

## La enfermedad de Paget: la historia interminable

Javier del Pino Montes

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

### Introducción

Existen numerosos interrogantes acerca de la etiopatogenia de la enfermedad ósea de Paget (EOP). La historia comenzó en 1877 cuando James Paget describió 5 casos de una enfermedad deformante ósea, que denominó «osteítis deformans» y consideró como enfermedad inflamatoria. La mayor parte de las teorías que se han propuesto sobre su causa no han sido confirmadas: inflamación de origen infeccioso, alteración endocrina, trastorno vascular, proceso autoinmunitario y alteración neoplásica. A pesar de la intensa actividad investigadora, se sigue sin conocer la etiología y su patogenia, en lo que hasta el momento puede considerarse una historia, si no interminable, al menos *interminada*.

La EOP es una entidad metabólica ósea de etiología desconocida, con una distribución esquelética focal. Se presenta habitualmente por encima de los 40 años de edad y su frecuencia aumenta con la edad. En la distribución por sexos predomina discretamente en los varones. Tiene una distribución geográfica irregular, con regiones o focos de alta prevalencia. Se alcanza una resorción muy activa, a la que se superpone una formación de igual intensidad aunque desorganizada. Como resultado se produce un tejido óseo de estructura anárquica y propiedades mecánicas alteradas, el hueso plexiforme. Los osteoclastos aumentan en número y tamaño, y en algunas series aparecen inclusiones intracelulares de material probablemente viral que algunos autores han identificado como nucleocápsides de Paramixovirus.

### Epidemiología

#### Edad y sexo

La EOP afecta principalmente a personas adultas y es rara antes de los 40 años. La prevalencia aumenta en las últimas décadas de la vida, el 70% se diagnostica des-

pués de los 60 años<sup>1</sup>. La enfermedad de Paget juvenil, también denominada hiperfosfatasa congénita, es una entidad clínica distinta, descrita por primera vez en 1956<sup>2</sup> y de la que se han comunicado hasta el momento algo más de 50 casos<sup>3</sup>.

Es más frecuente en los varones (3:2), diferencia que se mantiene con la edad. En la serie de Vitigudino (Salamanca), además hay diferencias en la distribución esquelética de las lesiones según el sexo, probablemente por una diferente exposición a los potenciales factores ambientales que determinan la localización de la lesión<sup>4</sup>.

#### Incidencia y prevalencia

En la década de los años setenta se llevaron a cabo varios estudios epidemiológicos en Europa. Barker et al<sup>5</sup> encontraron en el Reino Unido una prevalencia media de EOP en radiografías abdominales del 5%, el 6,2% en varones y el 3,9% en mujeres. En una encuesta por correo a radiólogos de varios países europeos se encontró una frecuencia variable, con zonas de prevalencia media inferior a la británica en Francia (2,5%), mientras en España (con encuestas en Valencia y A Coruña) e Italia la prevalencia era aún menor, el 1%<sup>6</sup>. En Estados Unidos, el First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-1) detectó una incidencia del 1,5% en los estados del norte de la costa atlántica, mientras en el resto del país era del 0,5%<sup>7</sup> (tabla 1).

#### Prevalencia en el Reino Unido

La distribución geográfica de la EOP es muy irregular, con enclaves donde se produce una llamativa acumulación de casos. El foco más conocido está en la región de Lancashire (Gales), donde está afectado el 7% de la población mayor de 55 años, frente al 4,5% en el conjunto de la población del Reino Unido de la misma edad<sup>8</sup>.

#### Prevalencia en Europa

La prevalencia radiológica en Francia (Burdeos, Rennes y Nancy) es del 2-2,7%. En otras ciudades europeas va-

Correspondencia: Dr. J. del Pino.  
Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Salamanca.  
P.º San Vicente, 54-138. 37007 Salamanca. España.  
Correo electrónico: jpino@usal.es

**TABLA 1. Diferencias regionales en la prevalencia de la enfermedad ósea de Paget**

| Prevalencia baja (< 1%) | Prevalencia media (1-4%)                             | Prevalencia alta (> 4%) |
|-------------------------|--|-------------------------|
| Países escandinavos     | Europa sur y centro                                  | Reino Unido             |
| Hispanoamérica          | Estados del norte de la costa este de Estados Unidos | Nueva Zelanda           |
| África                  |  | Australia               |
| Asia                    |  |                         |

ría entre el 1,7% en Dublín (Irlanda), el 0,5% en Palermo (Italia) y el 0,4% en Malmö (Suecia).

Datos más recientes señalan en Francia una prevalencia del 2,5% en varones y el 1,5% en mujeres de la región de Anjou<sup>9</sup> y del 1,1-1,8% en la cohorte del estudio EPIDOS<sup>10</sup>. Según datos de la cohorte del The Rotterdam Study<sup>11</sup>, la prevalencia en los Países Bajos es del 3,6%. En 2 regiones italianas (Siena y Turín) la prevalencia fue de 0,7-2,4%, con pacientes procedentes principalmente de áreas rurales<sup>12</sup>.

### Prevalencia en España

A partir de las encuestas de Valencia y A Coruña, el estudio de Detheridge<sup>6</sup>, se considera en España una prevalencia media entorno al 1% de la población mayor de 55 años.

Se han descrito algunos focos en zonas geográficas rurales con gran aislamiento y marcada endogamia, en varias provincias contiguas de la Meseta Central. Se conocen dos focos de alta prevalencia en España, uno en la Sierra de la Cabrera (Madrid), con una prevalencia del 6,4% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 4,8%-7,9%)<sup>13</sup>, y otro en la zona de Vitigudino (Salamanca), con prevalencia del 5,7% (IC del 95%, 4,5%-6,9%)<sup>14</sup>. Otros focos conocidos están localizados en la zona noroeste de la provincia de Zamora<sup>15</sup> y en las provincias de Ávila y León, aunque no hay estimación de su prevalencia.

### Prevalencia en Estados Unidos

Las diferencias entre regiones se confirmaron<sup>16</sup> al comparar datos de Nueva York (prevalencia del 3,9%) con los de Atlanta (0,9%). La búsqueda de lesiones radiológicas en pelvis en Lexington (Kentucky) fue negativa, mientras en Providence (Rhode Island) se encontró en el 1,1%<sup>7</sup>. La frecuencia de la EOP en los estudios gammagráficos en Filadelfia fue del 2,1%<sup>17</sup>.

### Prevalencia en Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica

La EOP es frecuente entre la población de procedencia británica de Australia, Nueva Zelanda<sup>18</sup> y Sudáfrica<sup>19</sup>. Es interesante la diferencia de la prevalencia en la comunidad australiana de origen británico según procedan directamente del Reino Unido o hayan nacido en Australia; los primeros tienen una prevalencia similar a la del Reino Unido (5,7%), mientras que entre los segundos es menor (3,5%)<sup>20</sup>. Estos datos apoyan la presencia de un factor ambiental en la etiología de la enfermedad.

### Prevalencia en otras zonas geográficas

Se considera zonas de baja prevalencia (< 1%) los países escandinavos<sup>21</sup>, África<sup>22</sup> y Asia<sup>23</sup>.

### Diferencias raciales y entre las poblaciones de emigrantes

No se han encontrado diferencias entre la población de raza negra y caucásica de Estados Unidos<sup>24</sup>, aunque es mayor que la encontrada entre la población africana de raza negra<sup>25</sup>. Parece observarse una tendencia a adquirir la prevalencia de las zonas donde se vive después de la primera generación, lo que coincide con la tendencia a la disminución de la prevalencia entre la población británica nacida en Australia respecto a la llegada del Reino Unido. Estos datos son otro argumento para considerar que hay un factor ambiental en la etiología de la EOP. En este sentido, un estudio realizado en Inglaterra evidenció que el contacto con perros durante la infancia y la juventud puede ser un factor de riesgo<sup>26</sup>. En nuestro país se ha señalado un aumento del riesgo asociado al consumo habitual durante la infancia de carne de bóvidos no controlada sanitariamente<sup>27</sup>. Otro vector potencial es el tipo de aguas. En el foco de Vitigudino se ha encontrado una asociación con el consumo de agua sin control sanitario<sup>14</sup>, mientras que en Zamora se ha relacionado con el consumo de aguas de alto contenido en calcio, flúor y nitratos<sup>15</sup>. La disminución de la prevalencia en la región de Lancashire se ha asociado a una disminución de la llegada de algodón con alto contenido en arsénico que se eliminaba por los ríos<sup>28</sup>.

### Agregación familiar

Un factor epidemiológico destacable es la fuerte tendencia a la agregación familiar. Al menos el 15% de los pacientes conoce algún familiar cercano que también tiene la enfermedad, frente a menos del 1% de los controles. En algunas series, el riesgo de tener enfermedad de Paget se multiplica por 7 entre los familiares de pri-

mer grado. En un estudio diseñado para investigar la frecuencia de casos familiares, se comprobó que el 40% tenía al menos un familiar de primer grado con la enfermedad<sup>5</sup>. La existencia de familias con EOP indica factores genéticos. El análisis de los diagramas genealógicos corresponde a un trastorno de tipo dominante.

### Modificaciones temporales de la prevalencia y la gravedad

En el Reino Unido y Nueva Zelanda se ha descrito una disminución de la prevalencia en los últimos años hasta la mitad de la descrita en los años setenta. Esta tendencia no se observa en otros países como Italia o España. También se ha señalado en Nueva Zelanda una disminución de la gravedad de la afección ósea y las complicaciones en los últimos años.

### Genética de la enfermedad ósea de Paget

La existencia de un componente genético en la EOP es indudable tras la observación de la importancia de la agregación familiar con un patrón de herencia autosómico dominante.

Los primeras investigaciones en este terreno se orientaron a descubrir la existencia de una asociación no confirmada entre EOP y antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad<sup>29</sup>. Desde entonces se ha desarrollado una dinámica actividad investigadora que ha llevado a identificar varios locus candidatos. Estas mutaciones se describen como PDB (*Paget's Bone Disease*) seguidos de un número, por el momento del 1 al 7, que corresponde al orden cronológico de su descripción (tabla 2). Las mutaciones mejor conocidas<sup>30</sup> son PDB2 y PDB3. PDB2 corresponde a mutaciones del gen *TNFRSF11A* que codifica la expresión del receptor activador del NF- $\kappa$ B (RANK) y está localizado en el cromosoma 18q21-22. Esta mutación se ha asociado a la osteólisis expansiva familiar, un trastorno óseo raro que comparte muchas de sus manifestaciones clínicas con la EOP. Se ha encontrado esta mutación en una familia asiática con una EOP de inicio precoz. No se ha podido confirmar la presencia de esta mutación en los pacientes no asiáticos.

El gen candidato más estudiado es el PDB3. Se trata del gen *SQSTM1*, que codifica la expresión de la proteína sequestosoma-1, proteína también conocida como p62. Se localiza en el cromosoma 5q35. La primera mutación se describió en dos familias canadienses de origen francés y en algunos pacientes con EOP no familiar<sup>31</sup>. Hasta el momento se conoce 9 mutaciones de este gen, tanto en casos familiares como esporádicos. En las formas familiares se las ha encontrado hasta en un 30% de los casos.

**TABLA 2. Mutaciones genéticas asociadas a la enfermedad ósea de Paget**

|      | Locus    | Gen              | Proteína afectada |
|------|----------|------------------|-------------------|
| PDB1 | 6p16.3   | NC               | HLA               |
| PDB2 | 18q21-22 | <i>TNFRSF11A</i> | RANK              |
| PDB3 | 5q35     | <i>SQSTM1</i>    | p62               |
| PDB4 | 5q31     | NC               | NC                |
| PDB5 | 2q36     | NC               | NC                |
| PDB6 | 10p13    | NC               | NC                |
| PDB7 | 18q23    | NC               | NC                |

NC: no conocido/a; PDB: Paget's Bone Disease (mutaciones descritas en esta enfermedad).

La importancia de este gen deriva del papel de la proteína p62 en la encrucijada de señales celulares encargadas de la osteoclastogénesis. Esta proteína tiene capacidad de unirse a la ubiquitina. En ella confluyen las rutas intracelulares de varias señales celulares del osteoclasto: interleucina (IL) 1, factor de necrosis tumoral (TNF) y el ligando de RANK (RANKL). Se identificó inicialmente como una proteína que se une al dominio Src (SH2) de la proteína p56. Forma un complejo citoplásmico con otras proteínas que poseen dominios ubiquitina. Su región C-terminal interactúa de modo no covalente con cadenas poliubiquitínicas y su estructura es homóloga a la de otras proteínas que se asocian a dominios ubiquitinizados<sup>32</sup>. La p62 es fundamental, ya que es la proteína en la que convergen múltiples señales celulares que activan la osteoclastogénesis a través del NF- $\kappa$ B. Los pacientes que tienen una fenotipo de EOP más grave tienen mutaciones en el gen de la proteína. Aunque no se sabe cómo pueden participar en el mecanismo de producción de la EOP, se considera que las mutaciones llevarían a una unión lábil con la ubiquitina, con las consiguientes acumulación de la proteína SQSTM1/p62 e hiperestimulación de la vía NF- $\kappa$ B. De este modo estaría incrementada la osteoclastogénesis y la actividad osteoclastica.

Sin embargo, estas mutaciones no explican de forma completa la patogenia de la EOP. Además, estas mutaciones no se encuentran en la mayor parte de los pacientes tanto familiares como esporádicos, ya que se ha descrito en el 20-46% de las series estudiadas<sup>33</sup>.

Se han descrito otras mutaciones asociadas a la EOP. En algunas familias del Reino Unido se han descrito mutaciones en los locus 2q36 y 10p13. En una familia australiana se encontró una mutación en el locus 18q23.

### Etiología viral de la enfermedad ósea de Paget

A mediados de los años setenta, dos grupos de investigadores observaron la presencia de inclusiones en el citoplasma y el núcleo de los osteoclastos de lesiones pa-

géticas, inclusiones que tenían gran similitud con estructuras virales<sup>34,35</sup>. Desde entonces se ha considerado la posibilidad de que la causa de la EOP sea una infección por virus, aunque no todos los resultados publicados concuerdan con esta hipótesis.

Algunas observaciones apoyan la existencia de un factor ambiental no genético en la etiopatogenia de la EOP. Pero aun considerando como incuestionable el componente genético, sorprende que el grado de penetrancia sea variable, la extensión esquelética sea localizada, cuando lo esperado sería un afección generalizada, o que la frecuencia disminuya en los últimos años en algunas regiones de alta prevalencia.

Los hallazgos de diferentes estudios ultraestructurales, inmunohistoquímicos, hibridación in situ y biológicos señalan una posible participación de Paramixovirus, especialmente el virus del sarampión. Tras el hallazgo de las inclusiones intracelulares, se observó que se unían a anticuerpos dirigidos contra las proteínas de las nucleocápsides de virus sincitial respiratorio y del sarampión<sup>36</sup>. Incluso se detectó ARNm de proteínas en las nucleocápsides del virus del sarampión<sup>37</sup> en los osteoclastos de pacientes con EOP. Además los osteoclastos y las células de médula ósea contenían las nucleocápsides después de cultivarlos a corto<sup>38</sup> y largo plazo<sup>39</sup>.

Sin embargo, otros autores no consiguieron demostrar la presencia de nucleocápsides ni otro material genético relacionado con Paramixovirus tanto en biopsias como en cultivos de células óseas o cultivos de células de médula ósea<sup>40</sup>.

Recientemente, Friedrichs et al<sup>41</sup> aislaron en la biopsia de un paciente la secuencia completa del gen de la proteína de la nucleocápside del virus del sarampión y la secuencia de 700 pares de bases del mismo gen en otros 3 pacientes.

Aunque estos datos apoyan la posible participación de Paramixovirus en la EOP, se cuestiona esta hipótesis por la falta de reproducción de los hallazgos por algunos investigadores. Aun admitiendo la existencia de material viral en las lesiones pagéticas, no habría explicación para algunas cuestiones como la distribución geográfica irregular de la EOP, cuando la infección por el virus del sarampión tiene una distribución mundial (al menos antes de la era de la vacunación masiva de la población).

Algunos hallazgos muy recientes mantienen abierta esta posible participación viral. La transfección de osteoclastos normales con el gen de la nucleocápside del virus del sarampión evoluciona hacia osteoclastos con rasgos característicos de osteoclastos pagéticos, como el estímulo de la osteoclastogénesis, el incremento del número y el tamaño celular, la mayor capacidad resorptiva o la hipersensibilidad en la respuesta al calcitriol<sup>42</sup>.

Aunque los ratones son resistentes a la infección por el virus del sarampión por carecer de receptor para ese virus, se ha conseguido que sus osteoclastos adquieran características pagéticas tras infectar células de médula

ósea de ratones transgénicos que expresaban el receptor CD46 humano para el virus del sarampión. In vivo se ha observado el desarrollo de un aumento de la actividad osteoclástica y osteoblástica en ratones transgénicos que expresaban el gen de la proteína de la nucleocápside del virus del sarampión<sup>43</sup>.

En resumen, hay numerosas lagunas en el conocimiento de la etiopatogenia de la EOP. Son desconocidas las razones de la heterogeneidad en la distribución geográfica y su tendencia a la disminución de su prevalencia. En las regiones de mayor prevalencia, como el Reino Unido y Australia, se describe una disminución de su frecuencia y su actividad. Se acepta un componente genético de la enfermedad y se han descrito mutaciones en varios genes. El más prometedor es el gen del *SQSTM1* que codifica la proteína p62, clave en la rutas de señales que activan la osteoclastogénesis. Sin embargo, la mayor parte de los pacientes tanto familiares como esporádicos no poseen ninguna de las mutaciones descritas. Aunque hay datos que avalan la participación de Paramixovirus en la EOP, la falta de confirmación de esos datos en algunas series no permite aceptar de forma absoluta esta hipótesis. La historia investigadora en ese campo aún no ha concluido.

## Bibliografía

1. Davie M, Davies M, Francis R, Fraser W, Hosking D, Tansley R. Paget's disease of bone: a review of 889 patients. *Bone*. 1999;24 Suppl:S11-2.
2. Bakwin H, Eiger MS. Fragile bones and macrocranium. *J Pediatr*. 1956;49:558-64.
3. Cundy T. Idiopathic hyperphosphatasia. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2002;6:307-12.
4. Del Pino-Montes J, Corral L, Carpio A, García Rodríguez MJ, Pozo L, Montilla CA. Paget's disease of bone: Clinical features in a high prevalence focus. *Calcified Tissue Int*. 2005;76:479.
5. Barker DJP, Clough PWW, Guyer PB, Gardner MJ. Paget's disease of bone in 14 British towns. *Br Med J*. 1977;1:1181-3.
6. Detheridge FM, Guyer PB, Barker DJP. European distribution of Paget's disease of bone. *Br Med J*. 1982;285:1005-8.
7. Altman RD. Epidemiology of Paget's disease of bone. *Clin Rev Bone Min Metab*. 2002;1:99-102.
8. Barker DJP, Chamberlain AT, Guyer PB, Gardner MJ. Paget's disease of bone; the Lancashire focus. *Br Med J*. 1980;280:1105-7.
9. Renier JC, Fanello S, Rodríguez N, Audran M. Current prevalence of Paget's disease of bone in a region of France (Anjou). *Rev Rhum Engl Ed*. 1995;62:571-5.
10. Lecuyer N, Grados f, Dargent-Molina P, Deremond H, Meunier PJ, Fardellone P. Prevalence of Paget's disease of bone and spinal hemangioma in French women older than 75 years: data from the EPIDOS study. *Joint Bone Spine*. 2000;67:315-8.
11. Eekhoff ME, Van der Klift M, Kroon HM, Cooper C, Hofman A, Pols HA, 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;19:566-70.
12. Gennari L, Di Stefano M, Merlotti D, Giordano N, Martini G, Tamone C, et al. Prevalence of Paget's disease of bone in Italy. *J Bone Miner Res*. 2005;20:1845-50.
13. Morales Piga A, López-Abente G, García Vadillo A, Elena Ibañez A, González-Lanza M. Características de la enfermedad de Paget del hueso en un foco de elevada prevalencia. *Med Clin (Barc)*. 1990;95:169-74.
14. Mirón-Canelo JA, Del Pino-Montes J, Vicente-Arroyo M, Sáenz-González MC. Paget's Disease of Bone Study Group of Salamanca. Epidemiological study of Paget's bone disease in a zone of the Province of Salamanca (Spain). *Eur J Epidemiol*. 1997;13:801-5.
15. Arias Paciencia M, Ochoa Sangrado C, Portero Sánchez JA, Fernández Clemente JJ, De Diego Gómez JM. Epidemiología de la enfermedad de Paget. Peculiaridades en la provincia de Zamora. *Rev Clin Esp*. 1988;198:66-73.

16. Guyer PB, Chamberlain AT. Paget's disease of bone in two American cities. *Br Med J*. 1980;280:985.
17. Llubera-Acosta G, Hansell JR, Schumacher HR. Paget's disease of bone in patients with gout. *Arch Intern Med*. 1986;146:2389-92.
18. Reasbeck JC, Gouldin A, Campbell DR, Beale LR, Stewart RDH. Radiological prevalence of Paget's disease in Dunedin, New Zealand. *Br Med J*. 1983;286:1937.
19. Guyer PB, Chamberlain AT. Paget's disease of bone in South Africa. *Clin Radiol*. 1988;39:51-2.
20. Barker DJP. The epidemiology of Paget's disease. *Br Med Bull*. 1984;40:396-400.
21. Falch J. Paget's disease in Norway. *Lancet*. 1979;2:1022.
22. Dahniya MH. Paget's disease of bone in Africans. *Br J Radiol*. 1987;60:113-6.
23. Lee CH, Han SH, Yoon BY, Lee YW. Monostotic Paget's disease of the tibia in Korea. *Clin Rheumatol*. 2004;23:381-2.
24. Altman RD, Bloch DA, Hochberg MC, Murphy WA. Prevalence of pelvic Paget's disease of bone in the United States. *J Bone Miner Res*. 2000;15:461-5.
25. Pompe van Meerdervoort HF, Richter GG. Paget's disease of bone in South African Blacks. *S Afr Med J*. 1976;290:1390-1.
26. Mee AP, Sharpe PT. Dogs, distemper and Paget's disease. *BioEssays*. 1993;15:783-9.
27. Morales Piga A, López-Abente G, García Vadillo A, Elena Ibañez A, González-Lanza M. Risk factor for Paget's disease: A new hypothesis. *Int J Epidemiol* 1988;17:198-201.
28. Lever JH. Paget's disease of bone in Lancashire and arsenic pesticide in cotton mill wastewater: a speculative hypothesis. *Bone*. 2002;31:434-6.
29. Siris ES, Ottman R, Flaster E, Kelsey JL. Familial aggregation of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res*. 1991;6:495-500.
30. Hughes AF, Shearmen AM, Weber JL, Barr RJ, Wallace RG, Osterberg PH, et al. Genetic linkage of familial expansile osteolysis to chromosome 18q. *Hum Mol Genet*. 1994;3:359-61.
31. Laurin N, Brown JP, Morissette J, Raymond V. Recurrent mutation of the gene encoding sequestosome 1 (*SQSTM1/p62*) in Paget disease of bone. *Am J Hum Genet*. 2002;70:1582-8.
32. Reddy SV. Etiologic factors in Paget's disease of bone. *Cell Mol Life Sci*. 2006;63:391-8.
33. Cavey JR, Ralston SH, Sheppard PW, Ciani B, Gallagher TRA, Long JE, et al. Loss of ubiquitin binding is a unifying mechanism by which mutations of *SQSTM1* cause Paget's disease of bone. *Calcif Tissue Int*. 2006;78:271-7.
34. Rebel A, Malkani K, Basle M. Anomalies nucleaires des osteoclasts de la maladie osseuse de Paget. *Nouv Press Med*. 1974;3:1299-301.
35. Mills BG, Singer FR. Nuclear inclusions in Paget's disease of bone. *Science*. 1976;194:201-2.
36. Mills BG, Singer FR, Weiner LP, Holst PA. Immunohistological demonstration of respiratory syncytial virus antigens in Paget disease of bone. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;78:1209-13.
37. Basle MF, Fournier JG, Rozenblatt S, Rebel A, Bouteille M. Measles virus RNA detected in Paget's disease bone tissue by in situ hybridization. *J Gen Virol*. 1986;67 Pt 5:907-13.
38. Basle MF, Mazaud P, Malkani K, Chretien MF, Moreau MF, Rebel A. Isolation of osteoclasts from Pagetic bone tissue: morphometry and cytochemistry on isolated cells. *Bone*. 1988;9:1-6.
39. Mills BG, Frausto A, Singer FR, Ohsaki Y, Demulder A, Roodman GD. Multinucleated cells formed in vitro from Paget's bone marrow express viral antigens. *Bone*. 1994;15:443-8.
40. Helfrich MH, Hobson RP, Grabowski PS, Zurbriggen A, Cosby SL, Dickson GR, et al. A negative search for a paramyxoviral etiology of Paget's disease of bone: molecular, immunological, and ultrastructural studies in UK patients. *J Bone Miner Res*. 2000;15:2315-29.
41. Friedrichs WE, Reddy SV, Bruder JM, Cundy T, Cornish J, Singer FR, et al. Sequence analysis of measles virus nucleocapsid transcripts in patients with Paget's disease. *J Bone Miner Res*. 2002;17:145-51.
42. Kurihara N, Reddy SV, Mena C, Anderson D, Roodman GD. Osteoclasts expressing the measles virus nucleocapsid gene display a pagetic phenotype. *J Clin Invest*. 2000;105:607-14.
43. Kurihara N, Zhou H, Reddy SV, Garcia Palacios V, Subler MA, Dempster DW, et al. Expression of measles virus nucleocapsid protein in osteoclasts induces Paget's disease-like bone lesions in mice. *J Bone Miner Res*. 2006;21:446-5.