

7. FISIOPATOLOGIA DEL METABOLISMO MINERALE E BISFOSFONATI

Up-to-date 2006

**Claudia Battista, Vincenzo Carnevale,
*Iacopo Chiodini, Alfredo Scillitani**

*Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (Fg),
Ospedale "San Giuseppe-Fatebenefratelli", AfaR, Milano

Introduzione

I disordini del metabolismo minerale comprendono una varietà eterogenea di patologie che possono essere efficacemente trattate da un limitato numero di farmaci, tra cui i bisfosfonati (BF).

Considerando che la principale azione dei BF è quella inibitoria dell'attività degli osteoclasti, il loro più frequente utilizzo si ha nell'osteoporosi, nelle ipercalcemie maligne e nella malattia di Paget.

Altre funzioni di questi farmaci, benché conosciute, non hanno trovato campi di utilizzo così ampi.

Ad esempio, nonostante la nota azione inibitoria dei BF sulla formazione di cristalli di ossalato e fosfato di calcio *in vitro* [1, 2] e di calcificazioni ectopiche *in vivo* [2], essi non rientrano tra i farmaci comunemente utilizzati nella litiasi renale. Questo, probabilmente, per gli effetti collaterali indotti dalla terapia con etidronato negli studi condotti prevalentemente negli anni Settanta [3].

In questo capitolo descriviamo tre particolari situazioni cliniche in cui è presente un'alterazione del metabolismo minerale e nelle quali l'impiego dei BF non rientra tra le classiche opzioni terapeutiche:

- alterazioni del metabolismo del fosforo e della vitamina D nei pazienti con sindrome di McCune-Albright e aumentati livelli di FGF-23;
- calcolosi vescicale recidivante e ipercalciuria in pazienti con lesioni del midollo spinale;
- alterazioni del metabolismo minerale in pazienti ustionati di giovane età.

In questi casi i BF vengono indicati come possibile terapia alternativa oppure come terapia di associazione.

Rassegna bibliografica

■ Il ruolo del FGF-23 nell'ipofosforemia e nell'alterato metabolismo della vitamina D in pazienti con sindrome di McCune-Albright

La displasia fibrosa costituisce una delle manifestazioni cliniche della sindrome di McCune-Albright (MAS), sindrome caratterizzata dalla presenza di una (monostotica) o

più (poliostotica) lesioni scheletriche fibrose di tessuto mesenchimale, iperfunzione di una o più ghiandole endocrine e macchie caffè-latte. Una possibile complicanza, soprattutto nei pazienti con estese lesioni poliostotiche, è rappresentata dal rachitismo ipofosfatemico associato a livelli inappropriatamente normali o bassi di $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Due possibili ipotesi possono spiegare il rachitismo associato alla MAS: 1) l'iperfunzione del PTH nel tubulo renale, determinata dalla mutazione della proteina $\text{G}\alpha$, con effetto inibitorio del PTH sul trasporto renale del fosforo; 2) fattori umorali, derivati dalle lesioni ossee, che favoriscono l'iperfosfaturia e inibiscono il trasporto del fosforo dall'intestino.

Recentemente [4] in pazienti con MAS sono stati riscontrati aumentati livelli di un membro della famiglia dei fattori di crescita dei fibroblasti, FGF-23, descritto precedentemente sia nelle ipofosforemie oncogeniche (OOM) associate ad alcuni tumori mesenchimali, sia nell'ipofosforemia *X-linked* (XLH).

L'FGF-23 è attualmente considerato il più probabile fattore responsabile delle alterazioni del metabolismo del fosforo e della vitamina D in questi disordini caratterizzati da perdita di fosforo.

Per valutare se questo fattore di crescita può essere coinvolto nella patogenesi della MAS, Yamamoto e coll. [5] hanno misurato i livelli di FGF-23 in 6 pazienti con MAS, in 16 controlli normali e in 2 pazienti con rachitismo ipofosfatemico ereditario e ipercalcemia (HHRH), questi ultimi utilizzati come controllo, in quanto l'ipofosforemia si accompagna ad adeguate concentrazioni di $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, mentre nei pazienti con MAS le concentrazioni di $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sono inappropriatamente ridotte.

Gli Autori inoltre hanno valutato la correlazione dei livelli di FGF-23 con i livelli di fosforo sierico e $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ dopo terapia con pamidronato e.v. (1 mg/kg), effettuata per 2 o 3 giorni in 3 pazienti e in un paziente per 2 anni con somministrazione trimestrale.

I risultati dello studio di Yamamoto e coll. confermano l'FGF-23 quale fattore causale dell'ipofosforemia e dell'alterata regolazione del metabolismo della vitamina D anche in pazienti con MAS. Infatti, in questi pazienti, a differenza di quelli con HHRH, sono stati riscontrati aumentati livelli di FGF-23 che correlavano negativamente e significativamente con i livelli sierici di fosforo e con la capacità di riassorbimento massimale dei fosfati (T_{mp}/GF).

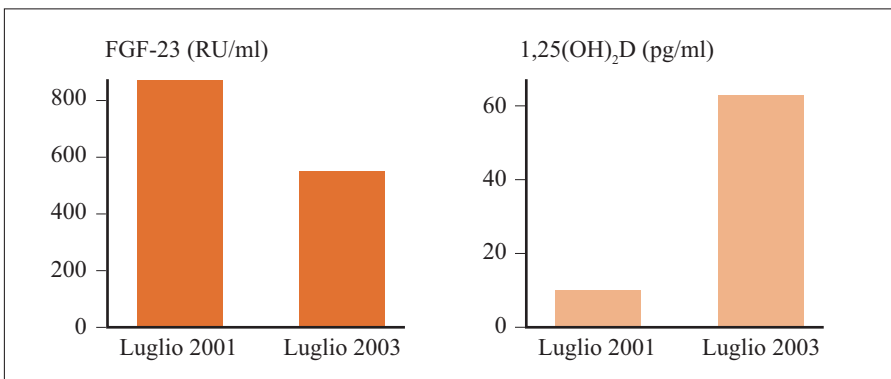


Figura 1. Livelli plasmatici di FGF-23 e sierici di $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ prima e dopo 2 anni di terapia con pamidronato

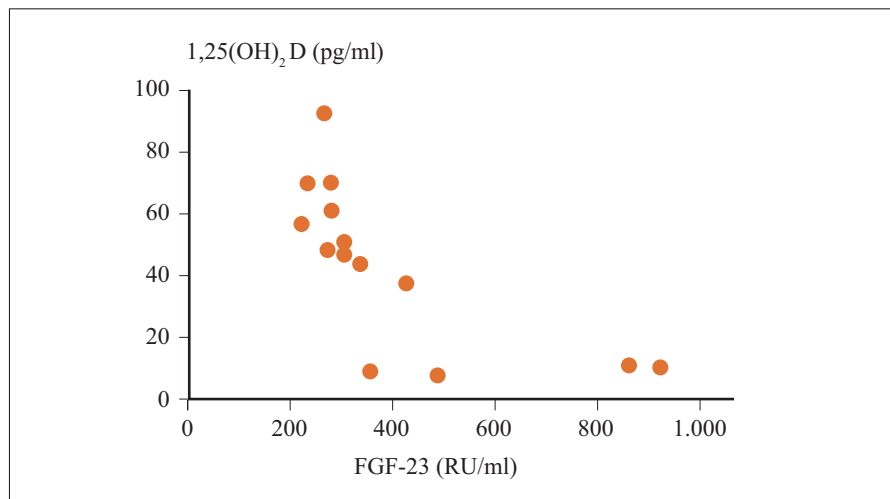


Figura 2. Correlazione tra livelli plasmatici di FGF-23 e sierici di 1,25(OH)₂D durante terapia con pamidronato ($r=-0,712$, $p=0,002$)

Il dato interessante riguarda i risultati ottenuti dopo terapia con pamidronato. Questa, infatti, determina sia una riduzione dei livelli di FGF-23 (Figura 1) che una normalizzazione della regolazione del metabolismo della vitamina D. Quest'ultimo dato conferma un analogo risultato, descritto dagli stessi Autori, ottenuto in un paziente con MAS nel quale fu utilizzato alendronato. Questi risultati, unitamente all'evidenza di una correlazione negativa tra i livelli di FGF-23 e quelli di 1,25(OH)₂D (Figura 2), rappresentano una conferma del ruolo dell'FGF-23 quale fattore causale dell'alterata regolazione dell'1,25(OH)₂D.

Tutti questi dati, pertanto, indicano che i BF determinano, con un meccanismo non ancora conosciuto, una riduzione dei livelli di FGF-23 e ciò induce un aumento della concentrazione di 1,25(OH)₂D.

■ Ruolo di etidronato di sodio nella prevenzione della calcolosi vescicale in paraplegie da trauma midollare in un soggetto con calcoli vescicali ricorrenti, ipercalciuria ed evidenza biochimica di aumentato riassorbimento osseo

In pazienti con lesioni del midollo spinale è descritta un'alta prevalenza di calcolosi vescicale e numerosi sono i fattori che possono contribuire alla patogenesi di questi calcoli: infezione e stasi urinaria, uso del catetere a permanenza e alterazioni metaboliche, in particolare l'ipercalciuria, causate dall'accelerato riassorbimento osseo dovuto all'immobilità prolungata.

Nella maggior parte dei casi si tratta di calcoli di struvite, costituiti da fosfato di calcio e fosfato ammonico magnesiaco. Oltre all'ipercalciuria, alla base dell'eziologia dei calcoli di struvite vi può essere un alterato processo di cristallizzazione.

Quattro sono le condizioni che possono determinare tale alterazione:

- 1) supersaturazione di sostanze cristallizzanti;
- 2) presenza di nucleanti eterogenei, induttori della cristallizzazione, che possono essere costituiti da residui cellulari e/o detriti batterici;
- 3) deficit di inibitori della cristallizzazione;
- 4) stasi urinaria.

L'uso dei BF nei pazienti con lesioni del midollo spinale e calcolosi è speculativo. Alcune peculiari caratteristiche dei BF come l'azione inibitoria, *in vitro*, della cristallizzazione del fosfato di calcio e la riduzione dell'iper calciuria hanno spinto Vaidyanathan e coll. [6] a confrontarsi con altri colleghi, prevalentemente nefrologi e neurologi, sul possibile ruolo di etidronato di sodio nella prevenzione dei calcoli vescicali, prendendo spunto dal caso clinico di un giovane paziente di 29 anni con paraplegia da trauma del midollo spinale, portatore di catetere a permanenza, che presentava calcoli recidivanti vescicali di struvite, iper calciuria, aumentati indici di riassorbimento osseo, osteoporosi e infezioni urinarie ricorrenti. Il paziente aveva iniziato la terapia con etidronato di sodio (400 mg/die) a distanza di 2 anni dalla comparsa dei calcoli, trattati per 3 volte con litotrixxia elettroidraulica nei 2 anni precedenti. Il controllo a 4 mesi dal trattamento con etidronato di sodio, nonostante avesse evidenziato una normalizzazione della calciuria e una riduzione degli indici di riassorbimento osseo, dimostrò una recidiva della calcolosi vescicale.

Sulla base dell'analisi del caso clinico e dell'esperienza dei singoli specialisti la conclusione è stata che, in questi pazienti, la normalizzazione dell'iper calciuria mediante trattamento con etidronato di sodio non è sufficiente da sola a prevenire la recidiva dei calcoli vescicali, soprattutto in presenza di altri fattori che favoriscono la formazione di tali calcoli.

Infatti le infezioni urinarie, in particolare da batteri urealitici, possono modificare il pH urinario, determinando una sovrassaturazione di fosfato di calcio, così come possono produrre ammonio e favorire la formazione di fosfato ammonico magnesiacio.

Inoltre, l'uso del catetere a permanenza, rispetto alla cateterizzazione intermittente, contribuisce alla formazione d'incrostazioni sul catetere che fungono da induttori della cristallizzazione, così come l'assunzione di appropriate quantità di acqua è fondamentale per evitare la stasi urinaria e la formazione di particelle solide che favoriscono anch'esse la cristallizzazione.

Pertanto l'impiego di etidronato di sodio, ed eventualmente di BF di nuova generazione, dovrebbe essere relegato a un ruolo secondario di controllo dell'iper calciuria in questi pazienti.

■ Efficacia della somministrazione precoce di pamidronato sul mantenimento della massa ossea in soggetti ustionati di giovane età: studio controllato, randomizzato, in doppio cieco

È noto che in pazienti pediatriche con ustioni che interessano più del 40% della superficie corporea totale si verifica una perdita di massa ossea che clinicamente si manifesta con un'aumentata incidenza di fratture e una riduzione della velocità di crescita.

La perdita di massa ossea è determinata da una riduzione del processo di formazione ossea, da un'alterazione della differenziazione degli osteoblasti ed è associata a riduzione dei marker biochimici di riassorbimento osseo.

I meccanismi responsabili sono da ascrivere prevalentemente all'aumentata produzione endogena di glucocorticoidi in risposta allo stress e, secondariamente, all'ipoparatiroidismo e all'iperparcalciuria, verosimilmente determinati da una alterazione dei meccanismi di regolazione dell'omeostasi del calcio.

Studi clinici su modelli animali [7] hanno dimostrato una *up-regulation* del recettore del sensore del calcio (CaSR) suggerendo che la riduzione del *set-point* del calcio circolante e la conseguente soppressione della secrezione di PTH potrebbe essere responsabile dell'iperparcalciuria. In altri studi [8] è stata evidenziata un'aumentata risposta renale di cAMP e di fosforo dopo somministrazione di PTH che permette di ipotizzare un'alterazione del recettore renale del PTH.

Un'altra condizione favorente la perdita di massa ossea è il deficit di vitamina D che si riscontra in questi pazienti, determinato sia da inadeguata supplementazione che dall'incapacità della cute ustionata a sintetizzare normali quantità di vitamina D [9].

Le terapie anabolizzanti (GHRh e oxandrolone) permettono il recupero della massa ossea, ma solo dopo un lungo periodo di trattamento, oltre 1 anno. In letteratura mancano studi sull'uso dei BF in questi pazienti.

Considerando il grave danno osseo e il lento recupero, Klein e coll. [10] hanno valutato se in 23 di 43 pazienti, di età compresa tra 5 e 18 anni, con ustioni >40% della superficie corporea, la somministrazione acuta di pamidronato (1 mg/kg e.v., dose ripetuta dopo 1 settimana) poteva prevenire la perdita di massa ossea.

Nei pazienti è stato valutato il contenuto minerale osseo (BMC) mediante DXA (*total body* e della colonna), effettuata al tempo 0 e a 2 e 6 mesi dopo terapia.

Rispetto al gruppo placebo i pazienti trattati con pamidronato presentavano un aumento del BMC sia a 2 che 6 mesi e tale aumento era più evidente a carico della colonna.

Diversamente da ciò che accade per il BMC, la terapia non corregge le alterazioni biochimiche presenti in questi pazienti, quali l'ipoparatiroidismo e l'iperparcalciuria, confermando l'ipotesi che l'iperparcalciuria sia conseguente a un'alterazione del CaSR o del recettore renale del PTH.

Pertanto, considerando che la terapia favorisce il recupero della massa ossea nonostante la persistenza delle alterazioni biochimiche, l'ipotesi più plausibile è che pamidronato agisca inibendo l'apoptosi degli osteoblasti e degli osteociti glucocorticoidi-indotta.

Dato che pamidronato, somministrato entro 10 giorni dal trauma, previene la perdita di massa ossea e ne consente un recupero più rapido, gli Autori suggeriscono di utilizzare questa terapia in aggiunta a quella anabolica.

Bibliografia

1. Gupta M, Tuncan OL, Valderrama E et al (1997) Inhibitions of calcium oxalate urolithiasis in a rat model of lithogenesis using bisphosphonates. *J Endourol* 11:1-4
2. Fleisch HA, Russell RGG, Bisaz S et al (1970) The inhibitory effect of bisphosphonates on the formation of calcium phosphate crystals in vitro and on aortic and kidney calcification in vivo. *Eur J Clin Invest* 1:12-18
3. Bone HG III, Zrwekh JE, Britton F et al (1979) Treatment of calcium urolithiasis with diphosphonate: efficacy and hazards. *J Urol* 121:568-571
4. Riminucci M, Collins MT, Fedarko NS et al (2003) FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *J Clin Invest* 112: 683-692

5. Yamamoto T, Imanishi Y, Kinoshita E et al (2005) The role of fibroblast growth factor 23 for hypophosphatemia and abnormal regulation of vitamin D metabolism in patients with McCune-Albright syndrome. *J Bone Miner Metab* 23(3):231-237
6. Vaidyanathan S, Watson ID, Jonsson O et al (2005) Recurrent vesical calculi, hypercalciuria, and biochemical evidence of increased bone resorption in an adult male with paraplegia due to spinal cord injury: is there a role for intermittent oral disodium etidronate therapy for prevention of calcium phosphate bladder stones? *Spinal Cord* 43(5):269-277
7. Murphey ED, Chattoopadhyay N, Bai M et al (2000) Up-regulation of the parathyroid calcium-sensing receptor after burn injury in sheep: a potential contributory factor to post-burn hypocalcemia. *Crit Care Med* 28: 3885-3890
8. Klein GL, Nicolai M, Langman CB et al (1997) Dysregulation of calcium homeostasis following severe burn injury in children: possible role of magnesium depletion. *J Pediatr* 131:246-251
9. Klein GL, Chen TC, Holick MF et al (2004) Synthesis of vitamin D in skin after burns. *Lancet* 363:291-292
10. Klein GL, Wimalawansa SJ, Kulkarni G et al (2005) The efficacy of acute administration of pamidronate on the conservation of bone mass following severe burn injury in children: a double-blind, randomized, controlled study. *Osteoporos Int* 16(6):631-635