

# UTILIDAD DE LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL REMODELADO ÓSEO EN LA ENFERMEDAD DE PAGET\*

L. ÁLVAREZ<sup>a</sup> Y P. PERIS<sup>b</sup>

<sup>a</sup>UNIDAD DE PATOLOGÍA METABÓLICA ÓSEA. INSTITUT D'INVESTIGACIONS BIOMÈDIQUES AUGUST PI I SUNYER (IDIBAPS). BARCELONA. <sup>b</sup>SERVICIO DE REUMATOLOGÍA. HOSPITAL CLÍNIC. BARCELONA.

La enfermedad ósea de Paget es una alteración del esqueleto adulto que se caracteriza por un aumento del remodelado óseo en áreas localizadas. Afecta aproximadamente al 2%-3% de la población mayor de 60 años, normalmente es asintomática aunque en ocasiones (5%-10%) puede producir síntomas (dolor, deformidad, fractura, sordera, síntomas neurológicos, degeneración sarcomatosa). A escala celular es el osteoclasto el que se afecta en primer lugar, encontrándose en las lesiones pagéticas un mayor número de osteoclastos, de mayor tamaño y con una gran cantidad de núcleos. Como resultado se produce un aumento de la actividad osteoclástica a la que le sigue un incremento de la actividad osteoblástica que conducen a la formación de un tejido aberrante y desorganizado en el que se observa un mosaico de hueso laminar (propio del hueso maduro normal) junto a hueso plexiforme (propio del hueso embrionario inmaduro). Ello condiciona que el hueso pagético sea más grande, esté más vascularizado y sea más susceptible a la deformación y a la fractura que el hueso normal. La afectación ósea en la enfermedad de Paget puede ocurrir en uno o más huesos, siendo la pelvis, vértebras y fémur las localizaciones más frecuentes<sup>1</sup>.

El diagnóstico de la enfermedad se realiza mediante gammagrafía ósea y radiología. Así, la gammagrafía ósea convencional permite evaluar la distribución, extensión y actividad de la enfermedad, mientras que la radiología establece el diagnóstico del proceso. La valoración de

la actividad gammagráfica puede realizarse mediante inspección visual, pero recientemente se han desarrollado métodos cuantitativos<sup>2-4</sup> que eliminan el análisis subjetivo y aumentan la sensibilidad de la exploración.

El aumento del remodelado óseo da lugar a un aumento de los marcadores bioquímicos de formación y reabsorción ósea que presentan, además, una buena correlación con la actividad gammagráfica<sup>5</sup>. De hecho, se los considera uno de los mejores parámetros para valorar la actividad de la enfermedad y monitorizar la respuesta al tratamiento.

## VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

Diversos estudios han demostrado que los marcadores bioquímicos del remodelado óseo son útiles para valorar la actividad de la enfermedad. Tradicionalmente la determinación de la actividad sérica de la fosfatasa alcalina total (FAT) ha sido el marcador más frecuentemente utilizado. Este marcador suele estar aumentado en pacientes con enfermedad de Paget activa. Sin embargo, también se ha indicado que alrededor del 15% de los pacientes pueden tener valores normales de FAT; habitualmente se trata de pacientes con enfermedad de Paget monostótica o que presentan una actividad de la enfermedad baja. En la última década se han desarrollado numerosos marcadores bioquímicos del remodelado óseo con el fin de aumentar la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de las enfermedades metabólicas óseas. Los estudios de eficiencia diagnóstica, que se han realizado en pacientes con enfermedad de Paget

clasificados en función de la extensión y actividad gammagráfica de la enfermedad, han demostrado que la eficiencia depende del marcador utilizado. Así, la isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina (FAO), el propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (PINP) en suero y el telopéptido aminoterminal del colágeno tipo I (NTX) en orina son los que proporcionan la mayor eficiencia diagnóstica, especialmente en los pacientes con afectación monostótica o con una actividad de la enfermedad baja<sup>1</sup> (tabla 1). Sin embargo, cuando la enfermedad es severa o muy activa la FAT muestra una sensibilidad diagnóstica similar a la de los nuevos marcadores. La determinación de marcadores del remodelado óseo tales como FAO, PINP o NTX se consideran buenos indicadores de la actividad de la enfermedad. Así, los pacientes con afectación poliostótica y los que tienen una mayor actividad y extensión de la enfermedad muestran valores más elevados de estos marcadores con una buena correlación con los índices de actividad gammagráfica.

Otros marcadores séricos como la osteocalcina (BGP), fosfatasa ácida resistente al tartrato (FART), propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I (PICP) o telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (ICTP) y beta-crosslaps ( $\beta$ -CTX) en suero y orina han mostrado una eficiencia diagnóstica baja, por lo que su utilidad clínica en la valoración de la enfermedad de Paget es baja. Se han descrito diferentes razones para explicar la menor sensibilidad de estos marcadores. Así, para la osteocalcina Delmas et al<sup>6</sup> postularon que la fracción de osteocalcina recién sintetizada que se incorpora a la matriz ósea estaría aumentada debido al alto contenido mineral del hueso ple-

\*Este trabajo se encuentra disponible on line en OSTEOMAIL en el apartado A FONDO.

Tabla 1

Porcentaje de pacientes con los marcadores bioquímicos del remodelado óseo alterados en la enfermedad de Paget clasificados de acuerdo con la severidad de la enfermedad definida por el índice de actividad gammagráfica<sup>1</sup>

Marcador	Enfermedad leve	Enfermedad moderada	Enfermedad severa
<b>Formación</b>			
FAT	43%	74%	88%
FAO	57%	79%	92%
BGP	0%	6%	65%
PICP	14%	28%	78%
PINP	71%	100%	100%
<b>Reabsorción</b>			
HIP	14%	50%	88%
PIR-libre	14%	67%	95%
DPIR-libre	29%	67%	89%
ICTP	14%	47%	71%
FART	14%	21%	64%
β-CTX	33%	56%	82%
NTX	100%	100%	92%

FAT: fosfatasa alcalina total; FAO: isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina; BGP: osteocalcina; PICP: pro péptido carboxiterminal del procolágeno tipo 1; PINP: propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I; PIR: piridrolinas; DPIR: deoxipiridrolinas; ICTP: telopéptido caboxiterminal de colágeno tipo I; FART: fosfatasa ácida resistente al tartrato; β-CTX: beta-*crosslaps*; NTX: telopéptido aminoterminal del colágeno tipo I.

xiforme, lo que conduciría a una disminución de la fracción de osteocalcina que se libera a la circulación. Otra posibilidad que no ha sido demostrada es la mala regulación de la síntesis de osteocalcina por los osteoblastos pagéticos. También merece la pena destacar la diferente eficacia diagnóstica de los marcadores derivados de la molécula de procolágeno, el PINP y el PICP. La razón de esta diferencia no está aclarada, pero se ha sugerido que las diferencias que existen en la liberación de los propéptidos desde la molécula de procolágeno en los tejidos, o en su metabolismo hepático, podrían ser la causa de esta discrepancia<sup>7</sup>. Otro marcador derivado de la molécula de colágeno (ICTP) también ha mostrado ser muy poco sensible en este proceso; este hecho se ha atribuido a anomalías en la estructura del colágeno en el hueso pagético que en su degradación daría lugar a moléculas que no son reconocidas por los anticuerpos que se utilizan en la técnica.

También es de destacar la diferente eficiencia diagnóstica que muestran las formas libres de piridinolinas (PIR) y deoxipiridinolinas (DPIR) y las formas conjugadas que las contienen (NTX). Randall et al<sup>8</sup> propusieron que la proporción de pép-

tidos unidos a puentes de piridinolina como el NTX puede estar incrementada en las situaciones de remodelado aumentado debido, en parte, a una etapa limitante renal en su degradación a las formas libres. Esta hipótesis también se confirmaría con los resultados que Blumshon et al<sup>9</sup> describieron al hallar que la determinación de PIR y DPIR totales (formas libres y unidas a péptidos) mostraban una mayor sensibilidad que la determinación de las formas libres de PIR y DPIR.

El CTX es un marcador de reabsorción que proviene de la región telopeptídica carboxiterminal del colágeno, uno de los aminoácidos que contiene este péptido es susceptible de isomerización (forma β-CTX). En los adultos sanos alrededor del 70% de las moléculas están isomerizadas y se cree que este proceso está asociado al envejecimiento del hueso. Recientemente se ha demostrado que en el hueso pagético predomina el CTX no isomerizado (α-CTX) frente a la forma isomerizada (β-CTX), de modo que el cociente α-CTX/β-CTX en los pacientes con enfermedad de Paget está aumentado cuando se compara con la población sana. Este hecho sugiere que los marcadores del remodelado óseo podrían permitir valorar

no sólo los cambios en la actividad de la enfermedad, sino también la restauración del tejido óseo laminar. Así, Peris et al<sup>10</sup> observaron un marcado aumento de α-CTX (16 veces) en los pacientes pagéticos, mientras que β-CTX estaba aumentado en menor grado (3 veces) respecto a los controles, lo que conducía a un aumento del índice α-CTX/β-CTX en los pacientes pagéticos. Resultados similares han sido reportados por Garnero et al<sup>11</sup> que de forma adicional demostraron, mediante estudios inmunohistoquímicos, un mayor contenido de α-CTX en el hueso inmaduro pagético cuando se comparaba con el hueso maduro laminar. Además, los autores describieron una disminución de la proporción α-CTX/β-CTX tras el tratamiento con bisfosfonatos, sugiriendo que el control de esta proporción podría ser de utilidad para evaluar el efecto del tratamiento en la restauración del hueso laminar<sup>12</sup>. Las modificaciones en la isomerización del CTX que se dan en la enfermedad de Paget explican la baja sensibilidad que se obtiene con este marcador cuando se pretende valorar la actividad de la enfermedad. Los pacientes con afectación de la calota craneal suelen mostrar valores más altos de todos los marcadores. Aunque no están claras las razones de este diferente comportamiento, este hecho podría estar relacionado con un aumento de la actividad osteoblástica más marcado en la calota craneal, tal vez en relación con su origen intramembranoso.

### MONITORIZAR LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Una de los problemas que presentan los marcadores bioquímicos del remodelado óseo, y por lo que han sido muy cuestionados para su uso en la práctica clínica, ha sido el de su variabilidad, especialmente entre los marcadores que se determinan en orina. Sin embargo, el estudio de la variabilidad de los marcadores de remodelado óseo realizado en pacientes con enfermedad ósea de Paget estable muestra que, si bien éstos no son útiles para realizar el diagnóstico de la enfermedad sí que permiten su monitorización. Me-

**Tabla 2**  
*Variabilidad analítica y biológica de los marcadores bioquímicos del remodelado óseo en la enfermedad de Paget<sup>16</sup>*

	Variación analítica interensayo	Variación biológica intrasujeto	Variación biológica intersujeto	Diferencias críticas
	CV%	CV%	CV%	%
FAT	1,5	12,4	66,2	34,6
FAO	7,5	4,9	77,5	24,8
PINP	7,5	10	41,6	34,5
HIP	4,8	18,5	45,7	52,9
β-CTX	6,3	24,4	59,3	69,8
NTX	6,3	15,8	51,2	47,1

FAT: fosfatasa alcalina total; FAO: isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina; PINP: propéptido aminoterminal del procolágeno I; β-CTX: beta-crosslaps; NTX: telopéptido aminoterminal del colágeno tipo I.

dante este tipo de estudios se obtienen los valores de las diferencias críticas para cada marcador, que indican el cambio mínimo necesario que se debe producir entre dos determinaciones sucesivas para que sea indicativo de un cambio real en la actividad de la enfermedad. En la tabla 2 se muestran los valores de la variación biológica intra e intersujeto, el coeficiente de variación interensayo y los valores de las diferencias críticas para varios marcadores de remodelado óseo en la enfermedad ósea de Paget.

Como se observa en la tabla 2 los valores de las diferencias críticas, obtenidos a partir de los valores de la variación biológica intrasujeto y de la variación analítica interensayo, son menores en los marcadores que se determinan en suero que en los que se determinan en orina, lo que confirma la menor sensibilidad de estos últimos para la detección de cambios significativos. De esta forma la FAO, y en menor grado la FAT y PINP, son los marcadores más adecuados para la monitorización de la enfermedad de Paget<sup>13</sup>. Según estos datos sería preciso una variación mayor del 35% en el valor de la FAT, o bien del 25% en el valor de la FAO, para considerar un cambio en la actividad de la enfermedad. Otros autores consideran que un cambio mayor del 25% en el valor de la FAT ya es suficiente para considerar un cambio en la actividad de la enfermedad<sup>14</sup>.

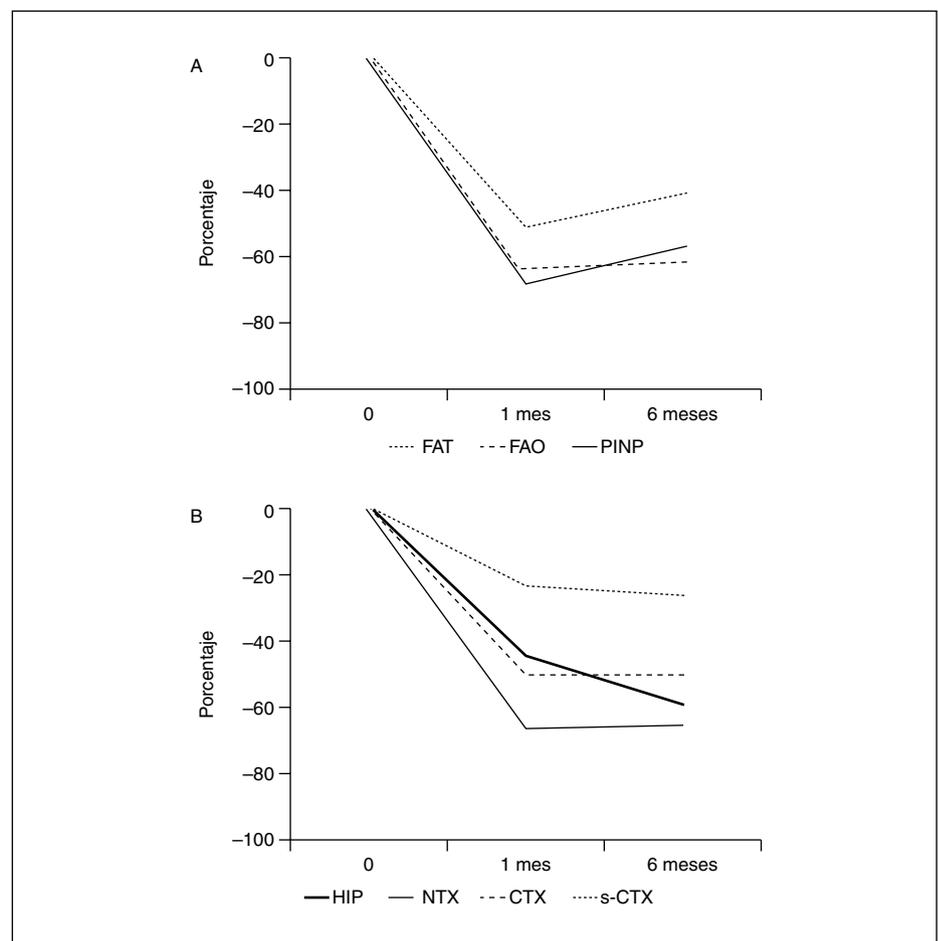
Debido a que la alteración primaria de la enfermedad es el aumento de la reabsorción ósea, actualmente el tratamiento de elección de ésta es la administración

de bisfosfonatos, potentes inhibidores de la reabsorción ósea<sup>14</sup> entre los que destacan el tiludronato y risedronato por vía oral y el pamidronato por vía intravenosa<sup>14</sup>.

Tras el tratamiento con bisfosfonatos (tiludronato), marcadores como la FAO, el PINP y el NTX (fig. 1)<sup>15</sup> son los que presentan un mayor porcentaje de disminución (> 60%) que ya es evidente al mes de finalizado el tratamiento. La disminución de la FAT en ese momento es del orden del 55%.

Asimismo, la FAO y el PINP son los marcadores que presentan un mayor porcentaje de variación tras tratamiento que cuando se corrige por el valor de la diferencia crítica, que es cuando presentan los mejores índices de seguimiento (fig. 2)<sup>15</sup>, lo que indica que estos dos marcadores son los más sensibles para la monitorización de la enfermedad, especialmente en los pacientes con enfermedad monostótica.

El objetivo del tratamiento es la mejora de la sintomatología y la disminución de la actividad de la enfermedad. Si bien ac-



**Fig. 1.** Porcentaje de variación de los marcadores de formación y reabsorción en pacientes con enfermedad de Paget al mes y a los 6 meses tras finalizar el tratamiento con tiludronato<sup>15</sup>. A: marcadores de formación; B: marcadores de reabsorción. FAT: fosfatasa alcalina total; FAO: isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina; PINP: propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I; NTX: telopéptido aminoterminal de colágeno tipo I; CTX: crosslaps.

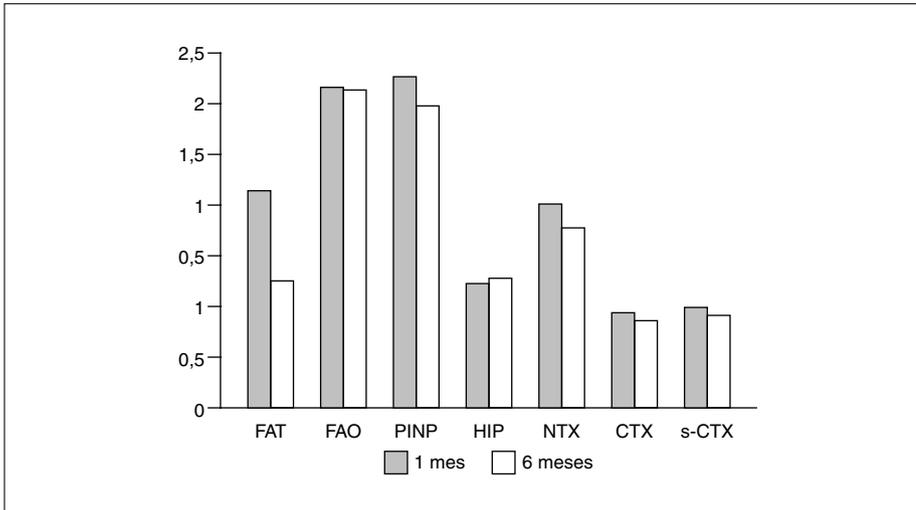


Fig. 2. Índice de monitorización de la enfermedad de Paget: porcentaje de variación del marcador tras tratamiento/valor de la diferencia crítica del marcador al mes y a los 6 meses del tratamiento con tiludronato<sup>15</sup>. FAT: fosfatasa alcalina total; FAO: isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina; PINP: propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I; NTX: telopeptido aminoterminal de colágeno tipo I; CTX: crosslaps.

tualmente se desconoce el grado de disminución del remodelado óseo que debe obtenerse con el tratamiento en estos pacientes, se considera que es recomendable alcanzar la normalización de los valores de los marcadores del remodelado óseo, concretamente de la FAT, tras el tratamiento. Este hecho se ha observado en el 63%, 73% y 57% de los pacientes tratados con alendronato<sup>16</sup>, risedronato<sup>17</sup> y tiludronato<sup>18</sup>, respectivamente; el nadir de la respuesta suele observarse a los 6 meses de finalizar el tratamiento. Los pacientes con afectación de la calota craneal parecen mostrar una menor respuesta al tratamiento; este hecho podría indicar que estos pacientes requerirían dosis mayores, o bien, bisfosfonatos más potentes para su tratamiento.

Recientemente la Guía Inglesa de práctica clínica sobre la enfermedad de Paget ha recomendado el uso de los marcadores del remodelado óseo en la monitorización de la enfermedad, con una periodicidad trimestral en los primeros 6 meses de tratamiento y posteriormente cada 6 meses. Recomiendan el uso de la FAT para el seguimiento, y de la FAO en los casos que presenten valores normales de la FAT.

Estudios a largo plazo, en pacientes tratados con tiludronato, observan una reactivación de la enfermedad, valorada mediante el cambio de la actividad gammagráfica en el 43% de los pacientes a los dos años de finalizar el tratamiento<sup>18</sup>.

Los autores indican que la reactivación de la enfermedad depende de la actividad basal de la enfermedad y del marcador utilizado en la monitorización. Así, aquellos pacientes con mayor actividad basal de la enfermedad (FAO > 60 ng/ml o FAT > 600 U/l) tienen una mayor probabilidad (10,5 veces) de presentar una reactivación de la misma a los dos años que los pacientes con valores más bajos<sup>18</sup>. Del mismo modo, la evaluación de la reactivación de la enfermedad dependía del marcador que se utilizaba: cuando se empleaban marcadores más sensibles, como la FAO y el PINP, dicha reactivación se detectaba de forma más precoz, mientras que si se utilizaba la FAT, un marcador menos sensible, la reactivación era más tardía. En relación a los resultados obtenidos en este estudio se recomendaba determinar un marcador del remodelado óseo a los 6 meses de finalizar el tratamiento (ya que es cuando se observó el nadir de respuesta en todos los marcadores estudiados en todos los pacientes) y a partir de entonces cada 6 meses en los pacientes más activos basalmente (los que mostraban un valor basal de FAO > 60 ng/ml o FAT > 600 U/l), o bien de forma anual en el resto de los pacientes si sólo se determina FAT. Si se utilizaba un marcador más sensible, como la FAO o el PINP, recomendaban monitorizar el tratamiento cada 6 meses, independientemente del valor basal del marcador.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez L, Peris P, Pons F, Guañabens N, Herranz R, Monegal A, et al. Relationship between biochemical markers of bone turnover and bone scintigraphy in assessing Paget's disease activity. *Arthritis Rheum* 1997;40:461-8.
2. Patel S, Pearson D, Hosking DJ. Quantitative bone scintigraphy in the management of monostotic Paget's disease of bone. *Arthritis Rheum* 1995;38:1506-12.
3. Pons F, Álvarez L, Peris P, Guañabens N, Vidal-Sicart S, Monegal A, et al. Quantitative evaluation of bone scintigraphy in the assessment of Paget's disease activity. *Nucl Med Commun* 1999;20:525-8.
4. Griffith K, Pearson D, Parker C, Torpe S, Vincent RM, Hosking DJ. The use of a whole body index with bone scintigraphy to monitor the response to therapy in Paget's disease. *Nucl Med Commun* 2001;22:1069-75.
5. Meunier PJ, Salson C, Mathieu L, Chapuy MC, Delmas P, Alexandre C, et al. Skeletal distribution and biochemical parameters of Paget's disease. *Clin Orthop* 1986;217:37-44.
6. Delmas PD, Demiaux B. Ostéocalcine et maladie osseuse de Paget. In: Simon L, Sébert JL, Hérisson CH, editors. *La maladie osseuse de Paget*. Paris: Masson, 1989; p. 82-96.
7. Risteli J, Niemi S, Kaippla S, Melkko J, Risteli L. Collagen propeptides as indicators of collagen assembly. *Acta Orthop Scand* 1995;66 (Suppl 266):183-8.
8. Randall AG, Kent GN, García-Webb P, Bhagat CI, Pearce DJ, Gutteridge DH, et al. Comparison of biochemical markers of bone turnover in Paget disease treated with pamidronate and a proposed model for the relationships between measurements of the different forms of pyridinoline cross-links. *J Bone Miner Res* 1996;11:1176-84.
9. Blumsohn A, Naylor KE, Assiri AMA, Eastell R. Different responses of biochemical markers of bone resorption to bisphosphonate therapy in Paget disease. *Clin Chem* 1995;41: 1592-8.
10. Peris P, Álvarez L, Monegal A, Guañabens N, Durán M, Echevarría M, et al. Effect of surgical menopause and Paget's disease of bone on the isomerization of type I collagen carboxyterminal telopeptide: evolution after antiresorptive therapy. *J Bone Miner Metab* 2002;20:117-21.
11. Garnero P, Fledelius C, Gineyts E, Sere CM, Vignot E, Delmas PD. Decreased beta-isomerization of the C-terminal telopeptide of type I collagen alpha1 chain in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1997;12:1407-15.
12. Garnero P, Gineyts E, Schaeffer AV, Seaman J, Delmas PD. Measurement of urinary excretion of non-isomerized and beta-isomerized forms of type I collagen breakdown products to monitor the effects of the bisphosphonate zoledronate in Paget's disease. *Arthritis Rheum* 1998;41:54-60.

13. Alvarez L, Ricós C, Peris P, Guañabens N, Monegal A, Pons F, et al. Components of biological variation of biochemical markers of bone turnover in Paget's disease of bone. *Bone* 2000;26:571-6.
14. Selby PL, Davie MWJ, Ralston SH, Stone MD. Guidelines on the management of Paget's disease of bone. *Bone* 2002;31:366-73.
15. Álvarez L, Guañabens N, Peris P, Vidal S, Ros I, Monegal A, et al. Usefulness of biochemical markers of bone turnover in assessing response to treatment of Paget's disease. *Bone* 2001;29:447-52.
16. Miller PD, Brown JP, Siris ES, Hoseyni MS, Axelrod DW, Bekker PJ. A randomised, double-blind comparison of risedronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. Paget's Risedronate/Etidronate Study Group. *Am J Med* 1999;106:513-20.
17. Siris E, Weinstein RS, Altman R, Conte JM, Favus M, Lombardi A, 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.
18. Álvarez L, Peris P, Guañabens N, Vidal S, Quintó L, Monegal A, et al. Long-term biochemical response after bisphosphonate therapy in Paget's disease of bone. Proposed intervals for monitoring treatment [en prensa]. *Rheumatology*, 2004.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Burckardt P. Biochemical and scintigraphic assessment of Paget's disease. *Semin Arthritis Rheum* 1994;23:237-239
- Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1999;14 (Suppl 2):66-69