

4. BISFOSFONATI E PAGET

Up-to-date 2007

Paolo Filippini, Sonia Cristallini, Giancarlo Policani

*Centro per l'osteoporosi e per le malattie metaboliche dello scheletro
Umbertide, Perugia*

Introduzione

Che cosa c'è stato di nuovo nella malattia ossea di Paget negli ultimi 2 anni, rispetto agli aggiornamenti contenuti nello *Yearbook 2005 di Bisfosfonati?*

Prima di tutto si segnala il crescente interesse nei confronti di questa patologia dell'industria farmaceutica, che individua in un'affezione a elevata prevalenza come il Paget un conveniente settore di impiego dei principali farmaci antiassorbitivi, i bisfosfonati (BF). Il Paget, infatti, è la conseguenza di una primitiva aberrazione funzionale degli osteoclasti (Oc) ed è ovvio che agenti in grado di ostacolare l'attività di queste cellule costituiscano un presidio farmacologico razionale.

L'eziologia di questa osteopatia rimane ancora incerta, nonostante gli enormi progressi degli ultimi anni nella conoscenza dei meccanismi che sovrintendono alla proliferazione dei pre-Oc, alla loro differenziazione in Oc maturi e all'attivazione di questi ultimi in cellule attive in senso riassorbitivo (Figura 1). Nello stesso tempo è progredita anche la conoscenza delle basi molecolari genetiche della malattia di Paget.

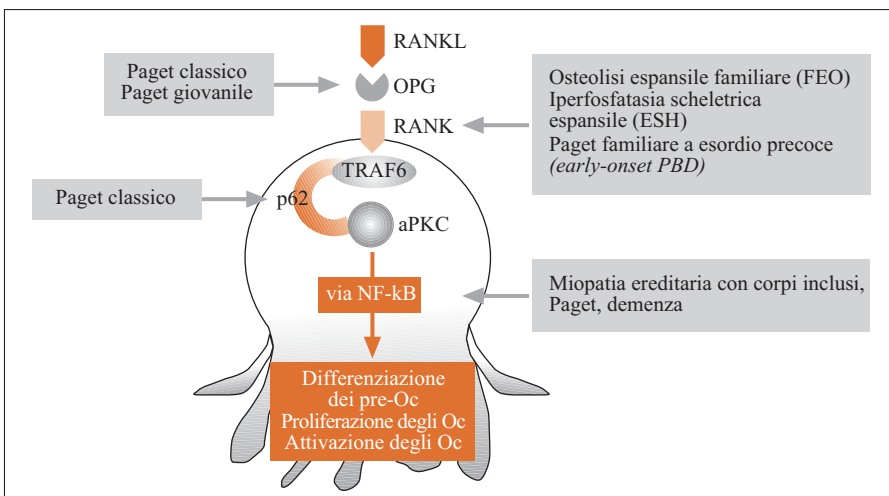


Figura 1. Genetica del Paget e affezioni correlate (Modificata da [4])

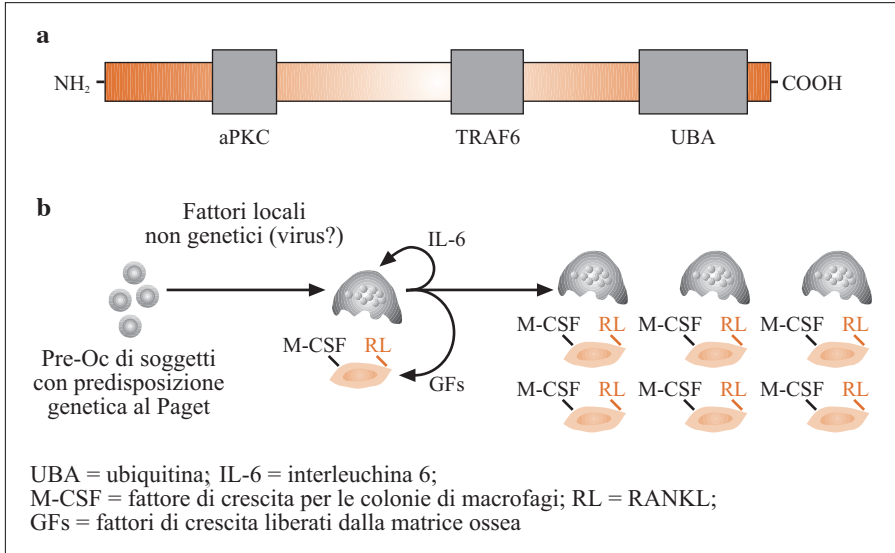


Figura 2. a Schema semplificato della struttura della proteina p62 (sequestosoma 1). Questa è la sede nella quale si colloca la gran parte dei difetti genetici fino a oggi identificati. Sono indicati i domini che consentono il legame al TRAF6 (TNF-Associated Factor 6) e alla proteinchinasi C (aPKC). b Ipotesi sulla patogenesi della malattia di Paget (per i dettagli si veda il testo) (Modificata da [3])

Non vi è dubbio che il Paget dell'adulto ha spesso un'incidenza familiare (variabile dal 15 al 40%) e che in gran parte delle forme familiari è presente una mutazione del gene che codifica una proteina essenziale per l'attivazione della osteoclastogenesi (Oc-genesi), il sequestosoma 1 o proteina p62 [1,2].

Alcuni aspetti, tuttavia, rimangono enigmatici:

- come è possibile che un'alterazione genetica, presente in ogni cellula dell'organismo, possa esprimersi con una patologia focale dello scheletro? È stato ipotizzato che il difetto genetico si traduca in un'anomalia del rimodellamento osseo solo se vi è la concomitanza di fattori locali, attualmente poco conosciuti (virus lenti?) [3] (Figura 2). È possibile che tali fattori intervengano solo nell'età adulta, dal momento che il Paget è affezione pressoché sconosciuta prima dei 40 anni
- i difetti genetici fino a oggi identificati e associati alla malattia di Paget solo raramente vengono rintracciati nelle forme non familiari. Dobbiamo dunque pensare che esistono due forme di Paget, di cui l'una con base genetica e la seconda legata ad altri meccanismi eziopatogenetici, ma che determinano la stessa espressione fenotipica? Oppure è possibile che anche nel Paget sporadico siano operanti difetti genetici non ancora identificati, ma dotati di minore penetranza?

Il carattere focale del Paget dell'adulto costituisce senza dubbio un aspetto poco comprensibile, anche in considerazione del fatto che altri difetti genetici, che operano sulla stessa via di controllo della Oc-genesi (via NF- κ B) interessata nel Paget classico, si esprimono con una patologia che coinvolge lo scheletro nella sua globalità (Figura 1).

Rassegna bibliografica

■ Genetica della malattia ossea di Paget e dei disordini correlati

Una rassegna delle affezioni genetiche che esitano in osteopatie da eccesso funzionale degli Oc è comparsa di recente su un supplemento di *Journal of Bone and Mineral Research* dedicato alla malattia di Paget [4].

Il Paget classico, vale a dire dell'adulto, è stato associato a numerosi difetti genetici: tra questi, il più ricorrente (circa il 60% delle forme familiari) riguarda il gene *SQSTM1*, che codifica il sequestosoma 1, o proteina p62, localizzato nel cromosoma 5. La gran parte delle mutazioni si concentra nel dominio C-terminale, che codifica una sequenza della proteina nota come ubiquitina (Figura 2a). La proteina p62 funziona come una sorta di ponteggio: essa infatti contiene 2 siti di legame, uno per il TRAF6 e l'altro per una proteinchinasi (aPKC). Permettendo il collegamento tra queste due componenti della via NF- κ B, essa determina l'innescio dei processi che conducono alla attivazione degli Oc (Figura 1).

Sebbene la gran parte delle mutazioni connesse al Paget dell'adulto riguardi la proteina p62, sono stati riportati casi familiari legati a difetti genetici a carico di altri siti che regolano la Oc-genesi e, di recente, a polimorfismi del gene *TNFRSF11B*, presente nel cromosoma 8, che codifica la sintesi della osteoprotegerina (OPG) (Figura 1).

L'OPG è una proteina prodotta dagli osteoblasti (Ob), con azione opposta al RANKL, di cui ostacola l'effetto di stimolo sulla Oc-genesi. Un difetto nella sintesi di questa molecola (mancata sintesi o sintesi di una proteina inattiva) è un disordine genetico raro (ne sono stati riportati in letteratura circa 50 casi), che si esprime con una grave osteopatia sistemica derivante da un incontrollato incremento dell'attività Oc, cui si associa e segue una abnorme osteosintesi. L'osso viene rimodellato con un *turnover* estremamente elevato, per cui il nuovo tessuto non ha il tempo di organizzarsi né di essere totalmente mineralizzato. L'affezione è nota come malattia di Paget giovanile o iperfosfatasi idiopatica familiare per la somiglianza dell'anomalia del rimodellamento osseo con quella del Paget dell'adulto, con l'unica e sostanziale eccezione di essere una patologia sistemica, non focale.

In una condizione causata dal deficit di OPG, la somministrazione di questa proteina si configura come una terapia sostitutiva. Sono emblematici i casi di due fratelli, una donna di 31 anni e un uomo di 24, descritti da Cundy nel 2005, nei quali la terapia con OPG ricombinante è stata protratta per 15 mesi [5] (Figura 3a). Accanto alla normalizzazione del *turnover*, ottenuta mediante somministrazione settimanale, si è assistito a un deciso miglioramento dell'aspetto radiologico delle ossa (Figura 3b).

Il deficit di OPG determina una stimolazione incontrastata del RANK/NF- κ B, dovuta alla mancanza del modulatore negativo del sistema. La stessa cosa accade per una mutazione del RANK medesimo che ha come esito il prolungamento dell'emivita biologica del recettore: ciò accade per mutazioni a carico del gene *TNFRSF11A*, situato sul cromosoma 8, tali da determinare la duplicazione di una parte della proteina. Sul piano fisiopatologico ciò si traduce in un'anomalia del rimodellamento osseo simile al Paget. Sono stati descritti tre quadri clinici, in tre distinti gruppi familiari, derivanti dallo stesso tipo di mutazione, tutti caratterizzati dall'esordio

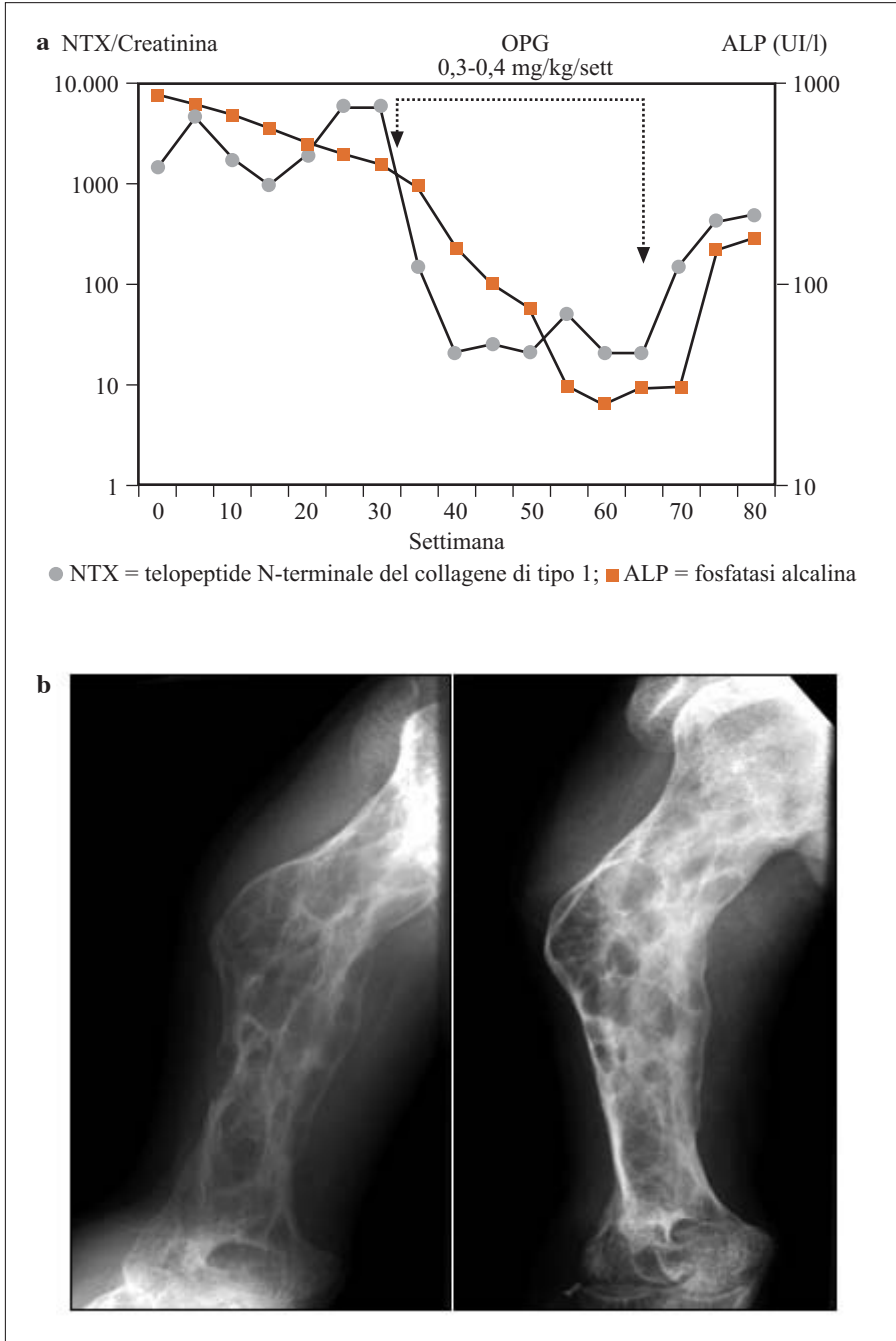


Figura 3. **a** Effetto della osteoprotegerina (OPG) sui marcatori di riassorbimento (NTX) e di osteosintesi (ALP) nel Paget giovanile. **b** Omero destro di un paziente affetto da malattia di Paget giovanile, prima (a sinistra) e dopo trattamento di 15 mesi con OPG (a destra) (Immagini modificate da [5])

precoce dell'affezione, dal carattere sistemico, dalla precoce comparsa di sordità e perdita dei denti, caratteristiche distintive rispetto al Paget dell'adulto. Nonostante i quadri clinici abbiano ricevuto, dagli Autori che li hanno descritti, tre differenti nomi, è possibile che la osteolisi familiare espansile (FEO), individuata in una famiglia dell'Irlanda del Nord, la iperfosfatasi scheletrica espansile (ESH), riscontrata in una famiglia australiana, e la malattia di Paget a esordio precoce (*early-onset* PBD), descritta in una famiglia giapponese, costituiscano la stessa entità nosologica.

Una tipica forma di malattia di Paget dell'adulto può far parte di una complessa sindrome, descritta in alcune famiglie degli Stati Uniti, il cui elemento unificante è la presenza di una miopatia che interessa prevalentemente i muscoli prossimali degli arti, ma anche quelli respiratori, determinando la morte del paziente. Gran parte di questi individui sviluppa demenza e in circa il 40% dei casi si associa la malattia di Paget. Questa affezione risulta legata alla presenza di una proteina mutante della via NF- κ B, fisiologicamente necessaria a determinare una modulazione negativa di questo sistema di attivazione della funzione Oc.

Commento

A conclusione di questo sintetico aggiornamento sulla genetica della malattia ossea di Paget e disordini correlati, riportiamo alcune considerazioni:

- una discreta percentuale dei nostri pazienti pagetici ha uno o più familiari affetti dalla stessa patologia. È opportuno suggerire la determinazione della fosfatasi alcalina (ALP) totale a tutti i familiari di 1° e 2° grado (genitori, figli, fratelli) di età superiore a 40 anni;
- il rilievo di altri soggetti affetti dovrebbe indurre a un'analisi genetica nel paziente e nei familiari, sia in quelli sani sia in quelli portatori di malattia. A parte sporadiche iniziative, manca un registro italiano di tipizzazione genetica e clinica di tutti i pagetici noti. L'analisi genetica eseguita anche nei familiari sani consentirebbe di stabilire quale è il rischio che un portatore sano sviluppi la malattia;
- sebbene auspicabile per scopi di ricerca epidemiologica, la tipizzazione genetica di un paziente affetto da Paget e dei suoi familiari non è necessaria a scopo clinico, dal momento che il rilievo di un genotipo "a rischio" non comporta:
 - per il paziente malato: una differente prognosi né un differente approccio terapeutico
 - per i familiari portatori di genotipi correlati al Paget: l'adozione di misure in grado di prevenire la comparsa della malattia. Poiché il rischio di contrarre il Paget è sicuramente elevato, è opportuno suggerire ai familiari di un paziente pagetico un regolare *follow-up* (determinazione della fosfatasi alcalina totale), al fine di cogliere precocemente l'eventuale esordio di tale osteopatia.

■ Antiriassorbitivi e Paget

Oggi l'obiettivo prioritario del trattamento del Paget è la prevenzione delle complicanze della malattia o, quanto meno, l'ostacolo alla loro progressione [6]. La deformazione dei segmenti scheletrici da carico, le fratture da fragilità, l'osteoartrosi

secondaria, la sordità e la compressione delle strutture nervose costituiscono, infatti, le abituali cause di morbilità e invalidità dei soggetti pagetici. Tutte le complicanze della malattia sono la conseguenza dell'anomalia focale del rimodellamento osseo iniziato da un'attività Oc inappropriata ed esuberante. Per questo motivo l'inibizione dell'attività Oc costituisce un mezzo terapeutico razionale e i bisfosfonati sono i più efficaci presidi terapeutici oggi disponibili. Non possiamo contare su una terapia eziologica, anche perché l'eziologia della malattia di Paget dell'adulto è ancora in gran parte sconosciuta. Per questo motivo il trattamento del Paget non può che essere cronico, poiché alla sospensione della terapia gli Oc pagetici riacquistano, in tempi più o meno lunghi, il loro atteggiamento patologico. Nella maggior parte dei casi la terapia viene somministrata di nuovo allorché i livelli ematici della fosfatasi alcalina indicano la ripresa di un *turnover* elevato. L'ALP è però un indice poco sensibile della ripresa di malattia: i suoi livelli ematici si innalzano quando una discreta quantità di tessuto osseo riacquista un rimodellamento patologico. È verosimile quindi che, di recidiva in recidiva, la malattia continui la sua progressione.

I BF non agiscono solo sugli Oc anomali: essi vengono captati dal tessuto osseo in fase di attivo rimodellamento, sia esso fisiologico o patologico. La mancanza di specificità per il tessuto sede di malattia ha come conseguenza il fatto che i BF, oltre ad agire sull'osso malato, interferiscono con il processo di rimodellamento del tessuto sano. Questo fenomeno ha scarsa importanza quando i BF vengono utilizzati in osteopatie sistemiche, caratterizzate da un incremento generalizzato dell'attività Oc, come per esempio nell'osteoporosi. Può essere fonte di qualche problema quando sono impiegati in osteopatie focali, come per l'appunto il Paget, o nelle metastasi scheletriche, soprattutto perché in queste ultime vengono impiegati dosaggi elevati e ripetuti regolarmente nel corso di lunghi periodi di tempo. L'osteonecrosi asettica dei mascellari (che è conseguenza, a quanto sembra, di un *turnover* osseo eccessivamente soppresso) costituisce infatti una complicanza quasi esclusiva della malattia neoplastica dello scheletro.

Tuttavia la mancanza di specificità per il tessuto malato è ovviata dalle caratteristiche fisico-chimiche dei BF, vale a dire l'elevata affinità per i tessuti calcificati. Infatti, in presenza di un'osteopatia focale a elevato *turnover*, la maggior parte del farmaco è captata dalle sedi ove il rimodellamento è patologico, sottraendola al tessuto sano. D'altro canto oggi non disponiamo di farmaci selettivi per il trattamento delle osteopatie focali, così come non abbiamo farmaci in grado di bloccare il riassorbimento osseo senza inibire anche l'osteosintesi. Un inconveniente, questo, che non è superato nemmeno con l'uso di OPG o di anticorpi anti-RANKL, anch'essi privi di selettività per le sedi di malattia. Senza dubbio il vantaggio di questi ultimi agenti è la reversibilità in tempi brevi dell'effetto di inibizione del *turnover*, che al contrario si protrae per molti anni con alcuni dei bisfosfonati più potenti. Tuttavia la mancanza di conoscenze sugli effetti del blocco del RANKL, la cui azione va ben oltre la regolazione del rimodellamento osseo, richiede maggiori approfondimenti sui potenziali rischi di questa classe di inibitori dell'attività Oc.

Al momento attuale, dunque, i BF sono gli agenti terapeutici più efficaci che abbiamo a disposizione per il trattamento di osteopatie caratterizzate da un eccesso di attività Oc. In ogni pagetico dovremmo porci l'obiettivo di normalizzare il rimodellamento osseo e mantenerlo tale il più a lungo possibile: in questo senso tra i vari bisfosfonati l'acido zoledronico si offre come un farmaco molto promettente.

■ Confronto tra acido zoledronico e risedronato nel trattamento del Paget

Tra il 2005 e il 2007 sono comparsi i risultati di uno studio di confronto tra acido zoledronico (ZOL) e risedronato (RIS) [7,8]. L'efficacia dei farmaci è stata misurata in termini di riduzione dell'eccesso della fosfatasi alcalina totale: l'eccesso è la differenza tra il valore basale dell'ALP e la media del *range* di normalità. Sono stati considerati responsivi i soggetti nei quali si verifica una riduzione di almeno il 75% dell'eccesso di fosfatasi alcalina. Non è detto che una simile riduzione dell'ALP determini la normalizzazione dei suoi livelli ematici, soprattutto nei pazienti che partono da valori basali molto alti. La normalizzazione dell'enzima è invece indice di remissione.

ZOL è stato impiegato in unica dose di 5 mg endovena (in 15 minuti), mentre RIS è stato somministrato *per os* alla posologia di 30 mg/*die* lungo un arco di 2 mesi. I pazienti, rispettivamente 177 e 172, sono stati valutati in doppio cieco, grazie all'uso di un appropriato placebo, e tutti hanno ricevuto, accanto alla terapia attiva, supplementi di calcio (1 g) e di vitamina D (400-1000 UI).

I risultati relativi all'efficacia dei due BF a breve termine (6 mesi) sono stati pubblicati nel 2005 [7]. Nel 2007 sono apparsi i dati relativi al 24° mese del *follow-up* [8], che tutt'ora prosegue.

Questi in sintesi i dati salienti. Al 6° mese dall'inizio del trattamento la riduzione del *turnover* osseo è risultata più marcata nei pagetici trattati con ZOL (Figura 4a). La percentuale di pazienti responsivi (con riduzione dell'eccesso di ALP $\geq 75\%$) è risultata del 96% (n=169) per ZOL e del 74,3% (n=127) per RIS. La percentuale dei soggetti entrati in remissione è risultata dell'85 e del 55% rispettivamente con i due BF (Figura 4b). È stato registrato un miglioramento dello stato psico-fisico, valutato mediante SF-36, che è risultato maggiore nel gruppo ZOL. Non sono state osservate differenze significative in termini di eventi avversi, in generale modesti, con l'ovvia eccezione di una maggiore incidenza della reazione di fase acuta nel gruppo trattato con ZOL endovena.

Al termine di 6 mesi, la quasi totalità dei soggetti responsivi (152+115) è entrata a far parte di un *follow-up* che al momento attuale ha raggiunto i 24 mesi. I risultati pubblicati fanno riferimento al 90% dei pazienti entrati in remissione: una perdita del 10% di pazienti non dovrebbe alterare i risultati globali. Nel gruppo ZOL l'ALP media rimane nel *range* di normalità mentre nel gruppo RIS si osserva una progressiva risalita del *turnover* osseo (Figura 5a). Da notare tuttavia come anche in questo gruppo il *turnover* osseo rimanga sensibilmente al di sotto dei valori basali, vale a dire dei livelli di ALP precedenti alla terapia. Tuttavia, nel corso del *follow-up*, il 43% dei soggetti trattati con RIS presenta recidiva di malattia, contro il 2% dei pagetici trattati con ZOL (Figura 5b). In generale i pazienti recidivi sono coloro che, in condizioni di base, presentavano una malattia più attiva.

Commento

In questo studio, l'acido zoledronico sembra possedere i requisiti del miglior farmaco disponibile per il trattamento del Paget: sebbene gli Autori non riportino i dati relativi alla percentuale di pazienti in remissione, si può desumere, da quanto pub-

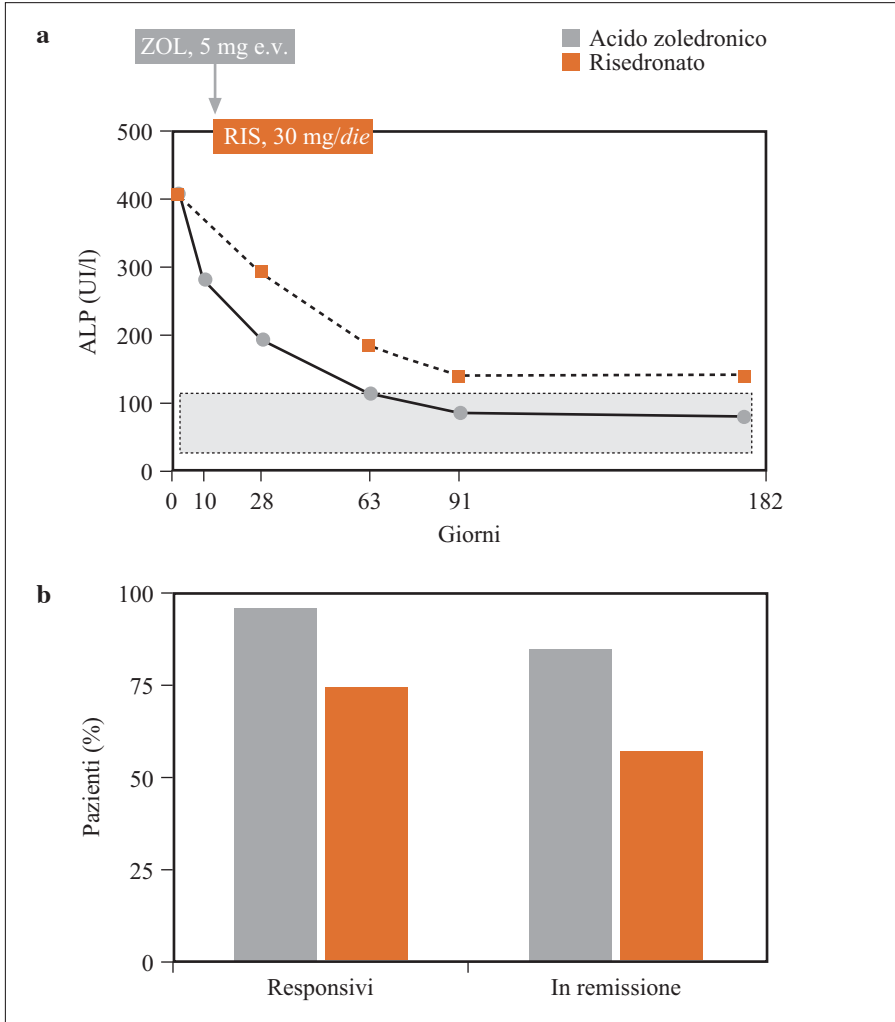


Figura 4. **a** Fosfatasi alcalina totale (ALP) nei primi 6 mesi di terapia con risedronato o acido zoledronico. L'area grigia indica il range di normalità. **b** Percentuali di pazienti responsivi e in remissione dopo 6 mesi di trattamento con risedronato o acido zoledronico (Modificata da [7])

blicato, che gran parte dei soggetti del gruppo ZOL mantenga questo stato a 2 anni da una singola somministrazione endovenosa. Per confronto, dopo lo stesso intervallo di tempo, quasi il 50% dei pazienti trattati con RIS presenta recidiva.

È interessante osservare come il 50% circa dei pagetici arruolati nello studio fosse costituito da recidivi dopo un precedente trattamento con altri BF: in questi soggetti l'efficacia di ZOL risulta uguale a quella nei pagetici al primo trattamento.

La superiorità di ZOL è probabilmente il frutto di due caratteristiche di farmacocinetica: esso è il più potente inibitore della farnesilpirofosfato sintetasi, enzima chiave nel processo di attivazione e sopravvivenza degli Oc. In secondo luogo ZOL

possiede una elevatissima affinità per il minerale dell'osso. A motivo di ciò una maggiore percentuale della dose somministrata si fissa nei siti di attivo rimodellamento. Non solo, ma a differenza di BF con bassa affinità di legame, come RIS, una volta liberato dalla superficie ossea dall'azione di scavo degli Oc, esso tende a riagganciarsi alla nuova superficie esposta più che ad allontanarsi per diffusione. Tutto ciò determina un'emivita biologica molto protratta: non sorprende quindi la prolungata

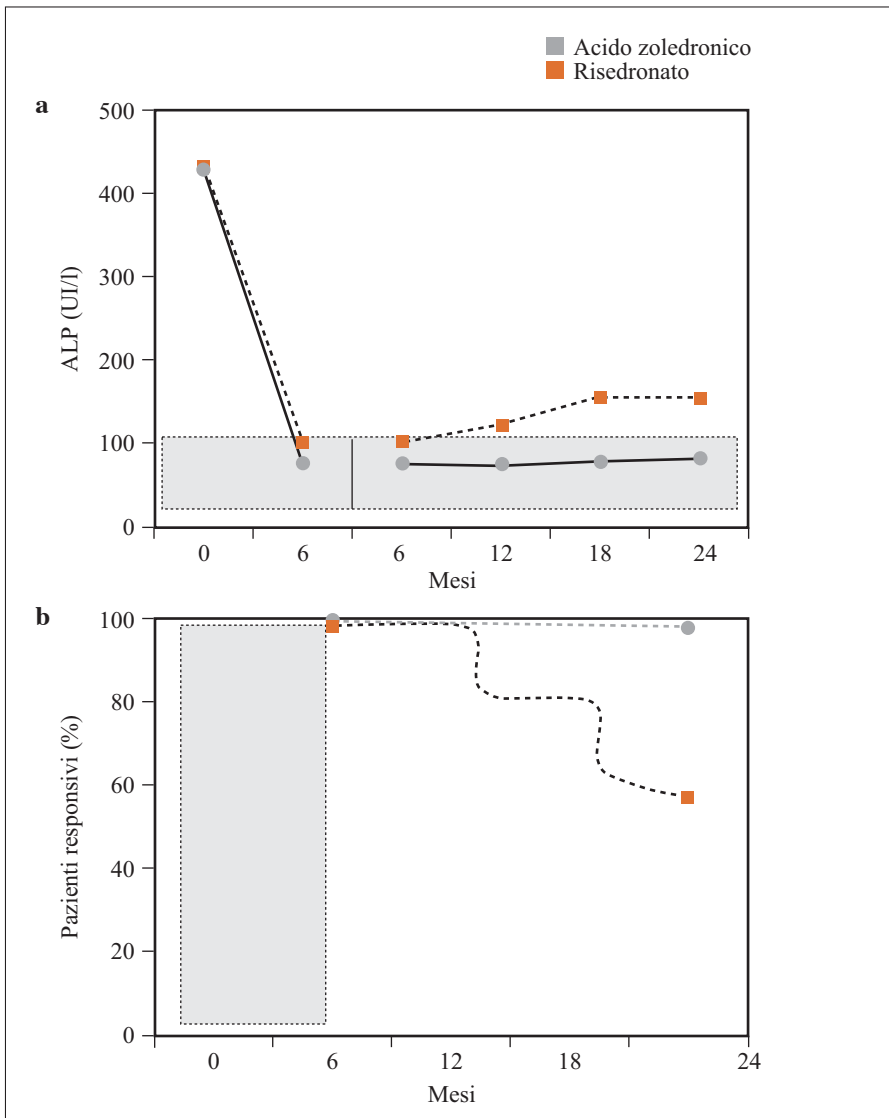


Figura 5. **a** Fosfatasi alcalina totale (ALP) nei soli pazienti responsivi al trattamento, al termine dei primi 6 mesi e quindi nel successivo *follow-up* di 24 mesi. L'area grigia indica il *range* di normalità. **b** Percentuale di pazienti responsivi ad acido zoledronico e a risedronato nel corso del *follow-up* (Modificata da [8])

soppressione del *turnover* dopo una singola somministrazione di ZOL, come è stato evidenziato anche nell'osteoporosi. Questa tendenza di ZOL a "ricircolare" di continuo nella sede nella quale si era inizialmente legato, assieme all'elevata potenza inibitoria dell'attività Oc, rende questo BF una sorta di "guardiano" delle sedi di rimodellamento osseo patologico, pronto a contrastare la ripresa dell'anomala attività Oc. Senza dubbio si tratta di una caratteristica vincente in un'osteopatia focale come il Paget, poiché riduce il numero di somministrazioni necessarie a controllare negli anni la tendenza naturale della malattia a recidivare: riduce quindi l'esposizione al farmaco dei segmenti dello scheletro privi di malattia, nei quali è necessario che il rimodellamento possa procedere secondo il suo iter fisiologico, al fine di garantirne una buona efficienza meccanica.

Bibliografia

1. Layfield R, Hocking LJ (2004) SQSTM1 and Paget's disease of bone. *Calcif Tissue Int* 75:347-357
2. Daroszewska A, Ralston SH (2005) Genetics of Paget's disease of bone. *Clin Sci (Lond)* 109:257-263
3. Roodman GD, Windle JJ (2005) Paget disease of bone. *J Clin Invest* 115:200-208
4. Lucas GJ, Daroszewska A, Ralston SH (2006) Contribution of genetic factors to the pathogenesis of Paget's disease of bone and related disorders. *J Bone Miner Res* 21[Suppl. 2]:31-37
5. Cundy T, Davidson J, Rutland MD et al (2005) Recombinant osteoprotegerin for juvenile Paget's disease. *N Engl J Med* 353:918-923
6. Papapoulos SE (2002) Pharmacological management of Paget's disease of bone. *Clin Rev Bone Miner Metab* 1:149-158
7. Reid IR, Miller P, Lyles K et al (2005) Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med* 353:898-908
8. Hosking D, Lyles K, Brown JP et al (2007) Long-term control of bone turnover in Paget's disease with zoledronic acid and risedronate. *J Bone Miner Res* 22:142-148