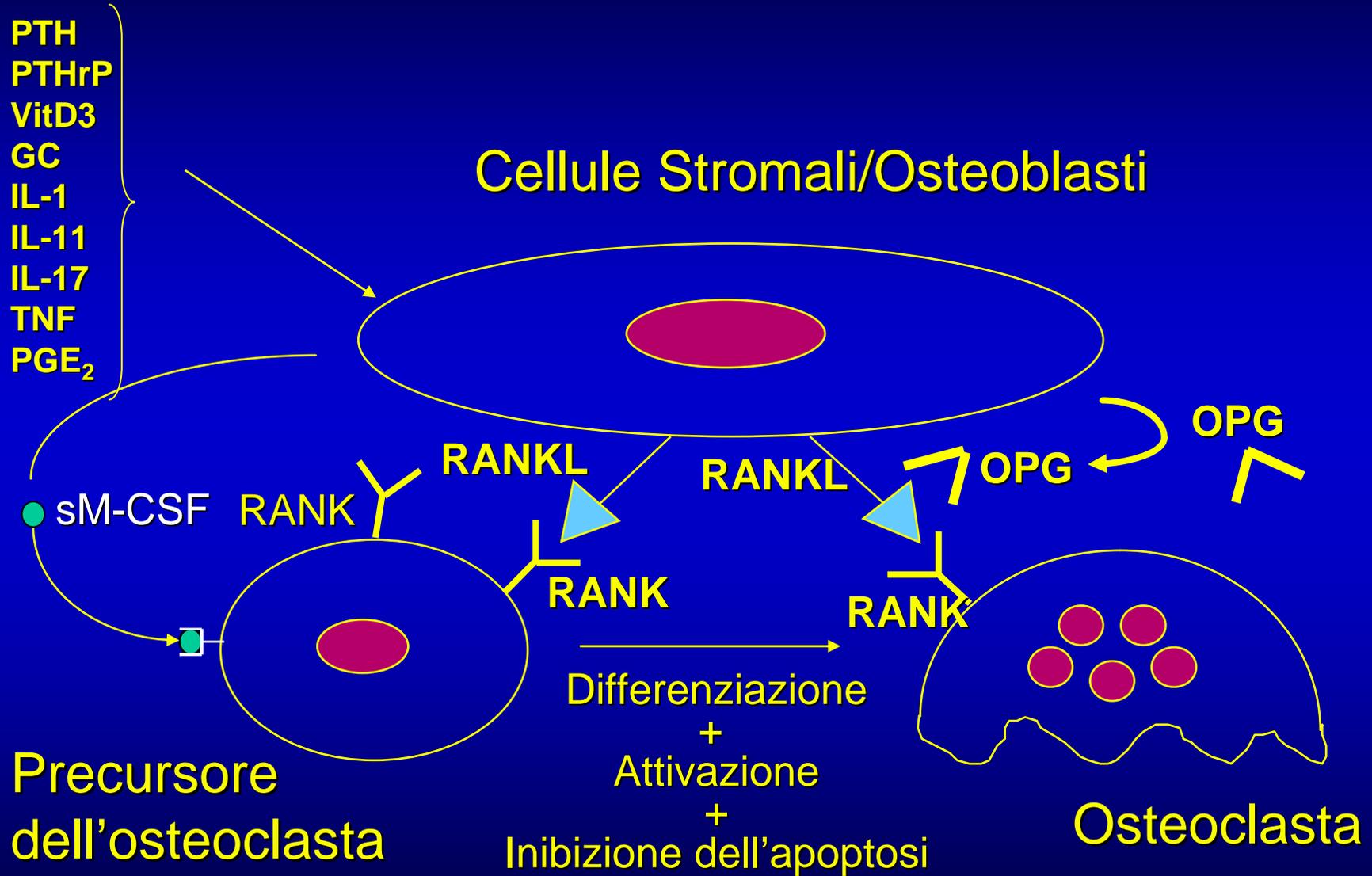
all'interno di osteoclasti pagetici inclusioni che assomigliano a quelle del *paramixovirus*, presenza di DNA del virus del morbillo

Riscontrate elevate concentrazioni sieriche di IL-6

Alcuni individui geneticamente più predisposti all'infezione virale: *familiarità* della malattia di Paget (15- 30% dei pazienti pagetici presenta almeno un parente di primo grado con la stessa malattia)

Possibili mutazioni genetiche: gene codificante RANKL sul braccio lungo del cromosoma 18 con aumentata espressione della citochina (↑attivazione degli OC), gene codificante OPG con aumentata espressione della forma inattivata di OPG (↑attivazione degli OC), gene codificante sequestosoma I (SQSTM1/p62), proteina che attraverso NF-κB media la differenziazione e attività degli OC.

# Il sistema OPG/RANKL/RANK



# EZIOLOGIA VIRALE

La causa della malattia di Paget è sconosciuta, tuttavia, negli ultimi anni, trova sempre più consenso l'ipotesi che la malattia sia il risultato di una *infezione da virus lenti*. Tale ipotesi deriva dall'osservazione, effettuata oltre 25 anni fa da Rebel e Coll. (*Anomalies nucléaires des osteoclastes de la maladie osseuse de Paget, Nouv Presse Med, 3, 1299, 1974*) che i nuclei degli osteoclasti pagetici presentavano delle inclusioni caratteristiche delle infezioni virali. Tali inclusioni erano rappresentate da filamenti del diametro di 150 A, con una parte centrale più rifrangente di 50-70 A. In un primo tempo si era anche pensato che tali inclusioni potessero rappresentare degli artefatti, ma il loro costante riscontro nei nuclei dei soli osteoclasti pagetici ha fatto ben presto cadere tale possibilità. Sebbene altri virus possano essere implicati nell'eziologia della malattia di Paget, il *virus del morbillo* sembrerebbe quello con maggiori riscontri sperimentali. Capsidi simili a quelli riscontrati negli osteoclasti pagetici sono presenti anche nei monociti circolanti degli stessi soggetti, suggerendo che l'infezione virale colpisce probabilmente i precursori degli osteoclasti e non gli osteoclasti maturi.

Nei pazienti pagetici, inclusioni virali sono state rilevate non solo nelle cellule della linea osteoclastica, ma anche in quelle della serie eritroide e nelle cellule staminali ematopoietiche. Nonostante le numerose evidenze sperimentali sull'eziologia virale del Paget, non si è ancora riusciti a rispondere al quesito se le inclusioni virali nei nuclei degli osteoclasti rappresentino la causa della malattia o ne siano solo un epifenomeno. Non si è infatti ancora riusciti ad isolare il virus dagli osteoclasti e a dimostrare la trasmissibilità dell'infezione da un osteoclasta all'altro.

# L'OSSO PAGETICO SI CARATTERIZZA PER TRE ASPETTI:

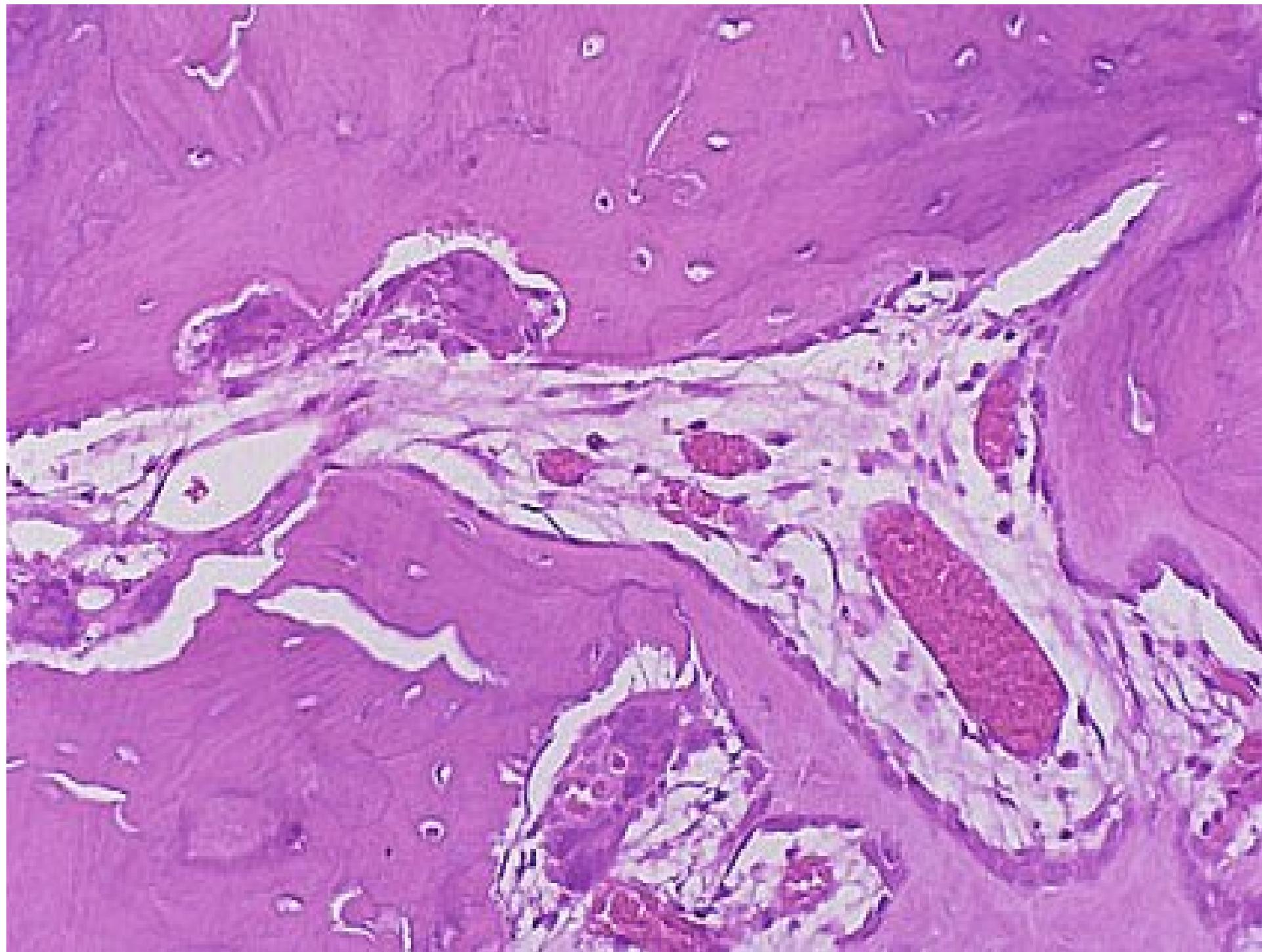
1. È sede di un'intensa attività metabolica ed è riccamente vascolarizzato
2. Ha un volume superiore alla norma
3. Possiede una scarsa efficienza biomeccanica poichè:
  - non acquisisce la normale disposizione lamellare (osso cotonoso);
  - non viene adeguatamente mineralizzato.

# ANATOMIA PATOLOGICA

Microscopicamente: aree con un *osso molto vascolarizzato* e con molte cellule, indici di rimodellamento molto elevato.

*Osteoclasti (caratteristiche):* ↑ *dimensioni* (fino a 100 nuclei per cellula), ↑ *n°*, ↑ *responsività a 1-25(OH)<sub>2</sub>VitD e RANKL*, ↑ *capacità riassorbitiva*.

Ciclo di rimodellamento osseo, avviato dagli osteoclasti, disordinato e tumultuoso con neoformazione disorganizzata e conseguente *disegno a mosaico dell'osso lamellare* (osso intrecciato o *woven bone*)



# PATOGENESI

L'evento iniziale è rappresentato, probabilmente, da un abnorme riassorbimento osteoclastico con *aree di osteolisi* pura prodotte dagli *osteoclasti* i quali, oltre ad anomalie morfologiche e ad un comportamento estremamente disordinato, *innescano una fase di riassorbimento alla quale non fa seguito alcuna neoformazione.*

Il turnover *osseo è aumentato di 10-20 volte*. Solitamente vi è una correlazione fra markers del riassorbimento osseo (idrossiprolina) e quelli dell'osteof ormazione (fosfatasi alcalina) come conseguenza del “coupling” per cui l'omeostasi minerale sistemica non viene alterata: calcemia e bilancio calcico restano normali e solo pazienti con la forma poliostotica, se *immobilizzati*, possono presentare *ipercalcemia e ipercalciuria.*

# QUADRO CLINICO

## Sintomatologia

Asintomatica nei due terzi dei pazienti e la malattia è scoperta casualmente durante un esame radiologico o per una valutazione biochimica routinaria (fosfatasi alcalina elevata).

I segni clinici della malattia sono:

- *dolore*
- *fratture*
- *deformità scheletriche*
- *complicanze neurologiche, reumatologiche, cardiache, renali, metaboliche.*

Si possono osservare;

- o *Aumento delle dimensioni del cranio e sordità.*
- o *Femori e tibie, per effetto del carico, incurvate in avanti e lateralmente, mentre il perone non è quasi mai coinvolto.*
- o *Cute sovrastante le ossa pagetiche calda ed eritematosa per aumento della vascolarizzazione ossea.*

L'elevato e disordinato rimodellamento osseo determina ossa fragili: i tipi di frattura più frequenti sono:

- *fratture vertebrali*
- *fissurazioni incomplete della corticale delle ossa lunghe (femori e tibie).*

# Manifestazioni Cliniche

MANIFESTAZIONI	PATOGENESI
Dolore osseo	Periosteite, osteomalacia
Deformità	“Malleabilità”, peso, trazione muscolare
Fratture	Osteolisi, eccessivo e disordinato rimodellamento
Artrosi secondaria	Paget iuxta-articolare, perdita congruità articolare
Insuf. cardiaca	Alta portata per coinvolgimento scheletrico diffuso
Compl. oncologiche	Degenerazione sarcomatosa; ipotesi virale?
Vertigini/cefalea	Coinvolgimento esteso del cranio
Sordità	Compressione dell’VIII, otosclerosi
Paraparesi/paraplegia	Compressione midollare, sindrome da furto dell’arteria vertebrale
Lombalgia	Alterazione dell’andatura, artrosi, stenosi canale midollare
Disturbi campo visivo	Lesioni del fondo oculare, compressione del n. ottico

# Quadro Clinico Osteoarticolare

## Localizzazione

L'interessamento scheletrico può essere diffuso (*forma poliostotica 80-90%*) oppure localizzato (*forma monostotica 10-20%*).

Le ossa più frequentemente colpite sono:

- *sacro e colonna vertebrale (50%);*
- *femore (46%);*
- *cranio (28%);*
- *pelvi (22%).*

# Manifestazioni Cliniche Osteoarticolari

	(%)
Dolore osseo movimento	50-60
Dolore articolare	40-50
Tumefazione calda	30
Deformità scheletrica	20-30
Dolore radicolare	15-20
Aumento volume cranio	10-15
Sordità	5-15
Cefalea	5-15
Fratture	5-10
Asintomatico	30



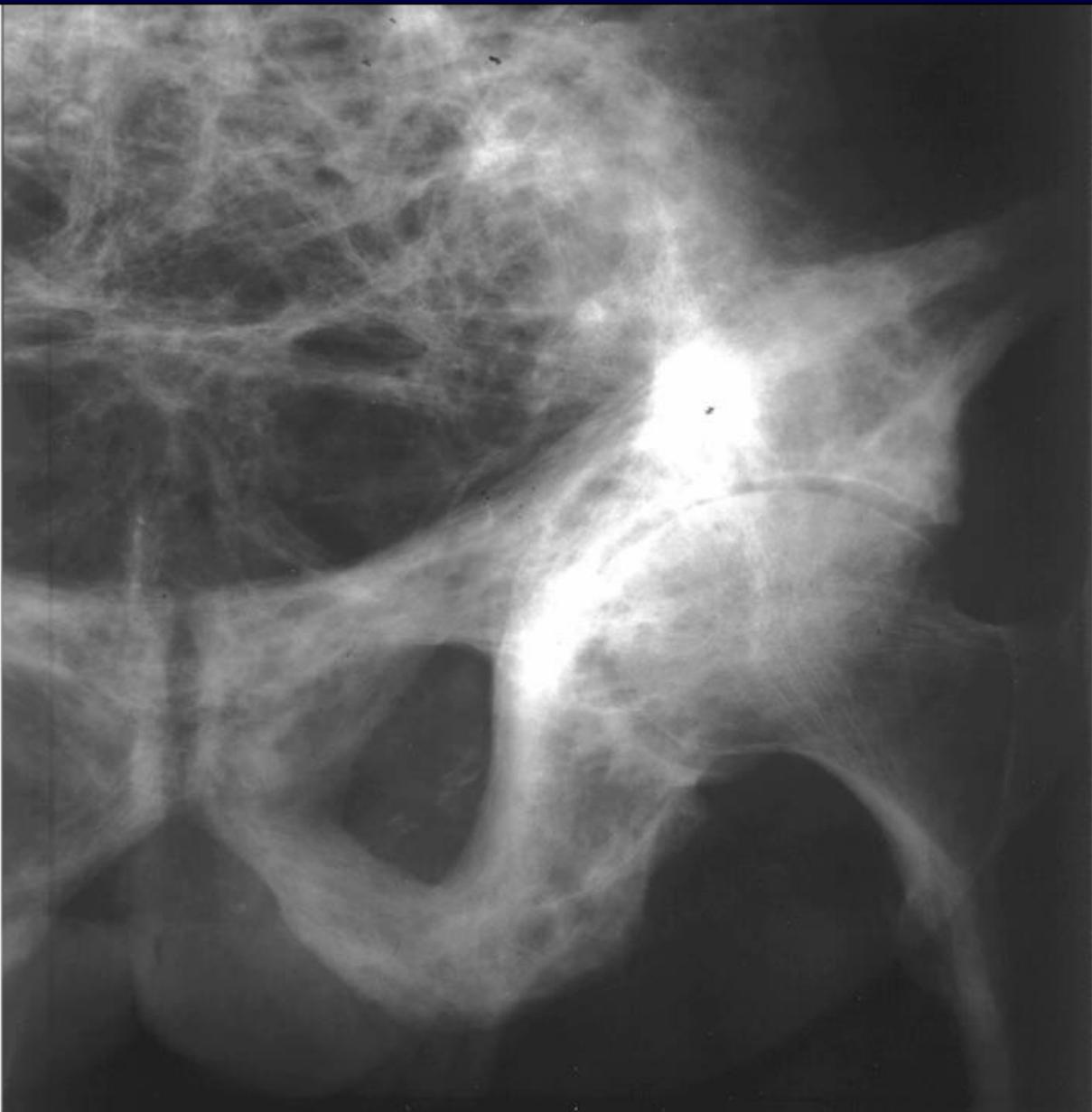
Grave deformità in varo ("*a sciabola*") e notevole aumento volumetrico della gamba sinistra secondaria a localizzazione monostotica della malattia di Paget.



## M. DI PAGET: Deformità scheletriche



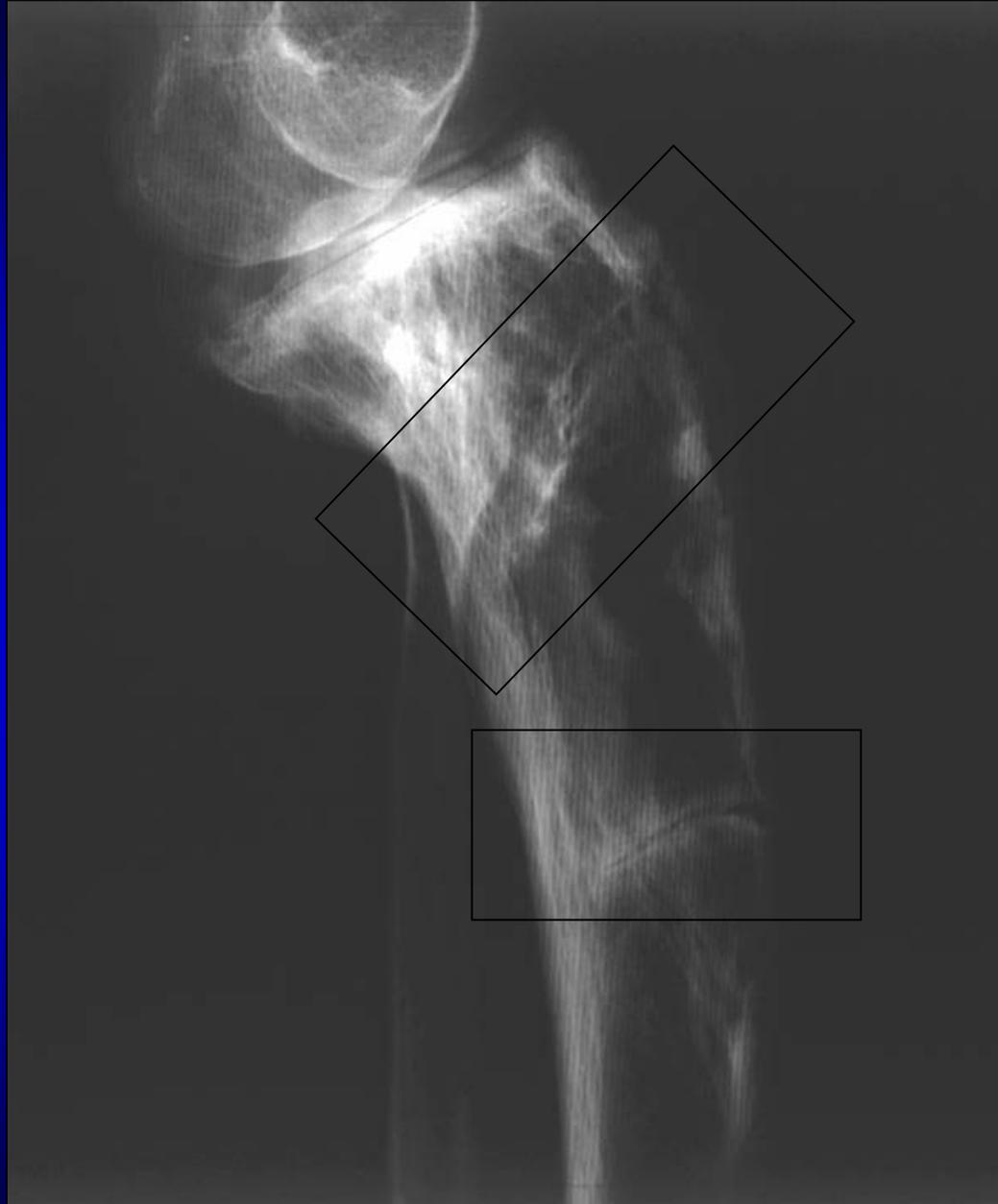




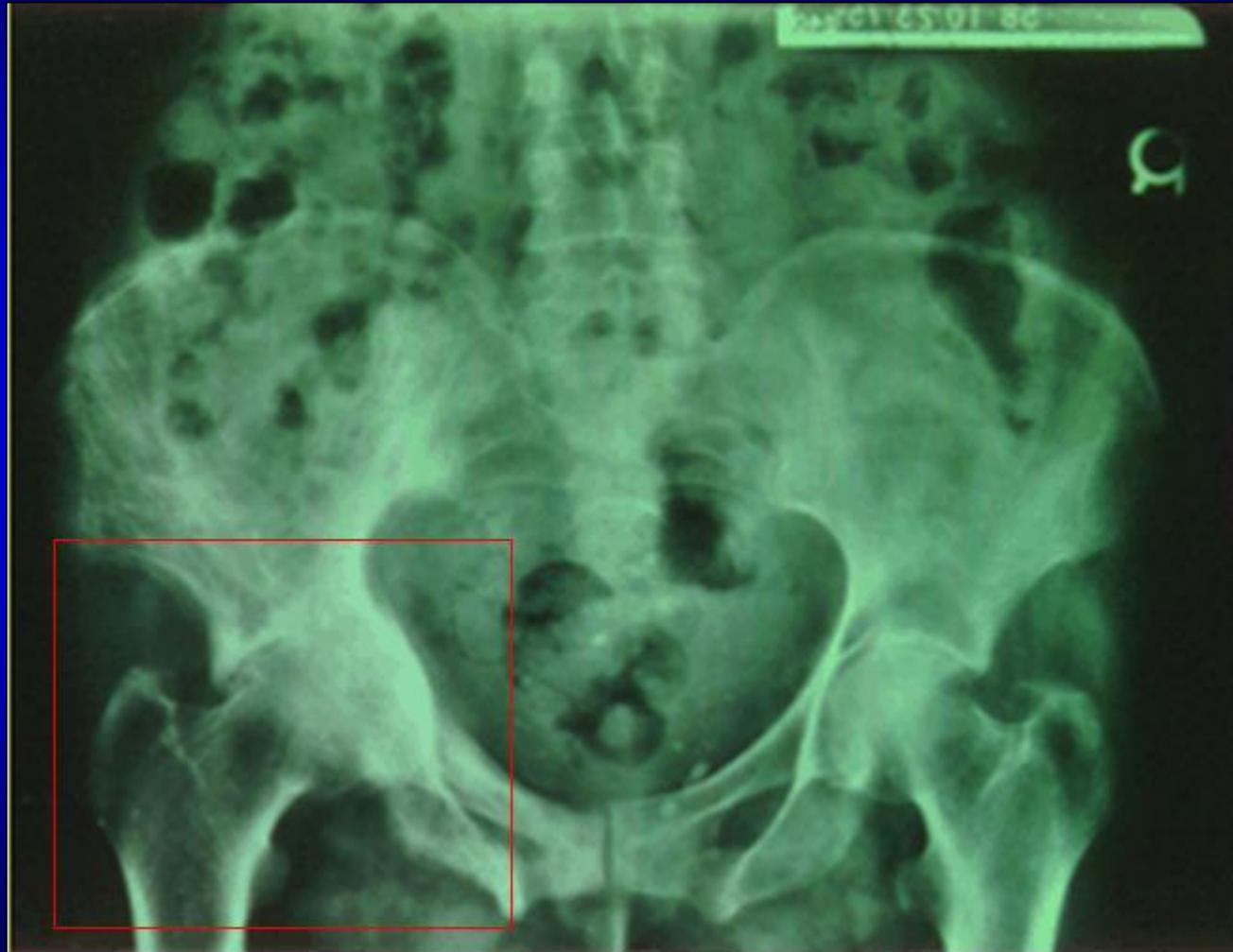


[www.fisiokinesiterapia.biz](http://www.fisiokinesiterapia.biz)

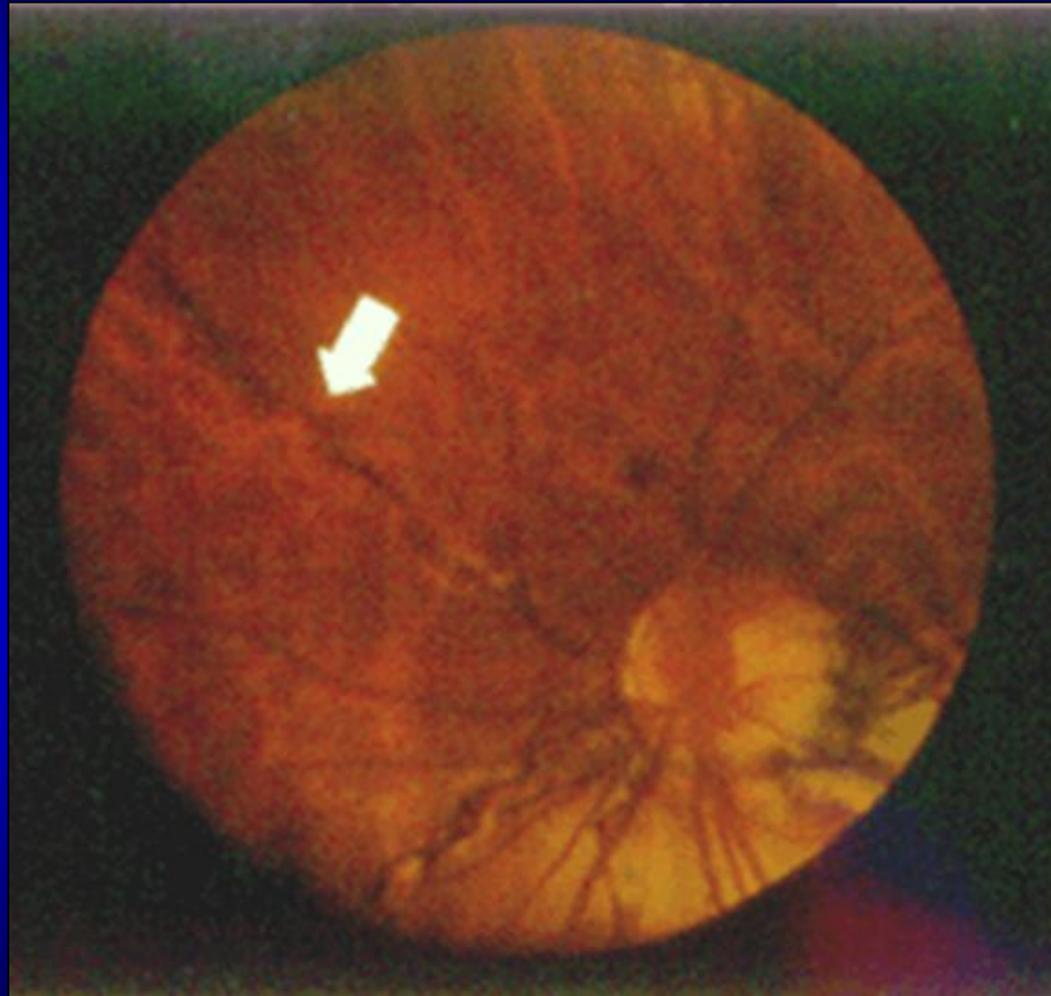
**M. DI PAGET:  
Fratture**



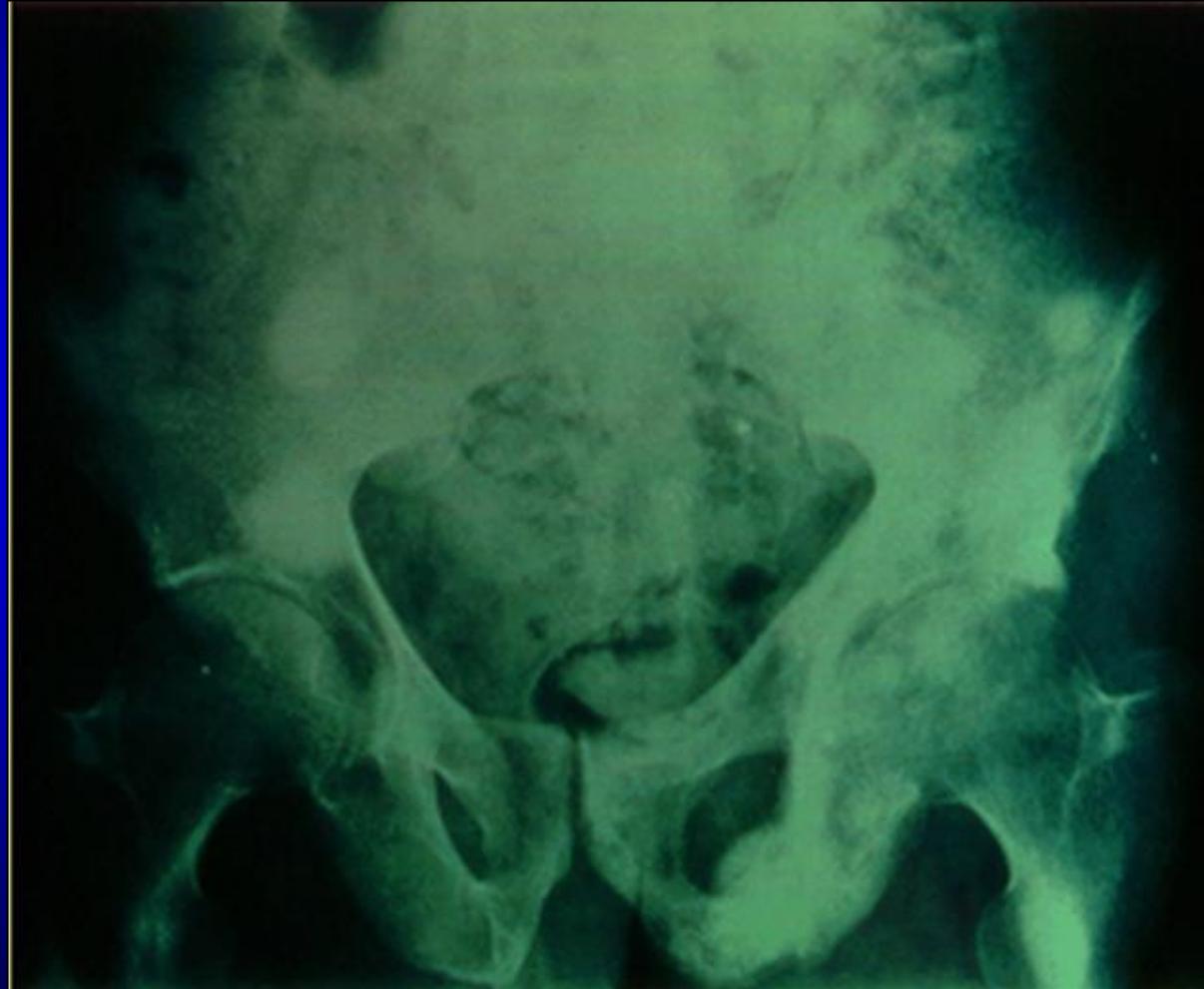
## M. DI PAGET: artrosi secondaria



## M. DI PAGET: disturbi visivi



# **M. DI PAGET: degenerazione neoplastica**



# DIAGNOSTICA

- Radiografia standard
- Scintigrafia Ossea
- Laboratorio

# COMPLICANZE DELLA MALATTIA DI PAGET

## REUMATOLOGICHE

L'*osteoartrosi primitiva e/o secondaria* alle deformità delle ossa pagetiche è frequente. Talvolta differenziare il dolore osseo da quello articolare può risultare difficile. Vi può essere, inoltre, associazione con la *gotta* (descritta dallo stesso James Paget) e condrocalcinosi (pseudogotta); spesso iperuricemia asintomatica.

## CARDIACHE E RENALI (rare)

Il marcato aumento del flusso ematico nelle ossa pagetiche, dove vi sia un interessamento dello scheletro maggiore del 50%, può causare un'*insufficienza cardiaca congestizia ad alta gettata*. Ipercalciuria e/o litiasi renale (spesso asintomatiche).

## NEOPLASTICHE

La più temibile complicanza della malattia di Paget, presente in meno dell'1% dei pazienti è l'*osteosarcoma* (5-10% forme poliototiche, 1-3% forme monostotiche). I pazienti che presentano una trasformazione neoplastica della malattia, accusano forte dolore nelle sedi interessate, che si presentano tumefatte. La fosfatasi alcalina è molto aumentata. Dal punto di vista istologico, la neoplasia può avere i caratteri dell'*osteosarcoma*, o del *condrosarcoma* o del *tumore gigante-cellulare*.

Il riscontro di un osteosarcoma, non frequente nell'anziano, potrebbe nascondere una malattia di Paget non diagnosticata nel 30% dei pazienti.

# DIAGNOSI STRUMENTALE

## RADIOLOGIA

Inizialmente lesioni di tipo osteolitico che iniziano in corrispondenza della metafisi e migrano verso la diafisi con un fronte di riassorbimento a forma di V, erosioni a carico dell'osso temporale, osteoporosi circoscritta.

Successivamente, la malattia evolve verso il tipico quadro del Paget avanzato:

- *trabecole inspessite e grossolane, struttura "cotton-wool", ossa allargate e incurvate*
- *ispessimento della linea ileopettinea.*

I corpi vertebrali interessati possono assumere un aspetto di "*vertebra in cornice*" o di "*vertebra d'avorio*", a seconda della prevalenza dei processi di riassorbimento o di neoformazione.

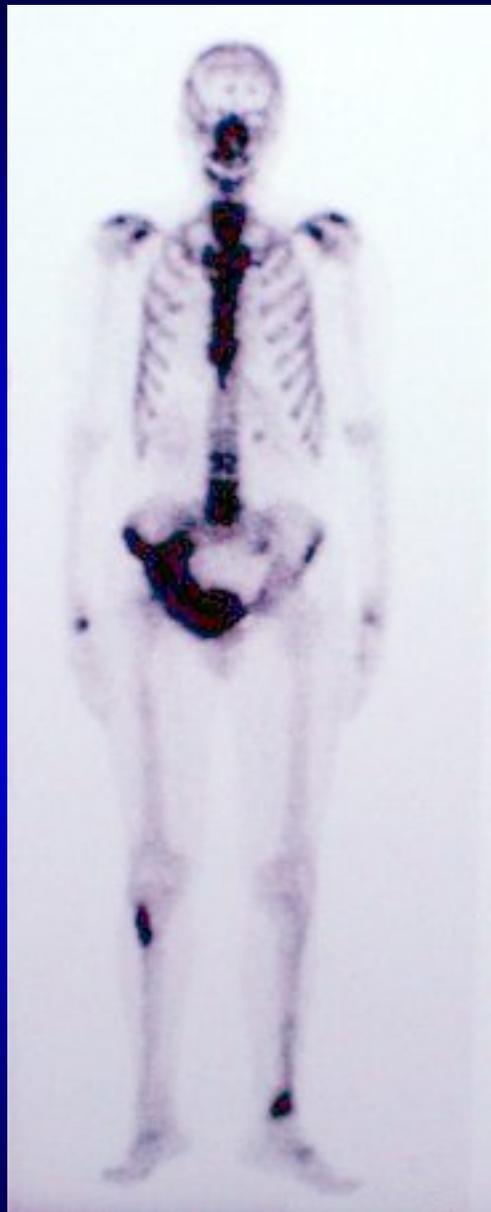
Particolare attenzione deve essere posta alla *parte corticale* delle ossa interessate, la sua interruzione deve far pensare alla presenza di un *osteosarcoma* e, anche nei casi dubbi, è opportuna una conferma diagnostica con una RMN del segmento scheletrico interessato.

## SCINTIGRAFIA

La scintigrafia ossea mostra una notevole ipercaptazione delle ossa interessate.

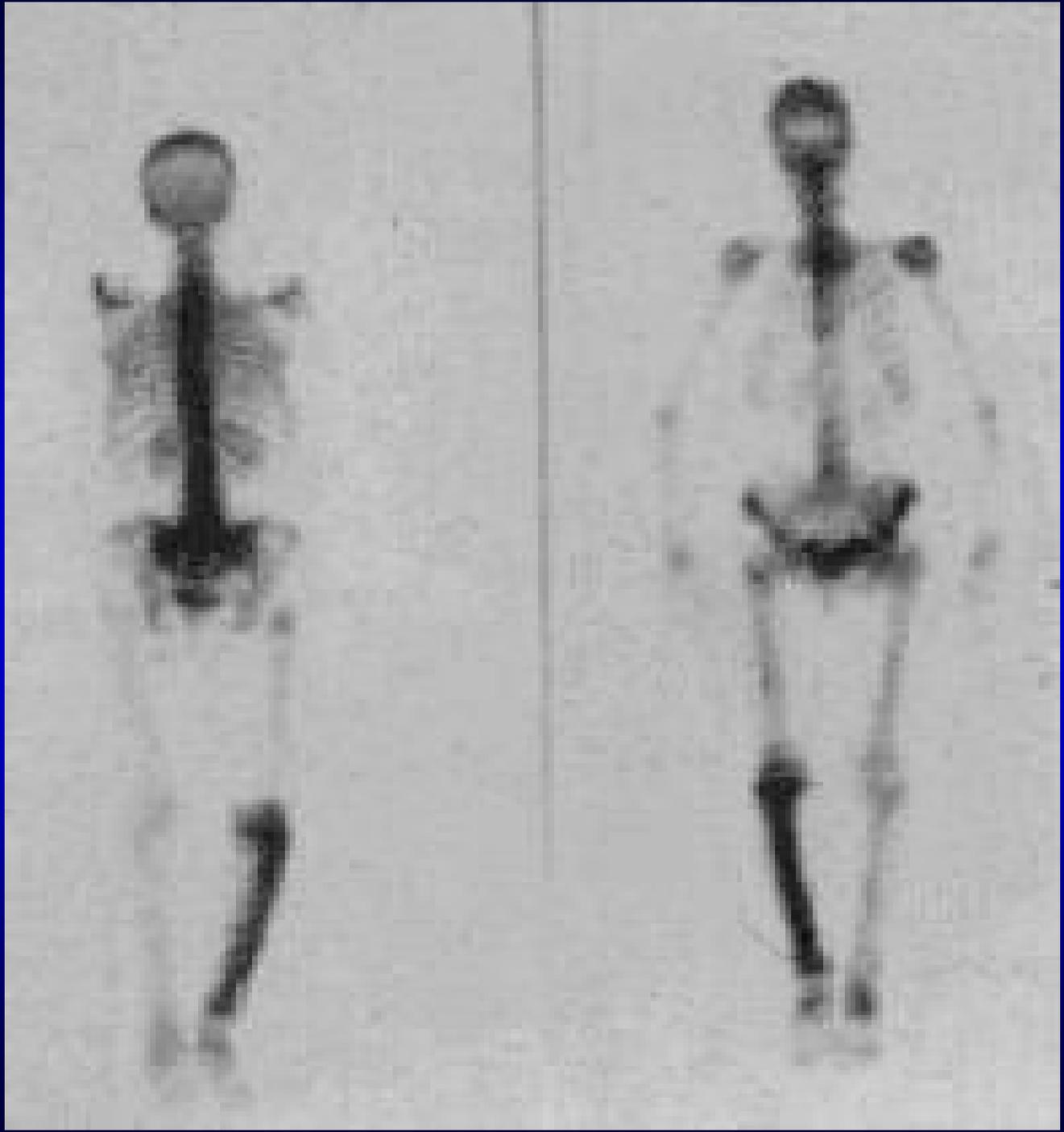
# ASPETTI RADIOLOGICI TIPICI

- Aspetto “cotonoso”
- Alternanza di aree litiche e sclerotiche nella stessa sede
- Aumento delle dimensioni dell'osso interessato
- Incurvamento delle ossa lunghe sottoposte a carico
- Pseudo-fratture o fratture

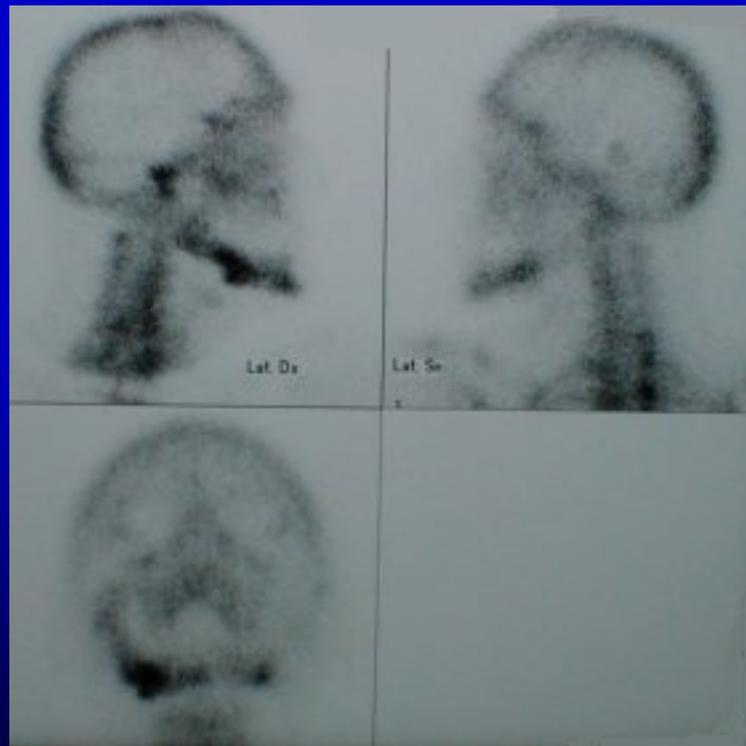
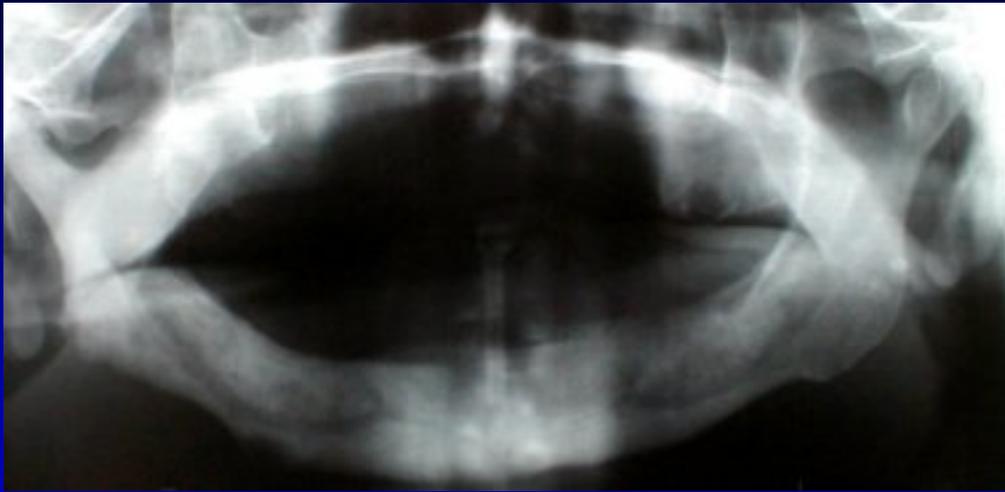


# SCINTIGRAFIA OSSEA

- Mostra un aumento focale dell'uptake
- Più sensibile ma meno specifica della radiografia
- Indicata per la localizzazione di una o più lesioni pagetiche







# DIAGNOSI DI LABORATORIO

*Fosfatasi alcalina* e *idrossiprolina urinaria* solitamente aumentate, talvolta le alterazioni sono notevoli in rapporto all'entità del rimodellamento.

Il dosaggio della fosfatasi alcalina totale e dell'isoenzima osseo rappresentano il metodo migliore per monitorare l'andamento della malattia o l'efficacia della cura.

Anche i livelli dei nuovi markers del rimodellamento osseo (osteocalcina, cross-links del collagene) sono elevati; calcio e fosforo sierici ed urinari nella norma.

[www.fisiokinesiterapia.biz](http://www.fisiokinesiterapia.biz)