

Enfermedad ósea de Paget

Alvaro Sánchez, Luis Ricardo Zúñiga, Antonio Iglesias

Después de revisar 13.500 historias clínicas en dos centros hospitalarios del país, en un intervalo de 30 años, se seleccionan 46 casos de enfermedades condensantes del hueso. De éstos se encontraron ocho pacientes con criterios suficientes para el diagnóstico de enfermedad ósea de Paget (EP), los que constituyen la única casuística reunida en Colombia hasta el presente. De ellos, la cuarta parte (2/8) eran mestizos sin ancestros caucásicos dentro de las últimas generaciones; en los demás uno de los padres o ambos eran extranjeros. Las características clínicas, de laboratorio y sobre todo radiológicas no ofrecen particularidades respecto a las descritas clásicamente en la enfermedad. En los casos en los que el dolor era la queja principal (7/8) el tratamiento con calcitonina fue eficaz. No se encontró ningún caso de degeneración maligna.

Introducción

La enfermedad ósea de Paget (EP) es una afección de etiología desconocida que se caracteriza por aumento de la resorción ósea en la primera fase y luego por un exceso en la formación de hueso. Pertenece al grupo de las llamadas enfermedades condensantes de los huesos y la alteración fundamental se halla en el osteoclasto, componente de la denominada unidad remodeladora del hueso. Al parecer se inicia al ponerse en contacto la célula osteoclástica con un antígeno aún desconocido, que produce como consecuencia el incremento en la resorción ósea. Las primeras publicaciones sobre la enfermedad fueron hechas por Sancerote en 1801, Rullier en 1812, Wilks en 1869 y Czerney en 1873 (1, 2); no obstante, la mejor descripción clínica fue hecha por Sir James Paget en 1876 (3) en un trabajo ya clásico denominado "Una forma crónica de inflamación de los huesos". En él describió el curso clínico y los hallazgos necrópsicos de una "rara enfermedad" en cinco pacientes (en uno de ellos con veinte años de seguimiento) a la que denominó *Osteitis deformans*. Paget pensó en una inflamación tórpida por la hipertermia de la piel vecina a algunos de los huesos comprometidos, en particular de la tibia.

La EP tienen una alta prevalencia en Europa, Norteamérica,

Australia y Nueva Zelandia con tasas que fluctúan entre 2% y 4% en individuos mayores de 55 años (4-10), lo que contrasta con la baja prevalencia entre los amerindios y las poblaciones de Asia, Oriente Medio y Africa. Su incidencia es directamente proporcional a la edad, alcanzando el 10% en el rango de edad de 80 a 90 años (1, 2, 5, 7). Los casos informados en la raza negra han ocurrido en poblaciones que cohabitan con caucásicos, como suele ocurrir en los Estados Unidos de América y Suráfrica. (6, 7, 11-14). En Colombia, el primero y único caso de EP fue descrito en 1981 por Sánchez (15). El presente estudio tiene por objeto presentar en detalle la casuística más grande de la enfermedad, hasta el momento casi desconocida en nuestro medio.

Material y métodos

Fueron revisadas las historias clínicas de la Unidad de Reumatología del Hospital San Juan de Dios de Bogotá y de la clínica de fracturas de la ciudad de Barranquilla, en el período comprendido entre 1964 y 1994. Inicialmente, del grueso de 13.500 pacientes estudiados, fueron seleccionados aquellos con

Dr. Alvaro Sánchez Contreras: Profesor Asociado de Medicina Interna y Reumatología; Dr. Luis Ricardo Zúñiga Montes: Residente de Reumatología; Dr. Antonio Iglesias Gamarra: Profesor Asociado de Medicina Interna y Reumatología. Unidad de Reumatología Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia Hospital San Juan de Dios, Santa Fe de Bogotá.

diagnóstico de enfermedades condensantes de los huesos, con un total de 46, de los que se extrajeron para el estudio de EP ocho casos (Tabla 1). En esta tabla no figuran enfermedades metabólicas óseas tales como hiperparatiroidismo primario, raquitismo dependiente de vitamina D, raquitismo hipofosfático u osteodistrofia renal, objeto ya de otra publicación (1). El diagnóstico de EP fue basado en los siguientes criterios:

Historia clínica

Dolores óseos en extremidades o en columna, o deformidades en miembros inferiores no explicables de otra manera; artropatía degenerativa, crecimiento óseo particularmente del cráneo.

Criterios bioquímicos

Fosfatasa alcalina elevada y/o hidroxiprolina urinaria aumentada.

Criterios radiológicos

Según la clasificación aceptada (Tabla 2) (16).

Criterios gamagráficos

(gamagrafía ósea con tecnecio ⁹⁹ y metilendifosfonato)

El aspecto de la EP es el de una intensa captación del radioisótopo (fase condensante), alternada a veces con áreas de baja captación (fase lítica inicial o esclerótica tardía). La gamagrafía permite además establecer la extensión y el número de huesos comprometidos (17).

Se practicó a todos los pacientes una gamagrafía ósea corporal además de radiografías de cráneo, tórax, columna dorso-lumbar, pelvis y huesos largos si el caso así lo ameritaba. Se mi-

| Enfermedad | Casos |
|---------------------------------------|-----------|
| Displasia fibrosa en cráneo | 12 |
| Enfermedad ósea de Paget | 8 |
| Hiperostosis cortical generalizada | 6 |
| Melorreostosis | 5 |
| Osteopetrosis | 4 |
| Osteopoiquilia | 4 |
| Paquidermoperiostosis | 2 |
| Hiperostosis cortical localizada | 1 |
| Picnodisostosis | 1 |
| Osteopoiquilia y esclerodermia lineal | 1 |
| Linfoma óseo | 1 |
| Osteomalacia axial | 1 |
| Total casos | 46 |

Tabla 1. Enfermedades osteocondensantes. Hospital San Juan de Dios (Bogotá) y Clínica de fracturas (Barranquilla), Colombia, 1964-1994.

| Etapa | Huesos afectados | Apariencia | |
|---|---|---|---|
| ACTIVA: (TEMPRANA) I. Osteolítica | Cráneo | Osteoporosis circunscrita | |
| | Huesos largos | Osteoporosis subcondral con radiolucencia que avanza en forma de cuña. | |
| | II. Osteolítica, osteoesclerótica o ambas | Cráneo | Osteoporosis circunscrita; radiodensidades focales. |
| | Pelvis | Radiolucencias y radiodensidades en parches. | |
| INACTIVA: (TARDÍA) III. Osteoesclerótica | Huesos largos | Radiolucencias diafisarias; radiodensidades epifisarias y metafisarias. | |
| | Cráneo | Apariencia en motas de algodón; engrosamiento de la bóveda craneana. | |
| | Columna | Cuerpo vertebral en "marco de pintura"; cuerpo vertebral de marfil. | |
| | Pelvis | Engrosamiento de los huesos de la pelvis; radiodensidad focal o difusa. | |
| | Huesos largos | Predilección epifisaria; engrosamiento trabecular; ensanchamiento y deformidad del hueso. | |

Tabla 2. Etapas radiológicas de la enfermedad ósea de Paget.

Enfermedad ósea de Paget

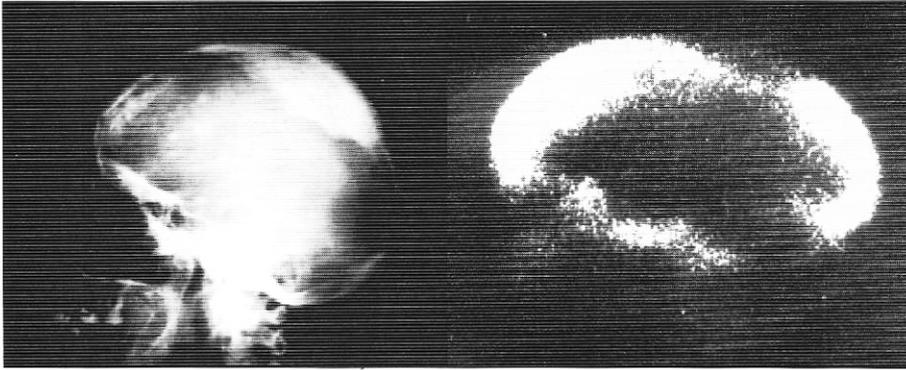


Figura 1. Caso 1. Radiografía simple de cráneo y gammagrafía correspondiente. En la primera se observa una extensa área de condensación en forma de casquete en el vértice del cráneo y pequeñas manchas densas en la región frontal. En la gammagrafía el casquete denso (esclerosis ósea tardía) se observa como una área de hipocaptación.



Figura 2. Caso 2. Radiografía simple de cráneo. Las flechas indican los límites de una extensa zona de osteoporosis circunscrita (fase temprana).

dió la fosfatasa alcalina en la mayoría de pacientes por el método de Trayser y Seligson (18); en los casos 1 y 8 fue utilizado otro método (Babson), en el caso 7, en fin, se hizo una determinación específica de la enzima empleando la técnica de Ostase. La excreción urinaria de hidroxiprolina fue investigada en seis casos (casos 2 a 7) y sólo en tres se practicó una biopsia de hueso. Debido a la naturaleza del estudio (descriptivo retrospectivo) y puesto que los pacientes provenían de instituciones distintas en dos ciudades, no fue posible realizar los mismos estudios en todos. Ello explica las divergencias descritas.

Resultados

El promedio de edad de los ocho pacientes (seis mujeres: dos hombres) en el momento del diagnóstico de EP fue de 62.5 años (rango 52 a 75 años) y el seguimiento promedio fue de nueve años (rango 2 a 15 años); en los casos 1 a 7 la queja fundamental que obligó

| Caso | Edad en años | Sexo | Raza-Origen | Síntomas y signos | F alcalina (N:30-100) Inicial | Hidroxi-prolinuria | Radiología Sitios con imagen de osteocondensación | Tratamiento | Etapas y tipo de variante |
|------|--------------|------|---------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--------------------|---|---------------------|---------------------------|
| 1 | 65 | F | BLANCA (francés) | Dolor lumbar, pelvis, rodilla | 63 UI Babson | ↑ No se realizó | Iliacos, cráneo y rodilla. | Calcitonina | III Poliestósica |
| 2 | 55 | F | MESTIZO (holandés) | Cefalea frontal y biparietal | 867 | ↑ + | Osteoporosis circunscrita en huesos del cráneo | itonina +Etidronato | I Monostósica |
| 3 | 54 | F | MESTIZO (argentino) | Dolor lumbar y MMII | 370 | ↑ + | Iliacos y cuerpos vertebra dorsolumbares | itonina +Etidronato | III Poliestósica |
| 4 | 70 | F | MESTIZO (autóctono) | Dolor MMII, genuvaro, cifosis | 270 | ↑ + | Generalizada de huesos las costillas y cuerpos vertebra dorsolumbares | itonina +Etidronato | III Poliestósica |
| 5 | 62 | M | MESTIZO (libanés) | Asintomático | 340 | ↑ + | Iliacos y vértebras lumbares | itonina +Etidronato | III Poliestósica |
| 6 | 58 | F | MESTIZO (italiano) | Dolor iliaco derecho | 254 | ↑ - | Iliaco derecho | itonina +Etidronato | II Monostósica |
| 7 | 62 | F | MESTIZO (alemán) | Dolor e hipertermia tibia derecha | 312 | ↑ + | Tibia izquierda | itonina +Etidronato | II Monostósica |
| 8 | 75 | M | MESTIZO (autóctono) | Crecimiento del cráneo | 185 | ↑ + | Cráneo | itonina +Etidronato | III Poliestósica |

Tabla 3. Presentación de casos.

al paciente a consultar fue el dolor óseo único o múltiple. La evolución de la enfermedad se remontaba, de acuerdo con la antigüedad de los síntomas, desde un año (caso 2) hasta 20 años (caso 8). Este último había notado únicamente crecimiento del cráneo. Cinco pacientes eran mestizos, nacidos en Colombia, aunque con un padre extranjero (holandés, argentino, libanés, italiano, alemán); en el caso No. 1 los dos padres eran franceses; los dos restantes (casos 4 y 8) negaban ancestros extranjeros dentro de las tres generaciones anteriores y pueden ser considerados como los dos casos autóctonos de EP encontrados hasta el momento en Colombia.

Las características demográficas así como el perfil clínico, de laboratorio e imagenológico de los pacientes están resumidas en la Tabla 3.

En todos los casos los niveles de fosfatasa alcalina estuvieron elevados así como los valores de hidroxiprolina urinaria en los que se realizó el examen (casos 2 a 7). En cuatro pacientes el compromiso fue único (monostótico) mientras que en los cuatro restantes fue poliostótico (dos o más huesos). De acuerdo con la clasificación de la enfermedad por etapas (Tabla 3), siete pacientes tenían una enfermedad avanzada (etapa III) ya en fase esclerótica; sólo el paciente No. 2 tuvo una osteoporosis circunscrita (etapa I). El hueso comprometido con mayor frecuencia en esta serie fue el iliaco (cuatro pacientes), seguido por las vértebras lumbares y el cráneo (tres casos en cada uno). Todos los pacientes recibieron tratamiento con calcitonina a una dosis promedio de 100 U/día; además, con

excepción del caso No. 1, recibieron etidronato sódico. En todos los pacientes se obtuvo una mejoría satisfactoria de los dolores óseos así como una normalización de los niveles de fosfatasa alcalina dentro de las diecisiete semanas siguientes al inicio del tratamiento. Las informaciones correspondientes a todos estos resultados están resumidas en la Tabla 3.

Discusión

La enfermedad ósea de Paget es una anomalía de la unidad remodeladora del hueso caracterizada esencialmente, en las fases iniciales, por un aumento en la resorción ósea, mediada por el osteoclasto. En Estados Unidos de América puede ocurrir en cerca de 3% de las personas de la tercera edad (5-7, 14). Es relativamente común en personas con ancestros europeos y han sido encontrados algunos casos de asociación familiar (19-22).

Aun cuando se desconoce la etiología, la lesión primaria aparece en el osteoclasto, el cual quizás es transformado como consecuencia de una infección viral lenta en épocas tempranas de la vida. El cambio en la actividad osteoclástica se caracteriza por un aumento de su función resorptiva, reflejada en la elevación de la excreción urinaria de hidroxiprolina, la que sirve como índice de actividad de la afección. Por otra parte, existe una formación inadecuada de hueso lamelar cuya manifestación es el aumento en la fosfatasa alcalina de origen óseo. El hueso neoformado es entonces mayor en tamaño y más vascularizado, aunque menos compacto que el hueso normal.



Figura 3. Caso 3. Radiografía de columna lumbar. Se observa el aumento difuso de densidad de los cuerpos vertebrales, especialmente L1, el cual recuerda la llamada vértebra de marfil (eburnación de la vértebra).

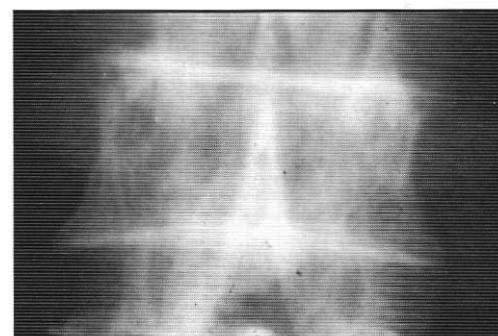


Figura 4. Caso 4. Radiografía de cuerpo vertebral. Aumento difuso de la densidad, especialmente en los platillos, dando la apariencia de vértebra en "marco de pintura".



Figura 5. Caso 6. Radiografía del iliaco derecho. Condensación difusa del hueso con pérdida de la trabeculación ósea dando un aspecto burdo.

Fuera de la etiología viral han sido propuestos otros factores tales como inflamación, alteraciones vasculares, desequilibrio endocrino, predisposición genética y factores ambientales, en particular el plomo. Spencer y cols (23), luego de estudiar 32 pacientes en los cuales hubo exposición ocupacional al plomo entre dos y 49 años, plantea la posibilidad de que ella tenga alguna relación etiológica con la enfermedad. Este autor, basado en estudios realizados por otros investigadores (24-28), comenta que el plomo es captado por las células osteoclasticas, sin que se pueda especular sobre el mecanismo de la alteración celular. Las áreas esqueléticas más afectadas en la EP incluyen la columna lumbar y dorsal, seguidas por la pelvis, el cráneo, el fémur y la tibia; rara vez el húmero, la clavícula y la escápula. Puede comprometer uno o varios huesos del esqueleto en forma simultánea (formas monostóticas o poliostóticas, focales o difusas según afecte una porción limitada o extensa del hueso). Dependiendo de la localización, la extensión y el grado de actividad metabólica se produce o no la sintomatología y en forma relativamente tardía la deformidad del cráneo o de los huesos largos (por ejemplo, "tibia en sable"), y las complicaciones: sordera o más raramente ceguera por compresión de los respectivos nervios, disfunción articular (e.g. coxopatía pagética) fracturas patológicas, síndrome de compresión radicular, degeneración maligna (menos de 1% de los casos): sarcoma osteogénico, fibrosarcoma, linfomas óseos, sarcoma de células reticulares (1 - 3. 29, 30).

El diagnóstico de la EP es principalmente radiológico y debe hacer parte del enfoque diferencial en pacientes mayores de cincuenta años con dolores óseos y eventualmente con deformidades esqueléticas o agrandamiento del cráneo. El aspecto es el de huesos aumentados de tamaño, con áreas densas burdas mal delimitadas y aumento del hueso trabecular. En las fases iniciales el aspecto es menos obvio pues el único hallazgo puede ser una osteoporosis circunscrita a un área pequeña. La confirmación se obtiene mediante la determinación de la fosfatasa alcalina o la excreción de hidroxiprolina urinaria, ambas pruebas fácilmente accesibles.

En la revisión de los estudios epidemiológicos informados en la literatura internacional y el análisis del comportamiento étnico de la EP (Tabla 4) no fue posible encontrar datos inmunogenéticos que pretendan explicar la asociación entre EP y un sustrato genético. Existen esporádicamente familias con varios miembros de alrededor de 90 años afectados por la enfermedad. Pero en este grupo etario la incidencia llega a 8.9%, cifra muy significativa cuando se la compara al 1.8% de la población general (19-22). El riesgo fue mayor en los casos índice en los que la evolución desde el comienzo de la enfermedad era superior a 55 años, lo cual presupone que la afección se va generando muy lentamente desde el estímulo inicial por el agente responsable.

La enfermedad ha sido descrita en todas las razas aunque con pre valencias diferentes. Quizás esto último permita considerar

que la etnia en sí no es un elemento definitivo tal como se había planteado, sino que debe existir algún factor etiológico en un ambiente propicio para su desarrollo.

En Colombia sólo han sido realizadas dos publicaciones sobre EP: el resumen del primero y único caso hasta ese momento, presentado por Sánchez (15) y una revisión del tema de enfermedades osteocondensantes hecha por el mismo autor (36).

Un hallazgo relevante es que en el presente estudio se presentan los dos únicos casos en los que no se encontraron ancestros extranjeros inmediatos, lo que deja las puertas abiertas a la posibilidad de que la EP exista en Colombia, en grupos de población mestiza no mezclada con caucásicos durante las últimas generaciones. Basados en los resultados de este primer estudio sistemático de EP en Colombia es admisible pensar que ella no sea una afección tan excepcional en nuestro medio como se pensaba, y que sólo el desconocimiento de su cuadro clínico y de sus características radiológicas sea el responsable de su extremada rareza. Por otra parte, como no existen estudios inmunogenéticos suficientes y conclusivos, es aventurado especular sobre la supuesta ausencia de terreno genético en las poblaciones amerindias. Es seguro que la prevalencia de EP en Colombia es claramente inferior a la de poblaciones caucásicas pero esto no significa que sea una enfermedad exótica y casi inexistente. En este sentido debe tenerse en cuenta que dos de los ocho pacientes descritos, es decir, la

| Autor Principal | Año de publicación | No. de pacientes estudiados | Raza | País | Referencia |
|-----------------|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------|------------|
| Mautalen | 1984, 1986 | 57 | Inmigrantes europeos | Argentina | 31, 32 |
| Márquez Neto | 1983 | 42 | 90% blancos, 10% mestizos | Brasil | 33 |
| Arratia Sordo | 1984 | 17 | Mestizos | México | 34 |
| Pumarejo Valle | 1995 | 22 | 20 españoles 2 mexicanos | México | 35 |

Tabla 4. Publicaciones sobre enfermedad de Paget en América Latina.

cuarta parte, son mestizos sin mezcla en las últimas generaciones.

En la Tabla 4 se presentan algunos datos epidemiológicos que muestran que en América Latina la enfermedad de Paget ha sido sobre todo estudiada en países con fuertes corrientes inmigratorias europeas, relativamente recientes (Argentina y Brasil). Comparativamente con México el número de casos descritos es mayor en aquéllos (el doble o más) tal como se desprende del examen de la casuística presentada por los autores. Es un hecho que los casos "autóctonos" (mestizos sin mezcla caucásica durante las últimas generaciones) son escasos, y que hasta el momento no ha sido descrito ninguno en amerindios puros. Los pocos estudios con pretensión inmunogenética no han encontrado relación entre el sistema HLA y la enfermedad, de tal manera que no es posible plantear sobre esta base hipótesis explicativas sobre la baja prevalencia de la EP en América Latina. Pero debe recordarse que como en muchas otras circunstancias, a esa rareza puede contribuir el desconocimiento de la enfermedad por parte del médico. Sin

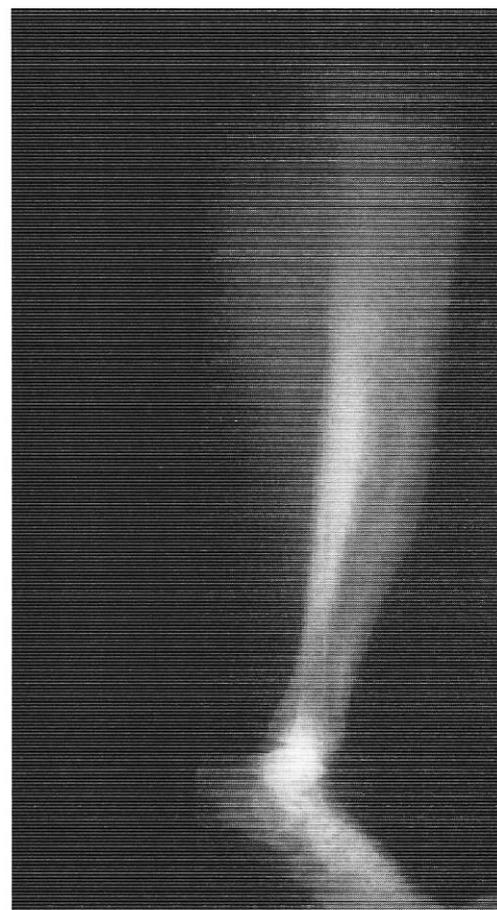


Figura 6. Caso 7. Radiografía de hueso largo de pierna. Deformidad y condensación difusa de la tibia, aumento del tamaño del hueso.

duda existen más casos en Colombia no diagnosticados.

Summary

Thirteen thousand five hundred hospital admissions were reviewed from two hospitals from 1964 through 1994 and 46 cases with increased bone density were found of which eight met criteria for Paget's disease. Two of those patients had mixed-blood ancestry without Caucasian lineage within the last generations and the other six cases were born to one or both foreign parents. Clinical findings, laboratory and radiologic studies were not different than those described in this entity. In those cases in which pain was the main complaint (7/8), treatment with calcitonin was effective. There were no cases of malignant degeneration.

Referencias

- Iglesias Gamarra A, Vásquez-Lamadrid J, Abud-Mendoza C. Enfermedades metabólicas del hueso. Santa Fe de Bogotá: Editorial Instituto Nacional de Salud; 1992: 573-594.
- Singer FR. Paget disease of bone. Baltimore: Williams & Wilkins Co; 1969.
- Paget J. On a form of chronic inflammation of bones. *Med Chir Trans* 1877;60:37-63.
- Collins DH, Winn JM. Focal Paget's disease of the skull (osteoporosis circumscripta). *J Pathol Bacteriol* 1955; 69: 1-8.
- Altman RD, Singer F. Proceeding of the Kroc Foundation Symposium of Paget's Disease of Bone. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 1073-1234.
- Barker DJ. The epidemiology of Paget's disease of bone. *Br Med Bull* 1984; 40: 396-400.
- Siris ES. Paget's disease of bone. In: Murray JF, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 2nd edition. New York: Raven Press; 1993: 375-384.
- Merkow RL, Lane JM. Current concepts of Paget's disease of bone. *Orthopedic Clinics North Am* 1984; 15: 747-763.
- Rosenbaum HD. Geographic variation in the prevalence of Paget's disease of bone. *Radiology* 1969; 92: 959-964.
- Posen S. Paget's disease: Current concepts. *Aust NZJ Surg* 1992; 2: 17-23.
- Guyer PB, Chamberlain AT. Paget's disease of bone in South Africa. *Clin Radiol* 1988; 139:51-52
- Dahniya MH. Paget's disease of bone in Africans. *Br J Radiol* 1987; 60: 113-116.
- Detheridge FM, Guyer PB, Barker JJP. European distribution of Paget's disease of bone. *Br Med J* 1982; 285: 1005-1008.
- Guyer PB, Chamberlain AT. Paget's disease of bone in two American cities. *Br Med J* 1980; 280: 985-989.
- Sánchez A. Enfermedad de Paget. Informe del primer caso en Colombia. VI Congreso Colombiano de Medicina Interna, Bogotá, 1980 (Abs).
- Murray RO, Jacobson HG. Miscellaneous disorders of unknown origin. In: Murray RO, ed. *The radiology of skeletal disorders*. Edinburgh: Churchill Livingstone Eds; 1979: 880-881.
- Coutris G. Analyse des perturbations des voies principales du métabolisme calcique dans la maladie de Paget. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1975; 42: 759-767.
- Trayser KA, Seligson D. A new kinetic mode for enzyme analysis suitable for automation. *Clin Chem* 1969; 15:425-429.
- Rast H, Weber FR. Paget's bone disease in three sisters. *Br Med J* 1937; 1: 918-922.
- Montage MFA. Paget's disease (osteitis deformans) and heredity. *Am J Human Genet* 1949; 1: 94-97.
- Jones JV, Reed M. Paget's disease, family with six cases. *Br Med J* 1967; 4: 90-93.
- Sofaer JA, Holloway SM, Emery AEH. A family study of Paget's disease of bone. *J Epidemiol Community Health* 1983; 37: 226-230.
- Spencer H, O'Sullivan V, Sontag SJ. Does lead play a role in Paget's disease of bone? A hypothesis. *J Laboratory Clin Med* 1992; 120: 798-800.
- Aufderheide AC, Neiman FD, Wittmers LE Jr, Rapp G. Lead in bone II: skeletal lead content as an indicator of lifetime lead ingestion and the social correlates in an archaeological population. *Am J Phys Anthropol* 1981; 55: 285-291.
- Rosen JF, Pounds PG. The cellular metabolism of lead and calcium: a kinetic analysis in cultured osteoclastic bone cells. *Contrib Nephrol* 1988; 64: 74-81
- Anderson C, Danylehuk KD. The effect of chronic low level lead intoxication on the haversian remodeling system in dogs. *Lab Invest* 1977; 37: 466-469
- Choi DD, Richter GW. Lead poisoning: rapid formation of intranuclear inclusions. *Science* 1972; 177: 1194-1195.
- Hsu FS, Krook L, Shively JN, Duncan JR. Lead inclusion bodies in osteoclast. *Science* 1973; 181: 447-448.
- Resnick D, Niwayama G. *Diagnosis of bone and joint disorders*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1981: 1721-1754.
- Haljivalou A, Lander P, Srolovitz H, Enker IP. Malignant transformation in Paget's disease of bone. *Cancer* 1992; 70: 2802-2808.
- Fromm GA, Plantalech L, Casco C, González D, Mautalen C. Treatment of Paget's bone disease with a bisphosphonate. *Medicine (B. Aires)* 1984; 44: 245-251.
- Mautalen C, González D, Blumenfeld El, Araújo Es, Schajowiecz FZ. Spontaneous fractures of uninvolved bones in patients with Paget's disease during unduly prolonged treatment with disodium etidronate. *Clin Orthop Rel* 1986; 207: 150-155.
- Márquez-Neto JF, Brenol JC, Muhlen CA, Rocha MG, Samara AG. Doença Ossea de Paget: orientacao diagnostica/ Paget's bones disease: a diagnostic orientation. *Rev Bras Reumatol* 1983; 23: 105-108
- Arratia-Sordo A, Retana de Ibarra G, Ortiz Flórez A, Zamudio L. Enfermedad ósea de Paget, estudio de 17 casos. *Gac Med Mex* 1984; 120: 29-34.
- Pumarejo-Valle F, Hernández-Onofeja O, Gil-Orbezo F, Casigas-Melgaza JC. Enfermedad de Paget ósea. Presentación de 22 casos. XXIII Congreso Mexicano de Reumatología. *Rev Mex Reumat* 1995; 10. Supl 1:C-2.
- Sánchez A, Perez AA, Peña M. Enfermedades osteocondensantes de patogenia no conocida. *Acta Med Colomb* 1987; 305-323.