

6. OSTEOPOROSI E ARTRITE REUMATOIDE

Up-to-date 2007

Bruno Frediani

Centro per l'Osteoporosi

e Centro per la Diagnosi Strumentale Osteoarticolare

Sezione di Reumatologia, Università di Siena

Il rapporto tra osteoporosi e artrite in generale, e in particolare tra osteoporosi e artrite reumatoide (AR), è così importante che, oltre a un discreto numero di pubblicazioni, vengono a esso dedicati congressi internazionali specifici. Quindi l'argomento non è più una "elucubrazione" dell'"osteoporologo"; sta invece accadendo che anche illustri reumatologi dediti da tempo alla ricerca sull'artrite inizino a dare molta importanza ai meccanismi di rimodellamento dell'osso subcondrale.

Tradizionalmente noi siamo abituati a parlare nell'AR di osteoporosi iuxta-articolare, di osteoporosi generalizzata e, nell'ambito di quest'ultima, di osteoporosi da farmaci, in particolare il cortisone. Sappiamo che la frequenza di osteoporosi nelle donne con artrite reumatoide va dal 30 al 50%, a seconda delle sedi valutate mediante densitometria, e questo dato è confermato anche nel maschio [1]. Se poi consideriamo anche condizioni meno gravi, come l'osteopenia, la prevalenza sale e sfiora l'80% [2]. Si tratta quindi di un problema reale che non dipende solo dall'uso di steroidi, anche se lo studio della massa ossea nell'artrite è sempre stato molto condizionato dall'impiego di cortisonici, al punto che poche sono le ricerche condotte in soggetti non sottoposti a simili trattamenti, e comunque sempre in artriti meno attive. Per questo motivo il nostro gruppo ha studiato alcune forme di artrite in cui l'uso di cortisonici è meno importante, come l'artrite psoriasica, e ha riscontrato comunque una ridotta massa ossea [3].

Anche per quanto riguarda la prevalenza di fratture esistono pochi studi in casistiche di soggetti non trattati con cortisonici, che mostrano come nell'AR il rischio di frattura femorale raddoppi e quello di frattura vertebrale salga di sei volte [4-6].

I determinanti del rischio di frattura nel soggetto con artrite sono l'età, la durata e l'attività di malattia, l'estensione della malattia, la presenza di una frattura (esiste un effetto domino per cui, se c'è una frattura, è più probabile che se ne verifichi un'altra) e ovviamente l'uso di cortisonici [7]. I determinanti della ridotta massa ossea nell'AR sono abbastanza sovrapponibili ai determinanti del rischio di frattura, ma sappiamo, per esempio, che la menopausa è un fattore di rischio in più.

La velocità della perdita di massa ossea è maggiore all'inizio dell'artrite; nei primi 12 mesi si ha infatti una perdita più importante [8]. Il dato è ampiamente confermato da uno studio in cui la media della durata di malattia era, in un primo gruppo di pazienti, di poco più di due anni e, in un secondo gruppo, di quasi nove anni: la perdita annua era maggiore nel primo gruppo. Si tratta di un rilievo molto importante,

e vedremo più avanti in che misura possa essere collegato al processo di erosione ossea. Lo stesso dicasi per l'attività di malattia: i soggetti con PCR inferiore a 20 avevano una perdita di massa ossea annua, nei vari distretti scheletrici, che era nettamente inferiore rispetto alla perdita nei soggetti con PCR maggiore di 20 [8].

Nello studio su artrite reumatoide e massa ossea del gruppo SIR [1], aggiustando i dati per l'indice di massa corporea, la durata di malattia, la qualità di vita e la menopausa, risulta che i soggetti artritici che assumono cortisone hanno una perdita di massa ossea superiore a quelli non sottoposti a questo trattamento; ma l'altro dato importante che si evince da questo studio è che anche piccole dosi (5 mg di prednisone) determinano una perdita rilevante di massa ossea. Questo risultato è in linea con gli studi epidemiologici di van Staa, che hanno rilevato come piccole dosi di cortisone aumentino il rischio di frattura. Ciò ha portato a modificare la soglia di intervento nell'osteoporosi da cortisonici, e anche la Nota 79 per quanto riguarda la soglia di rimborsabilità dei bisfosfonati.

La frequenza di osteoporosi è maggiore in corso di trattamento con cortisonici; in caso di pregresso uso di steroidi gli effetti osservabili sulla massa ossea sono meno importanti [9]. Questo rilievo esprime la tendenza della massa ossea a recuperare al momento della sospensione del farmaco, anche se ciò dipende molto dall'attività della malattia di base per cui viene usato lo steroide. Per esempio, nell'AR non abbiamo documentato simili recuperi di massa ossea. Si trovano spesso studi in cui la massa ossea scende e poi risale quando si sospende il cortisone. C'è da chiedersi innanzi tutto il perché della sospensione del farmaco; questo provvedimento è legittimo e fattibile in un soggetto con allergia o asma. Nelle malattie reumatiche, invece, può accadere che il paziente tragga beneficio da un altro farmaco che consente di risparmiare cortisone, e allora effettivamente la massa ossea migliora; ma se lo steroide viene sospeso in modo avventato, come spesso avviene, la massa ossea non recupera assolutamente perché la malattia, non ben controllata, è ancora attiva e osteopenizzante.

A tale riguardo, in uno studio recente il cortisone ha determinato, nella densità ossea delle mani artritiche, una perdita minore rispetto a soggetti che non fanno uso di steroidi [10]. Questa non è una grande novità perché ci sono studi di oltre 15 anni fa che dimostrano nell'animale, ma anche nell'uomo, che il cortisone, in una fase iniziale e di attività importante della malattia, avendo un effetto anticitochinico e antinfiammatorio, è protettivo sulla massa ossea, soprattutto per quanto riguarda le regioni più critiche, ovviamente quelle iuxta-articolari. Non altrettanto si riscontra in letteratura per quanto riguarda le fratture: il cortisone sembra determinare comunque un aumento delle fratture vertebrali e femorali, anche all'inizio dell'utilizzo in artriti gravi. Viceversa, nella regione ossea articolare il cortisone sembra avere, comunque ed entro certi limiti temporali, un effetto protettivo sull'osso.

Questo ci introduce a un nuovo argomento stuzzicante: il rapporto fra l'osteoporosi articolare e le erosioni ossee. L'osteoporosi non appare più un semplice elemento di accompagnamento. Dovremmo parlare non solo di osteoporosi iuxta-articolare, ma anche di osteoporosi articolare, che anzi può essere considerata come la premessa all'erosione: esistono a riguardo meccanismi comuni che sono stati individuati. Sambrook, nel 2000, aveva già posto l'interrogativo se nell'artrite reumatoi-

de vi siano meccanismi comuni all'erosione dell'osso e all'osteoporosi [11]. Noi sappiamo, sempre dallo studio del gruppo SIR [1], che i soggetti che hanno una malattia erosiva presentano una frequenza di osteoporosi più elevata. Questo vale sia a livello della densità lombare sia a livello della densità femorale. In un altro studio su soggetti che non hanno erosioni, si è visto che l'evoluzione erosiva della malattia avviene in coloro che presentano livelli più alti di CTX, un *marker* di riassorbimento osteoclastico [12]. Nello studio COBRA è stata evidenziata una correlazione inversa abbastanza stretta fra lo *score* erosivo di Larsen e la densità minerale ossea. Questo risultato è osservabile a livello basale, ma anche, in un altro studio, dopo un *follow-up* di 2 anni [13]. Si badi che gli studi citati si riferiscono alla densità minerale ossea non a livello della mano, dove ci sono le erosioni, ma a livello lombare o femorale. In un altro studio è stata osservata una correlazione dell'erosione valutata radiologicamente non solo con la ridotta massa ossea, ma anche con le deformità vertebrali [14].

Quindi la densità minerale ossea potrebbe essere proposta come un indicatore di gravità di malattia erosiva, o addirittura come un indicatore per il monitoraggio della malattia stessa, ovviamente da affiancare alla radiografia, all'ecografia o alla risonanza, sia in fase diagnostica sia in fase di controllo terapeutico.

È noto che al centro di questa nuova impostazione fisiopatologica c'è il sistema RANK-RANKL-OPG, che lega osteoblasti e osteoclasti e che modula l'attività osteoclastica. Nel caso in cui il RANKL aumenti e/o l'OPG diminuisca, gli osteoclasti vengono attivati [15,16]. Il cortisone agisce ambigualmente, da una parte riducendo l'OPG e dall'altra diminuendo il RANKL e molte citochine della flogosi. Quindi verrebbe da pensare che, in una fase iniziale molto attiva di malattia, prevalga l'effetto anticitochinico dello steroide, mentre successivamente prenderebbe il sopravvento l'effetto anti-osteoprotegerina, non protettivo, che porta all'osteoporosi. Nella flogosi intensa il sistema RANK-RANKL viene attivato da varie parti, sia a livello del midollo sia a livello della sinovia, e in questa tempesta di citochine si trovano anche il PTH e il PTH-rP, che hanno funzioni completamente diverse rispetto al teriparatide. Un lavoro della scuola di Pavia ci fornisce immagini molto eleganti che dimostrano come l'osso subcondrale sia aggredito dal versante articolare, dal versante sinoviale e dal versante midollare, dove la proliferazione di linfociti, la flogosi, va ad attivare gli osteoclasti. E via via che aumenta lo *score* di infiammazione, via via che si "infiamma" il midollo, aumenta di conseguenza il numero di osteoclasti. Non dimentichiamo che nell'erosione reumatoide sono stati trovati gli osteoclasti [17]; quindi esistono prove sufficienti per prospettare una patogenesi comune fra osteoporosi articolare ed erosioni.

E allora quale può essere la terapia da proporre alla luce di queste nuove ipotesi? Non esiste una risposta definitiva, ovviamente. Protagonisti in questo scenario sono i farmaci antiriassorbitivi, che prevengono le fratture (bisfosfonati e raloxifene). Va ricordato peraltro che lavori sulla prevenzione delle fratture nell'AR non ci sono, ma comunque esistono studi su pazienti con AR trattati con cortisonici.

Ma i bisfosfonati e il raloxifene hanno un ruolo nelle erosioni e nella flogosi? I dati sui bisfosfonati come antinfiammatori sono contrastanti e dipendono dal tipo di molecola (preferibilmente non un aminoderivato) e anche dalla risposta indivi-

duale (più evidente negli aminoderivati). Ma se l'effetto degli antiriassorbitivi contro l'infiammazione non è fondamentale, invece è importante l'effetto di prevenzione delle erosioni, per la loro azione antiosteoclastica a valle della flogosi.

L'osteoprotegerina (OPG) e i bisfosfonati agiscono molto a valle, e gli studi effettuati nell'animale ci dicono che, anche quando hanno effetti antierosivi, la flogosi permane. Se prendiamo ratti transgenici che sintetizzano molta osteoprotegerina e che pertanto vanno incontro a osteopetrosi, osserviamo che in questi animali l'artrite non è erosiva anche in presenza di intensa flogosi. Quindi una cosa è puntare sul TNF e sulle citochine e una cosa è puntare a valle, sul riassorbimento osseo.

Ma in letteratura esistono ben pochi studi condotti *in vivo*. In un lavoro relativamente recente è stato dimostrato un effetto antierosivo dell'acido zoledronico (zoledronato), anche se la flogosi e la sinovite erano leggermente aumentate [18].

Esiste un unico studio nell'uomo, che non è ancora stato pubblicato per esteso ma che è stato oggetto di presentazione all'EULAR, nel quale, con metodologia di risonanza magnetica e anche con l'RX, si è dimostrato come l'acido zoledronico abbia un consistente effetto antierosivo [19].

I farmaci anti-TNF sono importanti antiartritici che probabilmente hanno la capacità di bloccare, più che riparare, le erosioni. Oltre agli anti-TNF esistono gli anti-RANKL: l'OPG appartiene a questa categoria.

Questa classe di farmaci ha effetti sulla massa ossea e sulle fratture? Riguardo a queste ultime non c'è niente in letteratura, mentre c'è pochissimo sulla massa ossea. In realtà, i lavori pubblicati su anti-TNF e massa ossea riguardano soprattutto la spondilite anchilosante. In una nostra esperienza non pubblicata, dato che la casistica è ancora limitata, abbiamo studiato un gruppo di pazienti in cui l'anti-TNF è associato a un aminobisfosfonato, mentre un secondo gruppo utilizza solo anti-TNF; sorprendentemente, abbiamo rilevato un incremento di massa ossea nel gruppo trattato solo con l'anti-TNF, e ciò farebbe pensare che inibire troppo gli osteoclasti non sia una strategia ottimale [20].

Esistono poi farmaci pro-osteoblastici, anabolizzanti. Che un farmaco come teriparatide abbia effetti positivi sulla massa ossea e sulle fratture è ampiamente documentato [21]; ma quali sono i dati su un eventuale effetto antierosivo e antiflogistico?

Teriparatide sembra un farmaco ideale per un'associazione, sia nell'osteoporosi post-menopausale, con la terapia sequenziale teriparatide-antiriassorbitivo, sia nell'artrite, dove sembrerebbe che nell'erosione si verifichi un torpore funzionale degli osteoblasti o qualcosa di più importante, cioè l'apoptosi indotta dal TNF-alfa e dall'IL-1 [22]. Uno studio del 2004 condotto nell'animale ha messo a confronto varie possibilità di terapia. Sono stati studiati soggetti non trattati che vanno incontro a una certa erosione e soggetti trattati con osteoprotegerina in cui già si registra una diminuzione dell'area dell'erosione (probabilmente, se fosse stato usato un bisfosfonato, avremmo avuto un risultato simile all'osteoprotegerina). Teriparatide da solo non sembra offrire grandi vantaggi, ma quando aggiungiamo l'anti-TNF all'osteoprotegerina, l'area dell'erosione si riduce moltissimo e anche l'aggiunta dell'anti-TNF a teriparatide porta a un netto miglioramento dell'erosione. Tra l'altro le associazioni amplificano l'effetto dell'anti-TNF in monoterapia. L'istologia ci dice

che una importante capacità di produzione di matrice collagenica è indotta dalla terapia di associazione fra anti-TNF, teriparatide e osteoprotegerina, e chissà quale potrebbe essere il contributo dell'aggiunta di un bisfosfonato [23].

Meno di un anno fa è stato pubblicato un altro studio, sempre nell'animale, in cui si è provato a trattare un'artrite con due metodi diversi, sempre ottenendo risultati favorevoli per l'associazione di anti-TNF e teriparatide [24].

Abbiamo pertanto la possibilità di aggredire l'artrite in più punti. A monte, non dimentichiamo i cortisonici, che hanno un ruolo importante visto che in qualche lavoro hanno dimostrato di possedere un effetto antioserosivo. La ricerca sui cortisonici selettivi (con effetti solo di trans-soppressione citochinica e non di transattivazione metabolica) è stata poco praticata, ma sta diventando sempre più importante. Un'altra possibilità con i cortisonici, più futuribile, è quella di *by-passare* gli effetti transgenici.

Poi abbiamo tipi di intervento via via più a valle, rappresentati dall'utilizzo di anti-TNF, osteoprotegerina, bisfosfonati e teriparatide.

Le conclusioni che si possono trarre dalla precedente analisi sono:

- l'osteoporosi e le fratture sono presenti frequentemente nell'artrite
- c'è un meccanismo comune dell'osteoporosi e delle erosioni
- è importante la valutazione della massa ossea in due sedi, quella iuxta-articolare e quella sistemica, in fase diagnostica, prognostica e di monitoraggio terapeutico (in questo ci potrebbe aiutare anche il *marker* di riassorbimento metabolico)
- dobbiamo aggredire l'artrite in più momenti fisiopatologici, mettendo a punto una terapia di associazione, o forse una terapia sequenziale; ma questo deve essere ancora verificato in studi mirati.

Bibliografia

1. Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q et al (2000) A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 27:2582-2589
2. Tengstrand B, Hafstrom I (2002) Bone mineral density in men with rheumatoid arthritis is associated with erosive disease and sulfasalazine treatment but not with sex hormones. *J Rheumatol* 29:2299-2305
3. Frediani B, Allegri A, Falsetti P et al (2001) Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 28:138-143
4. Hooyman JR, Melton LJ 3rd, Nelson AM et al (1984) Fractures after rheumatoid arthritis. A population-based study. *Arthritis Rheum* 27:1353-1361
5. Cooper C, Carbone L, Michet CJ et al (1994) Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. *J Rheumatol* 21:1877-1882
6. Peel NF, Moore DJ, Barrington NA et al (1995) Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 54:801-806
7. Orstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T et al (2003) Vertebral deformities in 229 female patients with rheumatoid arthritis: associations with clinical variables and bone mineral density. *Arthritis Rheum* 49:355-360
8. Gough AK, Lilley J, Eyre S et al (1994) Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet* 344:23-27
9. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA et al (2000) Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum* 43:522-530
10. Haugeberg G, Strand A, Kvien TK, Kirwan JR (2005) Reduced loss of hand bone density with prednisolone in early rheumatoid arthritis: results from a randomized placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 165:1293-1297
11. Sambrook PN (2000) The skeleton in rheumatoid arthritis: common mechanisms for bone erosion and osteoporosis? *J Rheumatol* 27:2541-2542

12. Garnero P, Landewe R, Boers M et al (2002) Association of baseline levels of markers of bone and cartilage degradation with long-term progression of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis: the COBRA study. *Arthritis Rheum* 46:2847-2856
13. Forslind K, Keller C, Svensson B, Hafström I; BARFOT Study Group (2003) Reduced BMD in early RA is associated with radiological joint damage at baseline and after 2 years in women. *J Rheumatol* 30:2590-2596
14. Lodder MC, Haugeberg G, Lems WF et al; Oslo-Truro-Amsterdam (OSTRA) Collaborative Study (2003) Radiographic damage associated with low bone mineral density and vertebral deformities in rheumatoid arthritis: the Oslo-Truro-Amsterdam (OSTRA) collaborative study. *Arthritis Rheum* 49:209-215
15. Gravallesse EM, Goldring SR (2000) Cellular mechanisms and the role of cytokines in bone erosions in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 43:2143-2151
16. Kong YY, Feige U, Sarosi I et al (1999) Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 402:304-309
17. Bugatti S, Caporali R, Manzo A et al (2005) Involvement of subchondral bone marrow in rheumatoid arthritis: lymphoid neogenesis and in situ relationship to subchondral bone marrow osteoclast recruitment. *Arthritis Rheum* 52:3448-3459
18. Sims NA, Green JR, Glatt M et al (2004) Targeting osteoclasts with zoledronic acid prevents bone destruction in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 50:2338-2346
19. Jarrett SJ, Conaghan PG, Sloan VS et al (2006) Preliminary evidence for a structural benefit of the new bisphosphonate zoledronic acid in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 54:1410-1414
20. Frediani B (2006) Dati non pubblicati
21. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al (2001) Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 344:1434-1441
22. Goldring SR, Gravallesse EM (2004) Bisphosphonates: environmental protection for the joint? *Arthritis Rheum* 50:2044-2047
23. Redlich K, Gortz B, Hayer S et al (2004) Repair of local bone erosions and reversal of systemic bone loss upon therapy with anti-tumor necrosis factor in combination with osteoprotegerin or parathyroid hormone in tumor necrosis factor-mediated arthritis. *Am J Pathol* 164:543-555
24. Schett G, Middleton S, Bolon B et al (2005) Additive bone-protective effects of anabolic treatment when used in conjunction with RANKL and tumor necrosis factor inhibition in two rat arthritis models. *Arthritis Rheum* 52:1604-1611