

PRIMO PIANO

IMMAGINI DALLA MALATTIA OSSEA DI PAGET

**Paolo Filipponi,
*Pier Luigi De Angelis,
Sonia Cristallini,
Giancarlo Policani**

*CROMAL
Centro Regionale
per l'Osteoporosi
e per le Malattie
Metaboliche
dello Scheletro,
Ospedale
di Umbertide (PG);*

**Dipartimento
di Diagnostica
per Immagini;
ASL 1-Umbria*

Alla fine del 1800, Sir James Paget descrisse oltre 20 pazienti affetti dalla malattia che porta il suo nome: ciò senza l'ausilio della radiologia, né, tanto meno, della scintigrafia ossea. I suoi pazienti presentavano allargamento delle ossa ed estese deformità scheletriche, tipiche delle forme avanzate e invalidanti, e la diagnosi era clinica, talora confermata dal reperto autoptico.

Oggi la radiologia è l'indagine non invasiva più specifica per la diagnosi di malattia di Paget: l'aspetto di un osso pagetico è distintivo di tale affezione, sicché raramente sorgono dubbi diagnostici. Ciò vale soprattutto per le forme "miste" di tale affezione, quelle che giungono più spesso all'osservazione. Le forme miste sono quelle ove sono presenti contemporaneamente aree di tessuto in fase riassorbitiva e altre in cui procede, caotica, la neoapposizione (Figura 1).



Figura 1. Malattia di Paget. Lesioni di tipo misto

I quadri di malattia ossea di Paget che giungono più spesso all'osservazione presentano lesioni di tipo misto, cioè quelle in cui accanto a zone di riassorbimento si affiancano aree di osteosintesi. Nella malattia in fase attiva il turnover dell'osso può essere 10-20 volte superiore alla norma. La neoproduzione di tessuto avviene in maniera caotica, sicché l'osso assume un aspetto a "fiocchi di cotone" (osso woven); essa, inoltre, è esuberante. Per questo l'osso pagetico possiede dimensioni aumentate, come è evidente dal confronto delle branche ischio- e ileo-pubica del lato malato (D) rispetto a quello sano controlaterale.

A distanza di oltre un secolo, l'eziologia di questa malattia è ancora un mistero. L'anomalia del rimodellamento è la conseguenza di una primitiva alterazione funzionale degli osteoclasti (OC), confinata alle sedi scheletriche che ospitano le lesioni pagetiche. Gli OC riassorbono il tessuto osseo con voracità e in maniera afinalistica, poiché il rimodellamento dell'osso pagetico non è asservito agli obiettivi di garantire l'efficienza biomeccanica dello scheletro, né del mantenimento dell'omeostasi calcica. Sebbene gli osteoblasti (OB) non siano malati, anche l'osteosintesi procede caotica. Tuttavia, la produzione di nuovo osso è disordinata ed eccessiva, sicché *le ossa aumentano di dimensioni* (di larghezza, non di lunghezza): le fibre di collagene non possono organizzarsi nella tipica forma lamellare, ma a mosaico, che radiologicamente si traduce in un aspetto "a fiocchi di cotone". La mineralizzazione spesso è deficitaria, quindi *l'osso tende a deformarsi ed è facile alle fratture*.

I motivi per cui accada ciò non sono ben noti: si ammette che l'anomalia degli OC possa essere la conseguenza di un'infezione da virus lenti, come quello del morbillo. Non è chiaro, tuttavia, perché un'infezione sistemica debba tradursi in una patologia focale dello scheletro e perché ciò debba verificarsi solo in alcuni soggetti tra i tanti esposti a questo virus.

È certo che fattori genetici hanno un ruolo determinante: il Paget ha una prevalenza decisamente più elevata tra i familiari di primo grado di un individuo affetto (fino al 40% dei parenti di 1° grado) e in alcuni nuclei familiari è stata evidenziata una penetranza di tipo autosomica dominante (AD). Sono state descritte numerose alterazioni genetiche associate alla malattia ossea di Paget: di queste le più frequenti riguardano il gene che codifica una proteina (p62, nota anche come sequestosoma 1, SQSTM1). Essa svolge un ruolo essenziale nell'indurre la differenziazione e l'attivazione degli OC (via NFκB). È verosimile che il difetto primitivo del Paget risieda in un'anomalia genetica probabilmente confinata solo ad alcuni segmenti dello scheletro, quelli che diverranno sede di malattia. In questi segmenti il difetto genetico realizza un ambiente particolarmente reattivo a stimoli che inducono la formazione e l'attività riassorbitiva degli OC. L'infezione da parte di virus lenti della linea monocitico-macrofagica, da cui originano gli OC, potrebbe costituire una sorta di "grilletto" che innesci un turnover esagerato e sganciato dai normali meccanismi fisiologici di controllo: ma ciò solo nelle sedi geneticamente predisposte, da cui la focalità dell'affezione.

Questa malattia è molto frequente: in Italia si stima una prevalenza attorno all'1% degli ultra-50enni. È raro che sia diagnosticata prima di quest'età. Nella maggior parte dei casi (>70%) l'affezione è asintomatica: un reperto radiologico inatteso o un incremento inspiegabile della fosfatasi alcalina sierica sono le condizioni che più spesso svelano la presenza di un Paget asintomatico.

Il Paget può essere monostotico (circa 20%), ma il più delle volte è multifocale, con spiccata predilezione per lo scheletro assiale: pelvi, colonna, femore, tibia, sacro, cranio, omero, radio, in ordine decrescente di frequenza.

Nel Paget la principale aberrazione sta nel fatto che gli OC riassorbono il tessuto osseo in maniera vorace. La lesione iniziale, espressione dell'iperattività OC è rappresentata da una zona di osteolisi pura. Le osteolisi pure si osservano spesso a livello delle ossa della teca cranica, ove prendono il nome di "osteoporosis circumscripta" (Figure 2 e 3). Si tratta di lesioni uniche, molto ben demarcate dall'osso normale, localizzate soprattutto in sede frontale od occipitale: talora procedono sino a interessare l'intera volta cranica. Questo andamento è distintivo

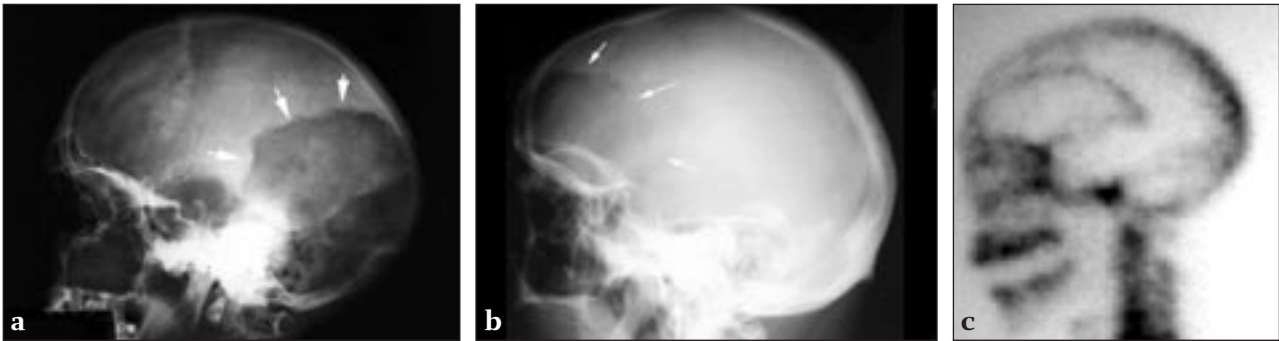


Figura 2. Osteoporosi circumscripta

Osteoporosi circumscripta occipitale (a) e frontale (b). La zona di osteolisi è unica, ben demarcata dall'osso sano circostante, con un aspetto a "carta geografica". Essa può estendersi a interessare le ossa contigue fino a coinvolgere l'intera volta cranica. Le lesioni osteolitiche pure sono scarsamente captanti il Tc99-metilendifosfonato; talora la captazione può limitarsi alla periferia della lesione litica, ove è presente un'iniziale attività osteoblastica (c).



Figura 3. Stadi evolutivi del Paget del cranio

Più oltre possono comparire isole di maggiore densità, legate al processo di osteosintesi (a), fino alla completa sostituzione dell'area litica con osso cotonoso (b). Da notare, a questo stadio, l'aumento di spessore della teca cranica. In questi casi la scintigrafia evidenzia un'intensa e omogenea captazione, come si osserva tipicamente nel Paget (c).

delle ossa della teca cranica, poiché altrove il Paget rimane abitualmente confinato all'osso interessato, senza estendersi ai segmenti contigui.

Oltre al cranio, lesioni osteolitiche pure possono interessare qualsiasi altro segmento scheletrico, soprattutto le ossa lunghe degli arti. Nelle ossa tubolari l'osteolisi assume un tipico aspetto a "V" o a "fiamma di candela": essa inizia di solito nella regione epifisaria (Figura 4), per estendersi alla diafisi, mentre è eccezionale il percorso inverso. Quest'ultima evenienza si osserva talora a livello della tibia.

Il Paget è asintomatico per gran parte della sua evoluzione: spesso, la comparsa di sintomi è dovuta all'insorgenza di complicanze. È forse questo il motivo per cui le lesioni osteolitiche, che sono molto precoci, sono di rara osservazione e spesso costituiscono un reperto occasionale nel corso di accertamenti eseguiti per altri motivi. Le lesioni osteolitiche pure del cranio non sono abitualmente causa di sintomi; alcuni pazienti riferiscono una cefalea gravativa o, di rado, pulsante. Talora le lesioni osteolitiche degli arti inferiori possono causare dolore, spesso in forma di una gonalgia. L'assottigliamento della corticale, che avviene allorché l'osteolisi si estende alla diafisi, può favorire lo sviluppo di una frattura.



Figura 4. Paget-osteolisi periferiche

Le lesioni osteolitiche delle ossa tubolari presentano un tipico fronte di avanzamento a "V" o a "fiamma di candela". Da notare come l'inizio della zona di osteolisi sia di regola a livello dell'epifisi (distale del femore: **a**). Nella tibia della figura **b** l'osteolisi ha raggiunto la regione diafisaria, in cui ha determinato un pericoloso assottigliamento della corticale, mentre a monte del fronte di avanzamento l'osso presenta già i caratteri dell'osso woven. Si è prodotta una frattura diafisaria, in fase di guarigione. Talora l'osteolisi può assumere aspetti atipici, come nel radio della figura **c**: questi quadri pongono seri problemi di diagnosi differenziale (DD) con le osteolisi neoplastiche. Le zone di osteolisi rispondono rapidamente a un trattamento anti-OC (**d**): prima (a sinistra) e dopo (a destra) terapia con bisfosfonati (BF).

In particolare se di aspetto atipico, un'osteolisi pagetica deve essere distinta da altre cause, in particolare una *metastasi tumorale*. Oltre il 60% delle metastasi tumorali scheletriche sono dovute, nella donna, a un CA della mammella, mentre nell'uomo a quello della prostata. Seguono, in entrambi i sessi, le metastasi da CA del polmone, del rene e della tiroide. Il CA della prostata dà origine a tipiche metastasi osteoaddensanti, e una componente osteoblastica, più o meno accentuata, è presente in quelle da CA mammario. Le metastasi sono di regola multiple: è eccezionale che sia presente una lesione osteolitica unica, come nel caso del Paget, sicché non si pongono quasi mai seri problemi di DD (Figura 5). Il cranio non è la sede elettiva di metastatizzazione e, nel caso sia coinvolto questo segmento scheletrico, sono evidenziabili quasi sempre altre lesioni a carico della colonna, della pelvi e, quasi sempre, delle coste: una sede, quest'ultima, non prediletta dal Paget (Figure 6-9). La storia clinica dovrebbe inoltre suggerire la diagnosi, poiché vi è quasi sempre il dato anamnestico o clinico indicativo della neoplasia primitiva.

Nella maggior parte dei casi il Paget giunge all'attenzione allorché sono presenti nello stesso segmento aree di osteolisi e di osteosclerosi: queste forme miste (Figura 1) sono abitualmente associate alle *maggiori alterazioni del turnover osseo*: tra i marcatori biumorali la fosfatasi alcalina è spesso molto elevata, anche 10-20 volte il limite superiore della norma.

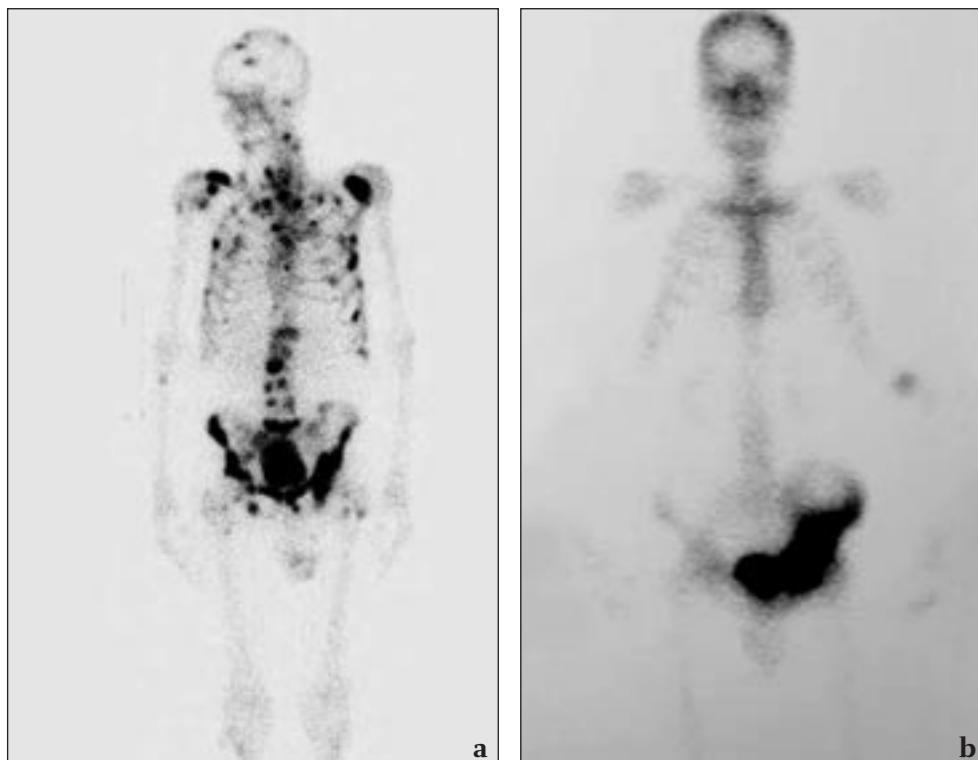


Figura 5. Scintigrafia ossea. Metastasi scheletriche vs Paget

L'aspetto scintigrafico della malattia neoplastica dello scheletro è caratteristico, poiché le metastasi danno per lo più aree multiple di ipercaptazione, che coinvolgono quasi sempre la colonna, le coste e il bacino (a). Un aspetto del tutto differente da quello del Paget, ove l'accumulo del radionuclide dipinge in maniera omogenea zone piuttosto ampie di uno o più segmenti scheletrici, senza l'aspetto a "macchia di leopardo" della malattia neoplastica dello scheletro (b). Il Paget, inoltre, non coinvolge quasi mai le coste.

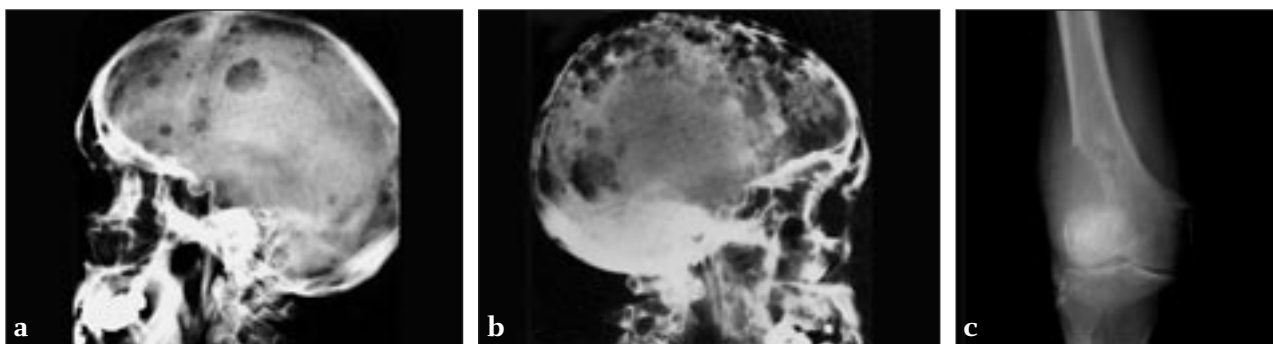


Figura 6. Osteolisi non pagetiche. Malattia neoplastica dello scheletro

Metastasi del CA della mammella: (a) Tipiche lesioni osteolitiche del cranio. L'aspetto radiologico è quello di una patologia aggressiva che s'infiltra nell'osso sano circostante, senza un confine ben delineato. Queste immagini sono ben diverse da un'osteolisi pagetica: al più può porsi un problema di DD con il mieloma multiplo (b). Un problema diagnostico di facile soluzione se il radiologo è supportato dal contesto clinico e dal laboratorio. Il mieloma multiplo, al contrario, può fornire un quadro di demineralizzazione diffusa dello scheletro, indistinguibile dall'osteoporosi: la possibilità di un mieloma multiplo dovrebbe sempre essere nel pensiero del medico di fronte a una osteoporosi sospetta. In (c) un'osteolisi a carico dell'estremo distale del femore prodotta da una metastasi di un CA mammario: gli aspetti Rx di aggressività (margini irregolari della lesione che infila l'osso sano circostante; distruzione completa della corticale) orientano verso la natura neoplastica della lesione.



Figura 7. Osteolisi non pagetiche. Malattia neoplastica dello scheletro

Le osteolisi molto periferiche devono sempre far pensare a un CA del polmone, che è unico per la sua predilezione per i piccoli segmenti scheletrici degli arti, come le mani o i piedi (a, b). La DD con una metastasi di un CA renale (c) è più problematica: questa neoplasia, al pari del CA della tiroide, può causare osteolisi pure, talora con margini ben definiti, indistinguibili dal Paget.

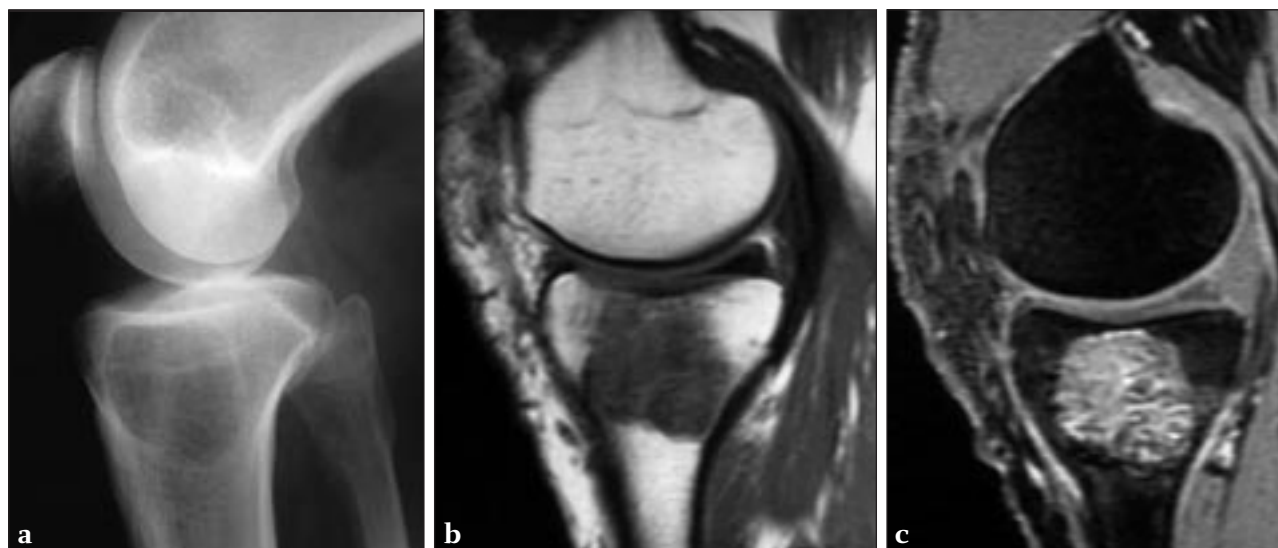


Figura 8. Osteolisi non pagetiche. Tumori primitivi dell'osso

Anche il tumore gigantocellulare (a) può dare immagini analoghe al Paget. Questo tumore è una neoplasia aggressiva che si localizza tipicamente nelle regioni epifisarie delle ossa lunghe, in questo caso la tibia. Nei casi dubbi è opportuno ricorrere a una TC o una RMN e, se necessario, all'esame istologico. La RMN evidenzia l'atteggiamento aggressivo del tumore, con erosione della compatta (b); in (c) la visualizzazione della massa neoplastica dopo somministrazione del contrasto (gadolinio). Da notare, nella figura (b), la soppressione del segnale del grasso midollare in corrispondenza della massa neoplastica. La conservazione del segnale dato dal grasso midollare è tipica delle lesioni scarsamente invasive, che non alterano la struttura del midollo. Nel Paget il segnale del grasso midollare è spesso (parzialmente) conservato.

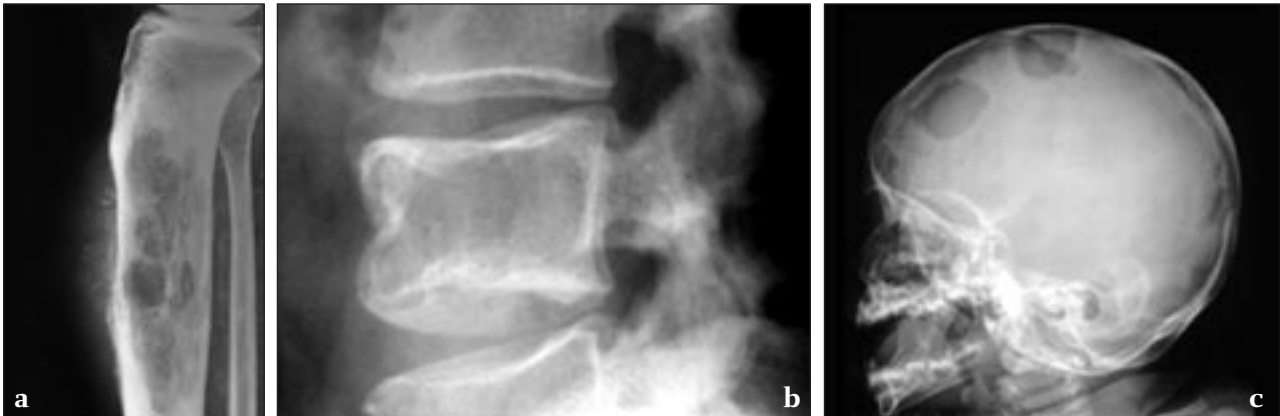


Figura 9. Osteolisi non pagetiche

Nel caso del linfoma primitivo dell'osso (a), una neoplasia piuttosto rara, la massa neoplastica appare con un aspetto "tarlato" e infiltra i tessuti molli circostanti nei quali sono riconoscibili spicole ossee dovute all'intensa reazione periostale. Un plasmocitoma solitario può fornire un'area di osteolisi singola: la localizzazione cranica è inusuale, mentre è frequente quella a carico dei corpi vertebrali (b). Le affezioni granulomatose sono tipiche dell'infanzia, a differenza del Paget che è raro prima dei 50 anni. Esse determinano aree di osteolisi a margini netti, al pari del Paget. Tuttavia, sono per lo più multiple, come è il caso di questo istiocitoma (c). Inoltre, nelle malattie granulomatose non si osservano le alterazioni scintigrafiche e del turnover osseo tipiche del Paget.

Stadi evolutivi del Paget

È opportuno far presente che un Paget può trovarsi contemporaneamente in vari stadi evolutivi, non solo nei differenti segmenti coinvolti, ma anche nella stessa sede. In pratica un soggetto con un'osteolisi pura del cranio può ospitare lesioni di tipo misto nel bacino o in un arto; oppure, come nel caso della Figura 4-b, un fronte di osteolisi pura, giunto a livello della diafisi tibiale, può essere seguito da osso woven nelle zone a monte, già attraversate dalla sola fase riassorbitiva. Non è obbligatorio, inoltre, che il Paget segua tutti gli stadi evolutivi: non è detto, per esempio, che vi sia costantemente una fase iniziale di osteolisi pura, né che le forme miste evolvano necessariamente in quadri di sclerosi, abitualmente poco attivi sul piano metabolico. In alcuni pazienti è frequente osservare forme miste, caratterizzate da un turnover variamente attivo nel tempo, senza che mai si verifichi l'evoluzione in una fase di osteosclerosi diffusa.

Le forme miste di Paget non costituiscono, di norma, un problema diagnostico. Alcuni reperti radiologici sono critici per una corretta diagnosi: in particolare l'aumento di volume dell'osso, l'aspetto ipertrofico e grossolano delle trabecole e la tendenza alla deformità dei segmenti sottoposti a carico (Figura 10). Infrazioni della corticale sono frequenti a livello della regione subtrocanterica del femore prossimale: sono tipicamente localizzate a livello della convessità (Figura 13). Quando questo segmento è colpito dalla malattia, sotto l'influenza del carico esso subisce una deformazione a convessità esterna. Le infrazioni della corticale possono evolvere fino a determinare l'interruzione completa della diafisi. Il Paget non determina mai una reazione periostale, come accade in alcuni tumori, ed essendo una patologia del rimodellamento osseo, portata avanti da cellule ben differenziate, non si estende mai ai tessuti privi di cellule ossee, per esempio i tessuti molli circostanti: in pratica manca delle caratteristiche di invasività dei tumori maligni.



Figura 10. Stadi evolutivi del Paget. Lesioni miste o sclerosanti (1)

Il bacino è uno dei bersagli preferiti dal Paget e, nella nostra esperienza, è la localizzazione più frequente: l'interessamento dell'anello pelvico è la regola, come nel caso della figura. In questo caso erano interessate anche le estremità prossimali del femore. Da notare l'aumento di volume delle branche ischio- e ileo-pubica. Ciò determina particolare evidenza della linea ileo-pettinea, uno dei segni Rx caratteristici del Paget della pelvi. Da notare l'aspetto grossolano dei fasci trabecolari del triangolo di Ward. È tipica la presenza di una vasta area radiolucida in corrispondenza dell'ala iliaca (di destra, D). Si è prodotta un'osteoartrite coxo-femorale bilaterale, documentata dalla riduzione dello spazio articolare, che coinvolge uniformemente la cartilagine lungo l'intero profilo articolare. L'osteoartrite primitiva, al contrario, causa per lo più un danno asimmetrico della cartilagine articolare, spesso a livello della regione prossimale dell'articolazione. Le alterazioni dell'osso pagetico della zona para-acetabolare possono determinare protrusione dell'acetabolo ben evidente sul lato destro. Pazienti con questi quadri presentano abitualmente una sintomatologia da osteoartrite coxo-femorale.

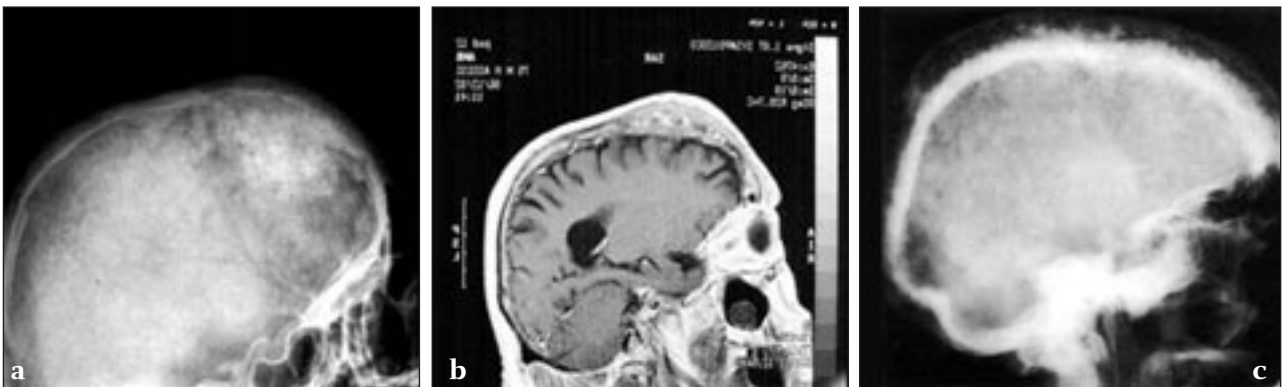


Figura 11. Stadi evolutivi del Paget. Lesioni miste o sclerosanti (2)

Le alterazioni pagetiche osservabili a livello del cranio vanno dalla "osteoporosis circumscripita" (Figura 2), ai quadri più comuni, di lesioni miste, ove alla zone di osteolisi si affiancano quelle di un osso cotonoso (a). In alcuni pazienti si osserva l'evoluzione verso quadri di sclerosi franca (c). Nell'esempio della Figura (a), il paziente si presentò con una grossolana sporgenza della regione frontale, in assenza di alcuna sintomatologia di rilievo. Da notare come l'aspetto Rx dell'osso è completamente sovratteso e non si apprezzano più le impronte dei vasi diploici, ben visibili a livello delle regioni temporo-parietale e occipitale, risparmiate dalla malattia. In questo caso l'apposizione di tessuto osseo, partita dalla regione diploica, si è estesa verso la lamina interna, sicché il profilo esterno della teca è ben delineato (b).

Complicanze del Paget

Nella sua fase florida il Paget può essere causa di vari sintomi: si tratta, tuttavia, di una sintomatologia discreta, che evolve in maniera subdola, a piccoli passi (“... *it is very slow in progress... and may give no other trouble than those which are due to changes of shape, size and direction of the diseased bones*”. Sir James Paget, 1877). Una lesione di un arto può essere causa di una tumefazione calda e dolente, ma spesso si osserva lo sviluppo di deformità, quasi sempre confinata agli arti inferiori, senza che vi sia stata in precedenza una sintomatologia d'importanza tale da allarmare il paziente. Il Paget del bacino è quasi sempre asintomatico, fino a quando non ha prodotto un'osteoartrite secondaria coxo-femorale. I testi di medicina del passato associavano al Paget del cranio l'aumento di volume della testa (il famoso “segno del cappello”, che diviene inspiegabilmente sempre più stretto: ...“*the skull became gradually larger, so that nearly every year, for many years, his hat and the helmet that he wore as a member of a Yeomanry Corps needed to be enlarged*”. Sir James Paget, 1877). Alcuni pazienti, pochi in verità, possono lamentare una *cefalea*, il più delle volte gravativa. Sono stati descritti anche disturbi mentali e un certo deterioramento intellettuale. Ma la complicanza più frequente è la *sordità*, quando a essere coinvolto è il temporale con lesioni a carico del nervo acustico o, più spesso, delle ossa della coclea. Il coinvolgimento delle ossa facciali può essere causa di *deturpamento dell'aspetto*, una caratteristica questa comune alla displasia fibrosa, ma rara nel Paget. L'aumento di volume delle ossa della base cranica può causare compressione dei nervi ottici e quindi *cecità*. Possono verificarsi gravi disturbi neurologici dovuti all'invaginazione della base cranica, con sintomi da *compressione del midollo cervicale e del tronco encefalico*.

La colonna, soprattutto il tratto lombare, è prediletta dal Paget. A livello lombare l'aumento di volume dell'osso può causare *compressione delle radici* nel loro percorso all'interno dei forami di coniugazione o, più raramente, della *cauda equina*: ciò accade se l'accrescimento si spinge posteriormente all'interno del canale midollare. Le complicanze più temibili si hanno nel più raro interessamento dorsale o cervicale, poiché a questo livello può essere *compressa il midollo spinale*. Inoltre, l'eccesso di vascolarizzazione del tessuto pagetico può determinare una sindrome da sequestro ematico con *infarto del midollo*. L'interessamento della colonna, per le temibili complicanze neurologiche, richiede sempre un immediato trattamento farmacologico con bisfosfonati. Anche il sacro è sede di frequente localizzazione, quasi mai da solo, il più delle volte con l'osso iliaco, sicché è la regola una *osteoartrite sacro-iliaca*. Per questo motivo la DD si pone spesso con una sacro-ileite (Figure 1-10).

Diagnosi differenziale

Le forme di Paget con lesioni di tipo misto o francamente sclerosanti pongono problemi di DD con altre affezioni dell'osso che determinano quadri simili (Figure 14-17). Nella Tabella 1 vengono riportate le affezioni alle quali è opportuno porre mente di fronte a lesioni addensanti focali o multifocali. Non è inusuale che un soggetto affetto da Paget venga etichettato come portatore di metastasi osteoblastiche, in particolare quelle a partenza dalla prostata: a me è capitato di recente, con grande ansia del malcapitato. Non sempre la DD è agevole, e vi è da dire, oltretutto, che le due patologie possono coesistere, essendo entrambe piuttosto frequenti nei maschi ultra-50enni. Inoltre, sia il Paget, sia i tumori pre-

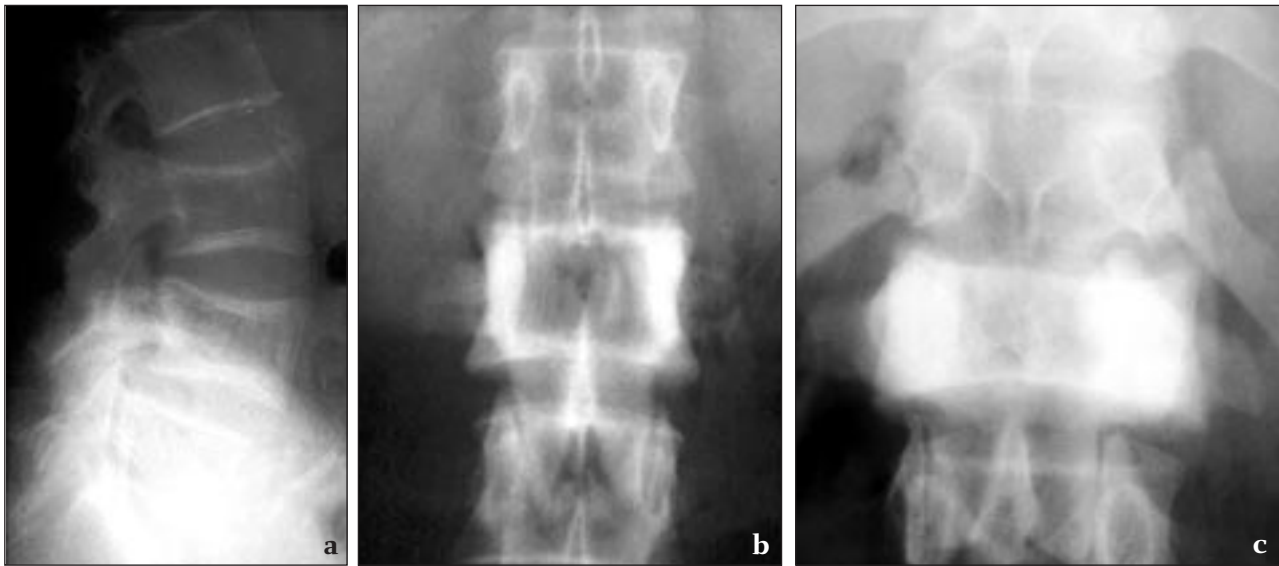


Figura 12. Stadi evolutivi del Paget. Lesioni miste o sclerosanti (3)

Dopo il bacino è la colonna vertebrale la sede nella quale è più frequente la localizzazione del Paget, soprattutto nel tratto lombare e nel sacro. Sebbene possa essere interessato sia il corpo che l'arco posteriore, è il corpo a presentare le alterazioni più evidenti e precoci (a). Le trabecole divengono ipertrofiche, hanno un aspetto grossolano, e tendono a condensarsi soprattutto a livello del bordo vertebrale, dando un'immagine simile a quella di un "quadro con cornice" (a, b). Aspetti radiologici simili possono osservarsi nella fluorosi, nell'osteodistrofia uremica e nell'angioma vertebrale. Anche se non è la regola, un Paget può dar luogo a una lesione osteoaddensante uniforme del corpo vertebrale ("vertebra d'avorio", c) e suggerire l'ipotesi che il paziente ospiti un CA della prostata o un linfoma. Tuttavia, le vertebre pagetiche sono abitualmente aumentate di volume, il che non accade nelle altre condizioni, come è evidente nella figura c. Questa vertebra si è schiacciata, come pure L3 e L4 in (a): al pari dell'osteoporosi, una delle complicanze del Paget vertebrale sono le fratture da fragilità, il che è abitualmente causa d'importante rachialgia.

TABELLA 1. DI FRONTE A LESIONI ADDENSANTI FOCALI O MULTIFOCALI È SEMPRE BENE RICORDARE ALCUNE AFFEZIONI

Vascolari	Emangioma Infarto
Infezioni	Osteomielite cronica
Tumori	Osteoma Osteosarcoma Metastasi da CA prostatico Metastasi da CA mammario Linfoma Mielofibrosi
Congenite	Isole di tessuto osseo Osteopoichilosi
Altro	Displasia fibrosa

diligono lo scheletro assiale, ricco di midollo osseo e maggiormente irrorato. Qualche eccezione: la tibia (ma non il perone) è un bersaglio del Paget molto frequente, mentre non lo è per i tumori. Il contrario vale per le coste. Anche il cranio non è sede frequentissima di metastasi, mentre è coinvolto in più del 20-30% dei pagetici.



Figura 13. Stadi evolutivi del Paget. Lesioni miste o sclerosanti (4)

L'omero, il femore e la tibia sono frequente sede del Paget; tuttavia le conseguenze più gravi si hanno a carico degli arti inferiori, che subiscono estese deformità legate al maggiore carico meccanico cui sono sottoposti. In (a) entrambe le tibie sono interessate: la destra presenta una tipica lesione osteolitica, mentre la sinistra, con un quadro misto, ha subito una deformità a sciabola, a curvatura anteriore: un esempio di come nello stesso individuo sia possibile trovare il Paget in differenti stadi evolutivi. Nel caso del femore, invece, a motivo della differente distribuzione delle linee di forza, la deformità è a curvatura laterale. La zona convessa è spesso sede di infrazioni della corticale, che talora evolvono fino alla interruzione completa della diafisi (b, c). Da notare (a, c, d), il risparmio del perone, una curiosità inspiegabile del Paget. È abituale per il Paget esordire a livello dell'epifisi delle ossa lunghe, sicché l'interessamento della diafisi senza coinvolgimento della regione epifisaria è sospetto di altra patologia. Per motivi non chiari, quest'ultima evenienza può verificarsi solo a livello di una tibia. A distanza di alcuni mesi di un trattamento efficace con BF l'aspetto radiologico del Paget può migliorare notevolmente (d): le aree di osteolisi sono le prime a scomparire, ma anche l'osso neoformato inizia a perdere l'aspetto cotonoso e a recuperare il suo normale disegno. Tuttavia, non si ha (quasi) mai la restitutio ad integrum.

Altre condizioni possono determinare un'osteosclerosi, come la fluorosi, l'osteopetrosi, o l'iperPTH, l'insufficienza renale cronica, ma in questi casi ci troviamo di fronte a forme generalizzate, che interessano l'intero scheletro, il che non accade neppure nelle forme più estese di malattia di Paget.

Mentre le lesioni osteolitiche pure possono creare qualche difficoltà, le forme miste di Paget non costituiscono quasi mai un problema diagnostico. Da un punto di vista pratico è opportuno evitare di etichettare per Paget una malattia neoplastica, poiché in questo caso le conseguenze per il paziente potrebbero essere disastrose. La displasia fibrosa è l'unica a offrire molte incertezze sul piano della diagnostica differenziale. Come sempre la diagnostica per immagini, al pari di quella di laboratorio, è utile solo a confortare un indirizzo diagnostico clinico, che è sempre frutto dello studio e dell'esperienza.

Aspetti essenziali nella DD del Paget

In sintesi, questi sono gli elementi da considerare di fronte a una lesione dello scheletro che possa suggerire una malattia di Paget:

- 1) L'età del paziente è conciliabile con un Paget?
- 2) L'anamnesi fornisce elementi che possono far pensare a una malattia diversa, in particolare a una neoplasia?
- 3) L'anamnesi indica una malattia a lenta evoluzione, come il Paget?
- 4) Sono assenti segni sistemici di malattia (febbre, dimagrimento ecc.?) che dovrebbero suggerire una differente patologia?

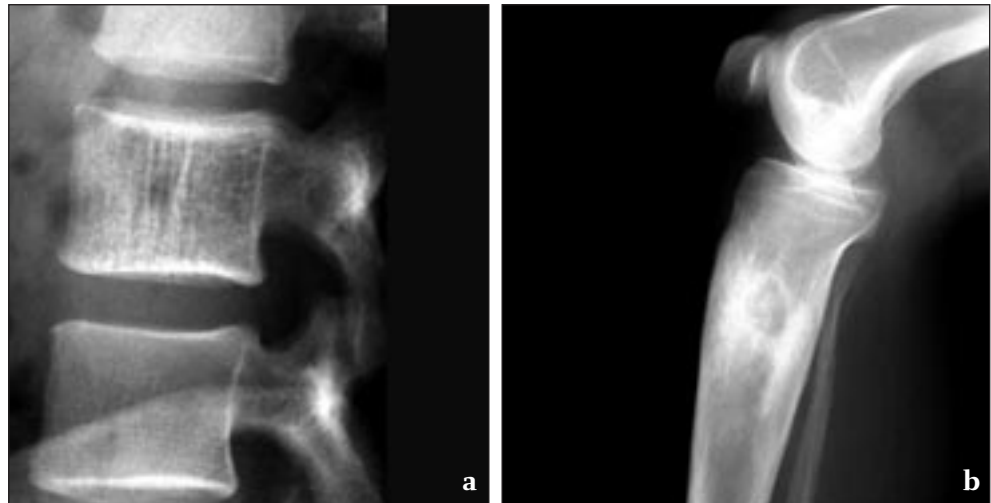


Figura 14. Lesioni sclerosanti non pagetiche (1)

L'aspetto caratteristico di un emangioma spinale è quello di una vertebra sclerotica, con accentuazione delle trabecole verticali (a): queste divengono ipertrofiche a causa del maggior carico cui sono sottoposte in seguito al riassorbimento delle trabecole orizzontali determinato dalla formazione dei canali vascolari. È raro che un emangioma si presenti con le sembianze di una vertebra d'avorio. Nelle vertebre pagetiche, al contrario, l'ipertrofia è a carico delle trabecole orizzontali lungo il bordo della vertebra (vedi Figura 12; "quadro con cornice"). A differenza del Paget le vertebre che ospitano un emangioma non sono aumentate di volume ed è eccezionale il coinvolgimento dei peduncoli vertebrali.

L'osteomielite cronica è un'affezione benigna, che abitualmente colpisce i bambini, quindi una fascia di età ove il Paget è eccezionale. L'aspetto abituale è quello di aree di osteolisi centrale circondate da una reazione sclerotica (b), senza l'aspetto dell'osso woven.



Figura 15. Lesioni sclerosanti non pagetiche. Displasia fibrosa (2)

Nella displasia fibrosa, una condizione la cui eziopatogenesi è sconosciuta, gli OB non sono in grado di produrre osteoide, ma tessuto fibroso. Al pari del Paget può essere mono- o poliostotica. Può associarsi ad alterazioni endocrine (precocità sessuale) e pigmentazione cutanea caffelatte: in questo caso prende il nome di sindrome di Albright. Quest'affezione, diagnosticata quasi sempre in età giovanile, colpisce di preferenza le ossa della faccia, il bacino, le ossa lunghe degli arti (a, b, c) e le coste (d). Da notare l'aspetto multiloculare delle lesioni, assente nel Paget, e l'interessamento del perone (b), un segmento quasi mai coinvolto nell'osteodistrofia pagetica. È abituale il prodursi di gravi deformità (e), sfiguranti quando a essere colpite sono le ossa della faccia. Con l'eccezione del mancato aumento di volume delle ossa, la displasia fibrosa può mimare molto una malattia di Paget. Altri elementi distintivi sono l'età giovanile e la predilezione per le ossa facciali, soprattutto la mascella e la mandibola, e le coste, che non sono sedi d'elezione del Paget. Nei casi dubbi è opportuno ricorrere a una biopsia ossea.

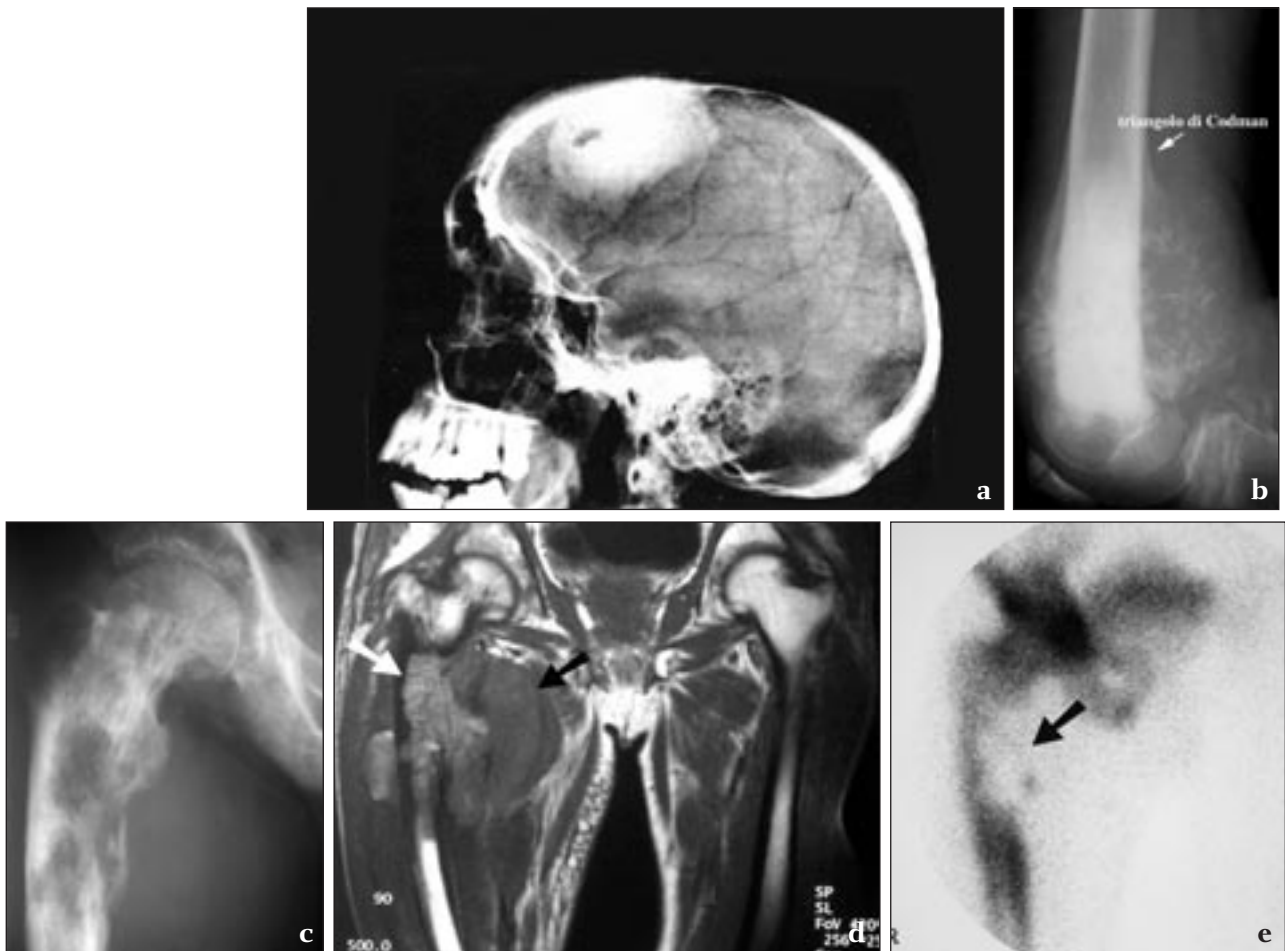


Figura 16. Lesioni sclerosanti non pagetiche. Tumori primitivi dell'osso (3)

Con la patologia neoplastica il problema diagnostico è di primaria importanza per le gravi conseguenze nel caso d'errore. Le neoplasie primitive dell'osso hanno un aspetto caratteristico che le rende inconfondibili con un Paget: l'osteoma si presenta tipicamente come una zona di osteosclerosi omogenea attorno a un'area di radio-lucenza (a). Nella maggior parte dei casi l'osteosarcoma dà luogo a una lesione mista, a margini scarsamente definiti. Vi è evidenza di infiltrazione dei tessuti molli con aree nubecolari di sclerosi dovute alla produzione di osteoide (b). È comune una reazione periostale, come il triangolo di Codman e la formazione di spicule. Vi è da dire che l'osteosarcoma può essere una complicanza, per fortuna infrequente, della malattia di Paget (c): la comparsa di dolore, l'aumento di volume del segmento scheletrico dovuto alla massa neoplastica, ben visualizzabile alla RMN (d), la perdita della captazione del radionuclide alla scintigrafia (e) sono gli elementi più caratteristici.

- 5) Le indagini bioumorali (ad eccezione dell'ALP) escludono una malattia sistemica (anemia, leucocitosi, VES elevata ecc.)?
- 6) L'aspetto radiologico della lesione è conciliabile con un Paget?
 - a. Sede: scheletro assiale.
 - b. Zone del segmento: cranio = occipitale/frontale; ossa lunghe = zona epifisaria; colonna = lombare/sacro; bacino; raro nei segmenti molto periferici (mani, piedi).
 - c. Aumento di volume dell'osso.
 - d. Aspetto ipertrofico e grossolano delle trabecole. Alterata distribuzione bio-



Figura 17. Lesioni sclerosanti non pagetiche. Metastasi addensanti (4)

Il cancro della prostata dà metastasi di tipo osteoaddensante, ma quasi mai produce aumento di volume dei segmenti scheletrici colonizzati, come nel caso della vertebra in (a) o del bacino in (b). Anche il cancro della mammella può dare metastasi osteoblastiche (c), anche se è più frequente osservare metastasi miste. In (d) una vertebra d'avorio in un paziente affetto da linfoma di Hodgkin. Anche il Paget può dare un'osteosclerosi omogenea di una vertebra (Figura 12 c), ma è distintivo l'aumento di volume del corpo vertebrale che non si osserva nel caso di patologia neoplastica.

meccanica dei fasci trabecolari.

- e. Assenza di elementi di aggressività: margini netti; corticale integra; assente reazione periostale; assente invasione dei tessuti molli circostanti.
 - f. Aspetto di eventuali altre lesioni presenti (il Paget presenta spesso accanto ad osteolisi pure altre con aspetto misto, assai tipico).
- 7) Aspetto scintigrafico tipico.
- 8) La TC e la RMN sono poco utili. In generale l'evidenza di: trabecole ipertrofiche e di aspetto grossolano, la conservazione della corticale, l'aumento di vo-

lume dell'osso, la persistenza del segnale dovuto al grasso midollare è indicativa di lesione benigna.

Trattamento

Alcuni anni fa solo i pazienti sintomatici erano avviati al trattamento; oggi l'atteggiamento terapeutico è divenuto più aggressivo, soprattutto nei più giovani, poiché una maggiore aspettativa di vita rende più alta la probabilità di sviluppare complicanze (Tabella 2). Vi è, inoltre, la disponibilità di farmaci che hanno un ottimo indice terapeutico come i bisfosfonati (BF) di nuova generazione. In alcuni pazienti il trattamento è obbligatorio e dovrebbe essere tempestivo: sono i pagetici che hanno un interessamento di segmenti scheletrici che ospitano strutture nervose (cranio, colonna), nei quali vi è un elevato rischio di complicanze gravi come la sordità, una sindrome da compressione radicolare o midollare o da "furto vascolare". Lo stesso dicasi quando sono coinvolte ossa che contengano importanti capi articolari (pelvi) o segmenti da carico (il rachide e gli arti inferiori).

TABELLA 2. INDICAZIONI AL TRATTAMENTO

Soggetti con malattia di Paget sintomatica

Soggetti anche asintomatici se:

- giovani
- con interessamento di segmenti scheletrici che ospitano strutture nervose
- con interessamento di segmenti scheletrici da carico
- con interessamento di segmenti scheletrici para-articolari

Dal trattamento di un Paget ci si deve attendere l'attenuazione della sintomatologia dolorosa, la mancata evoluzione delle complicanze e, se possibile, la loro regressione: quest'ultimo obiettivo è possibile solo se si ottiene la *normalizzazione degli indici di turnover osseo per il periodo di tempo più lungo possibile*, poiché solo in questo caso l'osso riacquista la sua normale struttura lamellare e recupera efficienza biomeccanica. Se si ha la fortuna di trattare lesioni osteolitiche pure, si può osservare la loro completa regressione nell'arco di pochi mesi; il più delle volte però i pagetici giungono con lesioni di tipo misto e con gradi variabili di deformità scheletriche. In questi casi, le alterazioni radiologiche tipiche della malattia richiedono tempi più lunghi per modificarsi e non si assiste quasi mai al recupero del normale aspetto radiologico. Tuttavia, l'aumento di volume, tipica alterazione dell'osso pagetico, tende a regredire e questo giustifica il miglioramento di sintomi riferibili a compressione di strutture nervose quando l'affezione venga mantenuta stabilmente in fase di remissione.

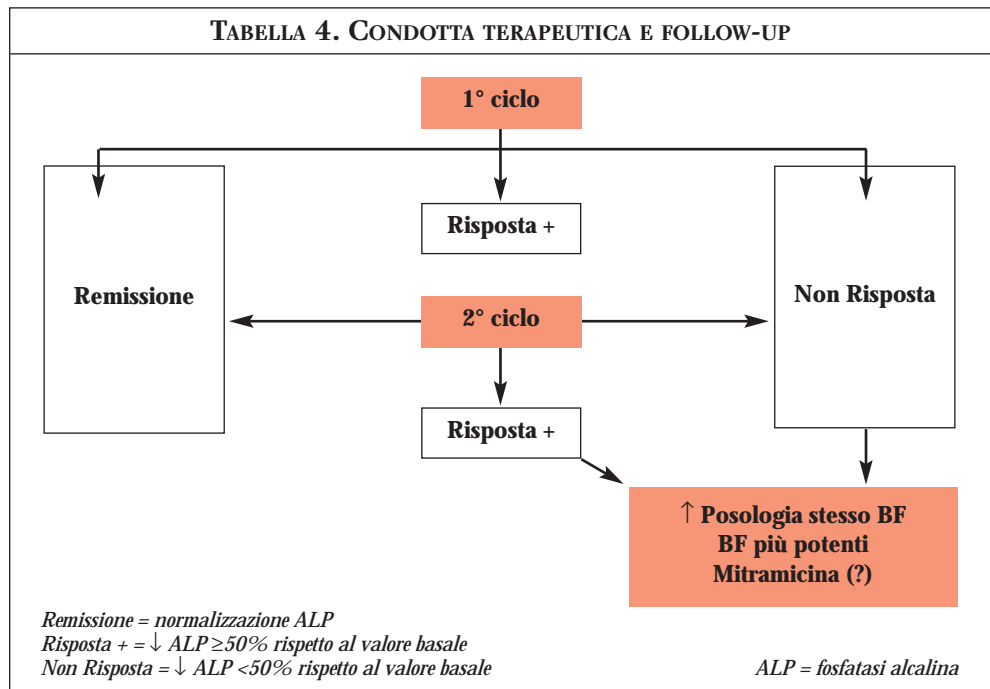
La mitramicina fa ormai parte della storia. Con l'avvento degli amino-bisfosfonati, dotati di un ottimo rapporto efficacia/tollerabilità, anche la calcitonina e l'etidronato sono stati pressoché abbandonati. Con i nuovi BF si ottengono remissioni di malattia complete e prolungate, talora della durata di anni. L'effetto anti-riassorbitivo s'instaura rapidamente; è già evidente a 24-48 ore dalla somministrazione di una singola dose endovenosa, per raggiungere il massimo entro 1-3 mesi. L'effetto anti-riassorbitivo massimale è diverso per i vari agenti di questa classe e i farmaci più potenti sono in grado di normalizzare il *turnover osseo* in

TABELLA 3. FARMACI DISPONIBILI PER IL TRATTAMENTO DEL PAGET. SCHEMI TERAPEUTICI

Principio attivo	Posologia giornaliera	Via sommin. / Durata terapia
Etidronato	400 mg 1200 mg	Os / 6 mesi Os / 1 mese
Clodronato	800 mg 1600 mg 300 mg	Os / 6 mesi Os / 3 mesi iV / 5 giorni
Tiludronato	400 mg	Os / 3-6 mesi
Pamidronato	60-80 mg	iV / 3 giorni
Neridronato*	200 mg	iV / 1-2 giorni
Alendronato	40 mg	Os / 6 mesi
Risedronato*	30 mg	Os / 2 mesi
Ibandronato	2-6 mg	iV / 1 giorno
Zoledronato	4 mg	iV / 1 giorno
Calcitonina*	50-100	iM o sC / indefinita
Mitramicina	15-25 mg/kg	iV / 10 giorni

* = In commercio in Italia con l'indicazione "trattamento del Paget"

TABELLA 4. CONDOTTA TERAPEUTICA E FOLLOW-UP



soggetti non responsivi alle molecole di prima generazione. Inoltre, a differenza di quanto accade con la calcitonina, dopo una singola somministrazione endovenosa di BF, il turnover osseo rimane soppresso per un lungo periodo di tempo, come già detto, anche di anni; ciò ne consente l'impiego ciclico. La brusca soppressione del riassorbimento determina una riduzione del flusso di calcio verso

l'ambiente extracellulare ed è possibile lo sviluppo di ipocalcemia, soprattutto nei soggetti con malattia molto attiva. Nelle fasi iniziali è buona norma associare supplementi di calcio.

È curioso il fatto che nonostante che i BF costituiscano i farmaci d'elezione, pochi di essi hanno l'indicazione ministeriale per la malattia di Paget: fino a poco tempo fa solo il risedronato; più di recente anche il neridronato. Quest'ultimo è assai promettente sia per l'elevata percentuale di soggetti nei quali si ottiene la normalizzazione del *turnover* dopo una singola somministrazione di 200 mg, sia per la lunga durata della remissione, che sovente si protrae oltre 1 anno. Inoltre, la possibilità di sfruttare la somministrazione parenterale endovenosa garantisce una migliore adesione alla terapia: questo grazie alla brevità dell'impegno terapeutico, limitato a 1 o 2 giorni, e all'assenza d'importanti effetti collaterali, soprattutto quelli gastroenterici, che sono frequenti con la via orale.

La Tabella 3 riporta per i vari BF la posologia e gli schemi terapeutici più consolidati. Un adeguato *follow-up* dovrebbe prevedere un primo controllo del *turnover* osseo (fosfatasi alcalina sierica, meglio se l'isoenzima osseo) a distanza di 3 mesi dall'inizio del trattamento e controlli successivi ogni 6 mesi: questo al fine di cogliere tempestivamente una risposta non adeguata alla terapia; oppure, per individuare l'eventuale recidiva in coloro che all'inizio avevano avuto una buona risposta. Il trattamento successivo può essere eseguito con lo stesso BF, impiegando una posologia maggiore, oppure utilizzando una molecola più potente (Tabella 4). L'obiettivo primario è di ottenere una prolungata normalizzazione del *turnover* osseo. Purtroppo in alcuni pagetici questo non è possibile: in questi casi anche una riduzione della fosfatasi alcalina superiore al 50% del valore basale può considerarsi un obiettivo accettabile.

Nel prossimo futuro il Paget potrà usufruire di altre molecole in grado di inibire il riassorbimento osseo: l'osteoprotegerina è stata utilizzata con successo nel trattamento del Paget giovanile, una rara condizione morbosa causata da una mutazione inattivante del gene che codifica questo inibitore fisiologico della differenziazione e dell'attivazione degli OC. Sono in studio altri inibitori del riassorbimento osseo; in particolare, molecole in grado di bloccare il legame degli OC alla matrice ossea, o di inibire l'attività degli enzimi lisosomiali come la catepsina K e la metalloproteinasi 9, enzimi utilizzati dagli OC per degradare la matrice proteica dell'osso.

Lettere consigliate

- Daroszewska A, Ralston SH (2005) Genetics of Paget's disease of bone. *Clin Sci (Lond)*. 109(3):257-63
- Layfield R, Hocking LJ (2004) SQSTM1 and Paget's disease of bone. *Calcif Tissue Int*. 75(5):547-57
- Cavey JR, Ralston SH, Hocking LJ et al. (2005) Loss of ubiquitin-binding associated with Paget's disease of bone p62 (SQSTM1) mutations. *J Bone Miner Res*. 20(4):619-24
- Daroszewska A, Hocking LJ, McGuigan FE et al. (2004) Susceptibility to Paget's disease of bone is influenced by a common polymorphic variant of osteoprotegerin. *J Bone Miner Res*. 19(9):1506-11
- Merlotti D, Gennari L, Galli B et al. (2005) Characteristics and Familial Aggregation of Paget's Disease of Bone in Italy. *J Bone Miner Res*. 20(8):1356-64
- Falchetti A, Di Stefano M, Marini F et al. (2004) Two novel mutations at exon 8 of the Sequestosome 1 (SQSTM1) gene in an Italian series of patients affected by Paget's disease of bone (PDB). *J Bone Miner*

- Res. 19(6):1013-7
- Reddy SV (2004) Etiology of Paget's disease and osteoclast abnormalities. *J Cell Biochem.* 93(4):688-96
 - Teti A (2005) New concepts in osteoclasts pathophysiology. *Bone-Key-Osteovision.* 2(6):17-22
 - Holgado S, Rotes D, Guma M et al. (2005) Paget's disease of bone in early adult life. *Ann Rheum Dis.* 64(2):306-8
 - Salmon P (2004) Loss of chaotic trabecular structure in OPG-deficient juvenile Paget's disease patients indicates a chaogenic role for OPG in nonlinear pattern formation of trabecular bone. *J Bone Miner Res.* 19(5):695-702
 - Dugard MN, Sharp CA, Evans SF et al. (2005) A bio-assay for effectors of osteoclast differentiation in serum from patients with bone disease. *Clin Chim Acta.* 356(1-2):154-63
 - Kurihara N, Reddy SV, Araki N et al. (2004) Role of TAFII-17, a VDR binding protein, in the increased osteoclast formation in Paget's Disease. *J Bone Miner Res.* 19(7):1154-64
 - Kotowicz MA (2004) Paget disease of bone. Diagnosis and indications for treatment. *Aust Fam Physician.* 33(3):127-31
 - Reid IR, Davidson JS, Wattie D et al. (2004) Comparative responses of bone turnover markers to bisphosphonate therapy in Paget's disease of bone. *Bone.* 35(1):224-30
 - Langston AL, Ralston SH (2004) Management of Paget's disease of bone. *Rheumatology (Oxford).* 43(8):955-9.
 - Rendina D, Mossetti G, Viceconti R et al. (2004) Risedronate and pamidronate treatment in the clinical management of patients with severe Paget's disease of bone and acquired resistance to bisphosphonates. *Calcif Tissue Int.* 75(3):189-96
 - Scarsbrook A, Brown M, Wilson D (2004) UK guidelines on management of Paget's disease of bone. *Rheumatology (Oxford).* 43(3):399-400
 - Adami S, Bevilacqua M, Brogгинi M et al. (2002) Short-term intravenous therapy with Neridronate in Paget's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 20(1):55-8
 - Selby PL, Dawie MW, Ralston SH et al (2002) Guidelines on the management of Paget's disease of bone. *Bone* 31:10
 - Meunier P, Vignot E (1995) Therapeutic strategy in Paget's disease of bone. *Bone* 17 (suppl):489S
 - Reid IR, Miller P, Lyles K et al (2005) Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med* 353:898
 - Filippini P, Cristallini S, Policani G et al (1998) Paget's disease of bone: benefits of neridronate as first treatment and in cases of relapse after clodronate. *Bone* 23:543-548
 - Cundy T, Davidson M, Rutland MD et al (2005) Recombinant osteoprotegerin for juvenile Paget's disease. *N Engl J Med* 353:918
 - Roodman GD, Windle JJ. Paget disease of bone. *J Clin Invest.* 2005 Feb;115(2):200-8
 - Walsh JP. Paget's disease of bone. *Med J Aust.* 2004 Sep 6;181(5):262-5
 - Bisfosfonati Yearbook 2005, a cura del Direttivo GIBIS, Springer-Verlag Italia, Milano