

La malattia ossea di Paget

Roberto Toni^{1,2,3} · Lisa Ceglia⁴

© Springer International Publishing AG 2016

La più antica evidenza di deformazioni ossee assili (colonna vertebrale), appendicolari (arti) e craniche (volta) caratterizzate macroscopicamente da apposizione ossea esuberante sino all'ispessimento coralliforme/schiumoso/marmoreo e, istologicamente, da condensazione della massa minerale, per presenza di lamine ossee spesse e stratificate nell'osso compatto, che arrivano a occludere la cavità midollare delle ossa lunghe e brevi, riguarda uno scheletro del Neolitico medio, trovato nel sud della Francia e oggi ritenuto affetto da malattia ossea di Paget (MOP) (Fig. 1A–C). Deformazioni macroscopiche analoghe sono ravvisabili su frontale, mascellare e zigomatico anche in alcune sculture dell'VIII sec. D.C. presenti nel Tempio 22 della città Maya di Copan, in Honduras [1]. Queste deformazioni sono sovrapponibili a quelle osservate in un cranio e ossa lunghe Maya del medesimo periodo, ascritte su base istologica a MOP [2].

Numerosi altri reperti osteopatologici, databili dal periodo paleocristiano sino al XIX secolo, presentano caratteristiche ossee macroscopiche compatibili con quelle appena descritte (Fig. 1D), tra i quali due crani che furono studiati, uno dall'anatomico, patologo e clinico bolognese Mar-

cello Malpighi, nel 1667 e l'altro dall'anatomico modenese Paolo Gaddi, nella seconda metà del 1800 (Fig. 1E). Partendo dall'osservazione di Malpighi e da numerose altre simili nei due secoli successivi, l'anatomico-patologo tedesco Rudolf Virchow coniò, nel 1864–65, il termine *leontiasis ossea* (Fig. 1F), per descrivere deformità cranio-facciali in grado di produrre una fisionomia leonina [3] che, sebbene non esclusiva, è osservabile nelle fasi avanzate della MOP.

Questa osteodistrofia deformante deve il suo nome all'anatomico e chirurgo britannico Sir James Paget che, 140 anni fa (14 novembre 1876), comunicò presso la Royal Medical and Chirurgical Society di Londra il caso di un paziente da lui seguito per 20 anni, a causa di una forma ignota di dolorabilità osteo-articolare ingravescente, associata a ingrossamento scheletrico graduale con sviluppo bilaterale. Paget osservò che, dopo 2 anni di dolori all'arto inferiore, a partire dai 48 anni il paziente iniziò a manifestare dismorfismi ossei, prima agli arti inferiori (tibia, femore) che, ispessiti, si incurvavano sotto il peso corporeo, poi a pelvi e volta cranica (senza interessamento del massiccio facciale), che sviluppavano formazioni similnodulari, associandosi a ipercifosi cervico-dorsale con anteroflessione della testa, iperlordosi lombare con protrusione addominale e riduzione staturale, rettificazione costale con schiacciamento latero-laterale della gabbia toracica, irrigidimento delle articolazioni costo-vertebrali con riduzione degli atti respiratori, sordità e, infine, massa cancerosa osteoide (osteosarcoma) del radio sinistro con metastasi pleuriche e mediastiniche, che condussero il soggetto all'*exitus* a 68 anni, in condizioni di cachessia profonda (Fig. 2A). Istologicamente era presente neoformazione di trabecole ossee irregolari subperiostali a livello di tavolato esterno e diploe delle ossa piatte, che risultavano porose e ipervascolarizzate, mentre il tavolato interno era ricco in fibre reticolari spesse e addensate (nella terminologia moderna "osso intrecciato" o *woven bo-*

✉ R. Toni
roberto.toni@unipr.it; roberto.toni@unibo.it;
roberto.toni@tufts.edu

¹ Unità di Antropometria e Medicina delle Costituzioni, Centro Interdipartimentale di Medicina dello Sport e dell'Esercizio Fisico, Università degli Studi di Parma, Parma, Italia

² Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna, Bologna, Italia

³ Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Tufts Medical Center, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA

⁴ Bone Metabolism Laboratory, Jean Mayer USDA Human Nutrition Research Center on Aging at Tufts University, and Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, TMC-TUSM, Boston, MA, USA

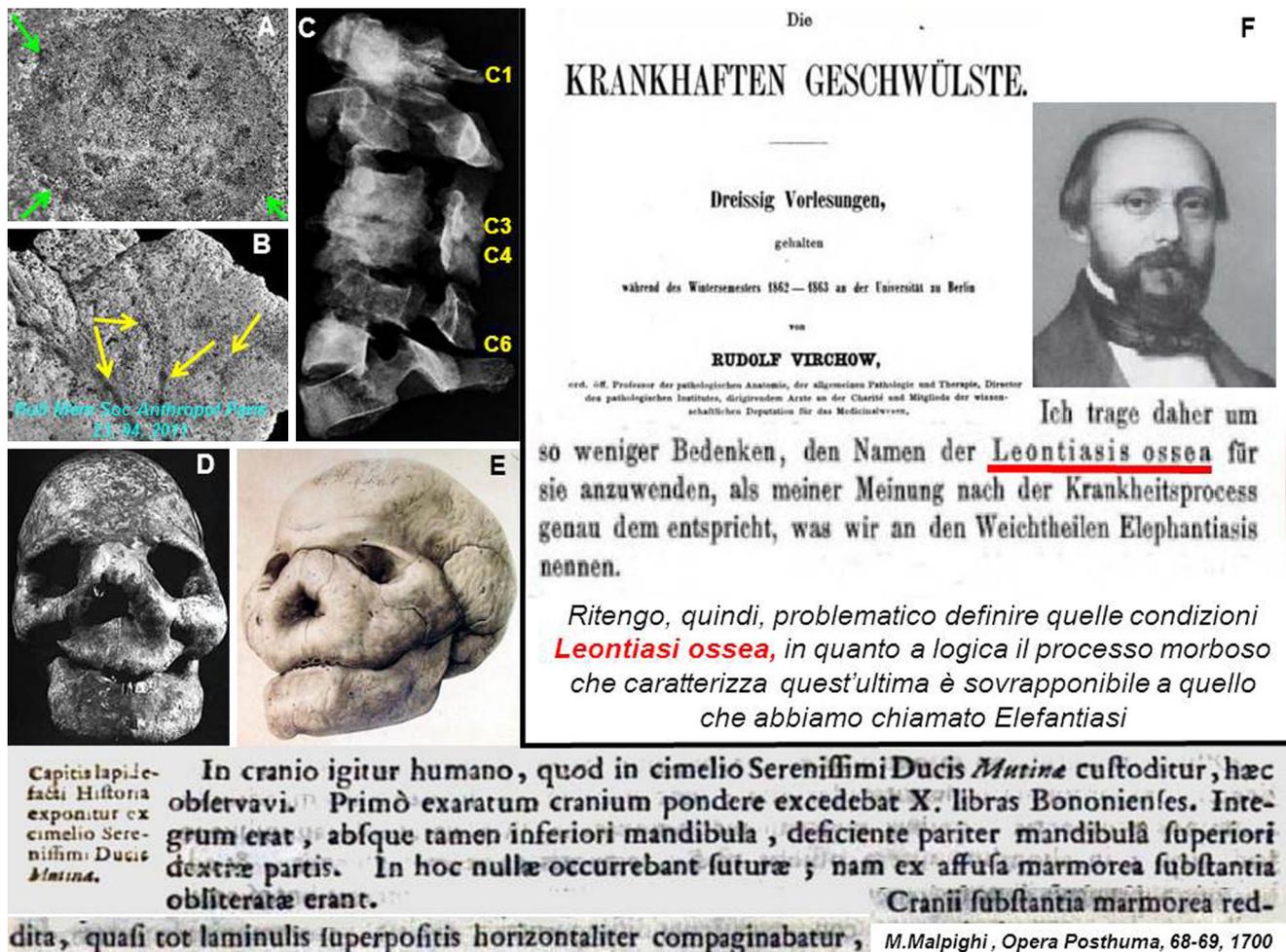


Fig. 1 A Superficie esocranica del frontale dello scheletro più antico (3350 a.c.) ritenuto affetto da MOP poliostotica (sesso indeterminato, circa 60 anni). Si noti l'apposizione circolare di osso neoformato (*freccie verdi*), esuberante e grossolanamente poroso; B superficie endocranica, con osso coralliforme ricco in impronte vascolari (*freccie gialle*); C RX della colonna cervicale del medesimo scheletro, che mostra corpi vertebrali (C1, C3, C4, C6) iperlucidi (condensazione ossea), tipici della MOP; D cranio del XVI sec. proveniente dai Pirenei francesi [10], che mostra deformazioni esuberanti della volta cranica e del massiccio facciale, compatibili con MOP; E cranio analogo al precedente, descritto nel XIX sec. da Paolo Gaddi nelle Memorie della Regia Accademia delle Scienze di Modena e frammento latino della descrizione fatta da Marcello Malpighi, nel XVII sec, di un cranio simile in *Resoconto di una testa pietrificata dal tesoro del Serenissimo Duca di Modena*. “In un cranio umano, conservato nel tesoro del serenissimo

ne). L'osso compatto delle ossa lunghe, invece, presentava un basso numero di canali di Havers, dilatati, talvolta coalescenti e ricchi di infiltrato cellulare simil-infiammatorio (Fig. 2B–G), che fece coniare a Paget il sinonimo di *osteitis deformans* [4].

A sostegno dell'idea che si trattasse di un'osteopatia sconosciuta su base infiammatoria, Paget discusse altri quattro casi analoghi, due dei quali visti da lui in precedenza, uno comunicatogli da un collega (Dr. Bryant, Guys' Hospital) e

mo Duca di Modena, osservai quanto segue. Innanzitutto questo pesava più di 10 libbre bolognesi [circa 3,6 kg]. Era integro, salvo la mancanza della mandibola e del mascellare destro. Vi era totale assenza di suture, che erano state obliterate dalla deposizione di sostanza marmorea [...]. La sostanza cranica, resa marmorea, si componeva in eguale misura di laminette sovrapposte [...]. Questa descrizione è compatibile con la fase sclerotica della MOP ed esclude la displasia fibrosa [11]; F fotografia di Rudolf Virchow e frontespizio del volume originale, con il frammento e relativa traduzione, dove venne introdotto, per la prima volta, il termine *leontiasi ossea* (*in rosso*), per tutte quelle condizioni che deformavano il massiccio facciale rendendolo a fisionomia leonina, ritenute da Virchow dipendere da un processo proliferativo analogo a quello dei neurofibromi cutanei (c.d. *molluscum elephantiasis*), che il suo allievo von Recklinghausen caratterizzerà nel 1882 (m. di von Recklinghausen o neurofibromatosi tipo 1)

uno pubblicato 7 anni prima da Samuel Wilks (Fig. 2H), al quale si deve la prima descrizione completa della MOP poliostotica, in un maschio di 46 anni che morì a 60 anni [5]. Nello stesso articolo, Paget affrontò la diagnosi differenziale con condizioni infiammatorie croniche quali: 1) tubercolosi (c.d. scrofola, nella localizzazione linfonodale, discussa dal bizantino Paolo di Egina, traduttore di Galeno, nel suo *Tetrabiblion*, del VI sec. d.C., tra le possibili cause di *leontiasi* nell'accezione del greco Areteo di Cappadocia che,

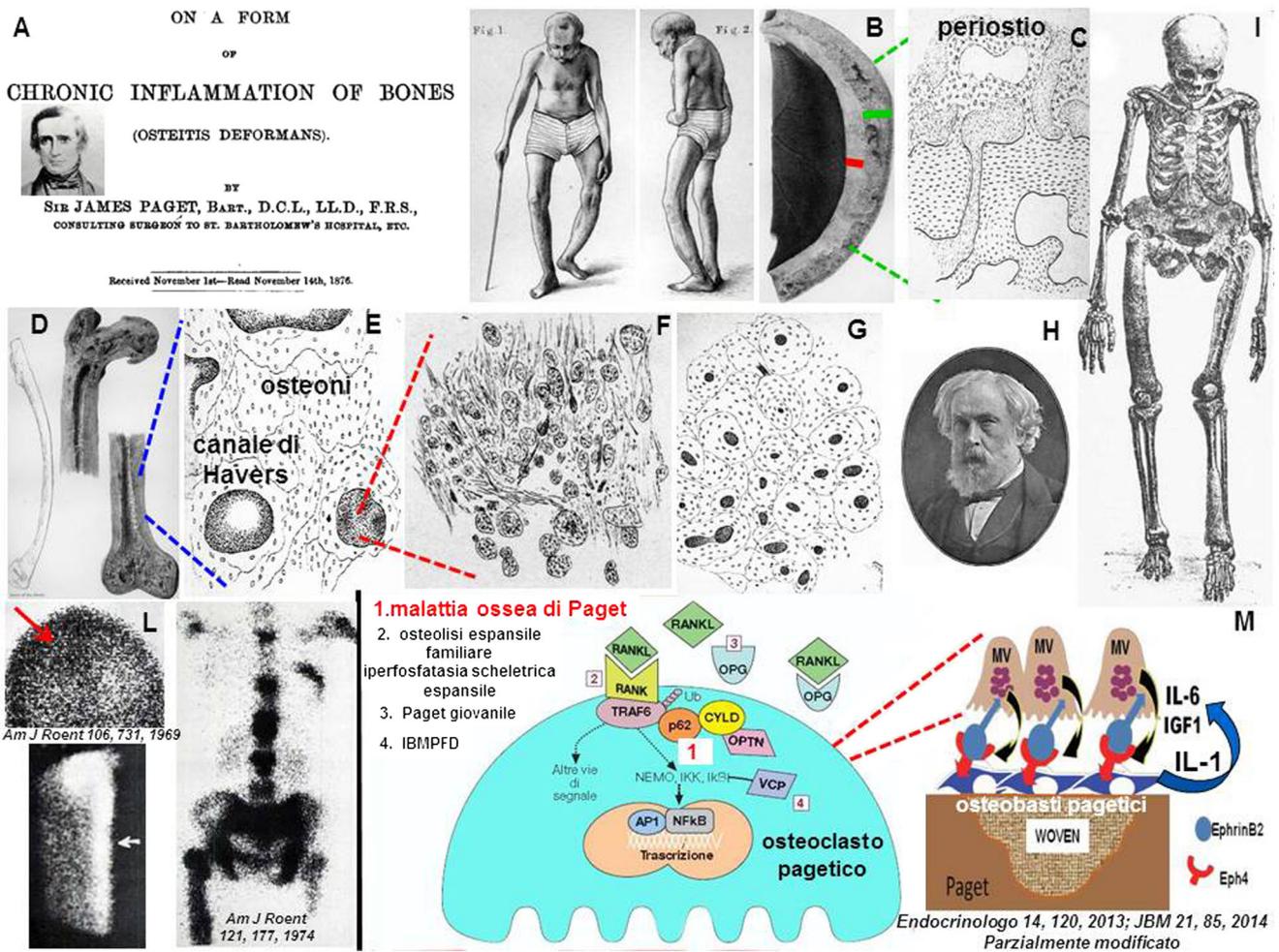


Fig. 2 A Litografia di James Paget (anatomico, curatore del museo del St. Bartholomew, chirurgo della Corona Britannica) e frontespizio del suo lavoro originale, con i disegni tratti dalle fotografie del suo primo paziente a un anno dalla morte (67 anni). Si notino la postura pagetoide e le deformazioni all'arto inferiore; B sezione macroscopica della volta cranica, che mostra il tipico osso intrecciato nel tavolato interno (*segmento rosso*) e apposizione ossea in quello esterno (*segmento verde*) corrispondente C a osso trabecolare con origine subperiostale (sezione di tibia); D sezione sagittale del femore, che mostra ispessimento dell'osso compatto diafisario, dovuto a E distorsione e rarefazione osteonica, con canali di Havers dilatati e F contenenti un infiltrato polimorfo, simil-infiammatorio (sezione di tibia), diverso da quello G dell'osso compatto diafisario di tibia normale; H ritratto di Samuel Wilks, patologo e internista, allievo e successore di William Gull (che descrisse per primo il mixedema tiroideo) al Guy's Hospital di Londra; I scheletro pubblicato da Hutchinson (Museo del London Hospital) quale esempio

di "morbo di Paget". È presente ipertrofia ossea deformante bilaterale di femore, pelvi, omero, clavicole e schiacciamento laterale della gabbia toracica; L prime immagini scintigrafiche con Tc-99 pertechnetato o difosfonato nella MOP (volta cranica—freccia rossa; tibia—freccia bianca; scheletro); M nella MOP (I) la ridotta degradazione o interazione di proteine (TRAF6, CYLD, OPT, Ub) connesse a p62 attiva la trascrizione di NFκB, con proliferazione e iperfunzione osteoclastica. Questa risposta è la stessa delle sindromi correlate, come da (2) ridotta degradazione di RANK, (3) ridotta sintesi di osteroprotegerina, inibitore di RANKL, ligando di RANK, e (4) inattivazione della proteina VAL per la degradazione del complesso proteico legato a Ub e dell'inibitore di NFκB. La presenza di infezione morbillosa virale (MV) negli osteoclasti favorirebbe l'estrinsecarsi dei difetti molecolari, dovuti a mutazioni genetiche, inducendo rilascio di citokine infiammatorie (IL-1, IL6), fattori di accrescimento (IGF-1) e molecole di adesione, con risposta osteoblastica esuberante e disordinata

nel I sec. D.C., la definì *λεοντιον κικλησκειται* = pieghe leonine, per indicare le deformazioni cutanee da noduli leprosimi sottocutanei); 2) sifilide; e 3) gotta, incluse da Virchow tra le cause di leontiasi da lesioni granulomatose deformanti del sottocutaneo facciale [3], rimarcando in tutte queste l'assenza delle lesioni dell'osteite deformante. Considerò, poi, il rachitismo e l'osteomalacia, sottolineando l'ipoplasia ossea nel primo e l'atrofia minerale nella seconda,

ma rilevando comune anche all'osteite deformante "l'osteoporosi del cranio", da lui intesa come "segno", non come patologia autonoma, in contrasto con Lobstein che, oltre 40 anni prima, aveva già discusso l'indipendenza dell'osteoporosi dall'osteomalacia [6]. Infine, affrontò i casi della letteratura compatibili con la displasia fibrosa (al tempo ignota), tra i quali incluse anche quello di Malpighi, differenziandoli per la comparsa delle deformazioni sino dall'infanzia, la

preponderante localizzazione facciale e i possibili sintomi neurologici. Infine, nel 1882, dopo avere pubblicato altri 7 casi personali [7], si convinse che si trattava di una osteopatia specifica per la quale, sei anni più tardi [8], il suo allievo Jonathan Hutchinson (che descrisse i difetti degli incisivi permanenti associati con la sifilide congenita) propose il nome “morbo di Paget” (Fig. 2I).

Oggi sappiamo che l'osteodistrofia pagetica (distinta dalla malattia del capezzolo di Paget, cancro epiteliale mammario, talvolta a vulva, ano, perineo) può essere poliostotica o monostotica, asintomatica sino all'80% dei casi in fase iniziale, sospettabile in presenza di elevazione isolata della fosfatasi alcalina, specie nel maschio sano e diagnosticabile con ricerca di aree scintigrafiche ossee ipercaptanti associate a deformazioni radiologiche e/o fratture (Fig. 2L). Sebbene questa patologia sia inquadrabile in un disordine neoplastico benigno multifocale [9], la sua eziopatogenesi depone, almeno in parte, a favore dell'idea originale di Paget. Infatti, il difetto principale risiede in una disregolazione, proliferativa e differenziativa, degli osteoclasti che si suppone innescata da flogosi cronica (infezione virale, tossici ambientali) in presenza di un genoma predisponente (loci di suscettibilità mutazionale a trasmissione autosomica dominante), in grado di attivare la trasduzione del recettore osteoclastico per citochine infiammatorie del gruppo TNF (RANKL e TNF α) e il rilascio osteoclastico e osteoblastico di interleukine (IL-1, IL-6) flogene (Fig. 2M).

Ringraziamenti Si ringrazia il Prof. Alessandro Porro, Università di Milano, per avere fornito copia di alcuni articoli originali di Paget.

Conflitto di interesse Gli autori Roberto Toni e Lisa Ceglia dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Studi condotti su esseri umani e animali Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali. 2 Serve permesso per la riproduzione della Fig. 1d?

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Bibliografia

1. von Schwerin J (2011) The sacred mountain in social context. Symbolism and history in Maya architecture: temple 22 at Copan, Honduras. *Anc Mesoam* 22:271–300
2. Saul FP, Christoforidis AJ, Saul JM et al (1981) The antiquity of Paget's disease in the Maya area. In: Cockburn E (ed) *Papers on paleopathology, Abstracts Annual Meeting*. Paleopathology Association, Detroit, p D3
3. Virchow R (1864–1865) *Die Krankhafte Geschwülste*. Hirschwald, Berlin, pp 21–25
4. Paget J (1877) On a form of chronic inflammation of bones (osteitis deformans). *Med-Chir Trans* 60:37–63
5. Wilks S (1869) Case of osteoporosis, or spongy hypertrophy of the bones (calvaria, clavicle, os femoris, and rib, exhibited at the Society). *Trans Pathol Soc Lond* 20:273–277.
6. Toni R (2015) Il rimodellamento osseo e l'osteoporosi. *L'Endocrinologo* 16:224–227
7. Paget J (1882) Additional cases of osteitis deformans. *Med-Chir Trans* 65:225–236
8. Hutchinson J (1888) The Bradshaw Lecture on museums in their relation to medical education and the progress of knowledge. *Br Med J* 2:1257–1265
9. Cundy T, Boland M (2008) Paget disease of bone. *Trends Endocrinol Metab* 19:246–253
10. Campillo D (1998) Primary benign skull tumors in paleopathology. *J Paleopathol* 10:73–89
11. Salfi N, Gallo C, Azzarito G, Scarani P (1996) Malpighi anatomopatologo. Una testimonianza dal Museo Taruffi di Bologna. *Pathologica* 88(4):324–326