

Wiktor Schmidt<sup>1</sup>, Małgorzata Tąpolska<sup>1</sup>, Katarzyna Pawlak-Buś<sup>2,3</sup>, Piotr Leszczyński<sup>2,3</sup><sup>1</sup>Studenckie Koło Naukowe Reumatologii, Chorób Metabolicznych Kości i Tkanki Łącznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu<sup>2</sup>Katedra Reumatologii i Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu<sup>3</sup>Oddział Reumatologii i Osteoporozy, Szpital im. J. Strusia w Poznaniu

# Choroba Pageta kości — patogeneza, obraz kliniczny, rozpoznanie i leczenie

## Paget's disease of bone — pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment

### STRESZCZENIE

Choroba Pageta kości jest przewlekłym, postępującym schorzeniem osób starszych o silnie zróżnicowanym występowaniu geograficznym. W ostatnich latach obserwuje się tendencję spadkową pod względem częstości występowania i nasilenia objawów klinicznych choroby. W etiopatogenezie PDB wiodącą rolę odgrywają czynniki środowiskowe i genetyczne. Przebieg schorzenia jest różnorodny od bezobjawowego, przez ból i deformacje kostne, po ciężkie powikłania, takie jak złamania i nowotwory wtórne. Rozpoznanie stawia się na podstawie obrazu

klinicznego, badania laboratoryjnego, a także badania obrazowego. Wczesne wdrożenie leczenia jest szczególnie istotne wśród pacjentów prezentujących objawy kliniczne o wysokim ryzyku powikłań oraz przed planowanym zabiegiem operacyjnym. Lekami z wyboru są bisfosfoniary, z których najwyższą skutecznością cechuje się zoledronian. Niniejsza praca stanowi podsumowanie wiedzy dotyczącej epidemiologii, etiopatogenezy, diagnostyki i leczenia PDB z uwzględnieniem dostępnych danych z ostatnich lat.

Forum Reumatol. 2017, tom 3, nr 2: 81–87

**Słowa kluczowe:** choroba Pageta; osteitis deformans; bisfosfoniary; fosfataza zasadowa

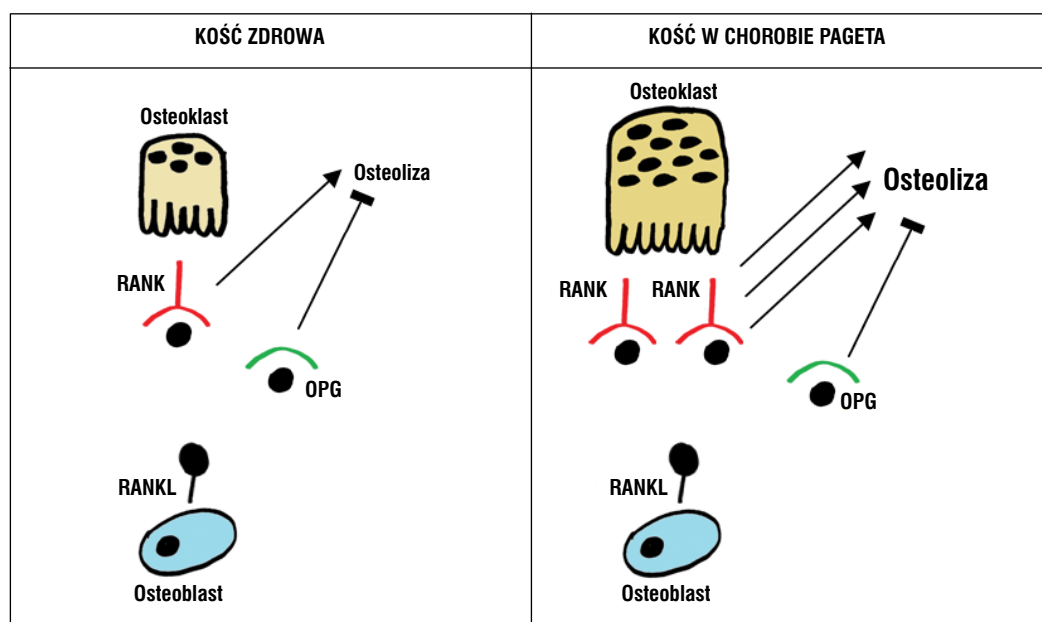
### WSTĘP

**Choroba Pageta kości** (PDB, *osteitis deformans*; *Paget's Disease of Bone*) jest drugą najczęstszą po osteoporozie, przewlekłą i postępującą chorobą kości występującą u osób starszych. Po raz pierwszy została opisana przez sir Jamesa Pageta w 1877 roku, jednakże dowody na jej występowanie sięgają czasów prehistorycznych [1–3]. W ostatnim czasie opublikowano wiele badań dotyczących patogenezy, diagnostyki, leczenia i monitorowania przebiegu tej choroby. Niniejsza praca stanowi podsumowanie aktualnych doniesień na ten temat.

### EPIDEMIOLOGIA

**Choroba Pageta kości jest schorzeniem o silnie zróżnicowanym występowaniu geograficznym**, skupionym w rejonach zamieszkałych przez ludność pochodzenia anglosaskiego. Obszarami o największej częstości występowania, sięgającej 1–2% populacji powyżej 55. roku życia, są Wielka Brytania, Ameryka Północna i Południowa oraz Australia. Rzadko spotykana jest natomiast w Skandynawii, Rosji, na Dalekim Wschodzie i w Afryce. **Ostatnie dane epidemiologiczne sugerują spadek zarówno częstości występowania, jak i nasilenia objawów klinicznych choroby** [4].

**Adres do korespondencji:**  
dr hab. n. med. Piotr Leszczyński,  
prof. nadzw. UMP  
Katedra Reumatologii i Rehabilitacji  
Uniwersytetu Medycznego  
w Poznaniu  
ul. Szwalcarska 3  
61–285 Poznań  
tel./faks: 61 873 92 60  
e-mail: piotr\_leszczyński@wp.pl



Rycina 1. Układ RANK/RANKL/OPG w kości zdrowej i w chorobie Pageta [6, 12]

Tabela 1. Geny predysponujące do PDB [7–10]

Gen	Funkcja	Komentarz
<i>SQSTM1</i>	Koduje białko p62 (sekwestosom 1), przekazywanie sygnału NF $\kappa$ B i autofagia	<b>Najważniejszy gen podatności na klasyczną PDB</b> , mutacja obecna u odpowiednio 40% i 10% pacjentów z rodzinną i sporadyczną PDB
<i>VCP</i>	Koduje białko zawierające walozynę, przekazywanie sygnału NF $\kappa$ B i autofagia	Mutacje powodują zespół miopatii z ciałami wtrętowymi, PDB i demencją czołowo-skroniową
<i>OPTN</i>	Koduje optyneurynę, przekazywanie sygnału NF $\kappa$ B i autofagia	Mutacje predysponują do PDB
<i>TNFRSF11A</i>	Koduje RANK, różnicowanie i aktywacja osteoklastów	Mutacje powiązane z FEO ( <i>familial expansile osteolysis</i> ) i rodzinną chorobą Pageta o wczesnym początku
<i>TNFRSF11B</i>	Koduje osteoprotegerynę (OPG), różnicowanie i aktywacja osteoklastów	Mutacje prowadzą do młodzieńczej choroby Pageta i idiopatycznej hiperfosfatazji
<i>TM7SF4</i>	Koduje DC-STAMP fuzja prekursorów osteoklastów	Gen predysponujący do rodzinnej PDB
<i>CSF1</i>	Koduje białko M-CSF, różnicowanie osteoklastów z komórek macierzystych	Mutacje predysponują do PDB

Choroba Pageta kości jest chorobą szkieletu dojrzałego, występującą częściej u mężczyzn niż u kobiet powyżej 40. roku życia. Częstość występowania wzrasta wraz z wiekiem, a szczyt zapadalności notuje się w ósmej dekadzie życia [5]. Brak jest danych epidemiologicznych dotyczących populacji polskiej, choć wydaje się, że PDB spotykana jest w Polsce znacznie rzadziej niż w krajach Europy Zachodniej.

## ETIOPATOGENEZA

Choroba Pageta kości jest chorobą uwarunkowaną wieloczynnikowo, a główną rolę

w patogenezie odgrywają czynniki genetyczne i środowiskowe. Dodatni wywiad rodzinny ma 15–30% pacjentów [6]. Wśród opisanych genów predysponujących do tego schorzenia większość stanowią geny odpowiedzialne za różnicowanie, aktywację i funkcję osteoklastów, jak przedstawiono w tabeli 1.

Spośród czynników środowiskowych sugeruje się udział wirusów, w szczególności wirusa odry i nosówki, ponieważ w osteoklastach pacjentów z PDB zaobserwowano ciała wtrętowe podobne do nukleokapsydów paramyksowirusów [7]. Mimo że nukleokapsyd wirusa odry może indukować fenotyp kości Pageta u myszy, nie ma dowodów na jego rolę

w patogenezie PDB u ludzi [11]. Rola innych czynników jest przedmiotem badań i wymaga potwierdzenia. Niemniej jednak wpływ środowiska jest niezaprzeczalny, na co wskazuje spadek częstości występowania, jak również nasilenia objawów klinicznych choroby.

**W chorobie Pageta kości mamy do czynienia z zaburzeniami remodelingu kości na każdym z etapów.** W zdrowej kości proces ten na poziomie molekularnym kontrolowany jest przez układ RANK/RANKL/OPG (aktywator receptora jądrowego  $\kappa$  B/ligand RANK/osteoprotegeryna) (ryc. 1). RANK obecny na powierzchni osteoklastów, po interakcji z RANKL, produkowanym przez osteoblasty, osteocyty, komórki stromalne szpiku i aktywowane limfocyty T aktywuje ścieżki sygnałowe odpowiedzialne za różnicowanie i aktywność osteoklastów. Osteoprotegeryna, wytwarzana przede wszystkim przez osteoblasty, wiąże się z RANKL, zmniejszając jego oddziaływanie z RANK i w konsekwencji hamuje osteolizę. **Komórkami pierwotnie dotkniętymi procesem chorobowym w PDB są prekursorzy osteoklastów.** Dochodzi do wielokrotnego zwiększenia ich wrażliwości na RANKL i witaminę D<sub>3</sub>, co prowadzi do zwiększenia liczby osteoklastów i zmian w ich morfologii. Charakterystyczne są liczne olbrzymie wielojądrzaste osteoklasty z inkluzjami [12]. Początkowa faza choroby charakteryzuje się ogniskami nadmiernej resorpcji, co prowadzi do aktywacji osteoblastów i wtórnej osteogenezy. Jest ona jednak chaotyczna i prowadzi do powstania nieprawidłowej tkanki kostnej z ogniskami rozrzedzeń i zagęszczeń utkania o bogatym unaczynieniu. Skutkiem jest zmniejszona wytrzymałość mechaniczna kości, która prowadzi do deformacji i złamań [6].

## OBRAZ KLINICZNY

Opisany przez sir Jamesa Pageta obraz *osteitis deformans* jako bolesnego schorzenia doprowadzającego do deformacji i kalectwa jest obecnie rzadko spotykany. Obecnie PDB podejrzewana jest w przypadku nieprawidłowości w obrazie radiologicznym lub stwierdzenia podwyższonej aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy. **Zdecydowana większość pacjentów z PDB nie prezentuje objawów klinicznych i pozostaje niezdiagnozowana.** W badaniu w populacji hiszpańskiej, 73% pacjentów z obrazem radiologicznym odpowiadającym PDB nie była świadoma swojej choroby [13].

Proces chorobowy w przebiegu PDB umiejscowiony może być zarówno w szkieletie osiowym, jak i obwodowym. Schorzenie może dotyczyć jednej bądź wielu kości. Najczęstszymi lokalizacjami zmian są [14]:

- miednica — 70%,
- kość udowa — 55%,
- kręgosłup (najczęściej odcinek lędźwiowy) — 53%,
- czaszka — 42%,
- kość piszczelowa — 32%.

Spektrum objawów PDB jest bardzo szerokie i zmienne, nie tylko pod względem umiejscowienia, ale także nasilenia aktywności procesu chorobowego i wynikających z tego powikłań. **Najczęstszym objawem wśród pacjentów z rozpoznaną chorobą jest ból,** który dotyka 40–45% chorych. Może mieć różnorodny charakter, lecz najczęściej opisywany jest jako głęboki, precyzyjnie zlokalizowany, stały, nieustępujący w spoczynku i zaostrzający się w nocy. **Drugim najczęstszym objawem są deformacje kostne,** które dotykają 12–36% pacjentów. Najczęściej zlokalizowane są w czaszce (asymetryczne powiększenie), kości udowej (zniekształcenie przednio-boczne) i piszczelowej (zniekształcenie przednie), ale mogą dotyczyć każdej kości. Zniekształceniom może towarzyszyć nadmierne ucieplenie skóry nad kością [15].

Choroba Pageta kości może prowadzić do powikłań neurologicznych. W przypadku zajęcia kości czaszki może pojawić się utrata słuchu, bóle głowy i zaburzenia widzenia, ucisk na rdzeń lub wodogłowie. Zajęcie kości kręgosłupa z powiększeniem kręgów może prowadzić do urazów rdzenia kręgowego, radikulopatii, rwy kulszowej, stenozji kanału kręgowego i zespołu ogona końskiego. **Lokalizacja w obrębie kończyn często prowadzi do zmian zwyrodnieniowych stawów,** szczególnie stawu biodrowego [15].

Ze względu na wzmożony obrót komórkowy u części pacjentów może dochodzić do powikłań metabolicznych w postaci hiperurykemii. Dna moczanowa nie występuje jednak częściej niż w populacji ogólnej [6].

**Choroba Pageta kości może także prowadzić do powikłań sercowo-naczyniowych.** W badaniach układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z chorobą obejmująca co najmniej 15% kości stwierdzono obniżony obwodowy opór naczyniowy, większą objętość wyrzutową i w konsekwencji zwiększony rzut serca [16]. W rzadkich przypadkach, wieloletni, rozległy proces prowadzi do niewydolności serca. Pa-

cyjenci z PDB obarczeni są także 4–6-krotnym zwiększonym ryzykiem wystąpienia stenozы aortalnej [17].

**Choroba Pageta kości może zwiększać ryzyko wystąpienia kostniakomięsaka (osteosarcoma) i guza olbrzymiokomórkowego kości.** Ryzyko rozwoju kostniakomięsaka nie przekracza 1%. Uważa się, że PDB jest odpowiedzialne za drugi szczyt występowania tego nowotworu u osób w ósmej dekadzie życia, czego pośrednim dowodem jest brak tego szczytu w regionach, w których choroba Pageta występuje niezmiernie rzadko (Japonia, Skandynawia) [18].

## DIAGNOSTYKA

**Podstawowym badaniem laboratoryjnym stosowanym w diagnostyce i monitorowaniu PDB jest oznaczanie aktywności całkowitej fosfatazy zasadowej w surowicy krwi (ALP).** Aktywność tego markera jest podwyższona jedynie u około 14% spośród wszystkich chorych. Jednak u większości (92%) prezentujących objawy kliniczne PDB, stężenie ALP jest podwyższone i koreluje z rozległością i aktywnością procesu chorobowego. Należy jednak zaznaczyć, że **prawidłowa aktywność ALP nie wyklucza rozpoznania choroby Pageta.** Występuje to częściej u pacjentów z chorobą ograniczoną do jednej kości. Ze względu na obserwowaną mniejszą aktywność choroby w tej grupie chorych, rośnie odsetek pacjentów z rozpoznaniem PDB i prawidłową aktywnością ALP [19]. W przypadku współistniejących chorób wątroby i dróg żółciowych, preferowanym do oceny markerem aktywności choroby jest frakcja kostna ALP (BALP).

**Poszukuje się obecnie wskaźników do monitorowania aktywności choroby i oceny skuteczności leczenia wśród markerów obrotu kostnego.** Spośród markerów kościotworzenia za najlepszy uważa się stężenie N-końcowego propeptydu prokolagenu typu I (PINP), wśród markerów resorpcji kości największą swoistość wykazują N- i C-telopeptydy kolagenu typu I (NTX i CTX). Oznaczenia tych markerów są jednak droższe i mniej dostępne [20].

W chorobie Pageta proces osteolizy jest wzmożony, stąd można spodziewać się podwyższonego stężenia wapnia w surowicy i w moczu. Jednocześnie jednak nasiloną jest osteogeneza i wychwytywanie wapnia w kościach, dlatego **większość pacjentów nie prezentuje hiperkalcemii ani hiperkalciurii.** Zaburzenia te występują jedynie w przypadku złamań, immo-

bilizacji, współistniejącej pierwotnej nadczynności przytarczyc lub przerzutów nowotworów do kości [21].

**Niedobór witaminy D<sub>3</sub> w populacji osób z PDB występuje częściej niż w populacji ogólnej [22].** Oznaczanie witaminy D<sub>3</sub> w PDB powinno być wykonane z kilku względów. Po pierwsze, schorzenie to występuje w populacji osób starszych, które są szczególnie narażone na niedobór witaminy D<sub>3</sub>. Po drugie, osteomalacja może przebiegać z bólem kości i podwyższoną aktywnością ALP, co wymaga różnicowania z PDB. Wreszcie, należy wykluczyć niedobór witaminy D<sub>3</sub> przed rozpoczęciem terapii z użyciem bisfosfonianów.

Badania radiologiczne pozwalają określić lokalizację, zaawansowanie i aktywność choroby. **Podstawowym badaniem w rozpoznawaniu i monitorowaniu choroby jest klasyczne badanie radiologiczne kości.** Typowymi cechami są pogrubienie kości korowej i mieszane zmiany lityczno-sklerotyczne. Zmiany te ewoluują wraz z postępem choroby. W początkowej fazie mają charakter lityczny, a następnie ulegają sklerotyzacji. Charakterystyczne jest to, że jednocześnie w różnych ogniskach zmiany są na różnych etapach ewolucji. Ponadto, zmiany chorobowe postępują wzdłuż zajętej kości, zachowując ciągłość, i nie przekraczają powierzchni stawowych. Zaawansowane zmiany chorobowe czaszki mogą przybrać wygląd przypominający kwiaty bawełny, a trzony kręgow przybierają formę tak zwanego trzonu ramowego o zwiększonym wymiarze przednio-tylnym. Klasyczne RTG jest zwykle wystarczające do postawienia rozpoznania. Tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*) i rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) mogą być przydatne w diagnostyce powikłań, takich jak stenozы kanału kręgowego, urazy rdzenia kręgowego czy wtórne nowotwory. **Scyntygrafia kości z użyciem <sup>99m</sup>Tc-MDP (metylenodifosfonianu znakowanego technetem) jest szczególnie użyteczna do oceny aktywności oraz rozległości procesu i zidentyfikowania wszystkich ognisk choroby.** Zmiany wykazują 3–5-krotnie wyższy wychwyty znacznika w stosunku do zdrowej kości. Ponadto, scyntygrafia kości jest bardziej czuła w wykrywaniu niewielkich zmian niż RTG [23].

Badania radiologiczne i laboratoryjne zazwyczaj wystarczają do postawienia diagnozy, toteż zastosowanie biopsji kości ogranicza się do przypadków wątpliwych lub podejrzenia transformacji nowotworowej.

## LECZENIE

Celem leczenia PDB jest złagodzenie objawów choroby, normalizacja markerów remodelingu kości oraz prewencja powikłań. **Z tego względu objęci leczeniem powinni być pacjenci [24]:**

- **prezentujący objawy PDB lub jej powikłań** (ból, objawy neurologiczne, hiperkalcemia, niewydolność serca);
- **z lokalizacją zmian w miejscach o wysokim ryzyku rozwoju powikłań** (kości długie kończyn dolnych, czaszki i kręgosłupa oraz wszystkie zmiany w pobliżu stawów);
- **przed leczeniem operacyjnym** obejmującym zajęte kości, aby zapobiegać silnym krwawieniom.

Podstawowymi lekami stosowanymi w PDB są leki antyresorpcyjne. **Terapią z wyboru są bisfosfoniany**, które zmniejszają obrót kostny, stymulują gojenie zmian litycznych, łagodzą ból, normalizują aktywność ALP w surowicy i poprawiają jakość życia. Nie udowodniono jednak, aby leki te zapobiegały progresji deformacji kostnych. Pierwszym zarejestrowanym bisfosfonianem do leczenia PDB był etydronian, został on jednak wyparty przez aminobisfosfoniany, które cechują się silniejszym działaniem i lepszym profilem bezpieczeństwa. Do grupy tej należą:

- **zoledronian** (5 mg i.v. jednorazowo we wlewie przynajmniej 15 min);
- **pamidronian** (nie ma ustalonego sposobu dawkowania w PDB, najczęściej wykorzystywane schematy to: 60–90 mg i.v. we wlewie 2–4 h albo 30 mg i.v. we wlewie 2–4 h przez 3 kolejne dni);
- **alendronian** (40 mg p.o. 1×/dobę przez 6 miesięcy);
- **ryzedronian** (30 mg p.o. 1×/dobę przez 2 miesiące) [25].

**Zalecanym lekiem pierwszego rzutu jest zoledronian, który cechuje się najwyższą skutecznością w leczeniu PDB. Jednorazowe podanie leku zapewnia wieloletnie remisje, u większości pacjentów utrzymujące się dłużej niż 6,5 roku [26].** Jest także skuteczny w przypadku niepowodzenia terapii innymi bisfosfonianami [27].

Ze względu na specyfikę dawkowania bisfosfonianów w PDB, działania niepożądane szczególnie te najcięższe, występują rzadziej niż w przypadku ciągłego ich stosowania w innych wskazaniach [24].

Do monitorowania skuteczności terapii służy ocena kliniczna i ocena aktywności ALP, która powinna ulec normalizacji. U pacjen-

tów z prawidłową aktywnością ALP zaleca się oznaczanie innych markerów obrotu kostnego, szczególnie PINP. Efekt działania bisfosfonianów można najwcześniej ocenić po 3–6 miesiącach (w przypadku zoledronianu po 12 miesiącach). W przypadku uzyskania remisji badania kontrolne zaleca się wykonywać co 6–12 miesięcy [24].

**Kalcitonina** była pierwszym lekiem stosowanym w leczeniu PDB. Mimo że lek ten zmniejsza dolegliwości bólowe i aktywność metaboliczną kości zajętej procesem chorobowym, to nie powoduje trwałych remisji choroby, a jego stosowanie ogranicza się do 3–6 miesięcy ze względu na wzrost ryzyka transformacji nowotworowej. Z tych względów nie jest już stosowana w praktyce klinicznej tak często jak dotychczas [24].

**Nową strategią leczenia drugiej linii w PDB jest denosumab**, przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko RANKL. Opisano przypadki stosowania tego leku przy nietolerancji bądź przeciwwskazaniach do stosowania bisfosfonianów. Uzyskiwano poprawę objawów klinicznych i normalizację aktywności ALP w osoczu trwającą do 8 miesięcy. Skuteczność denosumabu wymaga jednak potwierdzenia w dalszych badaniach [28].

**W PDB stosuje się również leczenie przeciwbólowe, szczególnie w oczekiwaniu na efekty terapii antyresorpcyjnej w początkowym jej okresie.** Lekami z wyboru są NLPZ. Leczenie operacyjne w PDB stosowane jest przede wszystkim w powikłaniach choroby.

Leczenie pacjentów bezobjawowych z odchyleniami w badaniach obrazowych i laboratoryjnych budzi kontrowersje. Jak dotąd nie udowodniono, aby takie postępowanie zapobiegało powikłaniom. W opublikowanym w 2010 roku badaniu PRISM porównano dwa sposoby leczenia pacjentów z PDB z podwyższoną aktywnością ALP. Jedna grupa obejmowała pacjentów leczonych bisfosfonianami niezależnie od obecności objawów klinicznych, natomiast w drugiej grupie leczenia byli tylko pacjenci wykazujący objawy kliniczne. Nie wykazano różnicy w poprawie jakości życia, redukcji bólu kostnego, stopnia głuchoty, występowaniu złamań i konieczności dokonywania interwencji ortopedycznych. Natomiast aktywność ALP w surowicy była znacznie niższa w grupie leczonej niezależnie od występowania objawów klinicznych. Należy jednak zaznaczyć, że mediana obserwacji wynosiła tylko 3 lata, a PDB jest procesem o przebiegu wieloletnim. Ponadto w leczeniu nie stosowano zoledronia-



nu, który na tę chwilę uważany jest za najskuteczniejszy preparat dostępny w leczeniu PDB. Dlatego istnieje potrzeba dalszych badań, które oceniałyby zasadność leczenia farmakologicznego w grupie chorych niewykazujących objawów klinicznych [29].

## PODSUMOWANIE

Choroba Pageta kości jest przewlekłą, postępującą chorobą metaboliczną, która może pozostać nierozpoznana przez wiele lat i prowadzić do licznych powikłań obniżających ja-

kość życia chorych. W Polsce uważana jest za chorobę rzadką, choć nie ma precyzyjnych danych epidemiologicznych. Etiologia PDB pozostaje niejasna i nie do końca poznana, a obraz kliniczny jest różnorodny. W diagnostyce i monitorowaniu choroby wykorzystuje się badania obrazowe oraz laboratoryjne. Większość pacjentów bardzo dobrze odpowiada na leczenie bisfosfonianami, najskuteczniejszym spośród nich jest zoledronian. Wstępne badania z zastosowaniem nowszych leków, takich jak denosumab, przynoszą obiecujące rezultaty, ale wymagają rzetelnego potwierdzenia.

## ABSTRACT

Paget's disease of bone (PDB) is a chronic, progressive disorder of the elderly with a variable geographic distribution. In recent years a downward trend in the prevalence and severity of symptoms has been noted. Both genetic and environmental factors contribute to its pathogenesis. Clinical course of PDB is significantly diversified from asymptomatic, through pain and bone deformities to severe complications, such as fractures and secondary neoplasms. Diagnosis is established on the basis of clinical features, labora-

tory tests, and imaging techniques. Early institution of therapy is crucial especially among patients who present clinical symptoms with high risk of complications or before surgery proceeding. Bisphosphonates are considered a treatment of choice with zoledronic acid most potent among them. This review summarizes expertises of epidemiology, etiopathogenesis, diagnostics and management of PDB in accordance with data published recently.

**Forum Reumatol. 2017, tom 3, nr 2: 81–87**

**Key words: Paget's disease of bone; osteitis deformans; bisphosphonates; alkaline phosphatase**

## Piśmiennictwo

1. Paget J. On a Form of Chronic Inflammation of Bones (Osteitis Deformans). *Med Chir Trans.* 1877; 60: 37–64.9, indexed in Pubmed: [20896492](#).
2. Rogers J, Jeffrey DR, Watt I. Paget's disease in an archeological population. *J Bone Miner Res.* 2002; 17(6): 1127–1134, doi: [10.1359/jbmr.2002.17.6.1127](#), indexed in Pubmed: [12054169](#).
3. Witzmann F, Claeson KM, Hampe O, et al. Paget disease of bone in a Jurassic dinosaur. *Curr Biol.* 2011; 21(17): R647–R648, doi: [10.1016/j.cub.2011.08.006](#), indexed in Pubmed: [21920291](#).
4. Corral-Gudino L, Boraio-Cengotita-Bengoia M, Del Pino-Montes J, et al. Epidemiology of Paget's disease of bone: a systematic review and meta-analysis of secular changes. *Bone.* 2013; 55(2): 347–352, doi: [10.1016/j.bone.2013.04.024](#), indexed in Pubmed: [23643679](#).
5. Seitz S, Priemel M, Zustin J, et al. Paget's disease of bone: histologic analysis of 754 patients. *J Bone Miner Res.* 2009; 24(1): 62–69, doi: [10.1359/jbmr.080907](#), indexed in Pubmed: [18767930](#).
6. Siris E, Roodman GD. Paget's disease of bone. W: Rosen C.J., Compston J.E., Lian J.B. Siris E, Roodman GD. ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 7th edition American Society for Bone and Mineral Research, Washington DC: 335–343.
7. Ralston SH, Layfield R. Pathogenesis of Paget disease of bone. *Calcif Tissue Int.* 2012; 91(2): 97–113, doi: [10.1007/s00223-012-9599-0](#), indexed in Pubmed: [22543925](#).
8. Bonekey Rep 2015; 4: 756 <http://www.nature.com/bonekeyreports/2015/151104/bonekey2015125/full/bonekey2015125.html> doi:10.1038/bonekey. [Genetics of Paget's disease of bone.](#)
9. Hughes AE, Ralston SH, Marken J, et al. Mutations in TNFRSF11A, affecting the signal peptide of RANK, cause familial expansile osteolysis. *Nat Genet.* 2000; 24(1): 45–48, doi: [10.1038/71667](#), indexed in Pubmed: [10615125](#).
10. Whyte MP, Obrecht SE, Finnegan PM, et al. Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease. *N Engl J Med.* 2002; 347(3): 175–184, doi: [10.1056/NEJMoa013096](#), indexed in Pubmed: [12124406](#).
11. Kurihara N, Zhou H, Reddy SV, et al. Expression of measles virus nucleocapsid protein in osteoclasts induces Paget's disease-like bone lesions in mice. *J Bone Miner Res.* 2006; 21(3): 446–455, doi: [10.1359/JBMR.051108](#), indexed in Pubmed: [16491293](#).
12. Neale SD, Smith R, Wass JA, et al. Osteoclast differentiation from circulating mononuclear precursors in Paget's disease is hypersensitive to 1,25-dihydroxyvitamin D(3) and RANKL. *Bone.* 2000; 27(3): 409–416, indexed in Pubmed: [10962353](#).
13. Guañabens N, Garrido J, Gobbo M, et al. PAGET Study Group. Prevalence of Paget's disease of bone in Spain. *Bone.* 2008; 43(6): 1006–1009, doi: [10.1016/j.bone.2008.08.108](#), indexed in Pubmed: [18775524](#).
14. Smith SE, Murphey MD, Motamedi K, et al. From the archives of the AFIP. Radiologic spectrum of Paget dis-

- ease of bone and its complications with pathologic correlation. *Radiographics*. 2002; 22(5): 1191–1216, doi: [10.1148/radiographics.22.5.g02se281191](https://doi.org/10.1148/radiographics.22.5.g02se281191), indexed in Pubmed: [12235348](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12235348/).
15. Seton M, Moses AM, Bode RK, et al. Paget's disease of bone: the skeletal distribution, complications and quality of life as perceived by patients. *Bone*. 2011; 48(2): 281–285, doi: [10.1016/j.bone.2010.09.021](https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.09.021), indexed in Pubmed: [20858558](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20858558/).
  16. Morales-Piga AA, Moya JL, Bachiller FJ, et al. Assessment of cardiac function by echocardiography in Paget's disease of bone. *Clin Exp Rheumatol*. 2000; 18(1): 31–37, indexed in Pubmed: [10728441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10728441/).
  17. Hultgren HN. Osteitis deformans (Paget's disease) and calcific disease of the heart valves. *Am J Cardiol*. 1998; 81(12): 1461–1464, indexed in Pubmed: [9645898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9645898/).
  18. Mangham DC, Davie MW, Grimer RJ. Sarcoma arising in Paget's disease of bone: declining incidence and increasing age at presentation. *Bone*. 2009; 44(3): 431–436, doi: [10.1016/j.bone.2008.11.002](https://doi.org/10.1016/j.bone.2008.11.002), indexed in Pubmed: [19064007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19064007/).
  19. Eekhoff ME, van der Klift M, Kroon HM, et al. Paget's disease of bone in The Netherlands: a population-based radiological and biochemical survey—the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res*. 2004; 19(4): 566–570, doi: [10.1359/jbmr.2004.19.4.566](https://doi.org/10.1359/jbmr.2004.19.4.566), indexed in Pubmed: [15005843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15005843/).
  20. Al Nofal AA, Altayar O, BenKhadra K, et al. Bone turnover markers in Paget's disease of the bone: A Systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2015; 26(7): 1875–1891, doi: [10.1007/s00198-015-3095-0](https://doi.org/10.1007/s00198-015-3095-0), indexed in Pubmed: [26037791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26037791/).
  21. Griz L, Fontan D, Mesquita P, et al. Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Diagnosis and management of Paget's disease of bone. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014; 58(6): 587–599, indexed in Pubmed: [25211441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25211441/).
  22. Griz L, Bandeira F, Diniz ET, et al. Prevalence of vitamin D deficiency is higher in patients with Paget's disease of bone compared with age-matched controls. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013; 57(7): 509–512, indexed in Pubmed: [24232814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24232814/).
  23. Theodorou DJ, Theodorou SJ, Kakitsubata Y. Imaging of Paget disease of bone and its musculoskeletal complications: review. *AJR Am J Roentgenol*. 2011; 196(6 Suppl): S64–S75, doi: [10.2214/AJR.10.7222](https://doi.org/10.2214/AJR.10.7222), indexed in Pubmed: [21606236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21606236/).
  24. Lojo Oliveira L, Torrijos Eslava A. Treatment of Paget's disease of bone. *Reumatol Clin*. 2012; 8(4): 220–224, doi: [10.1016/j.reuma.2011.06.003](https://doi.org/10.1016/j.reuma.2011.06.003), indexed in Pubmed: [22230789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22230789/).
  25. Seton M. Paget disease of bone: diagnosis and drug therapy. *Cleve Clin J Med*. 2013; 80(7): 452–462, doi: [10.3949/ccjm.80a.12142](https://doi.org/10.3949/ccjm.80a.12142), indexed in Pubmed: [23821690](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23821690/).
  26. Reid IR, Lyles K, Su G, et al. A single infusion of zoledronic acid produces sustained remissions in Paget disease: data to 6.5 years. *J Bone Miner Res*. 2011; 26(9): 2261–2270, doi: [10.1002/jbmr.438](https://doi.org/10.1002/jbmr.438), indexed in Pubmed: [21638319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21638319/).
  27. Tucci JR. Zoledronic acid therapy of patients with Paget disease of bone resistant to or with unsustained remission following prior bisphosphonate therapy. *Endocr Pract*. 2015; 21(10): 1111–1116, doi: [10.4158/EP15664.0B](https://doi.org/10.4158/EP15664.0B), indexed in Pubmed: [26151420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26151420/).
  28. Reid I.R., Sharma S., Kalluru R., Easley C. Treatment of Paget's Disease of Bone with Denosumab: Case Report and Literature Review. *Calcif. Tissue Int*. 2016; 99: 322. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00223-016-0150-6> doi: [10.1007/s00223-016-0150-6](https://doi.org/10.1007/s00223-016-0150-6).
  29. Langston AL, Campbell MK, Fraser WD, et al. PRISM Trial Group. Randomized trial of intensive bisphosphonate treatment versus symptomatic management in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res*. 2010; 25(1): 20–31, doi: [10.1359/jbmr.090709](https://doi.org/10.1359/jbmr.090709), indexed in Pubmed: [19580457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19580457/).