

LAVORO ORIGINALE

Linee guida per la diagnosi e la terapia del morbo di Paget

Italian guidelines for the diagnosis and treatment of Paget's disease of bone

S. Adami¹, P. Bartolozzi², M.L. Brandi³, A. Falchetti³, P. Filippini⁴, S. Gonnelli⁵,
G. Bianchi⁶, G.C. Isaia⁷, R. Nuti⁵

¹Reumatologia, Università di Verona; ²Clinica Ortopedica, Università di Verona; ³Endocrinologia, Università di Firenze;

⁴Medicina Interna, Ospedale di Umberto I; ⁵Medicina Interna, Università di Siena; ⁶Reumatologia, Ospedale di Arezano;

⁷Medicina Interna, Università di Torino

Con il patrocinio e la supervisione di: Collegio Reumatologi Ospedalieri Italiani (CROI), Società Italiana di Medicina Interna (SIMI), Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT), Società Italiana di Osteoporosi e Malattie del Metabolismo Minerale e Scheletrico (SIOMMMS), Società Italiana di Reumatologia (SIR)

SUMMARY

Paget's disease of bone is a chronic focal abnormality of bone turnover that remains totally asymptomatic over a very long period of time but that eventually ensue in bone pain and skeletal deformities. Although, in the last decade new insights have been obtained on its etiology, this remains largely obscure. Effective medical treatment (based on the use of bisphosphonates) has become available and the diagnostic procedures are now well defined. However, there remains considerable controversy regarding the hierarchy of diagnostic procedures and the medical treatment threshold. In the last few years different institutions have published national guidelines, reflecting local national health systems and the available medical treatment. In this review, a working group derived from members of the SIOMMMS has examined the information available regarding the diagnosis and treatment of Paget's disease in order to develop guidelines to assist in the management of this condition. The first draft was then extensively reviewed by experts derived from the most representative scientific societies of rheumatology, internal medicine, and orthopaedic surgery. The document provides the most updated recommendations based primarily on the "evidence-based-medicine" but also on the Italian regulation for the diagnostic procedures and on the available medical treatments.

Reumatismo, 2007; 59(2):153-168

INTRODUZIONE

Il morbo di Paget è una malattia caratterizzata da una alterazione focale del rimodellamento osseo. Anche se l'eziologia rimane in buona parte sconosciuta, oggi sono disponibili terapie molto efficaci nel controllare l'anomalia del rimodellamento.

Questo documento è stato steso da un gruppo di lavoro e rivisto dai direttivi di varie società scientifiche.

Per la sua stesura si è fatto riferimento ai livelli di evidenza stabiliti dalla Agenzia Americana per

"Health Care Policy and Research" (US Dept Human Health, 1993).

QUADRO CLINICO

Il morbo di Paget (MdP) è una malattia caratterizzata da una alterazione del processo di rimodellamento, che presenta da 2 caratteristiche patologiche:

- esso non è finalizzato al mantenimento della integrità strutturale dell'osso e quindi della sua efficienza biomeccanica;
- avviene da un ritmo esagerato e disordinato.

Protratto nel tempo questo processo si traduce in un allargamento, indebolimento, deformità, aumentato rischio di frattura e dolore a carico del segmento osseo interessato.

La deformità dei segmenti scheletrici colpiti dalla

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Silvano Adami

Reumatologia

Ospedale Clinicizzato di Valeggio

37067 Valeggio, Verona

E-mail: silvano.adami@univr.it

malattia altera la distribuzione del carico meccanico con conseguente aumentato rischio di artrosi secondaria. L'aumento di volume delle ossa coinvolte dal Paget può esitare nella compressione di strutture nervose quando ad essere interessati sono il cranio o la colonna vertebrale. La più tipica di queste radicoliti occorre a carico del nervo acustico con sordità secondaria.

L'osso pagetico è molto più vascolarizzato dell'osso normale e ciò concorre alla comparsa del dolore locale.

Impatto clinico e sociale

La maggior parte dei pazienti pagetici rimane asintomatica per molti anni e, in taluni casi, per sempre. È stato stimato che solo il 5% dei pazienti con evidenza radiologica di malattia è sintomatico (1), ma ovviamente la stima può variare enormemente. In uno studio condotto in USA solo un quarto dei pazienti riferiva un buono stato di salute (2). In uno più recente condotto in UK su ben 1.324 pazienti sia lo stato di salute generale che la qualità di vita (SF36) erano significativamente compromessi (3). In realtà gli studi disponibili mancano di un gruppo di controllo per cui il risultato potrebbe essere stato influenzato da età e co-morbidità. Il risultato atteso può anche variare in relazione alla casistica analizzata, rappresentata in maniera variabile da pazienti giunti alla diagnosi del tutto casualmente o in relazione a disturbi più o meno specifici. Per questa ragione è difficile stimare l'impatto complessivo della malattia in termini di morbidità e disabilità globale.

EPIDEMIOLOGIA

Il morbo di Paget (Mdp) ha un profilo epidemiologico molto variabile. È sicuramente una malattia molto rara tra le popolazioni non caucasiche, ma anche tra queste ultime varia considerevolmente. La prevalenza più elevata interessa alcune aree dell'Inghilterra: una indagine radiologica condotta negli anni 70 ha stimato una prevalenza del 5,4% nella popolazione sopra i 55 anni d'età (4). Alcuni studi hanno anche riportato una maggiore prevalenza della malattia nelle aree rurali ed in particolare nei soggetti che hanno più frequenti contatti con gli animali (5). La prevalenza aumenta esponenzialmente con l'avanzare sino ad avvicinarsi al 30% oltre 85 anni. La prevalenza della Mdp in UK è in rapida riduzione, sino ad una recente stima del 2% oltre 55 anni (6): ciò suggerisce l'intervento di

fattori ambientali nella genesi dell'affezione. L'attuale prevalenza si avvicina a quella rilevata tra popolazioni caucasiche di altri paesi. In Italia un recente studio (7) è stato condotto nelle città di Torino e Siena attraverso valutazioni radiografiche, scintigrafiche e biochimiche. Esso ha consentito, di definire nella popolazione ultrasessantenne una prevalenza complessiva della malattia di poco più dell'1%, maggiore nel sesso maschile, senza significative differenze fra le due Città e con un progressivo incremento con l'aumentare dell'età (da 0,7 a 2,4 % nelle diverse decadi), ma senza variazioni significative rispetto a quella osservata in studi precedentemente condotti in Italia. È stata anche osservata una sorprendente maggior gravità della malattia in Campania sia per la forma sporadica che per quella familiare (8).

ETIOPATOGENESI

Le ipotesi attualmente più accreditate sulla eziologia della Mdp sono due. Il rilievo di inclusioni nucleari e citoplasmatiche, simili ai nucleocapsidi dei paramixovirus, suggerisce la possibilità che una infezione virale sia coinvolta nella genesi della malattia. L'evidenza di una decisa familiarità in numerosi casi di Mdp indica chiaramente il carattere ereditario dell'affezione che, in alcuni casi, appare trasmessa come carattere autosomico dominante. Una delle alterazioni genetiche di più frequente riscontro riguarda il gene *Sequestosome 1* (*SQSTM1*), che codifica la proteina p62. Questo tipo di mutazione è stato evidenziato sia in casi familiari che sporadici (9) di Mdp, anche in una casistica Italiana (10). La proteina p62, capace di legare catene di ubiquitina è, insieme ad altre proteine citoplasmatiche, un modulatore della funzione del fattore di crescita nucleare NFκB, importante per il reclutamento dei pre-osteoclasti e per l'attivazione degli osteoclasti stessi. Non è ancora chiaro come le sue mutazioni possano giustificare l'acquisizione del fenotipo pagetico, anche se evidenze in vitro suggeriscono una ridotta capacità di repressione della funzione di NFκB (11). L'analisi genotipo-fenotipo ha dimostrato che le mutazioni del gene *SQSTM1* sono altamente penetranti (90-100% degli individui portatori della mutazione ed appartenenti a famiglie affette sviluppano la malattia entro i 65 anni). Questi dati di genetica, sovrapponibili fra le varie casistiche condotte in popolazioni di diversa etnia, suggeriscono che l'analisi mutazionale del gene *SQSTM1* possieda i re-

quisiti necessari per consentire l'identificare precoce, cioè in una fase pre-clinica, dei soggetti predisposti a sviluppare la MdP. È attualmente in corso uno studio che prevede l'indagine genetica del gene *SQSTM1* e un trattamento terapeutico preventivo negli individui portatori di mutazioni di *SQSTM1*, a rischio elevato di manifestare il MdP. I risultati ottenuti da questo studio permetteranno di progettare trial clinici randomizzati per valutare l'efficacia di una terapia preventiva con bisfosfonati nei soggetti mutati (12).

Tabella I - Caratteristiche cliniche del morbo di Paget.

- Dolore
 - Dolore osseo
 - Dolore articolare
- Deformità
 - Inclinazione delle ossa lunghe
 - Deformità craniche
 - Allargamento dei segmenti interessati
- Fratture
 - Completa
 - Fissurazioni della corticale
- Complicanze neurologiche
 - Sordità
 - Paralisi di altri nervi cranici
 - Compressione midollare spinale
- Trasformazione neoplastica (sarcomi)

DIAGNOSI

Clinica

La diagnosi di MdP può derivare dalla comparsa di specifici segni e sintomi (Tab. I) o essere del tutto casuale.

Indagini radiografica

La diagnosi di MdP è tipicamente radiografica e basata su un ampio range di alterazioni (Tab. II) (14-16). Considerate individualmente le lesioni radiologiche non sono specifiche per il MdP, per cui spesso debbono essere prese in considerazione numerose diagnosi differenziali (1) soprattutto nei confronti di malattie neoplastiche primitive dello scheletro o metastasi ossee. Tuttavia, le lesioni radiologiche nel loro complesso, soprattutto se affiancate da un quadro clinico e bioumorale suggestivo di MdP, consentono quasi sempre una diagnosi di ragionevole certezza. La Tomografia Assiale Computerizzata (specie se ad alta risoluzione) può essere talora di ausilio nella diagnosi differenziale.

Tabella II - Caratteristiche radiografiche del morbo di Paget.

- Forme iniziali - prevalentemente litiche
 - Fissurazioni a V della corticale delle ossa lunghe
 - Osteoporosi circoscritta del cranio
- Fase intermedia (litica e sclerotica)
 - Ispezzimento della corticale
 - Indistinguibilità del confine cortico-midollare
 - Accentuazione del disegno trabecolare
- Fase tardiva - prevalentemente sclerotica.
 - Ispezzimento delle ossa lunghe
 - Aumento della sezione ossea
 - Sclerosi

In un paziente in cui è individuata una lesione pagetica si pone il problema di verificare l'eventuale esistenza di altre localizzazioni. Per questo fine una scintigrafia ossea è da preferire ad una indagine radiografica "total body".

La radiografia tradizionale (+ TAC) rappresenta lo strumento diagnostico più importante per individuare complicanze (es.: artrosi secondaria di articolazioni adiacenti, fratture, deformità) o per seguirne la loro evoluzione.

Scintigrafia

La scintigrafia ossea con bisfosfonato marcato con Tc 99 è più sensibile della radiologia nell'identificare una lesione pagetica (17). La sua specificità è tuttavia molto scarsa poiché numerose altre patologie del rimodellamento osseo, ivi incluse quelle indotte da metastasi scheletriche, si associano a positività scintigrafica.

La scintigrafia ossea va quindi raccomandata in seguito al rilievo radiologico di un segmento scheletrico interessato da MdP. È di particolare importanza il riscontro di un eventuale coinvolgimento del cranio, non ancora sintomatico, dal momento che questa localizzazione impone un atteggiamento terapeutico più aggressivo (si veda oltre).

In considerazione della sua scarsa specificità diagnostica, e data l'elevata prevalenza della MdP, non è possibile escludere a "a priori" la concomi-

Tabella III - Esposizione radiante di diverse tecniche diagnostiche del morbo di Paget.

Indagine	mSv
Scintigrafia ossea tradizionale	3-5
Rx pelvica	0,7-1,4
Rx Colonna lombare	1,3-2,7
Rx "total body"	>7
TAC del tronco	5-15

tanza nello stesso individuo di 2 malattie, ad es. MdP e malattia neoplastica dello scheletro: pertanto la natura di una lesione riscontrata con la scintigrafia va sempre approfondita con un esame radiologico.

La scintigrafia ossea va preferita alla mappatura "total body" radiografica anche per la dose complessiva di radiazioni (Tab. III).

RACCOMANDAZIONI

- L'esame RX (integrato solo in casi particolari dalla TAC) è l'indagine non invasiva più specifica per la diagnosi di MdP (Racc. A).
- La scintigrafia ossea è l'indagine di elezione per valutare l'estensione scheletrica della MdP (Racc. B)
- Una nuova lesione rilevata dalla scintigrafia va studiata radiologicamente per confermarne la natura pagetica (Racc. B)
- In caso di sospetto diagnostico sollevato dal rilievo occasionale di elevati valori ematici della fosfatasi alcalina ossea la Rx costituisce l'indagine di prima scelta nel caso siano presenti segni o sintomi locali che indirizzano verso la sede scheletrica coinvolta. In assenza di una localizzazione clinica è preferibile procedere in prima istanza con una scintigrafia ossea. (Racc. C).
- L'esecuzione di una indagine Rx "total body", con l'obiettivo di definire l'estensione della MdP, non è giustificata a causa della elevata esposizione radiologica.

Diagnosi bioumorale

Il MdP si associa ad incremento del turnover osseo e della maggior parte dei suoi markers. I markers di turnover osseo riflettono con sufficiente accuratezza l'attività globale della malattia. La fosfatemia alcalina (ALP) rappresenta il marker con maggior sensibilità diagnostica. I markers di riassorbimento osseo e l'osteocalcina sierica sono meno sensibili e accurati dell'ALP (18). In pazienti senza malattie epatiche la ALP totale riflette adeguatamente l'attività della malattia. Il dosaggio contemporaneo della gamma-GT è utile per escludere la concomitanza di una malattia epatica cui riferire in parte l'incremento dell'ALP. Nella MdP mono-ostotica e poco estesa solo la valutazione della ALP ossea (bone ALP) è dotata di sufficientemente sensibilità. In forme molte limitate di MdP anche la bone ALP può essere normale (18, 19).

Nei pazienti non trattati i livelli di ALP o bone ALP si correlano bene con il grado di captazione scintigrafica ossea (1, 20).

RACCOMANDAZIONI

- La ALP totale sierica è il marker di prima scelta per la diagnosi ed il monitoraggio del MdP.
- In pazienti con concomitanti malattie epatiche o con forme di MdP molto ristrette (e normale ALP) è indicato il dosaggio della bone ALP.

Istologia ossea

La biopsia ossea è raramente richiesta per la diagnosi di MdP. Può essere utile in presenza di quadri radiologici non facilmente distinguibili da metastasi osteoaddensanti (ad es. il cancro prostatico o il Linfoma di Hodgkin). La biopsia ossea è necessaria nel sospetto che stia prendendo origine un osteosarcoma in un segmento colpito da MdP (evento raro e da taluni ritenuto del tutto casuale) (RACCOMAZIONE C).

TRATTAMENTO SINTOMATICO

I sintomi del MdP possono risultare da:

- Elevato turnover: dolore urente, profondo, continuo a carico del segmento osseo interessato.
- Deformità ossea: claudicatio (es.: dismetria degli arti), disabilità (es.: impegno del radio), ecc.
- Impegno articolare degenerativo: artrosi delle grosse articolazioni, delle faccette articolari vertebrali posteriori (lombo-dorsalgie), della mandibola, ecc.
- Compressione di radici nervose: sciatalgie, ischiotalgie, nevriti intercostali, sordità da impegno dell'8° nervo cranico, ecc.
- Fratture.

Il trattamento con bisfosfonati comporta la rapida remissione dei sintomi legati all'aumento del turnover osseo mentre è marginalmente efficace o del tutto inefficace sugli altri sintomi. I sintomi legati a deformità, compressione nervosa, artrosi secondaria, si avvalgono di un trattamento specifico: terapia per il dolore, anti-infiammatori anche steroidei per decomprimere radici nervose, interventi chirurgici (decompressione nervosa, osteotomia per correggere deformità, artroprotesi).

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO SPECIFICO: OBIETTIVI ED INDICAZIONI

Il trattamento del MdP è il più spesso finalizzato a prevenire la progressione della malattia e lo sviluppo di gravi complicanze. Le documentazioni bi-

biografiche di remissione dei sintomi sono invece più rare (19, 21, 22).

Dolore osseo

Esistono ampie documentazioni in studi randomizzati e controllati contro placebo che la terapia con bisfosfonati è in grado di ridurre il dolore osseo del MdP (23-27). In alcuni studi comparativi appare evidente che la remissione del dolore è proporzionale al livello di soppressione della malattia, per cui in generale con i bisfosfonati più potenti i risultati sono tendenzialmente migliori (28-31).

Rischio di fratture, sarcomi ed artrosi

La frattura a carico dei segmenti ossei pagetici è una complicanza frequente della malattia. Tuttavia in nessun studio si è riusciti mai a documentare una riduzione di questo rischio con il trattamento. In verità esistono dati indicativi che a dosi elevate la terapia con Etidronato può associarsi ad un aumentato rischio di fratture da mettere in relazione al deficit di mineralizzazione associato alla terapia con questo bisfosfonato. Con altri bisfosfonati è stata osservata una riduzione non significativa di eventi fratturativi (23, 32).

Non esistono studi che documentano un miglioramento, legato alla terapia con bisfosfonati, dei sintomi legati ad artrosi secondaria né il rallentamento della sua progressione. In nessun studio controllato longitudinale è mai stata segnalata la comparsa di osteosarcoma. Va tuttavia segnalato che l'incidenza di questa complicanza è divenuta estremamente rara forse proprio in relazione alla disponibilità di terapie efficaci.

Studi volti a valutare l'efficacia delle terapie disponibili sul rischio di complicanze della MdP sarebbero assai difficili da realizzare a causa del comportamento eterogeneo dell'affezione e quindi delle notevoli dimensioni del campione da arruolare per ottenere dati significativi. Simili studi, che dovrebbero per forza includere un gruppo placebo, sarebbero inaccettabili sotto il profilo etico.

RACCOMANDAZIONI

Nessuno degli studi controllati condotti sinora hanno avuto una potenza statistica sufficiente per documentare l'efficacia della terapia nel ridurre il rischio di complicanze come frattura, sarcomi, o artrosi secondaria. Malgrado la mancanza di dati efficaci è opinione comune che un appropriato trattamento medico è in grado di prevenire ciascuna di queste complicanze.

Deformità scheletriche

Non sono stati eseguiti studi specificatamente disegnati a valutare l'efficacia dei bisfosfonati nel prevenire le deformità scheletriche. È stata documentata in alcuni casi una riduzione delle deformità facciali dopo completa normalizzazione del turnover osseo (33, 34).

Malgrado la mancanza di dati controllati è raccomandabile sottoporre a terapia medica pazienti affetti da MdP con interessamento del cranio e dei segmenti scheletrici sottoposti a maggior carico meccanico (arti inferiori, bacino, rachide lombare). (RACCOMANDAZIONE A).

Lesioni osteolitiche

Le lesioni osteolitiche tendono a risolversi dopo molti mesi di terapia. Questo miglioramento radiologico è stato osservato dopo terapia con i bisfosfonati più potenti (35-37) ed in uno studio controllato con alendronato (25).

Le lesioni litiche possono rappresentare una indicazione alla terapia medica specie quando interessano strutture ossee soggette a carico e quindi a rischio di frattura (RACCOMANDAZIONE B).

Prevenzione dell'artrosi

Quando il MdP interessa segmenti ossei adiacenti a grosse articolazioni, si assiste frequentemente a una degenerazione artrosica dell'articolazione. Non esistono documentazioni di efficacia in questo senso della terapia medica. Tuttavia è ragionevole raccomandare un trattamento medico in tutti i casi in cui il MdP interessa segmenti ossei periarticolari (RACCOMANDAZIONE A).

Sordità

Quando il MdP interessa la base cranica la sordità compare precocemente ed in una ampia percentuale di soggetti. È stato riportato un miglioramento della sordità con la calcitonina (38, 39). Dati aneddotici in tal senso esistono anche per i bisfosfonati.

La presenza di MdP a carico della base cranica rappresenta una forte indicazione ad un approccio terapeutico medico aggressivo per la prevenzione di compressioni nervose (in primo luogo dell'acustico) malgrado l'assenza di documentazioni di efficacia (RACCOMANDAZIONE A).

Qualità di vita

La maggior parte dei pazienti con MdP è in gran parte asintomatica. Tuttavia gli studi epidemiologici indicano che i pazienti pagetici hanno un li-

vello di morbilità superiore rispetto ai soggetti sani di pari età: ciò è da riferire soprattutto al dolore osseo e allo sviluppo delle complicanze della malattia (sordità, artrosi, fratture) (2, 40, 41). L'impatto della terapia medica sulla qualità di vita è stato valutato in alcuni studi con risultati controversi (28, 30). In un recente studio controllato condotto in Gran Bretagna su 1.324 pazienti, la qualità di vita, valutata mediante SF 36, risultava migliore nei pazienti sottoposti ad una strategia terapeutica più aggressiva (12). Tuttavia, in questo studio non è emersa una chiara correlazione tra soppressione del turnover osseo (ALP) e parametri di qualità di vita.

In uno studio recente di raffronto tra zoledronato e risedronato, entrambi i farmaci riducevano i parametri del SF36 correlati al dolore. A 3 mesi dall'inizio della terapia lo score globale era significativamente migliore nei soggetti trattati con Zoledronato (31).

Compressione del midollo spinale

La compressione del midollo spinale in corso di MdP è una rara complicanza limitata alle forme severe di MdP della colonna. Il trattamento con anti-risorbitivi consente solo una parziale regressione della compressione delle strutture nervose (42-50). L'approccio chirurgico è complesso, spesso inefficace e gravato da una elevata incidenza di complicanze.

RACCOMANDAZIONI

La localizzazione vertebrale della MdP rappresenta una indicazione al trattamento medico (Raccomandazione B). In caso di compressione del midollo e/o delle radici spinali va avviata subito una terapia medica aggressiva (Raccomandazione A). L'intervento chirurgico decompressivo deve essere riservato solo ai casi non responsivi alla terapia medica. (Raccomandazione A).

Ipercalcemia, Sarcomi, scompenso cardiaco ad alta gittata

L'ipercalcemia e lo sviluppo di un osteosarcoma pagetico rappresentano complicanze rare. Non sono stati condotti studi relativi alla efficacia della terapia medica nel prevenire tali eventi. Lo scompenso ipercinetico, una rara complicanza della MdP con esteso interessamento scheletrico, tende a regredire con la terapia medica, anche se documentazioni in questo senso sono aneddotiche. È

opportuno precisare che la disponibilità di trattamenti efficaci nel controllare l'anomalo rimodellamento osseo del MdP ha reso queste complicanze estremamente rare.

L'iperparatiroidismo primitivo sembra avere una incidenza maggiore nei soggetti affetti da MdP. È probabile che la concomitanza delle due malattie amplifichi la rispettiva sintomatologia, favorendo una loro precoce identificazione.

Il trattamento medico con bisfosfonati è fortemente raccomandato in caso di comparsa di ipercalcemia, anche se dovuta ad iperparatiroidismo primitivo (da trattare in un secondo luogo chirurgicamente) (RACCOMANDAZIONE A).

EFFICACIA DEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO SPECIFICO

Il trattamento medico del MdP si prefigge di normalizzare o quanto meno di ridurre il più possibile l'abnorme turnover osseo. Questo obiettivo è divenuto possibile con l'avvento prima della calcitonina e poi dei bisfosfonati. La Plicamicina (o mitramicina), un antiblastico utilizzato in passato nel trattamento di forme severe di MdP (51-57), esercita tossicità renale ed epatica: essa è stata abbandonata per la disponibilità di agenti farmacologici dotati di un miglior profilo terapeutico. Può essere presa in considerazione (prescrizione "off label") in centri specialistici nel caso in cui l'inefficacia dei bisfosfonati si associasse ad un elevato rischio di viraggio del MdP verso un osteosarcoma.

Criteri di efficacia

Il confronto di efficacia tra le varie terapie disponibili è reso complesso dalla mancanza di criteri di valutazione standardizzati o da precise norme registrative (es.: CPMP o FDA). Nella gran parte dei trials clinici l'obiettivo primario è rappresentato dalla riduzione della ALP. Altri obiettivi (dolore, qualità della vita, prevenzione delle complicanze) costituiscono al più end-points secondari: per ottenere variazioni statisticamente significative sarebbe richiesto un campione di notevoli dimensioni e studi di lunga durata. Vengono di solito valutati:

- Calo percentuale della ALP. Una variante di questo metodo di valutazione di efficacia è rappresentata dal calo dell'ALP oltre i livelli di normalità (riduzione dell'eccesso di ALP). Per quest'ultimo caso il delta è calcolato sottraendo ai valori basali e post-terapia, il livello superiore di normalità (58). Entrambi questi me-

todi possono essere legittimamente utilizzati in trials di confronto tra terapie con perfetto bilanciamento dei gruppi di pazienti. Il primo metodo non tiene in nessun conto i livelli basali di ALP. Così ad esempio un calo della ALP da 140 (v.n. 80) a 70 ha lo stesso valore di efficacia (50%) di un calo da 4.000 a 2.000. La correzione per i livelli basali fa diventare le variazioni percentuali del 100% e del 51% rispettivamente.

- Percentuale di pazienti in cui si ottiene un calo della ALP superiore a 50 o 75%. Questo metodo soffre le medesime limitazioni del precedente, ma offre il vantaggio di avere una stima di pazienti responsivi alla terapia (responders) sia pure su un criterio arbitrario.
- Percentuale di normalizzazione della ALP. Non è stato utilizzato in passato per la scarsa efficacia delle terapie disponibili. Il raffronto tra diverse terapie in studi non testa-a-testa è poco attendibile e deve prevedere una sostanziale equivalenza di gravità tra i pazienti inclusi nei vari trials.
- Per tutti i criteri suddetti va garantita anche una sostanziale equivalenza tra trattamenti della proporzione di pazienti che hanno già ricevuto in passato un trattamento con bisfosfonati. È stato, infatti, dimostrato che in casi severi (1) la recidiva bioumorale risponde con un calo assoluto di ALP inferiore e tendenzialmente simile al nadir raggiunto dal precedente corso terapeutico.

Calcitonina

La Calcitonina è un peptide di 32-amino-acidi secreto dalle cellule C della tiroide. L'effetto fisiologico non è stato del tutto delucidato e sembra comunque essere assai modesto poiché non si conoscono sindromi da mancanza di questo ormone. Quando somministrato in dosi farmacologiche esercita un chiaro effetto di blocco dell'attività osteoclastica. La sua efficacia nel MdP è stata ampiamente documentata in vari studi condotti negli anni 70 e 80: inibizione dell'attività metabolica della malattia, riduzione dei sintomi (59, 60), e miglioramento delle lesioni radiologiche (61). I limiti di questa terapia sono l'incapacità di controllare efficacemente le forme di malattia moderate-severe, la fugacità dell'effetto (62) che impone terapia continuativa, frequenti casi di tachifilassi e effetti collaterali (vampate) talora intollerabili (61, 63).

La calcitonina ha rappresentato la terapia di scelta

del MdP sino alla introduzione dei bisfosfonati. Può essere ancora presa in considerazione (50-100 UI/die s.c.) nei rari casi in cui ci sia una intolleranza o inefficacia verso i bisfosfonati disponibili in commercio (RACCOMANDAZIONE B).

BISFOSFONATI

Farmacologia

Virtualmente tutti i bisfosfonati che hanno raggiunto lo sviluppo clinico sono stati testati nel MdP. Tenendo conto della loro disponibilità in Italia e della loro registrazione per il trattamento del MdP (Indicazione acquisita) essi possono essere categorizzati come segue:

1. Farmaci con indicazione ma non disponibili in Italia: alendronato 40 mg/die, tiludronato, olpadronato, pamidronato orale.
2. Farmaci non "registrati" ma ampiamente usati in Italia "off-label": clodronato e.v., pamidronato e.v.
3. Farmaci "registrati" e disponibili in Italia: etidronato orale, risedronato orale, neridronato e.v., zoledronato e.v.

In questo documento si darà particolare enfasi alle terapie disponibili in Italia.

Etidronato

L'Etidronato è stato il primo bisfosfonato utilizzato per il trattamento del MdP. Le dosi consigliate sono di 5-20 mg/kg/die che consentono riduzioni della ALP tra il 40 ed il 70% (54, 65, 69) associate ad un sollievo dei sintomi. Le dosi più elevate consentono un maggior controllo della malattia ma si associano a maggiori effetti collaterali (66) gastrointestinali e soprattutto legati a difetti di mineralizzazione ossea (67) con incrementato rischio di fratture (64, 68).

Per questa ragione si raccomanda di non eccedere la dose di 400 mg/die per non più di 6 mesi. Questa posologia risulta spesso insufficiente a determinare una remissione bioumorale in pazienti con MdP molto attivo (69). L'Etidronato, con la calcitonina s.c. sono stati gli unici farmaci registrati in Italia per il trattamento del MdP sino al 2006, quando sono stati registrati anche neridronato e zoledronato (vedi sotto).

Pamidronato

Il pamidronato è stato inizialmente utilizzato nella formulazione orale (70-73) che è risultata poco

tollerata. La disponibilità del farmaco nella formulazione e.v. per il trattamento delle complicanze ossee maligne ha dato origine ad una varietà di schemi posologici (37, 74-82). Il protocollo più utilizzato ("off label" in quasi tutti i paesi) è di 3-6 infusioni e.v. di 60 mg di pamidronato (entro 3-21 giorni). Questo dosaggio determina una riduzione della ALP del 50-80%, un netto miglioramento sintomatologico (71-73, 75, 77, 83, 84) e talora anche miglioramenti del quadro radiologico (36, 37) o scintigrafico (83, 85, 90). L'efficacia si protrae per periodi abbastanza protratti dopo un singolo ciclo di terapia (36, 56, 73, 75, 77, 81, 82, 91) in relazione alla entità della soppressione del turnover: maggiore la soppressione possibilmente entro il range di normalità, più protratta la persistenza della efficacia (86, 94). Il miglioramento sintomatologico può anche includere la remissione di complicanze neurologiche (48-50).

In analogia con altri amino-bisfosfonati somministrati per via venosa la terapia con pamidronato può associarsi ad una reazione di fase acuta (febbre, dolori muscolari) della durata di 1-4 giorni soprattutto dopo la prima infusione (37, 75, 88) ma anche a vari tipi di mucositi (es.: uveite) (87, 89, 92, 93). Il pamidronato utilizzato per tempi protratti a dosi medio elevate può determinare modesti difetti di mineralizzazione ossea (95) di incerto significato clinico (71, 96).

Tiludronato

Il Tiludronato è un bisfosfonato di prima generazione (non include un gruppo NH₂ bensì un gruppo sulfidrilico). È registrato in vari paesi europei ma non è disponibile in Italia. Alle dose raccomandata è di 400 mg/die/ os per 3 mesi consente di ridurre i livelli di ALP del 40-70%, significativamente meglio di placebo ed etidronato (24, 29, 97, 98). Il tiludronato non si associa ai problemi esofagei tipici degli amino-bisfosfonati ma può dare una modesta diarrea.

Risedronato

L'amino-bisfosfonato risedronato è stato studiato per il trattamento del MdP utilizzando una formulazione orale. Dai risultati di uno studio di fase 2 (99) è stato selezionato un dosaggio di 30 mg/die/os per 2 mesi da confrontare alla terapia con etidronato 400 mg/die. In questo studio risedronato era in grado di normalizzare la ALP nel 75% dei casi contro una percentuale del 15% nei pazienti in etidronato (28). Il miglioramento bioumorale si associava a miglioramenti dei sintomi e

del quadro radiografico (35). Sulla scorta di questi studi Risedronato è stato registrato anche in Italia per la terapia del MdP, ma mai ammesso a carico del SSN.

Clodronato

Il Clodronato è un bisfosfonato della prima generazione registrato in Italia per il trattamento dell'osteoporosi e delle complicanze ossee maligne, ma non per il trattamento del MdP. Malgrado ciò il clodronato è stato il farmaco più utilizzato (off label) in questi ultimi anni in Italia anche se solo nella formulazione e.v.

Il farmaco è stato oggetto di alcuni studi "spontanei" (43, 62, 86, 100-102). Il dosaggio più utilizzato è di 300 mg in 500 cc di soluzione fisiologica per 5-12 giorni in funzione della gravità della malattia. Questo dosaggio consente una riduzione della ALP del 50-70%.

Alendronato

L'Alendronato è stato studiato nel MdP al dosaggio di 40 mg/die per 6 mesi. A questo dosaggio o anche con altri schemi terapeutici alendronato si è dimostrato efficace sia in studi di confronto con etidronato che non-controllati nel ridurre l'attività della malattia, migliorando il quadro radiografico (25, 30, 74, 101, 103, 107). Alendronato nella formulazione per il trattamento del MdP non è disponibile in Italia.

Ibandronato

L'Ibandronato è stato studiato per un dosaggio di 2 mg (singola infusione) da ripetere eventualmente a dosaggi superiori in caso di insuccesso o rapida recidiva (108). Il farmaco non è registrato con indicazione MdP ma è disponibile nel mercato italiano.

Olpadronato

L'Olpadronato (chimicamente molto simile a pamidronato) è disponibile solo in alcuni paesi ed è stato oggetto di studi non-registrativi. Dà risultati analoghi al pamidronato (109-112).

Neridronato

Il neridronato è un amino-bisfosfonato con una struttura chimica molto simile ed intermedia tra alendronato e pamidronato. È disponibile in Italia solo nella formulazione parenterale. Sino a 25 mg può anche essere somministrato per via i.m. Il massimo dosaggio giornaliero registrato è di 100 mg in 500 cc di soluzione fisiologica. Dopo una

iniziale registrazione per il trattamento della osteogenesi imperfetta sia dell'adulto che del bambino, il farmaco è stato registrato (e messo a carico del SSN in fascia H2) dall'inizio del 2006 anche con l'indicazione trattamento del MdP. Sono stati pubblicati studi sporadici (113) ed uno studio di fase 2 (114) da cui emerge una curva dose effetto ancora lineare sino al dosaggio massimo di 100 mg x 2 e.v. Un più ampio studio non controllato di fase 3, è stato sottoposto al Ministero della Salute per la registrazione dell'indicazione, ma non è mai stato pubblicato. La dose raccomandata nella maggior parte dei casi è di 2 infusioni e.v. di 100 mg ciascuna.

Zoledronato

Lo zoledronato è il più potente bisfosfonato sino ad ora utilizzato in clinica. Questo primato riguarda sia la capacità di inibire la farnesil-pirofosfato sintetasi che l'affinità per i cristalli di idrossi-apatite (115). Lo zoledronato (formulazione 4 mg, denominato Zometa) è oggi il bisfosfonato più utilizzato per il trattamento delle complicanze ossee maligne. In studi preliminari ha dimostrato un effetto rilevante a dosaggi molto bassi (0,4 mg) (116, 117).

Questi studi hanno consentito l'avvio di uno studio molto ampio di fase 3 di raffronto con risedronato. 357 pazienti con MdP attivo sono stati randomizzati al trattamento in doppio cieco con Zoledronato 5 mg, una singola infusione, o con Risedronato 30 mg/die/os per due mesi (31). Come atteso zoledronato determinava una risposta bioumorale molto più precoce. Al nadir dopo 6 mesi, il calo della ALP era di 95 e 75% nei pazienti trattati con zoledronato o risedronato, rispettivamente. Le percentuali di normalizzazione erano del 90% e del 60% rispettivamente.

L'aspetto più sorprendente di questo studio è stata la lunga persistenza dell'effetto terapeutico di zoledronato per cui circa il 90% dei responders rimaneva tale anche dopo 2 anni da una unica infusione, mentre i pazienti trattati con risedronato mostravano, nella maggior parte dei casi, tendenza a recidivare entro un anno (118). Per la prima volta è stata documentata un netto miglioramento della qualità di vita dopo terapia: essa è risultato significativamente superiore nei pazienti in terapia con zoledronato rispetto a quelli trattati con risedronato. Questo studio ha consentito la registrazione di zoledronato 5 mg (Aclasta) per il trattamento del MdP sia da parte della FDA che della EMEA.

RACCOMANDAZIONI

Calcitonina ed Etidronato sono ancora disponibili e registrati per il trattamento del MdP: tuttavia, oggi, essi non costituiscono i farmaci di prima scelta per il trattamento del MdP. La disponibilità di amino-bisfosfonati (risedronato, neridronato e zoledronato) con documentata efficacia ed ufficialmente registrati per la terapia del MdP rende ingiustificato l'utilizzo off-label di altri bisfosfonati. La scelta tra neridronato e zoledronato (entrambi a carico del SSN - Nota 41) può essere fatta tenendo conto del rapporto costi/benefici.

Bisfosfonati somministrati per via parenterale

I bisfosfonati somministrati per via parenterale possono associarsi ad alcuni avversi che debbono essere conosciuti, perché normalmente di facile gestione clinica:

1. *Reazione simil influenzale o risposta di fase acuta (APR).* La APR è caratterizzata da dolori muscolari e ossei diffusi accompagnati da rialzo febbrile. Compare entro 36-40 ore dalla prima infusione del bisfosfonato. Somministrazioni successive danno APR progressivamente meno accentuate. La APR è generalmente appena avvertita dal paziente ed i sintomi durano 1-2 giorni. In alcuni casi, tuttavia, la febbre ed i dolori muscolari possono essere molto marcati e protratti nel tempo. Anche se mancano studi "ad hoc" è esperienza comune che i sintomi possono essere attenuati con paracetamolo (es. 1 g x 2 al dì) o, in caso di protrarsi dei sintomi, con cortisonici (es. delta-cortene 25 mg al dì per 2-4 giorni).

2. *Ipocalcemia.* La ipocalcemia può comparire 2-3 giorni dopo la somministrazione del bisfosfonato raggiungendo il suo nadir dopo 3-5 giorni. È determinata dal transitorio disaccoppiamento tra riassorbimento osseo, bloccato in maniera repentina, e la neoformazione che continua inalterata per molti giorni. Questo disaccoppiamento comporta una intensa positivizzazione del bilancio calcio osseo responsabile della comparsa di ipocalcemia, che è normalmente corretta da meccanismi omeostatici (aumento di PTH e calcitriolo) solo entro una settimana. La probabilità che si verifichi ipocalcemia e la sua entità sono quindi proporzionali alla elevazione iniziale del turnover osseo ed alla efficacia anti-riassorbitiva del bisfosfonato. Nella maggior parte dei casi è di modesta entità e non sintomatica. Tuttavia in pazienti con forme severe di MdP o con deficit di vitamina D la ipocalcemia può essere sintomatica e protratta. Pur in mancanza di studi "ad hoc" si raccomanda di:

a) Escludere forme anche sub-cliniche di ipovitaminosi D somministrando, specie in soggetti anziani, vitamina D prima della infusione (es.: un singolo bolo

di 100.000 U vitamina D3 /os almeno 2-3 giorni prima dell'infusione);

b) somministrare 0,5-2 g di calcio al dì per 5-10 giorni dopo l'infusione in funzione del turnover osseo iniziale.

3. *Osteonecrosi mascellare o ONJ*. La ONJ è una nuova entità morbosa caratterizzata dalla comparsa di osteomielite a carico di mascella o mandibola, con esposizione del tessuto osseo conseguente alla somministrazione di amino-bisfosfonati. Sono più a rischio (sino al 1-2% dei casi) i pazienti con affezioni maligne e con problemi dentari intercorrenti (estrazioni, paradontopatie acute o croniche, ecc.) trattati con dosi di amino-bisfosfonati 3- 5 volte superiori a quelle usate per il trattamento del MdP. Le segnalazioni di casi di ONJ in pazienti in trattamento per osteoporosi o MdP sono estremamente rare. Il consenso attuale è di non attuare misure di restrizione terapeutica in pagetici candidati al trattamento con bisfosfonati. È necessario raccomandare una accurata igiene dentaria o la risoluzione completa di eventuali patologie odontoiatriche prima e subito dopo la somministrazione del bisfosfonato.

INTERVENTI CHIRURGICI ORTOPEDICI

Gli interventi chirurgici ortopedici in pazienti con MdP sono rappresentati quasi esclusivamente da correzioni di fratture, osteotomie correttive ed artroplastiche. Un intervento chirurgico su un segmento osseo pagetico è quasi sempre complicato da un sanguinamento superiore al normale (119, 120). La terapia medica probabilmente riduce questa complicità (121) anche se i risultati sono controversi (119).

Una frattura accidentale a carico di un segmento osseo pagetico è spesso complicata da lento consolidamento e cattivo allineamento (122, 123). Non esistono studi che documentano un miglior risultato nel processo di guarigione avviando immediatamente un trattamento medico con bisfosfonati.

L'approccio chirurgico può essere necessario in caso di deformità ossee sintomatiche specie se complicate da fratture di Looser. In questi casi l'osteotomia deve essere preceduta da intensa terapia con bisfosfonati (Raccomandazione A), preferendo fisatori esterni (124).

Esistono solo documentazioni aneddotiche di miglioramento delle fratture di Looser con la terapia medica con bisfosfonati.

I Pazienti con severa artrosi specie a carico di anche e ginocchia possono essere trattati con inter-

venti di artroprotesi. Va tuttavia tenuto presente che l'intervento può essere più frequentemente complicato da calcificazioni ectopiche e scarsa integrazione con il tessuto osso (119, 125).

RACCOMANDAZIONE

Malgrado la mancanza di studi specifici, è raccomandabile che un approccio chirurgico (osteotomia, artroplastica) a carico di un segmento osseo pagetico sia preceduto da un trattamento aggressivo con bisfosfonati, volto a determinare la normalizzazione dell'ALP: ciò consente di ridurre il sanguinamento intra-operatorio, migliorare la struttura dell'osso pagetico e la guarigione della osteotomia.

MONITORAGGIO DEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO SPECIFICO

Lo scopo del trattamento della MdP dovrebbe essere la regressione dei sintomi associata a miglioramento del quadro radiologico. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti giunge al trattamento con malattia florida sicché l'obiettivo prioritario diviene quello di prevenire le tipiche complicanze del MdP. A tale scopo è necessario mantenere l'affezione in uno stato di remissione o di scarsa attività: per questa ragione il monitoraggio terapeutico si basa sulla valutazione del turnover osseo. Soprattutto per farmaci con una attività terapeutica molto rapida (bisfosfonati e.v.) i markers di riassorbimento osseo (ad esempio C-telopeptide o N-telopeptide del collagene tipo I urinari o sierici - CTX o NTX) diminuiscono drasticamente entro pochi giorni. Malgrado questo vantaggio non irrilevante i markers di riassorbimento osseo non sono raccomandati per il monitoraggio terapeutico per la loro scarsa precisione (le variazioni minime rilevabili nel singolo individuo sono di circa il 50%!).

La ALP totale rappresenta il marker di turnover osseo più ampiamente utilizzato nella pratica clinica poiché i suoi livelli si correlano molto bene con l'estensione e l'attività della malattia, ma anche per un coefficiente di variazione molto buono (<10%). Il dosaggio dell'enzima specifico osseo, è sicuramente più accurato in presenza di patologie epatiche e probabilmente anche più sensibile in casi di MdP mono-ostotici poco estesi. Va ricordato che per ragioni ancora poco note la osteocalcina ha una minore accuratezza diagnostica e precisione persino della stessa ALP totale.

Un controllo scintigrafico non è quasi mai giustificato sia perché non offre sostanziali vantaggi rispetto alla determinazione dell'ALP sia per l'esposizione a radiazioni. L'impiego di una seconda scintigrafia ossea può aver senso per controllare l'evoluzione della malattia in presenza di una piccola lesione mono-ostotica sintomatica con livelli di ALP normale.

Nel monitoraggio della terapia con bisfosfonati del MdP vanno tenuti presenti i seguenti punti:

1. Utilizzando per il monitoraggio terapeutico la ALP (totale o ossea), va ricordato che il nadir è raggiunto dopo non meno di 6 mesi dall'inizio della terapia. Una valutazione della ALP prima di 6 mesi non è giustificata in quanto non può fornire alcuna indicazione sull'efficacia del ciclo terapeutico eseguito.
2. Il calo della ALP dopo un ri-trattamento con bisfosfonati è quasi sempre inferiore rispetto a quello ottenuto nel corso del primo ciclo di terapia.
3. Esistono forme di MdP estremamente limitate o localizzate in zone critiche (periarticolari, cranio, vertebre) e quindi sintomatiche nelle quali i livelli di ALP possono essere normali. In questo caso la soglia di re-intervento può essere individuata entro il range di normalità sulla base di criteri clinici individualizzati.
4. Esistono dati aneddotici, confermati recentemente dai dati di follow-up dello studio di Reid et al. (31, 118) con Zoledronato, che la completa normalizzazione della ALP in soggetti con forme moderato-severe di malattia si associa ad una soppressione della malattia molto protratta se non indefinita, configurando un quadro clinico di malattia spenta. Una simile evenienza viene talora riscontrata in soggetti molto anziani in cui l'unica evidenza della pregressa malattia è rappresentata dalla persistenza delle lesioni radiografiche.
5. Indicazioni al ri-trattamento. Non esiste un consenso relativo alla definizione di recidiva che possa rendere opportuno un nuovo ciclo terapeutico. Un aumento della ALP dopo il raggiungimento del suo nadir a 6 mesi dall'inizio della terapia è fisiologico, anche quando non si sia acquisita la normalizzazione del turnover osseo. Va infatti ricordato che cicli di terapia intensi e protratti determinano una soppressione del turnover anche del tessuto osseo normale. Ciò, tra l'altro, può contribuire a erroneamente classificare un soggetto, con lesioni di piccole dimensioni, come in completa re-

missione. Alcuni mesi dopo il ciclo terapeutico si assiste inevitabilmente al graduale ripristino del turnover del tessuto osseo non pagetico. Quando tuttavia questo aumento supera il 25% è ragionevole ipotizzare una riattivazione della malattia. In caso di resistenza acquisita ad un farmaco, vale a dire quando a distanza di 6 mesi dalla somministrazione della terapia si è ottenuta una soppressione dell'ALP inferiore al 50% dei valori basali, è utile modificare il trattamento impiegando un altro bisfosfonato. (126-128).

6. Soggetti giovani. Il riscontro di lesioni pagetiche in soggetti giovani, specie se di sesso femminile, può far sorgere qualche incertezza relativa a possibili rischi teratogeni o di sicurezza di lungo termine. La quasi inevitabile evoluzione con gli anni della malattia rende consigliabile un adeguato trattamento medico. Anche se studi sperimentali sembrano escludere qualsiasi teratogenicità dei bisfosfonati, è ragionevole consigliare di posporre per alcuni mesi l'avvio di una gravidanza dopo un ciclo terapeutico con bisfosfonati.

CONCLUSIONI RIASSUNTIVE

- La diagnosi del MdP si basa in primo luogo sulla presenza di tipiche lesioni radiografiche. Queste sono quasi sempre associate ad una elevazione della ALP. Quest'ultima, in forme di malattia molto limitate, può anche essere normale. La diagnosi differenziale con altre patologie può richiedere la TAC, mentre la scintigrafia ossea rappresenta il mezzo più conveniente per rilevare la presenza di un coinvolgimento di altri segmenti scheletrici.
- Una ampia proporzione di pazienti con MdP è asintomatica e in qualche caso rimane probabilmente tale. In una percentuale indefinita di casi la malattia evolve dando esito alle sue tipiche complicanze.
- Il MdP può essere oggi efficacemente trattato con i bisfosfonati registrati oggi in Italia con specifica indicazione.
- Il costo relativamente modesto di un ciclo di terapia e la serietà e frequenza delle complicanze della malattia, ha progressivamente allargato la soglia di intervento, sino ad includere pazienti con la semplice presenza di attività di malattia.
- L'obiettivo della terapia della MdP è di otte-

nere e mantenere il più a lungo possibile la normalizzazione del turnover osseo. Ciò non è sempre possibile con gli attuali mezzi terapeutici: una riduzione di almeno il 50% dell'attività di malattia (riduzione dell'eccesso di ALP rispetto al valore basale) può esse-

re considerato accettabile nelle forme resistenti al trattamento.

- Il monitoraggio della terapia si basa sulla determinazione della ALP totale o ossea, tenendo conto che il nadir di questo parametro si verifica intorno a 6 mesi dalla ciclo terapeutico.

RIASSUNTO

Il morbo di Paget è una malattia scheletrica focale sostenuta da un rimodellamento osseo caotico e che esita nella produzione di un tessuto con struttura anomala. La malattia può rimanere asintomatica anche per decenni ma alla lunga comporta dolore e deformità ossee. In questi ultimi anni si sono accumulate importanti informazioni relative alla sua eziologia, che rimane tuttavia ancora non del tutto chiara.

Da 2-3 decenni, con l'avvento dei bisfosfonati, è possibile un trattamento medico efficace e le procedure diagnostiche disponibili garantiscono quasi sempre una agevole definizione diagnostica. Tuttavia esiste ancora una eterogeneità di comportamento relativamente alla sequenza di procedure diagnostiche e soprattutto sulla soglia di intervento terapeutico. Negli ultimi anni sono state pubblicate diverse linee guida, che tuttavia riflettono le locali politiche sanitarie, e la disponibilità di farmaci o procedure diagnostiche non uguali nei diversi paesi anche europei.

In questa review un gruppo di lavoro della SIOMMMS ha riesaminato le informazioni disponibili su eziologia, clinica, diagnosi e terapia (medica e chirurgica) del morbo di Paget. La prima bozza è stata quindi rivista, discussa ed emendata da vari esperti identificati dalle società scientifiche maggiori di reumatologia, medicina interna e ortopedia. Il documento fornisce raccomandazioni aggiornate sul management della malattia Pagetica, che tengono conto in primo luogo della "medicina-basata-sulla-evidenza" ma anche delle peculiarità del Sistema Sanitario Nazionale.

Parole chiave - Morbo di Paget, bisfosfonati.

Key words - *Paget's disease of bone, bisphosphonates.*

BIBLIOGRAFIA

1. Kanis JA. Pathophysiology and Treatment of Paget's Disease of Bone. 2nd Ed. London: Martin Dunitz; 1998.
2. Gold DT, Boisture J, Shipp KM, Pieper CF, and Lyles KW. Paget's disease of bone and quality of life. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1897-904.
3. Langston AL, Campbell MK, Fraser WD, MacLennan G, Selby P, Ralston SH for the PRISM Trial Group. Clinical determinants of Quality of Life in Paget's disease of Bone *J Bone Min Res* 2007 (in press).
4. Barker DJ, Clough PW, Guyer PB, and Gardner MJ. Paget's disease of bone in 14 British towns. *Br Med J* 1977; 1: 1181-3.
5. Merlotti D, Gennari L, Galli B, Martini G, Calabrò A, De Paola V, Ceccarelli E, Nardi P, Avanzati A, Nuti R. Characteristics and Familial aggregation of Paget's disease of bone in Italy. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1356-64.
6. Cooper C, Schafheutle K, Dennison E, Kellingray S, Guyer P, and Barker D. The epidemiology of Paget's disease in Britain: Is the prevalence decreasing? *J Bone Miner Res* 1999; 14: 192-7.
7. Gennari L, Di Stefano M, Merlotti D, Giordano N, Martini G, Tamone C, Zattero R, De Lucchi R, Baldi C, Vattimo A, Capoccia S, Burrioni L, Geraci S, De Paola V, Calabrò A, Avanzati A, Isaia G, Nuti R. Prevalence of Paget's disease of bone in Italy. *J Bone Miner Res.* 2005; 20: 1845-50.
8. Rendina D, Gennari L, De Filippo G, Merlotti D, de Campora E, Fazioli F, Scarano G, Nuti R, Strazzullo P, Mossetti G. Evidence for Increased Clinical Severity of Familial and Sporadic Paget's Disease of Bone in Campania, Southern Italy. *J Bone Miner Res.* 2007 (in stampa).
9. Daroszevska A, Ralston SH. Genetics of Paget's disease of bone. *Clin Sci (Lond).* 2005 Sep; 109 (3): 257-63.
10. Falchetti A, Di Stefano M, Marini F, Del Monte F, Mavilia C, Strigoli D, De Feo ML, Isaia G, Masi L, Amedei A, Cioppi F, Ghinoi V, Bongi SM, Di Fede G, Sferrazza C, Rini GB, Melchiorre D, Matucci-Cerinic M, Brandi ML. 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.* 2004 Jun; 19(6): 1013-7.
11. Rea SL, Walsh JP, Ward L, Yip K, Ward BK, Kent GN, Steer JH, Xu J, Ratajczak T. A novel mutation (K378X) in the sequestosome 1 gene associated with increased NF-kappaB signaling and Paget's disease of bone with a severe phenotype. *J Bone Miner Res.* 2006 Jul; 21(7): 1136-45.
12. Langston AL, Johnston M, Robertson C, Campbell MK, Entwistle VA, Marteau TM, McCallum M, Ralston SH. Protocol for stage 1 of the GaP study (Genetic testing acceptability for Paget's disease of bone): an interview study about genetic testing and preventive treatment: would relatives of people with Paget's

- disease want testing and treatment if they were available? BMC Health Serv Res. 2006 Jun 8; 6: 71.
13. Hamdy R. Paget's Disease of Bone Assessment and Management. London: Praeger; 1981.
 14. Khairi MR, Robb JA, Wellman HN, and Johnston CC Jr. Radiographs and scans in diagnosing symptomatic lesions of Paget's disease of bone (osteitis deformans). *Geriatrics* 1974; 29: 49-54.
 15. Steinbach, HL. Some roentgen features of Paget's disease. *Am J Radiol* 1961; 86: 950-64.
 16. Wilner D. and Sherman RS. Roentgen diagnosis of Paget's disease (osteitis deformans). *Med Radiogr Photogr* 1966; 42: 35-78.
 17. Wellman HN, Schauwecker D, Robb JA, Khairi MR, and Johnston CC. Skeletal scintimaging and radiography in the diagnosis and management of Paget's disease. *Clin Orthop Rel Res* 1977; 127: 55-62.
 18. Alvarez L, Guanabens N, Peris P, Monegal A, Bedini JL, Deulofeu R, et al. Discriminative value of biochemical markers of bone turnover in assessing the activity of Paget's disease. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 458-65.
 19. Delmas PD. and Meunier PJ. Drug therapy: The management of Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 1997; 336: 558-66.
 20. 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 Rel Res* 1987; 217: 37-44.
 21. Hosking D, Meunier PJ, Ringe JD, Reginster JY, and Gennari C. Paget's disease: Diagnosis and management. *Br Med J* 1996; 312: 491-4.
 22. Siris E. Goals of treatment fo Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1999; 14(Suppl. 2): 49-52.
 23. Altman, R. D., Johnston, C. C., Khairi, M. R., Wellman, H., Serafini, A. N., and Sankey RR. Influence of disodium etidronate on clinical and laboratory manifestations of Paget's disease of bone (osteitis deformans). *N Engl J Med* 1973; 289: 1379-84.
 24. Reginster JY, Colson F, Morlock G, Combe B, Ethgen D, and Geusens P. Evaluation of the efficacy and safety of oral tiludronate in Paget's disease of bone. A double-blind, multiple-dosage, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 967-74.
 25. Reid IR, Nicholson GC, Weinstein RS, Hosking DJ, Cundy T, Kotowicz M. A., et al. Biochemical and radiologic improvement in Paget's disease of bone treated with alendronate: A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Med* 1996; 101: 341-8.
 26. Khairi MR, Johnston CC Jr, Altman RD, Wellman HN, Serafini AN, and Sankey RR. Treatment of Paget disease of bone (osteitis deformans). Results of a one-year study with sodium etidronate. *JAMA* 1974; 230: 526-7.
 27. Ralston SH, Boyce BF, Cowan RA, Fogelman I, Smith ML, Jenkins A, et al. The effect of 1 alpha-hydroxyvitamin D3 on the mineralization defect in disodium etidronate-treated Paget's disease - a double-blind randomized clinical study. *J Bone Miner Res* 1987; 2: 5-12.
 28. Miller PD, Brown JP, Siris ES, Hoseyni MS, Axelrod DW, and Bekker PJ. A randomized, 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.
 29. Roux C, Gennari C, Farrerons J, Devogelaer JP, Mulder H, Kruse HP, et al. Comparative prospective, double-blind, multicenter study of the efficacy of tiludronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 851-8.
 30. 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.
 31. Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown JP, Saidi Y, Mesenbrink P, Su G, Pak J, Zelenakas K, Luchi M, Richardson P, Hosking D. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 898-908.
 32. Fraser WD, Stamp TC, Creek RA., Sawyer JP, and Picot C. A double-blind, multicentre, placebo-controlled study of tiludronate in Paget's disease of bone. *Postgrad Med J* 1997; 73: 496-502.
 33. Bickerstaff DR, Douglas DL, Burke PH, O'Doherty DP, and Kanis JA. Improvement in the deformity of the face in Paget's disease treated with diphosphonates. *J Bone Jt Surg [Br]* 1990; 72: 132-6.
 34. Buckler HM, Cantrill JA, Klimiuk PS, and Anderson DC. Paget's disease of the orbit: Before and after APD. *Br Med J Clin Res Ed* 295: 1655; 1987
 35. Brown JP, Chines AA, Myers WR, Eusebio RA, Ritter-Hrncirik C, and Hayes CW. Improvement of pagetic bone lesions with risedronate treatment: A radiologic study. *Bone* 2000; 26: 263-7.
 36. Dodd GW, Ibbertson HK, Fraser TR, Holdaway IM, and Wattie D. Radiological assessment of Paget's disease of bone after treatment with the bisphosphonates EHDP and APD. *Br J Radiol* 1987; 60: 849-60.
 37. Fenton AJ, Gutteridge DH, Kent GN, Price RI, Retallack RW, Bhagat CI, et al. Intravenous aminobisphosphonate in Paget's disease: Clinical, biochemical, histomorphometric and radiological responses. *Clin Endocrinol* 1991; 34: 197-204.
 38. Menzies MA, Greenberg PB, and Joplin GF. Otolological studies in patients with deafness due to Paget's disease before and after treatment with synthetic human calcitonin. *Acta Oto-Laryngologica* 1975; 79: 378-83.
 39. Solomon LR, Evanson JM, Cauty DP, and Gill NW. Effect of calcitonin treatment on deafness due to Paget's disease of bone. *Br Med J* 1977; 2: 485-7.
 40. Melton LJ, III, Tiegs RD, Atkinson EJ, O'Fallon WM 2000 Fracture risk among patients with Paget's disease: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res* 15: 2123-8.
 41. van Staa TP, Selby P, Leufkens HG, Lyles K, Sprafka JM, Cooper C. Incidence and natural history of Paget's disease of bone in England and Wales. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 465-71.

42. Chen JR, Rhee RS, Wallach S, Avramides A, and Flores, A. Neurologic disturbances in Paget disease of bone: Response to calcitonin. *Neurology* 1979; 29: 448-57.
43. Douglas DL, Duckworth T, Kanis JA, Preston C, Beard DJ, Smith TW, et al. Biochemical and clinical responses to dichloromethylene diphosphonate (Cl₂MDP) in Paget's disease of bone. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 1185-92.
44. Gruskiewicz J, Doron Y, Borovich B, and Zaaroor, M. Spinal cord compression in Paget's disease of bone with reference to sarcomatous degeneration and calcitonin treatment. *Surg Neurol* 1987; 27: 117-25.
45. Schumacher M, Levy A, Beck U, and Remagen W. Paget's disease with spinal cord compression. Favourable course after decompression and calcitonin treatment in two cases. *Eur Neurol* 1977; 15: 116-20.
46. Weisz GM. Lumbar spinal canal stenosis in Paget's disease. *Spine* 1983; 8: 192-8.
47. Charhon, S., Chapuy, M. C., Valentin-Opran, A., and Meunier, P. J. Intravenous etidronate for spinal cord dysfunction due to Paget's disease [letter]. *Lancet* 1982; i: 391-2.
48. Douglas DL, Duckworth T, Kanis JA, Jefferson AA, Martin TJ, and Russell RG. Spinal cord dysfunction in Paget's disease of bone. Has medical treatment a vascular basis? *J Bone Jt Surg [Br]* 1981; 63B: 495-503.
49. Percival RC, Watson ME, Williams JL, and Kanis JA. Carcinoma of the prostate: Remission of paraparesis with inhibitors of bone resorption. *Postgrad Med J* 1985; 61: 551-3.
50. Wallace E, Wong J, and Reid IR. Pamidronate treatment of the neurologic sequelae of pagetic spinal stenosis. *Arch Intern Med* 1995; 55: 1813-5.
51. Aitken, J. M. and Lindsay, R. Mithramycin in Paget's disease. *Lancet* 1973; i: 1177-8.
52. Elias EG, and Evans JT. Mithramycin in the treatment of Paget's disease of bone. *J Bone J Surg [Am]* 1972; 54: 1730-6.
53. Epstein S. Mithramycin in Paget's disease. *S Afr Med J* 1974; 48: 1328-30.
54. Heath DA. The role of mithramycin in the management of Paget's disease. *Metab Bone Dis Rel Res* 1981; 3: 343-5.
55. Russell AS, Chalmers IM, Percy JS, and Lentle BC. Long term effectiveness of low dose mithramycin for Paget's disease of bone. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 215-8.
56. Ryan PJ, Sherry M, Gibson T, and Fogelman I. Treatment of Paget's disease by weekly infusions of 3-aminohydroxypropylidene-1,1-bisphosphonate (APD). *Br J Rheumatol* 1992; 31: 97-101.
57. Ryan WG. Mithramycin in Paget's disease of bone. *Lancet* 1973; i: 1319.
58. Siris ES, Canfield RE, Jacobs TP, Stoddart KE, and Spector PJ. Clinical and biochemical effects of EHDP in Paget's disease of bone: Patterns of response to initial treatment and to long-term therapy. *Metab Bone Dis Rel Res* 1981; 3: 301-08.
59. Kanis JA, Fitzpatrick K, and Strong JA. Treatment of Paget's disease of bone with porcine calcitonin: Clinical and metabolic responses. *Q J Med* 1975; 44: 399-413.
60. Shai F, Baker RK, and Wallach S. The clinical and metabolic effects of porcine calcitonin on Paget's disease of bone. *J Clin Invest* 1971; 50: 1927-40.
61. Lavender JP, Evans IM, Arnot R, Bowring S, Doyle FH, Joplin GF, et al. A comparison of radiography and radioisotope scanning in the detection of Paget's disease and in the assessment of response to human calcitonin. *Br J Radiol* 1977; 50: 243-50.
62. Adami S, Guarrera G, Salvagno G, Spiazzi G, Marini G, Rosini S, Lo Cascio V. Sequential treatment of Paget's disease with human calcitonin and dichloromethylene diphosphonate (Cl₂MDP). *Metab Bone Dis Relat Res*. 1984; 5: 265-7.
63. Gennari C, Passeri M, Chierichetti SM, and Piolini M. Side-effects of synthetic salmon and human calcitonin [letter]. *Lancet* 1983; i: 594-95.
64. Canfield R, Rosner W, Skinner J, McWhorter J, Resnick L, Feldman F, et al. Diphosphonate therapy of Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 96-106.
65. Russell RG, Smith R, Preston C, Walton RJ, and Woods, CG. Diphosphonates in Paget's disease. *Lancet* 1974; i: 894-8.
66. Khairi MR, Altman RD, De Rosa GP, Zimmermann J, Schenk RK, and Johnston CC. Sodium etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. A study of long-term results. *Ann Intern Med* 1977; 87: 656-63.
67. Boyce BF, Smith L, Fogelman I, Johnston E, Ralston S, and Boyle IT. Focal osteomalacia due to low-dose diphosphonate therapy in paget's disease. *Lancet* 1984; i: 821-4.
68. Gibbs CJ, Aaron JE, and Peacock M. Osteomalacia in Paget's disease treated with short term, high dose sodium etidronate. *Br Med J* 1986; 292: 1227-9.
69. Altman RD. Long-term follow-up of therapy with intermittent etidronate disodium in Paget's disease of bone. *Am J Med* 1985; 79: 583-90.
70. Dewis, P., Prasad, B. K., Anderson, D. C., and Willets, S. Clinical experience with the use of two diphosphonates in the treatment of Paget's disease. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 34-8.
71. Frijlink, W. B., Bijvoet, O. L., te Velde, J., and Heynen, G. Treatment of Paget's disease with (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1, 1-bisphosphonate (A.P.D.). *Lancet* 1979; 1: 799- 803.
72. Mautalen CA, Gonzalez D, and Ghiringhelli G. Efficacy of the bisphosphonate APD in the control of Paget's bone disease. *Bone* 1985; 6: 429-32.
73. Thiebaud D, Jaeger P, and Burckhardt P. Paget's disease of bone treated in five days with AHPBP (APD) per os. *J Bone Miner Res* 1987; 2: 45-52.
74. Adami S, Salvagno G, Guarrera G, Montesanti F, Garavelli S, Rosini S, et al. Treatment of Paget's disease of bone with intravenous 4-amino-1- hydroxybutylidene-1,1-bisphosphonate. *Calcif Tissue Int* 1986; 39: 226-9.

75. Cantrill JA, Buckler HM, and Anderson DC. Low dose intravenous 3-amino-1-hydroxypropylidene-1,1-bisphosphonate (APD) for the treatment of Paget's disease of bone. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 1012-8.
76. Cundy T, McAnulty K, Wattie D, Gamble G, Rutland M, and Ibbertson HK. Evidence for secular change in Paget's disease. *Bone* 1997; 20: 69-71.
77. Yap AS, Mortimer RH, Jacobi JM, Galligan JP, Perry-Keene DA, and Khafagi FA. Single-dose intravenous pamidronate is effective alternative therapy for Paget's disease refractory to calcitonin. *Horm Res* 1991; 36: 70-4.
78. Ryan PJ, Gibson T, and Fogelman I. Bone scintigraphy following intravenous pamidronate for Paget's disease of bone. *J Nucl Med* 1992; 33: 1589-93.
79. Stone MD, Hawthorne AB, Kerr D, Webster G, and Hosking DJ. Treatment of Paget's disease with intermittent low-dose infusions of disodium pamidronate (APD). *J Bone Miner Res* 1990; 5: 1231-5.
80. Thiebaud D, Jaeger P, Gobelet C, Jacquet AF, and Burckhardt P. A single infusion of the bisphosphonate AHPBP (APD) as treatment of Paget's disease of bone. *Am J Med* 1988; 85: 207-212.
81. Vega E, Gonzalez D, Ghiringhelli G, and Mautalen C. Intravenous aminopropylidene bisphosphonate (APD) in the treatment of Paget's bone disease. *J Bone Miner Res* 2:267-271; 1987.
82. Watts RA, Skingle SJ, Bhambhani MM, Pountain G, and Crisp AJ. Treatment of Paget's disease of bone with single dose intravenous pamidronate. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 616-8.
83. Anderson DC, O'Driscoll JB, Buckler HM, Cantrill J, and Brown JD. Relapse of osteoporosis circumscripta as a lytic ring after treatment of Paget's disease with intravenous 3-amino-1-hydroxypropylidene-1,1-bisphosphonate. *Br J Radiol* 1988; 61: 996-1001.
84. Mallette LE. Successful treatment of resistant Paget's disease of bone with pamidronate. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2765-7.
85. Vellenga CJ., Pauwels EK., Bijvoet OL, Harinck HI, and Frijlink WB. Quantitative bone scintigraphy in Paget's disease treated with APD. *Br J Radiol* 1985; 58: 1165-72.
86. Gray RE, Yates AJ, Preston CJ, Smith R, Russell RG, and Kanis JA. Duration of effect of oral diphosphate therapy in Paget's disease of bone. *Q J Med* 1987; 64: 755-67.
87. Macarol V. and Fraunfelder FT. Pamidronate disodium and possible ocular adverse drug reactions. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 220-4.
88. Adami S, Bhalla AK, Dorizzi R, Montesanti F, Rosini S, Salvagno G, et al. The acute-phase response after bisphosphonate administration. *Calcif Tissue Int* 1987; 41: 326-31.
89. Ghose K, Waterworth R, Trollove P, and Highton J. Uveitis associated with pamidronate. *Austral NZ J Med* 1994; 24: 320.
90. Patel U, Gallacher SJ, Boyle IT, and McKillop JH. Serial bone scans in Paget's disease: Development of new lesions, natural variation in lesion intensity and nature of changes seen after treatment. *Nucl Med Commun* 1990; 11: 747-60.
91. Harinck HI, Papapoulos SE, Blanksma HJ, Moolenaar AJ, Vermeij P, and Bijvoet OL. Paget's disease of bone: Early and late responses to three different modes of treatment with aminohydroxypropylidene bisphosphonate (APD). *Br Med J Clin Res Ed* 1987; 295: 1301-5.
92. O'Donnell NP, Rao GP, and Aguis-Fernandez A. Paget's disease: ocular complications of disodium pamidronate treatment. *Br J Clin Pract* 49: 1995; 272-3.
93. Adami S, Zamberlan N. Adverse effects of bisphosphonates. A comparative review. *Drug Saf.* 1996; 14: 158-70.
94. Selby PL. Pamidronate in the treatment of Paget's disease. *Bone* 1999; 24 (Suppl. 5): 57S-58S.
95. Adamson BB, Gallacher SJ, Byars J, Ralston SH, Boyle IT, and Boyce BF. Mineralisation defects with pamidronate therapy for Paget's disease. *Lancet* 1993; 342: 1459-60.
96. Anderson, D. C. and Richardson, P. C. Pamidronate and Paget's disease [letter]. *Lancet* 1994; 343: 427.
97. Audran M, Clochon P, Etghen D, Mazieres B, and Renier JC. Treatment of Paget's disease of bone with (4-chloro-phenyl) thiomethylene bisphosphonate. *Clin Rheumatol* 1989; 8: 71-9.
98. Reginster JY, Jeugmans-Huynen AM, Albert A, Denis D, Deroisy R, Lecart, MP, et al. Biological and clinical assessment of a new bisphosphonate, (chloro-4 phenyl) thiomethylene bisphosphonate, in the treatment of Paget's disease of bone. *Bone* 1988; 9: 349-54.
99. Brown JP, Hosking DJ, Ste-Marie L, Johnston CC Jr., Reginster J, Ryan WG, et al. Risedronate, a highly effective, short-term oral treatment for Paget's disease: A dose-response study. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: 93-99.
100. Yates AJ, Percival RC, Gray RE, Atkins RM, Urwin GH, Hamdy NA, et al. Intravenous clodronate in the treatment and retreatment of Paget's disease of bone. *Lancet* 1985; i: 1474-7.
101. Filippini P, Pedetti M, Beghe F, Giovagnini B, Mian M, and Cristallini S. Effects of two different bisphosphonates on Paget's disease of bone: ICTP assessed. *Bone* 1994; 15: 261-267.
102. Filippini P, Pedetti M, Beghe F, Giovagnini B, Mian M, Cristallini S. Effects of two different bisphosphonates on Paget's disease of bone: ICTP assessed. *Bone*. 1994; 15: 261-7.
103. Adami S, Mian M, Gatti P, Rossini M, Zamberlan N, Bertoldo F, et al. Effects of two oral doses of alendronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Bone* 1994; 15: 415-7.
104. Adami S, Zamberlan N, Mian M, Dorizzi R, Rossini M, Braga B, et al. Duration of the effects of intravenous alendronate in postmenopausal women and in patients with primary hyperparathyroidism and Paget's disease of bone. *Bone Miner* 1994; 25: 75-82.
105. Khan SA, Vasikaran S, McCloskey EV, Beneton MN,

- Rogers S, Coulton L, et al. Alendronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Bone* 1997; 20: 263-71.
106. O'Doherty DP, Bickerstaff DR, McCloskey EV, Eyres KS, and Kanis JA. Radiographic healing of osteolytic Paget's disease of the tibia with alendronate. *J Orthop Rheumatol* 1991; 4: 153-7.
 107. O'Doherty DP, Bickerstaff DR., McCloskey EV, Hamdy NA, Beneton MN., Harris S, et al. Treatment of Paget's disease of bone with aminohydroxybutylidene bisphosphonate. *J Bone Miner Res* 1990; 5: 483-91.
 108. Grauer, A., Heichel, S., Knaus, J., Dosch, E., and Ziegler, R. Ibandronate treatment in Paget's disease of bone. *Bone* 1999; 24 (Suppl. 5): 87-9.
 109. Gonzalez DC. and Mautalen CA. Short-term therapy with oral olpadronate in active Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 2042-7.
 110. Papapoulos SE, Hoekman K, Lowik CW, Vermeij P, and Bijvoet OL. Application of an in vitro model and a clinical protocol in the assessment of the potency of a new bisphosphonate. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 775-781.
 111. Schweitzer DH, Zwiderman AH, Vermeij P, Bijvoet OL, and Papapoulos SE. Improved treatment of Paget's disease with dimethylaminohydroxypropylidene bisphosphonate. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 175-182.
 112. Vega E, Mautalen C, Roldan EJ, and Perez-Lloret A. Preliminary study of multiple increasing oral doses of dimethyl-APD on bone metabolism dynamics and safety profile. *Drugs Exp Clin Res* 1994; 20:103-8.
 113. Filippini P, Cristallini S, Policani G, Casciari C, Gregorio F. Paget's disease of bone: benefits of neridronate as a first treatment and in cases of relapse after clodronate. *Bone*. 1998; 23: 543-8.
 114. Adami S, Bevilacqua M, Broggini M, Filippini P, Ortolani S, Palummeri E, Ulivieri F, Nannipieri F, Braga V. Short-term intravenous therapy with Neridronate in Paget's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2002; 20: 55-8.
 115. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, Henneman Z, Gulde S, Wu W, Mangood A, Russell RG, Ebetino FH. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone*. 2006; 38: 617-27.
 116. Arden-Cordone M, Siris ES, Lyles KW, Knieriem A, Newton, RA, Schaffer, V, et al. Antiresorptive effect of a single infusion of microgram quantities of zoledronate in Paget's disease of bone. *Calcif Tissue Int* 1997; 60: 415-8.
 117. Garnero P, Gineyts E, Schaffer AV, Seaman J, and 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: 354-60.
 118. Hosking D, Lyles K, Brown J, Fraser WD, Miller P, Diaz Curriel M, Devogelaer JP, Hooper M, Su G, Zelenakas K, Pak J, Fashola T, Saidi Y, Eriksen EF, Reid IR. Long term control of bone turnover in Pagets Disease with Zoledronic Acid and Risedronate J Bone Min Res 2007 (in press).
 119. Ludkowsk P. and Wilson-Macdonald, J. Total arthroplasty in Paget's disease of the hip. *Clin Orthop Rel Res* 1990; 255: 160-7.
 120. Goutallier D, Sterkers Y, and Cadeua F. Experience de la prothese totale au cours de la coxopathie paget'ique. *Rhumatologie* 1984; 36: 81-2.
 121. Bowie HIC. and Kanis JA. Calcitonin in the assessment and preparation of patients with Paget's disease for surgery. In: Kanis JA., ed. *Bone Disease and Calcitonin*. Eastbourne, UK: Armour Pharmaceuticals 1976; 61-9.
 122. Bidner S. and Finnegan M. Femoral fractures in Paget's disease. *J Orthop Trauma* 1989; 3: 317-22.
 123. Bradley CM. and Nade S. Outcome after fractures of the femur in Paget's disease. *Austral NZ J Surg* 1992; 62: 39-44.
 124. Louette L, Lammens J, and Fabry G. The Ilizarov external fixator for treatment of deformities in Paget's disease. *Clin Orthop Rel Res* 1996; 323: 298-303.
 125. Sochart DH, and Porter ML. Charnley low-friction arthroplasty for Paget's disease of the hip. *J Arthroplasty* 2000; 5: 210-9.
 126. Richardson, P. C., Cantrill, J. A., and Anderson, D. C. Experience of treating 218 patients with Paget's disease of bone using intravenous 3- aminohydroxypropylidene 1-1 bisphosphonate (Pamidronate, APD). In: Cohn DV. Glorieux FH, & Martin TJ, eds. *Calcium Regulation and Bone Metabolism*. New York: Elsevier 1990; 509-14.
 127. Siris ES, Chines AA, Altman RD., Brown JP, Johnston CC Jr, Lang R, et al. Risedronate in the treatment of Paget's disease of bone: An open label, multicenter study. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1032-8.
 128. Gutteridge DH, Ward LC, Stewart GC, Retallak RW, Will RK, Prince RL et al. Paget's disease: acquired resistance to one aminobisphosphonate with retained response to another. *J Bone Miner* 1999; 2: 79-84.