

1. Bisfosfonati e malattie rare *Up-to-date 2005*

Maurizio Rossini

Riabilitazione Reumatologica Università di Verona

Centro Ospedaliero Clinicizzato

Valeggio, Verona

Introduzione

Osteogenesi imperfetta

Il termine osteogenesi imperfetta (OI) raggruppa una serie di patologie ereditarie a trasmissione quasi sempre autosomica dominante caratterizzate da difetti a carico di uno dei due geni responsabili della produzione del collagene tipo I. L'incidenza stimata è di 1 caso ogni 20.000 nati, ma, in realtà, la patologia nelle forme meno severe è pesantemente sottodiagnosticata. L'OI può infatti avere un'espressione clinica variabile, che va da forme praticamente incompatibili con la vita a situazioni al limite della normalità. Gli organi colpiti dalla patologia sono quelli contenenti collagene tipo I; in particolare è interessato il tessuto osseo, con conseguente fragilità, fratture patologiche e deformità scheletriche. Gli altri segni clinici prevalenti sono la dentinogenesi imperfetta, le sclere sottili (bluastre), la fragilità e lassità dei legamenti e le valvulopatie cardiache. Il trattamento è finalizzato alla prevenzione delle fratture e alla limitazione delle conseguenze negative sul piano funzionale mediante procedure riabilitative e fisioterapiche. In attesa di un'appropriata terapia genica applicabile ai pazienti, sono stati effettuati in passato tentativi terapeutici, purtroppo con risultati modesti o nulli, con sali di fluoro, calcitonina, steroidi anabolizzanti e ormone somatotropo. Più recentemente, si è resa evidente anche in questa patologia la capacità dei bisfosfonati di agire positivamente sulla massa ossea e di diminuire il rischio di fratture. Nella Tabella 1 sono riassunte le esperienze sino a ora disponibili sull'uso di alcuni bisfosfonati nell'OI [1-21]. Sono stati documentati, sia nei bambini che negli adulti, effetti positivi in termini radiologici (dimensioni e forme delle vertebre), densitometrici (sia nella colonna, che al femore), istomorfometrici (aumento dello spessore corticale, caratteristica particolarmente compromessa nell'OI come da noi osservato con QCT periferica [22] e incremento del numero delle trabecole) e clinici (riduzione del dolore, miglioramento della forza muscolare e della mobilità, riduzione del rischio di frattura). Nella nostra esperienza con neridronato [18], un amino-bisfosfonato simile al pamidronato, usando il dosaggio di 100 mg infusi in 30 minuti ogni 3 mesi, abbiamo osservato in adulti affetti da OI un incremento densitometrico significativo del 3-4% già nel primo anno di trattamento (Figura 1), ma soprattutto l'incidenza di fratture nei pazienti trattati è risultata significativamente minore rispetto al pretrattamento e ai controlli.

Nel corso del 2004 sono state pubblicate nuove esperienze coinvolgenti direttamente o indirettamente l'uso dei bisfosfonati nell'OI. In particolare, il nostro gruppo ha osser-

Tabella 1. Studi con bisfosfonati nell'osteogenesi imperfetta					
I autore	Anno	N° pazienti	Età (anni)	Quale bisfosfonato	os/ev
Devogelaer	1987	1	12	Pamidronato	os
Brumsen	1997	4	12-17	Olpadronato,	
				pamidronato	os
Glorieux	1998	30	3-16	Pamidronato	ev
Plotkin	2000	9	0,2-1,8	Pamidronato	ev
Lee	2001	6	4-13	Pamidronato	ev
Astrom	2002	28	0,6-18	Pamidronato	ev
Zacharin	2002	14	1-14	Pamidronato	ev
Banerjee	2002	10	1-12	Pamidronato	ev
Giraud	2002	7	1-15	Pamidronato	ev
Rauch	2002	45	1-17	Pamidronato	ev
Shapiro	2003	8	34-63	Pamidronato	ev
Adami	2003	46	22-48	Neridronato	ev
Rauch	2003	165	0,04-17	Pamidronato	ev
Rauch	2003	56	0,2-15	Pamidronato	ev
Zeitlin	2003	116	0,04-15	Pamidronato	ev
Montpetit	2003	42	7-15	Pamidronato	ev
Grissom	2003	19	1-17	Pamidronato	ev
Falk	2003	6	1-14	Pamidronato	ev
Maasalu	2003	15	0,8-13	Alendronato	os
Sakkers	2004	34	3-18	Olpadronato	os
Di Meglio	2004	9	0,1-3	Pamidronato	ev

vato che nei pazienti affetti da OI i marker di turnover osseo sono mediamente del 50-200% più alti rispetto ai soggetti sani di controllo [23]: questo rappresenta un forte razionale, sino a ora non evidente, per l'uso terapeutico di inibitori del riassorbimento osseo quali i bisfosfonati. Anche il trattamento orale con potenti amino-bisfosfonati si è dimo-

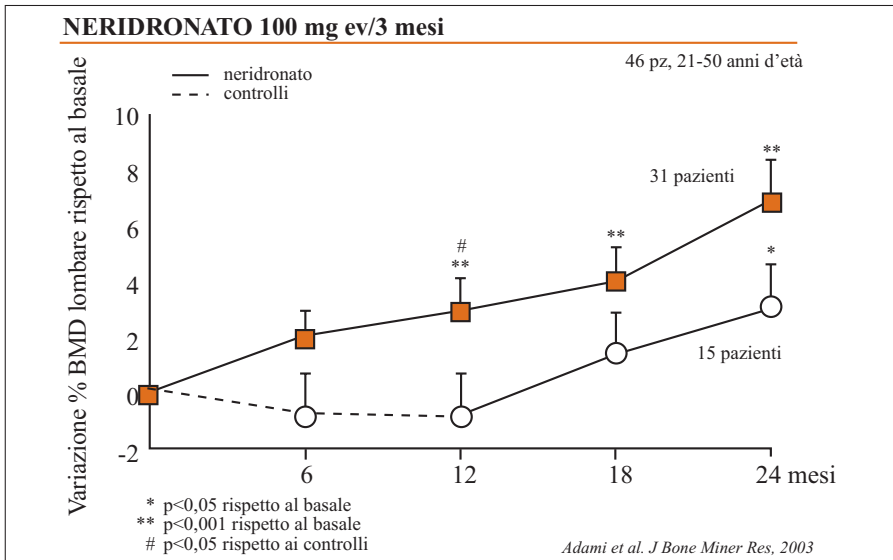


Figura 1. Effetti densitometrici lombari di neridronato in adulti affetti da osteogenesi imperfetta: ai controlli, in trattamento con solo calcio e vitamina D nel primo anno, è stato aggiunto il trattamento con neridronato nel secondo anno.

strato in grado di ridurre il rischio di frattura nei pazienti affetti da OI: 10 mg/m² al giorno di olpadronato per os hanno determinato un significativo incremento densitometrico e la riduzione del 31% del rischio di frattura delle ossa lunghe in bambini affetti da OI rispetto a quelli trattati con solo calcio e vitamina D [24]. Inoltre, anche in pazienti al di sotto dei 3 anni di età il trattamento ciclico con pamidronato ev si è associato a una riduzione del rischio di frattura: 25 fratture nei 152 mesi di osservazione post-trattamento a fronte delle 80 fratture osservate nei 111 mesi prima del trattamento [25]. Ancora poco è effettivamente noto sugli effetti a lungo termine del trattamento con bisfosfonati, in particolare in bambini e adolescenti o nei processi di riparazione delle fratture. La preoccupazione che i bisfosfonati possano compromettere la crescita longitudinale delle ossa è stata tuttavia ridimensionata dall'osservazione che 4 anni di trattamento con pamidronato si sono in realtà associati a un significativo incremento dell'altezza rispetto a bambini di controllo [7]. Il timore che un'eccessiva soppressione del turnover osseo indotta dai bisfosfonati possa ritardare la guarigione delle fratture appare invece ridimensionato da uno specifico studio recente, che non ha mostrato una significativa correlazione dell'uso di pamidronato con questo rischio; questo sarebbe limitato alle sole osteotomie [26].

Fibrosi cistica

Negli ultimi anni sono emerse evidenze, sia in termini di razionale fisiopatologico che di esperienze cliniche, sull'uso dei bisfosfonati nella fibrosi cistica (FC), una malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva che colpisce 1:2.700-3.000 nati in Italia e che, pertanto, non sarebbe propriamente classificabile tra le malattie rare. La diagnosi precoce di malattia e le terapie oggi disponibili hanno sensibilmente mutato la prognosi di questi pazienti, permettendo nella maggioranza dei casi di raggiungere l'età adulta; l'aumentata sopravvivenza ha, tuttavia, messo in rilievo nuove complicanze metaboliche tra cui l'osteoporosi. La patogenesi di quest'ultima è multifattoriale: tra le cause più rilevanti il malassorbimento da insufficienza pancreatica, l'alterazione del metabolismo delle vitamine D e K per l'epatopatia cronica, l'acidosi respiratoria, il frequente ritardo puberale, l'ipogonadismo, la ridotta attività fisica, l'aumento cronico di mediatori dell'infiammazione pro-osteoclastici, l'uso non infrequente di corticosteroidi. Nel 2004 il nostro gruppo, in collaborazione con la Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica, ha pubblicato i risultati di un'ampia indagine sulla prevalenza delle fratture vertebrali osteoporotiche in adulti affetti da FC (Tabella 2) [27]. È emerso che più di un quarto dei pazienti è affetto da almeno una frattura vertebrale, frequentemente dorsale, la cui rilevanza clinica è particolar-

Tabella 2. Caratteristiche densitometriche e prevalenza di fratture vertebrali in 191 pazienti adulti (età media = 27±6 anni) affetti da fibrosi cistica [27]

	Femmine	Maschi
T-score lombare medio	-1,1 (1,2)	-1,8 (1,3)
T-score femorale medio	-1,4 (1,0)	-1,2 (1,1)
% con frattura vertebrale	21	32

mente significativa in questi pazienti potendo contribuire a peggiorare ulteriormente il deficit ventilatorio o a pregiudicare la possibilità di un trapianto di polmone. Un deficit di estradiolo sembrerebbe svolgere un ruolo patogenetico significativo in entrambi i sessi e i marker di turnover osseo indicano un eccesso di riassorbimento osseo (livelli di desossipiridinolina superiori al range normale nel 51% dei casi) a fronte di un'adeguata neoformazione (livelli di osteocalcina sierica inferiori alla norma nel 36% dei casi).

Ciò giustifica il recente interesse per l'impiego dei bisfosfonati in pazienti affetti da FC, ai fini della prevenzione e del trattamento dell'osteoporosi, e i risultati densitometrici conseguiti [28-30].

Rassegna bibliografica

■ Osteogenesi imperfetta e turnover osseo

Un forte razionale per l'uso dei bisfosfonati nell'OI è la presenza di una condizione di aumentato turnover osseo, che potrebbe amplificare il deficit osseo quantitativo e qualitativo primariamente associato a un'adeguata attività osteoblastica. Fino a ora gli studi relativi agli indici di turnover osseo nell'OI erano contraddittori, prevalentemente condotti in bambini per i quali il range di normalità non è chiaro o in pazienti reduci da una frattura recente che condiziona notoriamente il metabolismo osseo.

In uno studio condotto da Braga e coll. [23] in 39 maschi e 38 femmine in premenopausa, tra i 18 e i 51 anni di età, affetti da varie forme di OI (I, III, IV) sono stati valutati la fosfatemia alcalina totale (ALP) e ossea (ALP ossea), l'osteocalcina sierica (OC), l'N telopeptide urinario (NTX) e il C telopeptide sierico (CTX) del collagene di tipo I e la desossipiridinolina urinaria (DPD). Criteri di esclusione erano la presenza di fratture nei 12 mesi precedenti il dosaggio, l'insufficienza renale o trattamenti influenzanti il turnover osseo nei 18 mesi precedenti; 800 UI/die di vitamina D e un introito giornaliero di calcio di almeno 1 g erano garantiti a tutti i pazienti da almeno alcuni mesi. Ventinove maschi e 26 donne sane, comparabili per età, furono indagati come controlli.

Nella Tabella 3 sono riportati i principali risultati. La maggior parte degli indici laboratoristici di turnover osseo, con l'esclusione del CTX sierico, sono del 50-200% più elevati nei soggetti affetti da OI. Questi risultati sono coerenti con quelli istomorfometrici che indicano un aumento del rimodellamento osseo nell'OI. Nelle forme di tipo III e IV in particolare si sono osservati i livelli più elevati di DPD e NTX, a fronte di livelli di OC normali; non si può escludere che ciò sia da imputare, almeno in parte, all'immobilizzazione che affligge il 70% dei pazienti affetti da queste forme più gravi. L'assenza di variazioni significative del CTX sierico tra pazienti e soggetti sani potrebbe essere imputabile alla grande variabilità di questo marker o a specifiche alterazioni nell'OI della porzione C-terminale del collagene di tipo I.

Questi risultati indicano quali sono i marker laboratoristici più utili ai fini diagnostici o di monitoraggio nell'OI e forniscono un forte razionale per l'utilizzo dei bisfosfonati per il trattamento di qualsiasi forma di OI e a qualsiasi età.

Tabella 3. Marker di turnover osseo in pazienti affetti da OI rispetto a controlli sani (* p<0,001 verso i controlli)

Marker	Range normale	Controlli sani	Pazienti affetti da OI	% di aumento del marker	% di pazienti con marker elevato
ALP (UI/l)	32-90	56,9±16,1	77,6±20,1*	36%	25%
ALP ossea (µg/l)	5,8-11,6	8,9±3,2	22,7±7,8*	152%	98%
OC (ng/ml)	5-28	13,2±8,0	17,5±8,2*	32%	11%
CTX (pM/l)	1194-3414	2616±1469	2396±1368	-	22%
DPD (nM/mM Creat)	3,0-7,4	3,8±2,1	8,0±8,9*	110%	34%
NTX (nM/mM Creat)	5-65	64,8±29,7	100,4±77,8*	53%	67%

■ Osteogenesi imperfetta e guarigione delle fratture

La guarigione di una frattura prevede una coordinata attività di riassorbimento e di neoformazione ossea. Poiché i bisfosfonati inibiscono entrambe queste attività e rimangono nell'osso per molto tempo è possibile dubitare che ciò possa comportare un ritardo nella guarigione delle fratture. Ciò non è stato osservato nell'osteoporosi e con i dosaggi comunemente utilizzati di bisfosfonati, ma potrebbe manifestarsi in particolare in una condizione caratterizzata da un deficit dell'attività osteoblastica come l'OI.

Nello studio di Munns [26] è stata valutata retrospettivamente la guarigione di fratture degli arti inferiori (n=197) o di osteotomie con chiodo intramidollare (n=200) in bambini maschi o femmine affetti da forme moderate o severe di OI prima e dopo il trattamento con pamidronato. Si è definita ritardata la guarigione se la linea di frattura o di osteotomia era anche solo parzialmente visibile dopo 1 anno.

Sono inoltre stati considerati l'età, le variabili antropometriche, un parametro di riassorbimento osseo quale l'NTX urinario e il grado di mobilità del paziente.

Il trattamento con pamidronato non è risultato associarsi a un aumentato rischio di guarigione ritardata delle fratture, il quale è risultato fortemente correlato solamente con il grado di mobilità del paziente. Dopo osteotomia, invece, il precedente trattamento con pamidronato risulta comportare un rischio aumentato di ritardata guarigione (OR: 7,29; IC 95%: 2,62-20,3), che tende a peggiorare con l'età (OR per anno di età: 1,25; IC 95%: 1,06-1,47), in particolare per la tibia.

Le ragioni della ritardata guarigione dopo osteotomia, a differenza di quanto osservato dopo frattura, potrebbero essere molteplici e coinvolgere l'interazione del trattamento con fattori meccanici e chirurgici, quali l'uso del chiodo o la modalità del taglio che comporta la distruzione del periostio e l'alterazione dei capi ossei. Lo studio presenta, inoltre, dei limiti comportanti dei bias legati all'uso di controlli storici e al fatto che il

follow-up radiologico non è stato praticato sistematicamente, ma prevalentemente su indicazione clinica e ciò potrebbe aver fatto sovrastimare i ritardi di guarigione.

In conclusione, questo studio ha evidenziato che il trattamento con pamidronato, alle dosi usuali, non comporta un rischio di ritardata guarigione di una frattura anche in pazienti affetti da OI, per i quali sono motivi di preoccupazione solo un elevato grado o una precoce ripresa della mobilità. L'aumentato rischio di ritardata guarigione di un'o-osteotomia in seguito al trattamento con pamidronato indica l'opportunità di un periodo di wash-out e di tecniche chirurgiche e riabilitative alternative.

■ Efficacia dei bisfosfonati nei pazienti con fibrosi cistica

Circa due terzi dei pazienti adulti affetti da fibrosi cistica (FC) presentano una riduzione dei valori di densità minerale ossea e fino a un quarto risultano già affetti da osteoporosi o da almeno una frattura vertebrale [27], il cui significato clinico, specie se dorsale, è particolarmente grave in questi pazienti ai fini della già compromessa funzione ventilatoria o del trapianto di polmone. Gli indici laboratoristici indicano prevalentemente un aumento del riassorbimento osseo a fronte di una neoformazione normale o ridotta [33], condizione nella quale trovano un razionale d'impiego i bisfosfonati, perlomeno ai fini densitometrici.

Nello studio prospettico, in aperto di Conway e coll. [30] 35 pazienti risultati affetti da osteopenia od osteoporosi in sede lombare, femorale o total body, dopo aver escluso condizioni concomitanti di ipogonadismo, epatopatie o ipovitaminosi D, sono stati trattati con alendronato 10 mg/die o etidronato, oltre a supplementi di calcio; 24 pazienti, comparabili per condizioni cliniche, che rifiutarono il trattamento o risultarono normali alla DXA, sono stati utilizzati come controlli.

Al controllo DXA dopo una media di 2,5 anni, nei pazienti trattati con bisfosfonati per os è stato osservato un miglioramento significativo dei valori di Z-score rispetto ai controlli (incremento annuale: 0,12-0,16), sia a livello vertebrale che femorale o *total body*.

Nonostante gli evidenti limiti, questo studio documenta il prevedibile miglioramento del grado di mineralizzazione ossea in seguito al trattamento con bisfosfonati. Va tuttavia osservato che, a causa probabilmente delle frequenti patologie gastro-intestinali di questi pazienti e dei molteplici farmaci assunti, 6 pazienti passarono da alendronato a etidronato, 3 rifiutarono la posologia giornaliera e 2 sospesero il trattamento per nausea, vomito ed epigastralgia. Due studi precedenti condotti con pamidronato ev somministrato ogni 3 mesi [28,29] avevano analogamente documentato effetti densitometrici positivi, ma uno dei due è stato sospeso per i dolori ossei indotti dal pamidronato. Nell'altro studio [28] questo evento avverso non si è verificato probabilmente perché i pazienti erano in trattamento corticosteroidico per pregresso trapianto di polmone.

In conclusione, questo studio conferma che i bisfosfonati possono avere un ruolo nella prevenzione e nel trattamento del deficit minerale in pazienti adulti affetti da FC; tuttavia, appaiono necessari ulteriori studi per identificare i reali benefici clinici, il tipo di bisfosfonato e la modalità di somministrazione migliore in questi particolari pazienti.

Bibliografia

1. Devogelaer JP et al (1987) Radiological manifestations of bisphosphonate treatment with APD in a child suffering from osteogenesis imperfecta. *Skeletal Radiol* 16: 360-363
2. Brumsen C et al (1997) Long-term effects of bisphosphonates on the growing skeleton: studies of young patients with severe osteoporosis. *Medicine (Baltimore)* 76: 266-283
3. Bembi B et al (1997) Intravenous pamidronate treatment in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 131: 622-625
4. Astrom E et al (1998) Beneficial effect of bisphosphonate during five years of treatment of severe osteogenesis imperfecta. *Acta Paediatr* 87: 64-68
5. Plotkin H et al (2000) Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 1846-1850
6. Rauch F et al (2003) Bone mass, size and density in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate therapy. *J Bone Miner Res* 18: 610-614
7. Zeitlin L et al (2003) Height and weight development during long-term therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta types I, III and IV. *Pediatrics* 111: 1030-1036
8. Rauch F et al (2002) The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 110: 1293-1299
9. Rauch F et al (2003) Osteogenesis imperfecta types I, III and IV: effect of pamidronate therapy on bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 986-992
10. Glorieux FH et al (1998) Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 339: 947-952
11. Astrom E et al (2002) Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 86: 356-364
12. Zacharin M et al (2002) Pamidronate treatment of osteogenesis imperfecta: lack of correlation between clinical severity, age at onset of treatment, predicted collagen mutation and treatment response. *J Pediatr Endocrinol Metab* 15: 163-174
13. Montpetit K et al (2003) Rapid increase in grip force after start of pamidronate therapy in children and adolescents with severe osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 111: 601-603
14. Lee YS et al (2001) Cyclic pamidronate infusion improves bone mineralisation and reduces fracture incidence in osteogenesis imperfecta. *Eur J Pediatr* 160: 641-644
15. Banerjee I et al (2002) Osteogenesis imperfecta and intravenous pamidronate. *Arch Dis Child* 87: 562-563
16. Giraud F et al (2002) Effect of cyclical intravenous pamidronate therapy in children with osteogenesis imperfecta: open-label study in seven patients. *Joint Bone Spine* 69: 486-490
17. Shapiro JR et al (2003) The effect of intravenous pamidronate on bone mineral density, bone histomorphometry, and parameters of bone turnover in adults with type IA osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* 72: 103-112
18. Adami S et al (2003) Intravenous neridronate in adults with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 18:126-130
19. Grissom LE et al (2003) Radiographic features of bisphosphonate therapy in pediatric patients. *Pediatr Radiol* 33: 226-229
20. Falk MJ et al (2003) Intravenous bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 111: 573-578
21. Maasalu K et al (2003) Treatment of children with osteogenesis imperfecta in Estonia. *Acta Paediatr* 92: 452-455
22. Gatti D et al (2003) The volumetric bone density and cortical thickness in adult patients affected by osteogenesis imperfecta. *J Clin Densit* 6: 173-177
23. Braga V et al (2004) Bone turnover markers in patients with osteogenesis imperfecta. *Bone* 34: 1013-1016
24. Sakkars R et al (2004) Skeletal effects and functional outcome with olpadronate in children with osteogenesis imperfecta: a 2-year randomised placebo-controlled study. *Lancet* 363: 1427-1431
25. Di Meglio LA et al (2004) Intravenous pamidronate treatment of children under 36 months of age with osteogenesis imperfecta. *Bone* 35: 1038-1045
26. Munnis CFJ et al (2004) Delayed osteotomy but not fracture healing in pediatric osteogenesis imperfecta patients receiving pamidronate. *J Bone Miner Res* 19: 1779-1816
27. Rossini M et al (2004) Prevalence and correlates of vertebral fractures in adults with cystic fibrosis. *Bone* 35: 771-776
28. Aris RM et al (2000) Efficacy of pamidronate for osteoporosis in patients with cystic fibrosis following lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 941-946
29. Haworth CS et al (2001) Effect of intravenous pamidronate on bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 56: 314-316
30. Conway SP et al (2004) Effect of oral bisphosphonates on bone mineral density and body composition in adult patients with cystic fibrosis: a pilot study. *Thorax* 59: 699-703