

# Osteosarcoma en la enfermedad de Paget. Descripción de 6 casos

D. Cerdà<sup>a</sup>, N. Gualabens<sup>a,c</sup>, P. Peris<sup>a</sup>, A. Combalia<sup>b</sup>, L. Álvarez<sup>c</sup>, J. Pomés<sup>d</sup>, X. Tomás<sup>d</sup>,  
A. Monegal<sup>a</sup>, I. Ros<sup>a</sup> y J. Muñoz-Gómez<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Patología Metabólica Ósea. Servicio de Reumatología. <sup>b</sup>Servicio de Traumatología. ICAL.

<sup>c</sup>Servicio de Radiodiagnóstico. <sup>d</sup>IDIBAPS. Hospital Clínic. Barcelona. España.

Algunos pacientes con enfermedad ósea de Paget pueden desarrollar un osteosarcoma en la lesión pagética. Aunque se trata de una complicación infrecuente, el diagnóstico precoz de esta entidad es fundamental debido a su elevada mortalidad. Con el fin de analizar las características clínicas de estos pacientes y de valorar la utilidad de las pruebas de laboratorio en la sospecha diagnóstica de este proceso, se han revisado los pacientes con enfermedad ósea de Paget y osteosarcoma atendidos en nuestro centro en los últimos 12 años. Se describen 6 casos que corresponden a 3 varones y 3 mujeres, 5 de ellos con una enfermedad poliostótica, que desarrollaron dolor local intenso, en ocasiones asociado a sintomatología neurológica o a tumefacción de partes blandas. Tres pacientes seguían control por su enfermedad de Paget desde hacía más de 12 años, mientras que en 3 pacientes el diagnóstico del sarcoma óseo coincidió con el de la enfermedad de Paget. En ninguno de los pacientes de los que se disponía de seguimiento previo se observó un cambio significativo en las pruebas básicas de laboratorio (VSG, calcemia), ni en los valores de la fosfatasa alcalina, que alertaran al clínico de la posibilidad de una degeneración sarcomatosa. La sintomatología y las alteraciones radiológicas fueron las principales manifestaciones de este proceso.

**Palabras clave:** Enfermedad de Paget. Osteosarcoma. Sarcoma.

**Osteosarcoma in Paget's disease. Report of six cases**

Osteosarcoma is an infrequent complication of Paget's disease of bone and its early diagnosis is important due to its highly lethal prognosis. We describe 6 patients (3 men and 3 women) collected in our Center, over a period of 12 years, who had osteosarcoma associated with Paget's disease. The aims of this report were to analyse their clinical characteristics and to assess the usefulness of laboratory tests where sarcomatous degeneration was suspected. Five patients had polyostotic disease. Severe local pain was the most frequent symptom at presentation of neoplasia, sometimes associated with neurological complications. In three patients, the sarcomatous degeneration occurred up to 12 years after the diagnosis of Paget's disease and in the three remaining patients, both processes were diagnosed simultaneously. No patient with previous laboratory data showed any significant change in ESR and serum calcium levels nor in serum alkaline phosphatase activity during testing which alerted to the possibility of a sarcomatous degeneration. Clinical and radiologic features were the main findings at presentation of neoplasia.

**Key words:** Paget's disease. Osteosarcoma. Sarcoma.

## Introducción

La degeneración sarcomatosa en la enfermedad de Paget es la complicación más grave, con una incidencia inferior al 1%. Se ha descrito que la detección de un aumento de la velocidad de sedimentación (VSG) y, especialmente, un

aumento notable e inexplicable de la actividad de la fosfatasa alcalina (FA) pueden ser signos de alerta en esta grave complicación. Sin embargo, estas alteraciones pueden estar ausentes. Presentamos 6 casos de degeneración ósea de enfermedad ósea de Paget en los que no se observó un cambio significativo en las pruebas de laboratorio.

## Casos clínicos

Las características clínicas de los pacientes en el momento del diagnóstico se resumen en la tabla 1. Tres eran varones y 3 mujeres, con edades comprendidas entre 56 y 83 años (mediana, 75 años). La mayoría de los pacientes presenta-

Correspondencia: Dra. D. Cerdà Gabaroi.  
Servicio de Reumatología. Hospital Clínic.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: nguanabe@medicina.ub.es

Manuscrito recibido el 19-11-2001 y aceptado el 6-2-2002.

TABLA 1. Características clínicas de los pacientes en el momento del diagnóstico del osteosarcoma

|                                    | Caso 1               | Caso 2       | Caso 3       | Caso 4               | Caso 5               | Caso 6        |
|------------------------------------|----------------------|--------------|--------------|----------------------|----------------------|---------------|
| Sexo                               | Varón                | Varón        | Varón        | Mujer                | Mujer                | Mujer         |
| Edad (años)                        | 56                   | 83           | 76           | 65                   | 77                   | 73            |
| Tipo de afección                   | Poliostótica         | Poliostótica | Poliostótica | Monostótica          | Poliostótica         | Poliostótica  |
| Localización del osteosarcoma      | Pelvis               | Vértebra     | Húmero       | Fémur                | Tibia                | Paravertebral |
| Inicio síntomas                    | 2 meses              | 1 mes        | 9 meses      | 2 meses              | 7 meses              | 3 meses       |
| Síntomas                           | Dolor<br>Tumefacción | Dolor + NRL  | Dolor        | Dolor<br>Tumefacción | Dolor<br>Tumefacción | Dolor +NRL    |
| FA (U/l)<br>(VN: 90-250)           | 3.322                | 389          | 354          | 1.569                | 379                  | 4.610         |
| Calcio (mg/dl)<br>(VN: 8,5-10,5)   | 9                    | 9,2          | 9,6          | 9,6                  | 10,3                 | 8,3           |
| HIP (nmol/mg creat)<br>(VN: < 160) | 2.492                | 251          | 204          | —                    | —                    | —             |
| VSG (mm/h)<br>(VN: 1-15)           | 23                   | 26           | 4            | —                    | —                    | 57            |

FA: fosfatasa alcalina; HIP: hidroxiprolina; NRL: manifestaciones neurológicas.



Figura 1. Radiografía del hombro izquierdo. Desestructuración de la cabeza humeral con calcificación.

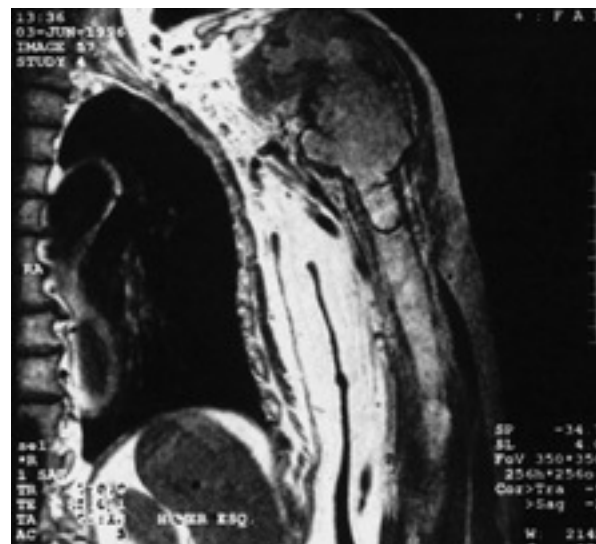


Figura 2. SE (spin echo) T1 húmero izquierdo. Masa que insufla y rompe la cortical en el tercio proximal del húmero con componente de partes blandas. El tercio distal de la diáfisis humeral presenta un engrosamiento de la cortical con aumento de la señal y del diámetro humeral.

ban una enfermedad de Paget poliostótica (5 casos). Tres pacientes seguían un control en nuestro centro desde hacía 12, 16 y 20 años, respectivamente, mientras que en 3 casos el diagnóstico de la enfermedad de Paget coincidió con el del osteosarcoma (casos 4, 5 y 6). Las localizaciones de la degeneración sarcomatosa fueron: pelvis, húmero, vértebra, fémur y tibia. El motivo de consulta fue la presencia de dolor intenso en la región de la lesión sarcomatosa en todos los pacientes, asociada a síntomas neurológicos (pa-

raparesia y radiculopatía) en dos pacientes y a un aumento de partes blandas en 3 casos (casos 1, 4 y 5). El inicio de los síntomas previo al diagnóstico osciló entre uno y 9 meses (mediana 3). El estudio radiológico (fig. 1) demostró una rotura de la cortical y una invasión de partes blandas, mientras que en el estudio isotópico (mediante  $^{99}\text{Tc}$ ) se objetivó una hipercaptación difusa y heterogénea del hueso afectado. La TC y la RM (fig. 2) evidenciaron lesiones líticas y esclerosas, y una invasión de partes blandas. La analítica general, que incluía hemograma, VSG y calcio sérico, no evidenció alteraciones significativas salvo en un paciente. La FA estaba aumentada en los 6 pacientes. En aquellos pacientes en los que se disponía de seguimiento previo (casos 1, 2 y 3) no se observaron cambios valorables

en la evolución de la FA ni de la excreción urinaria de hidroxiprolina (Hp). El diagnóstico se estableció mediante biopsia ósea en todos los pacientes. Se realizó tratamiento quirúrgico en 3 pacientes (casos 2, 3 y 5) y radioterapia asociada a quimioterapia en todos los casos. La supervivencia fue inferior al año en todos ellos.

## Discusión

Las características de los pacientes presentados en este estudio con enfermedad ósea de Paget y degeneración sarcomatosa coinciden con las descritas en la bibliografía. Así, la edad avanzada, la afección poliostróica y las manifestaciones clínicas en forma de dolor intenso en la zona afectada, asociado en ocasiones a trastornos neurológicos o a tumefacción de partes blandas, corresponden al cuadro clásico de degeneración sarcomatosa<sup>1-3</sup>.

El principal motivo de la descripción de estos casos ha sido analizar si existían cambios en las pruebas básicas de laboratorio, especialmente en los marcadores clásicos del recambio óseo, que apoyaran la sospecha clínica de esta complicación. Sin embargo, en ninguno de los casos descritos se observó un cambio en los valores de los parámetros analizados que motivara su sospecha clínica. Así, la calcemia fue normal en los 6 pacientes evaluados, la VSG no superó un valor de 30 mm/h en el momento del diagnóstico del osteosarcoma en la mayoría de los casos, y los valores de los marcadores clásicos, fosfatasa alcalina y excreción urinaria de hidroxiprolina, fueron similares a los previos a su diagnóstico en los 3 pacientes en que se disponía de seguimiento<sup>4-6</sup>. Estos datos son similares a los descritos por otros autores. Así, Jattiot et al no detectaron alteraciones bioquímicas específicas de degeneración sarcomatosa en una serie de 14 pacientes, en los que la VSG fue normal en 5 casos y superior a 50 mm/h sólo en 4 pacientes. En esta serie, aunque no se describen los valores previos, la actividad de la fosfatasa alcalina en el momento del diagnóstico era normal en 3 pacientes<sup>7</sup>. Del mismo modo, Smith et al<sup>8</sup>, en un estudio que incluía a 85 pacientes con sarcoma asociado a una enfermedad de Paget, no hallaron variaciones en las determinaciones de fosfatasa alcalina en un subgrupo de 20 pacientes en los que existía un seguimiento previo. Sin embargo, otros autores consideran que cuando se desarrolla un sarcoma aumentan de forma brusca los valores de esta enzima, aunque la magnitud del aumento no sea un marcador tumoral preciso<sup>11</sup>. Apoyando esta teoría, Avioli indicó que sólo un 30% de los pacientes que desarrollan un osteosarcoma sobre hueso pagético no presentan un aumento de los valores de fosfatasa alcalina. Este dato, en ocasiones, es difícil de constatar ya que en aproximadamente la mitad de los pacientes que desarrollan un osteosarcoma en un hueso pagético, el diagnóstico de ambas enfermedades se establece de forma concomitante<sup>9</sup>. De hecho, en tres de nuestros pacientes se diagnosticó la enfermedad de Paget al mismo tiempo que el sarcoma óseo. Se ha de señalar que la no disponibilidad en el tiempo del diagnóstico de estos pacientes de los marcadores que han demostrado la mayor eficacia diagnóstica para valorar la actividad de la enfermedad, no nos permite establecer su utilidad en la detección precoz de la degeneración sarcomatosa<sup>10</sup>.

Aunque el número de casos descritos es reducido, 6 casos, nuestras observaciones no sugieren que exista un cambio de los valores de FA en relación con el desarrollo de un osteosarcoma, ya que ninguno de los pacientes pagéticos en los que disponíamos de un seguimiento previo experimentó un aumento de la FA coincidiendo con el diagnóstico de la degeneración sarcomatosa. Los primeros 3 casos fueron pacientes controlados en nuestro servicio y la aparición de la degeneración sarcomatosa se produjo al cabo de unos años.

Los casos aportados indican que la ausencia de cambios en las pruebas básicas de laboratorio en un paciente con enfermedad ósea de Paget no excluye el diagnóstico de degeneración sarcomatosa, y la sintomatología y las alteraciones en las pruebas de imagen son las principales manifestaciones de este proceso.

## Bibliografía

1. Porreta CA, Dahlin DC, Janes JM. Sarcoma in Paget's disease of bone. *J Bone Joint Surg* 1957;39:1314-29.
2. Schajowicz F, Santini E, Berenstein M. Sarcoma complicating Paget's disease of bone. *J Bone Joint Surg* 1983;65:299-307.
3. Goorin AM, Abelson HT, Frei E. Osteosarcoma: fifteen years later. *N Engl J Med* 1995;313:1637-43.
4. Mirra JM, Brien EW, Tehranzadeh J. Paget's disease of bone: review with emphasis on radiologic features; part I. *Skeletal Radiol* 1995;24:163-71.
5. Mirra JM, Brien EW, Tehranzadeh J. Paget's disease of bone: review with emphasis on radiologic features; part II. *Skeletal Radiol* 1995;24:173-84.
6. Moore TE, King AR, Kathol MH, El-Khoury GY, Palmer R, Downey PR. Sarcoma in Paget's disease of bone: clinical, radiologic and pathologic features in 22 cases. *AJR* 1991;156: 1199-203.
7. Jattiot F, Goupille P, Azais I, Roulot B, Alcalay M, Jeannou, et al. Fourteen cases of sarcomatous degeneration in Paget's disease. *J Rheumatol* 1999;26:1150-5.
8. Smith J, Botet JF, Yeh SDJ. Bone sarcomas in Paget's disease: a study of 85 patients. *Radiology* 1984;152:583-90.
9. Avioli LV. Paget's disease: complications and controversies. *Calcified Tissue Int* 1994;55:75-8.
10. McNairn JDK, Damron TA, Landas SK, Ambrose JL. Benign tumefactive soft tissue extension from Paget's disease of bone simulating malignancy. *Skeletal Radiol* 2001;30:157-60.
11. Kanis JA. Pathophysiology and treatment of Paget's disease of bone (2.ª ed.). London: Martin Dunitz, 1998.