

AGGIORNAMENTO IN TEMA DI

BISFOSFONATI

ORGANO UFFICIALE DEL GIBIS
GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

NUMERO MONOGRAFICO

Immagini dalla malattia ossea di Paget

P. Filipponi, P.L. De Angelis, S. Cristallini, G. Policani

Abstract commentati

N@vigando

VOL. VI N° 2
OTTOBRE 2005



GRUPPO ITALIANO
PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

Gruppo Italiano per lo Studio dei Bisfosfonati

CONSIGLIO DIRETTIVO

PRESIDENTE

Prof. Silvano Adami
Professore Associato
di Reumatologia
Centro Ospedaliero Clinicizzato
Università di Verona
37067 Valeggio sul Mincio (VR)

PAST PRESIDENT

Dott. Leonardo Sartori
Ricercatore
Clinica Medica I
Dipartimento di Scienze Mediche
e Cliniche
Università di Padova
Via Giustiniani, 3
33128 Padova

CONSIGLIERI

Dott. Francesco Bertoldo
Ricercatore Universitario
Dipartimento di Scienze Biomediche
e Chirurgiche
Policlinico G. B. Rossi
P.zza L. A. Scuro
37134 Verona

Dott. Daniele Costi
Dipartimento di Medicina Interna
e Scienze Biomediche
Università di Parma
Via Gramsci, 14
43100 Parma

Prof.ssa Ombretta Di Munno
Professore Associato
di Reumatologia
Dipartimento di Medicina Interna
Sezione di Reumatologia
Università di Pisa
Via Roma, 67
56126 Pisa

Prof. Paolo Filippini
Responsabile del Centro
di Riferimento Regionale
dell'Umbria per l'Osteoporosi
e per le Malattie Metaboliche
dello Scheletro, Umbertide (PG)

Prof. Carmelo Fiore
Direttore Clinica Medica
Dipartimento di Medicina Interna
e Patologie Sistemiche
Università di Catania
Via Plebiscito, 628
95124 Catania

Dott. Bruno Frediani
Responsabile Centro Osteoporosi
Istituto di Reumatologia
Università di Siena
53100 Siena
(segreteria scientifica)

Dott. Sandro Giannini
Clinica Medica I
Dipartimento di Scienze Mediche
e Cliniche
Università di Padova
Via Giustiniani, 3
33128 Padova

Dott. Giuseppe Girasole
Dirigente medico I livello
U. O. Reumatologia
Ospedale "La Colletta"
Via del Giappone, 10
16011 Arenzano (GE)

Dott. Giovanni Iolascon
Ricercatore
Dipartimento di Chirurgia
Ortopedica, Traumatologica
e Riabilitazione
Seconda Università di Napoli
Via De Crecchio, 4
80138 Napoli

Prof. Claudio Marcocci
Professore Associato
di Endocrinologia
Dipartimento di Endocrinologia
e Metabolismo
Università di Pisa
Via Paradisa, 2
56124 Pisa

Prof. Domenico Maugeri
Professore Associato di Geriatria
Centro per la Prevenzione
e Cura dell'Osteoporosi
Azienda Ospedaliera "Cannizzaro"
Via Messina, 829
95125 Catania

Prof. Giovanni Minisola
Direttore dell'Unità Operativa
Complessa di Reumatologia
Azienda Ospedaliera
"San Camillo - Forlanini"
Via Portuense, 332
00148 Roma

Dott. Ignazio Olivieri
Direttore del Dipartimento
di Reumatologia
della Regione Basilicata
Ospedale San Carlo
di Potenza
e Ospedale Madonna
delle Grazie di Matera
Contrada Macchia Romana
85100 Potenza

Dott. Maurizio Rossini
Dirigente Medico Centro
Osteoporosi
Università-ASL di Verona
Distretto I, via Poloni I
37122 Verona

Dott. Alfredo Scillitani
Divisione di Endocrinologia
Casa Sollievo della Sofferenza
San Giovanni Rotondo
71013 Foggia

COLLEGIO DEI REVISORI DEI CONTI

Dott. Corrado Guidi
Geriatra
Comune di Lucca
55100 Lucca

Prof. Claudio Marcocci
Professore Associato
di Endocrinologia
Dipartimento di Endocrinologia
e Metabolismo
Università di Pisa
Via Paradisa, 2
56124 Pisa

Dott. Ferdinando Silveri
Reumatologo
Direttore Medico I livello
Clinica Reumatologica
dell'Università di Ancona
60035 Ospedale di Jesi (Ancona)

COORDINATORI REGIONALI

F. Beghè (Liguria)
M. Benucci (Toscana)
M. Bevilacqua (Lombardia occidentale)
A. Consoli (Valle d'Aosta e Piemonte)
S. Cristallini (Umbria)
G. D'Avola (Sicilia orientale)
L. Di Matteo (Abruzzo)
D. Gatti (Triveneto occidentale)
R. La Forgia (Basilicata)
G. Lapadula (Puglia)
S. Lello (Lazio)
N. Malavolta (Emilia Romagna)
L. Nocerino (Molise e Campania)
G. Perpignano (Sardegna)
M. Sfrappini (Marche)
R. Torre (Sicilia occidentale)
C. Trevisan (Lombardia orientale)
G. Varcasia (Calabria)
A. Venturin (Triveneto orientale)

A CURA DEL GIBIS
Segreteria GIBIS
orario apertura: lun-mer-ven 8.30-13.00
casella postale 283
56125 Pisa Centro
e-mail: gibis@gibis.org
www.gibis.org
Sede sociale: Via S. Maria, 31
56100 Pisa
CF 302301050; P.I. 01585410507

COLOPHON

BOARD SCIENTIFICO

Prof. Gaetano Crepaldi
Responsabile Clinica Medica I
Dipartimento di Scienze Mediche
e Cliniche
Università di Padova
Via Giustiniani, 3 - 33128 Padova

Prof. Roberto Marcolongo
Professore Ordinario
di Reumatologia
Direttore Istituto di Reumatologia
Università di Siena
Via delle Scotte - 53100 Siena

Prof. Ernesto Palummeri
Direttore del Dipartimento
di Gerontologia
Ente Ospedaliero – Ospedali
"Galliera"
Corso Mentana, 10 - 16128 Genova

Prof. Mario Passeri
Dipartimento di Medicina Interna
e Scienze Biomediche
Università di Parma
Via Gramsci, 14 - 43100 Parma

Prof. Aldo Pinchera
Professore Ordinario
di Endocrinologia
Direttore Dipartimento
di Endocrinologia e Metabolismo
Università di Pisa
Via Paradisa, 2 - 56124 Pisa

EDITORE
Springer-Verlag Italia Srl
Via P. C. Decembrio, 28
20137 Milano
Tel. 02 542597.1 - Fax 02 55193360
e-mail: springer@springer.it

Springer fa parte di Springer
Science+Business Media

©Springer-Verlag Italia, Milano, 2005

springer.it

DIRETTORE RESPONSABILE
Bruno Pieroni

COORDINAMENTO REDAZIONALE
Nicola Miglino, Andrea Ridolfi

Registrazione del Tribunale di Milano
n. 84 del 07/02/2000

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta o archiviata in un sistema di recupero o trasmessa in qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo elettronico, fotocopione, memorizzazione o altro, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore non si assume nessuna responsabilità di prodotto, negligenza o altrimenti, oppure uso od operazione di qualsiasi metodo, prodotto, istruzione o idea contenuti nel materiale di cui trattasi. A causa del rapido progresso della scienza medica, l'Editore raccomanda la verifica indipendente delle diagnosi e del dosaggio dei medicinali.

Questo numero di Aggiornamento in Tema di Bisfosfonati è stato stampato in 11.000 copie

STAMPA
Lineadue - Via Cesare Battisti, 380
21050 Marnate (VA)

I dati sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore Springer-Verlag Italia Srl per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico. Ai sensi dell'art. 13 L. 675/96 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a: Springer-Verlag Italia Srl, Responsabile Dati, Via P. C. Decembrio, 28 - 20137 Milano

INDICE



COLOPHON	1
----------------	---

PRIMO PIANO

IMMAGINI DALLA MALATTIA OSSEA DI PAGET

Paolo Filipponi, Pier Luigi De Angelis, Sonia Cristallini, Giancarlo Policani	3
---	---

SELEZIONE ABSTRACT (COMMENTATI)	21
--	----

N@VIGANDO	33
------------------------	----

Le affermazioni e le dichiarazioni espresse negli articoli sono quelle degli Autori e non necessariamente quelle dell'Editore. Nonostante sia posta grande cura nella compilazione degli articoli, non sempre è possibile evitare qualche errore (nell'elaborazione dei dati). Ciò premesso, e anche in vista dei rapidi sviluppi della scienza medica, si raccomanda al lettore di condurre indipendentemente le proprie indagini e/o ricerche, per quanto riguarda i metodi diagnostici, le somministrazioni delle dosi ecc. L'Editore declina ogni responsabilità per (la correttezza di) tale materiale e non garantisce né assicura o appoggia alcun prodotto o servizio pubblicizzato in questa pubblicazione per il quale, inoltre, si ritiene sollevato da qualsiasi responsabilità per eventuali rivendicazioni inoltrate dai produttori.

PRIMO PIANO

IMMAGINI DALLA MALATTIA OSSEA DI PAGET

**Paolo Filipponi,
*Pier Luigi De Angelis,
Sonia Cristallini,
Giancarlo Policani**

*CROMAL
Centro Regionale
per l'Osteoporosi
e per le Malattie
Metaboliche
dello Scheletro,
Ospedale
di Umbertide (PG);*

**Dipartimento
di Diagnostica
per Immagini;
ASL 1-Umbria*

Alla fine del 1800, Sir James Paget descrisse oltre 20 pazienti affetti dalla malattia che porta il suo nome: ciò senza l'ausilio della radiologia, né, tanto meno, della scintigrafia ossea. I suoi pazienti presentavano allargamento delle ossa ed estese deformità scheletriche, tipiche delle forme avanzate e invalidanti, e la diagnosi era clinica, talora confermata dal reperto autoptico.

Oggi la radiologia è l'indagine non invasiva più specifica per la diagnosi di malattia di Paget: l'aspetto di un osso pagetico è distintivo di tale affezione, sicché raramente sorgono dubbi diagnostici. Ciò vale soprattutto per le forme "miste" di tale affezione, quelle che giungono più spesso all'osservazione. Le forme miste sono quelle ove sono presenti contemporaneamente aree di tessuto in fase riassorbitiva e altre in cui procede, caotica, la neoapposizione (Figura 1).



Figura 1. Malattia di Paget. Lesioni di tipo misto

I quadri di malattia ossea di Paget che giungono più spesso all'osservazione presentano lesioni di tipo misto, cioè quelle in cui accanto a zone di riassorbimento si affiancano aree di osteosintesi. Nella malattia in fase attiva il turnover dell'osso può essere 10-20 volte superiore alla norma. La neoproduzione di tessuto avviene in maniera caotica, sicché l'osso assume un aspetto a "fiocchi di cotone" (osso woven); essa, inoltre, è esuberante. Per questo l'osso pagetico possiede dimensioni aumentate, come è evidente dal confronto delle branche ischio- e ileo-pubica del lato malato (D) rispetto a quello sano controlaterale.

A distanza di oltre un secolo, l'eziologia di questa malattia è ancora un mistero. L'anomalia del rimodellamento è la conseguenza di una primitiva alterazione funzionale degli osteoclasti (OC), confinata alle sedi scheletriche che ospitano le lesioni pagetiche. Gli OC riassorbono il tessuto osseo con voracità e in maniera afinalistica, poiché il rimodellamento dell'osso pagetico non è asservito agli obiettivi di garantire l'efficienza biomeccanica dello scheletro, né del mantenimento dell'omeostasi calcica. Sebbene gli osteoblasti (OB) non siano malati, anche l'osteosintesi procede caotica. Tuttavia, la produzione di nuovo osso è disordinata ed eccessiva, sicché *le ossa aumentano di dimensioni* (di larghezza, non di lunghezza): le fibre di collagene non possono organizzarsi nella tipica forma lamellare, ma a mosaico, che radiologicamente si traduce in un aspetto "a fiocchi di cotone". La mineralizzazione spesso è deficitaria, quindi *l'osso tende a deformarsi ed è facile alle fratture*.

I motivi per cui accada ciò non sono ben noti: si ammette che l'anomalia degli OC possa essere la conseguenza di un'infezione da virus lenti, come quello del morbillo. Non è chiaro, tuttavia, perché un'infezione sistemica debba tradursi in una patologia focale dello scheletro e perché ciò debba verificarsi solo in alcuni soggetti tra i tanti esposti a questo virus.

È certo che fattori genetici hanno un ruolo determinante: il Paget ha una prevalenza decisamente più elevata tra i familiari di primo grado di un individuo affetto (fino al 40% dei parenti di 1° grado) e in alcuni nuclei familiari è stata evidenziata una penetranza di tipo autosomica dominante (AD). Sono state descritte numerose alterazioni genetiche associate alla malattia ossea di Paget: di queste le più frequenti riguardano il gene che codifica una proteina (p62, nota anche come sequestosoma 1, SQSTM1). Essa svolge un ruolo essenziale nell'indurre la differenziazione e l'attivazione degli OC (via NFκB). È verosimile che il difetto primitivo del Paget risieda in un'anomalia genetica probabilmente confinata solo ad alcuni segmenti dello scheletro, quelli che diverranno sede di malattia. In questi segmenti il difetto genetico realizza un ambiente particolarmente reattivo a stimoli che inducono la formazione e l'attività riassorbitiva degli OC. L'infezione da parte di virus lenti della linea monocitico-macrofagica, da cui originano gli OC, potrebbe costituire una sorta di "grilletto" che innesca un turnover esagerato e sganciato dai normali meccanismi fisiologici di controllo: ma ciò solo nelle sedi geneticamente predisposte, da cui la focalità dell'affezione.

Questa malattia è molto frequente: in Italia si stima una prevalenza attorno all'1% degli ultra-50enni. È raro che sia diagnosticata prima di quest'età. Nella maggior parte dei casi (>70%) l'affezione è asintomatica: un reperto radiologico inatteso o un incremento inspiegabile della fosfatasi alcalina sierica sono le condizioni che più spesso svelano la presenza di un Paget asintomatico.

Il Paget può essere monostotico (circa 20%), ma il più delle volte è multifocale, con spiccata predilezione per lo scheletro assiale: pelvi, colonna, femore, tibia, sacro, cranio, omero, radio, in ordine decrescente di frequenza.

Nel Paget la principale aberrazione sta nel fatto che gli OC riassorbono il tessuto osseo in maniera vorace. La lesione iniziale, espressione dell'iperattività OC è rappresentata da una zona di osteolisi pura. Le osteolisi pure si osservano spesso a livello delle ossa della teca cranica, ove prendono il nome di "osteoporosis circumscripta" (Figure 2 e 3). Si tratta di lesioni uniche, molto ben demarcate dall'osso normale, localizzate soprattutto in sede frontale od occipitale: talora procedono sino a interessare l'intera volta cranica. Questo andamento è distintivo

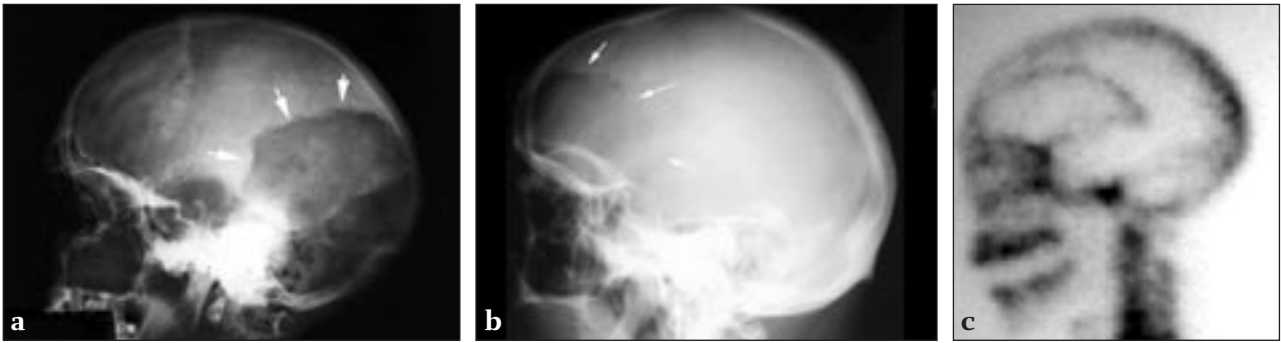


Figura 2. Osteoporosi circumscripta

Osteoporosi circumscripta occipitale (a) e frontale (b). La zona di osteolisi è unica, ben demarcata dall'osso sano circostante, con un aspetto a "carta geografica". Essa può estendersi a interessare le ossa contigue fino a coinvolgere l'intera volta cranica. Le lesioni osteolitiche pure sono scarsamente captanti il Tc99-metilendifosfonato; talora la captazione può limitarsi alla periferia della lesione litica, ove è presente un'iniziale attività osteoblastica (c).



Figura 3. Stadi evolutivi del Paget del cranio

Più oltre possono comparire isole di maggiore densità, legate al processo di osteosintesi (a), fino alla completa sostituzione dell'area litica con osso cotonoso (b). Da notare, a questo stadio, l'aumento di spessore della teca cranica. In questi casi la scintigrafia evidenzia un'intensa e omogenea captazione, come si osserva tipicamente nel Paget (c).

delle ossa della teca cranica, poiché altrove il Paget rimane abitualmente confinato all'osso interessato, senza estendersi ai segmenti contigui.

Oltre al cranio, lesioni osteolitiche pure possono interessare qualsiasi altro segmento scheletrico, soprattutto le ossa lunghe degli arti. Nelle ossa tubolari l'osteolisi assume un tipico aspetto a "V" o a "fiamma di candela": essa inizia di solito nella regione epifisaria (Figura 4), per estendersi alla diafisi, mentre è eccezionale il percorso inverso. Quest'ultima evenienza si osserva talora a livello della tibia.

Il Paget è asintomatico per gran parte della sua evoluzione: spesso, la comparsa di sintomi è dovuta all'insorgenza di complicanze. È forse questo il motivo per cui le lesioni osteolitiche, che sono molto precoci, sono di rara osservazione e spesso costituiscono un reperto occasionale nel corso di accertamenti eseguiti per altri motivi. Le lesioni osteolitiche pure del cranio non sono abitualmente causa di sintomi; alcuni pazienti riferiscono una cefalea gravativa o, di rado, pulsante. Talora le lesioni osteolitiche degli arti inferiori possono causare dolore, spesso in forma di una gonalgia. L'assottigliamento della corticale, che avviene allorché l'osteolisi si estende alla diafisi, può favorire lo sviluppo di una frattura.



Figura 4. Paget-osteolisi periferiche

Le lesioni osteolitiche delle ossa tubolari presentano un tipico fronte di avanzamento a "V" o a "fiamma di candela". Da notare come l'inizio della zona di osteolisi sia di regola a livello dell'epifisi (distale del femore: **a**). Nella tibia della figura **b** l'osteolisi ha raggiunto la regione diafisaria, in cui ha determinato un pericoloso assottigliamento della corticale, mentre a monte del fronte di avanzamento l'osso presenta già i caratteri dell'osso woven. Si è prodotta una frattura diafisaria, in fase di guarigione. Talora l'osteolisi può assumere aspetti atipici, come nel radio della figura **c**: questi quadri pongono seri problemi di diagnosi differenziale (DD) con le osteolisi neoplastiche. Le zone di osteolisi rispondono rapidamente a un trattamento anti-OC (**d**): prima (a sinistra) e dopo (a destra) terapia con bisfosfonati (BF).

In particolare se di aspetto atipico, un'osteolisi pagetica deve essere distinta da altre cause, in particolare una *metastasi tumorale*. Oltre il 60% delle metastasi tumorali scheletriche sono dovute, nella donna, a un CA della mammella, mentre nell'uomo a quello della prostata. Seguono, in entrambi i sessi, le metastasi da CA del polmone, del rene e della tiroide. Il CA della prostata dà origine a tipiche metastasi osteoaddensanti, e una componente osteoblastica, più o meno accentuata, è presente in quelle da CA mammario. Le metastasi sono di regola multiple: è eccezionale che sia presente una lesione osteolitica unica, come nel caso del Paget, sicché non si pongono quasi mai seri problemi di DD (Figura 5). Il cranio non è la sede elettiva di metastatizzazione e, nel caso sia coinvolto questo segmento scheletrico, sono evidenziabili quasi sempre altre lesioni a carico della colonna, della pelvi e, quasi sempre, delle coste: una sede, quest'ultima, non prediletta dal Paget (Figure 6-9). La storia clinica dovrebbe inoltre suggerire la diagnosi, poiché vi è quasi sempre il dato anamnestico o clinico indicativo della neoplasia primitiva.

Nella maggior parte dei casi il Paget giunge all'attenzione allorché sono presenti nello stesso segmento aree di osteolisi e di osteosclerosi: queste forme miste (Figura 1) sono abitualmente associate alle *maggiori alterazioni del turnover osseo*: tra i marcatori biumorali la fosfatasi alcalina è spesso molto elevata, anche 10-20 volte il limite superiore della norma.

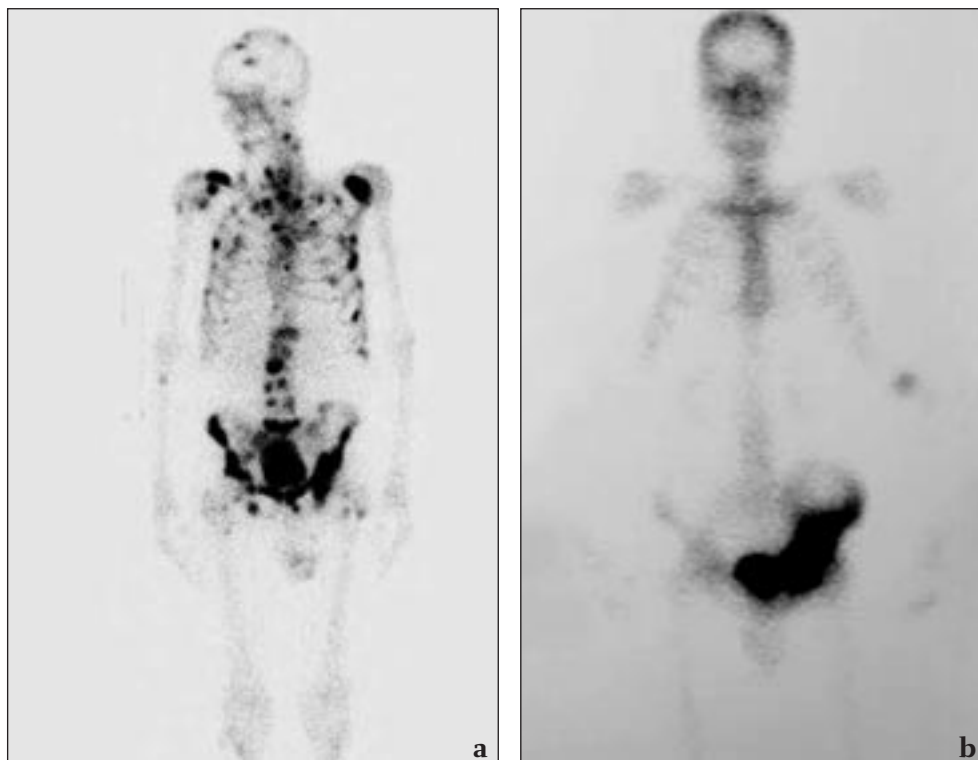


Figura 5. Scintigrafia ossea. Metastasi scheletriche vs Paget

L'aspetto scintigrafico della malattia neoplastica dello scheletro è caratteristico, poiché le metastasi danno per lo più aree multiple di ipercaptazione, che coinvolgono quasi sempre la colonna, le coste e il bacino (a). Un aspetto del tutto differente da quello del Paget, ove l'accumulo del radionuclide dipinge in maniera omogenea zone piuttosto ampie di uno o più segmenti scheletrici, senza l'aspetto a "macchia di leopardo" della malattia neoplastica dello scheletro (b). Il Paget, inoltre, non coinvolge quasi mai le coste.

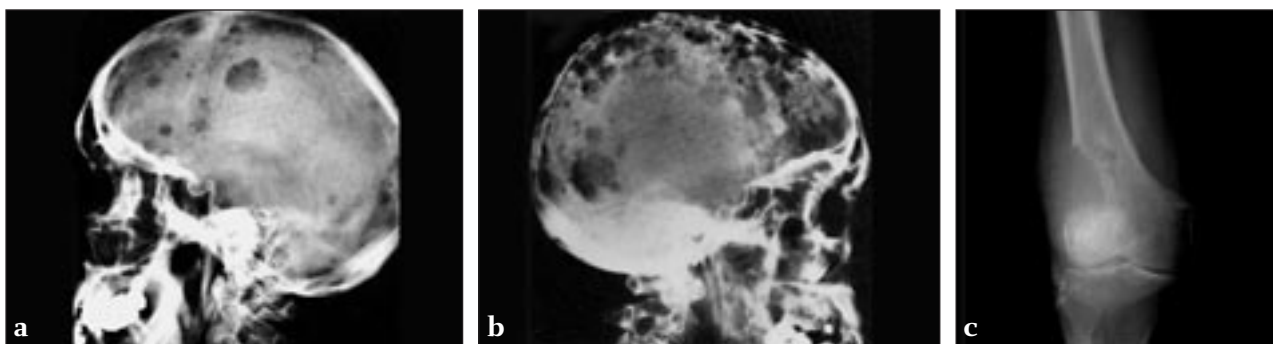


Figura 6. Osteolisi non pagetiche. Malattia neoplastica dello scheletro

Metastasi del CA della mammella: (a) Tipiche lesioni osteolitiche del cranio. L'aspetto radiologico è quello di una patologia aggressiva che s'infiltra nell'osso sano circostante, senza un confine ben delineato. Queste immagini sono ben diverse da un'osteolisi pagetica: al più può porsi un problema di DD con il mieloma multiplo (b). Un problema diagnostico di facile soluzione se il radiologo è supportato dal contesto clinico e dal laboratorio. Il mieloma multiplo, al contrario, può fornire un quadro di demineralizzazione diffusa dello scheletro, indistinguibile dall'osteoporosi: la possibilità di un mieloma multiplo dovrebbe sempre essere nel pensiero del medico di fronte a una osteoporosi sospetta. In (c) un'osteolisi a carico dell'estremo distale del femore prodotta da una metastasi di un CA mammario: gli aspetti Rx di aggressività (margini irregolari della lesione che infila l'osso sano circostante; distruzione completa della corticale) orientano verso la natura neoplastica della lesione.



Figura 7. Osteolisi non pagetiche. Malattia neoplastica dello scheletro

Le osteolisi molto periferiche devono sempre far pensare a un CA del polmone, che è unico per la sua predilezione per i piccoli segmenti scheletrici degli arti, come le mani o i piedi (a, b). La DD con una metastasi di un CA renale (c) è più problematica: questa neoplasia, al pari del CA della tiroide, può causare osteolisi pure, talora con margini ben definiti, indistinguibili dal Paget.

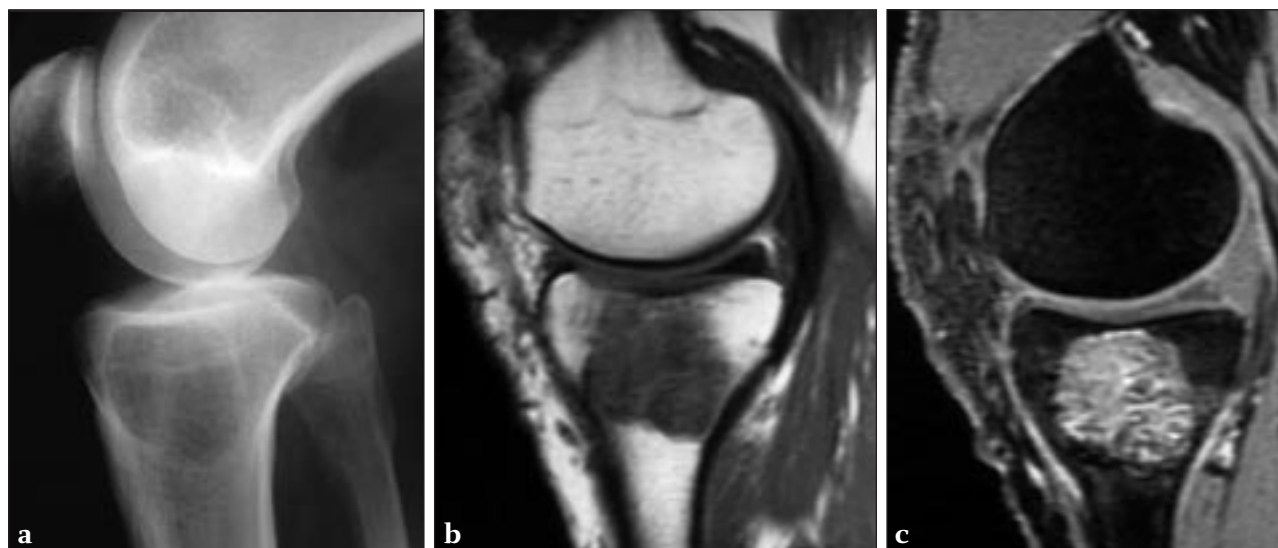


Figura 8. Osteolisi non pagetiche. Tumori primitivi dell'osso

Anche il tumore gigantomolecolare (a) può dare immagini analoghe al Paget. Questo tumore è una neoplasia aggressiva che si localizza tipicamente nelle regioni epifisarie delle ossa lunghe, in questo caso la tibia. Nei casi dubbi è opportuno ricorrere a una TC o una RMN e, se necessario, all'esame istologico. La RMN evidenzia l'atteggiamento aggressivo del tumore, con erosione della compatta (b); in (c) la visualizzazione della massa neoplastica dopo somministrazione del contrasto (gadolinio). Da notare, nella figura (b), la soppressione del segnale del grasso midollare in corrispondenza della massa neoplastica. La conservazione del segnale dato dal grasso midollare è tipica delle lesioni scarsamente invasive, che non alterano la struttura del midollo. Nel Paget il segnale del grasso midollare è spesso (parzialmente) conservato.

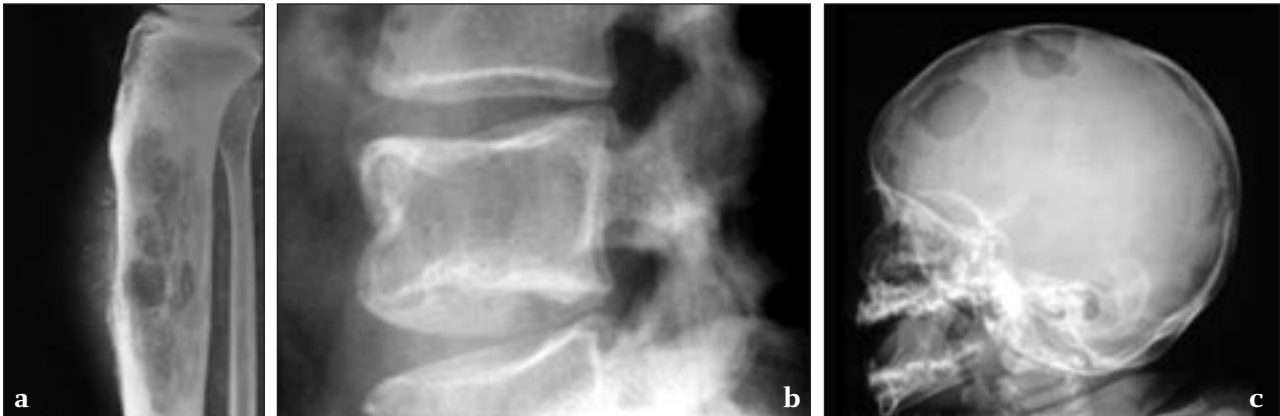


Figura 9. Osteolisi non pagetiche

Nel caso del linfoma primitivo dell'osso (a), una neoplasia piuttosto rara, la massa neoplastica appare con un aspetto "tarlato" e infiltra i tessuti molli circostanti nei quali sono riconoscibili spicole ossee dovute all'intensa reazione periostale. Un plasmocitoma solitario può fornire un'area di osteolisi singola: la localizzazione cranica è inusuale, mentre è frequente quella a carico dei corpi vertebrali (b). Le affezioni granulomatose sono tipiche dell'infanzia, a differenza del Paget che è raro prima dei 50 anni. Esse determinano aree di osteolisi a margini netti, al pari del Paget. Tuttavia, sono per lo più multiple, come è il caso di questo istiocitoma (c). Inoltre, nelle malattie granulomatose non si osservano le alterazioni scintigrafiche e del turnover osseo tipiche del Paget.

Stadi evolutivi del Paget

È opportuno far presente che un Paget può trovarsi contemporaneamente in vari stadi evolutivi, non solo nei differenti segmenti coinvolti, ma anche nella stessa sede. In pratica un soggetto con un'osteolisi pura del cranio può ospitare lesioni di tipo misto nel bacino o in un arto; oppure, come nel caso della Figura 4-b, un fronte di osteolisi pura, giunto a livello della diafisi tibiale, può essere seguito da osso woven nelle zone a monte, già attraversate dalla sola fase riassorbitiva. Non è obbligatorio, inoltre, che il Paget segua tutti gli stadi evolutivi: non è detto, per esempio, che vi sia costantemente una fase iniziale di osteolisi pura, né che le forme miste evolvano necessariamente in quadri di sclerosi, abitualmente poco attivi sul piano metabolico. In alcuni pazienti è frequente osservare forme miste, caratterizzate da un turnover variamente attivo nel tempo, senza che mai si verifichi l'evoluzione in una fase di osteosclerosi diffusa.

Le forme miste di Paget non costituiscono, di norma, un problema diagnostico. Alcuni reperti radiologici sono critici per una corretta diagnosi: in particolare l'aumento di volume dell'osso, l'aspetto ipertrofico e grossolano delle trabecole e la tendenza alla deformità dei segmenti sottoposti a carico (Figura 10). Infrazioni della corticale sono frequenti a livello della regione subtrocanterica del femore prossimale: sono tipicamente localizzate a livello della convessità (Figura 13). Quando questo segmento è colpito dalla malattia, sotto l'influenza del carico esso subisce una deformazione a convessità esterna. Le infrazioni della corticale possono evolvere fino a determinare l'interruzione completa della diafisi. Il Paget non determina mai una reazione periostale, come accade in alcuni tumori, ed essendo una patologia del rimodellamento osseo, portata avanti da cellule ben differenziate, non si estende mai ai tessuti privi di cellule ossee, per esempio i tessuti molli circostanti: in pratica manca delle caratteristiche di invasività dei tumori maligni.



Figura 10. Stadi evolutivi del Paget. Lesioni miste o sclerosanti (1)

Il bacino è uno dei bersagli preferiti dal Paget e, nella nostra esperienza, è la localizzazione più frequente: l'interessamento dell'anello pelvico è la regola, come nel caso della figura. In questo caso erano interessate anche le estremità prossimali del femore. Da notare l'aumento di volume delle branche ischio- e ileo-pubica. Ciò determina particolare evidenza della linea ileo-pettinea, uno dei segni Rx caratteristici del Paget della pelvi. Da notare l'aspetto grossolano dei fasci trabecolari del triangolo di Ward. È tipica la presenza di una vasta area radiolucida in corrispondenza dell'ala iliaca (di destra, D). Si è prodotta un'osteoartrite coxo-femorale bilaterale, documentata dalla riduzione dello spazio articolare, che coinvolge uniformemente la cartilagine lungo l'intero profilo articolare. L'osteoartrite primitiva, al contrario, causa per lo più un danno asimmetrico della cartilagine articolare, spesso a livello della regione prossimale dell'articolazione. Le alterazioni dell'osso pagetico della zona para-acetabolare possono determinare protrusione dell'acetabolo ben evidente sul lato destro. Pazienti con questi quadri presentano abitualmente una sintomatologia da osteoartrite coxo-femorale.

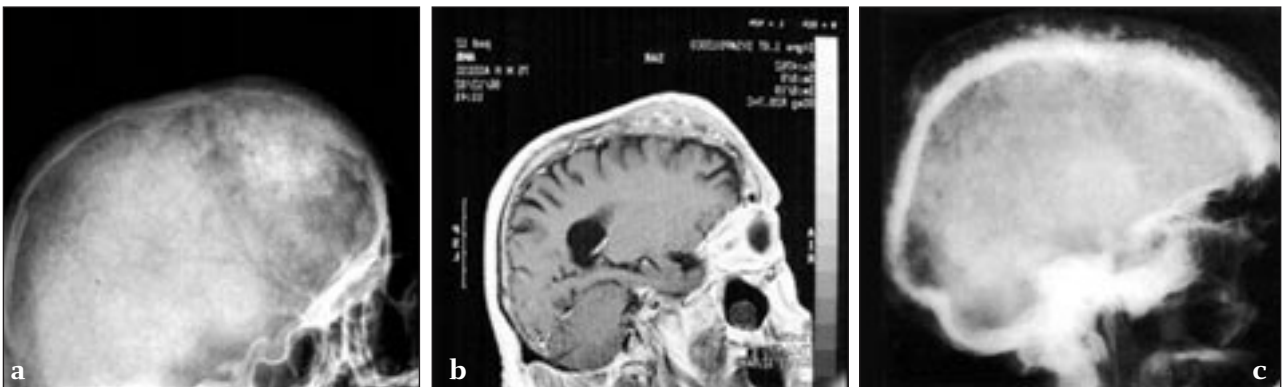


Figura 11. Stadi evolutivi del Paget. Lesioni miste o sclerosanti (2)

Le alterazioni pagetiche osservabili a livello del cranio vanno dalla "osteoporosis circumscripita" (Figura 2), ai quadri più comuni, di lesioni miste, ove alla zone di osteolisi si affiancano quelle di un osso cotonoso (a). In alcuni pazienti si osserva l'evoluzione verso quadri di sclerosi franca (c). Nell'esempio della Figura (a), il paziente si presentò con una grossolana sporgenza della regione frontale, in assenza di alcuna sintomatologia di rilievo. Da notare come l'aspetto Rx dell'osso è completamente sovratteso e non si apprezzano più le impronte dei vasi diploici, ben visibili a livello delle regioni temporo-parietale e occipitale, risparmiate dalla malattia. In questo caso l'apposizione di tessuto osseo, partita dalla regione diploica, si è estesa verso la lamina interna, sicché il profilo esterno della teca è ben delineato (b).

Complicanze del Paget

Nella sua fase florida il Paget può essere causa di vari sintomi: si tratta, tuttavia, di una sintomatologia discreta, che evolve in maniera subdola, a piccoli passi (“... *it is very slow in progress... and may give no other trouble than those which are due to changes of shape, size and direction of the diseased bones*”. Sir James Paget, 1877). Una lesione di un arto può essere causa di una tumefazione calda e dolente, ma spesso si osserva lo sviluppo di deformità, quasi sempre confinata agli arti inferiori, senza che vi sia stata in precedenza una sintomatologia d'importanza tale da allarmare il paziente. Il Paget del bacino è quasi sempre asintomatico, fino a quando non ha prodotto un'osteoartrite secondaria coxo-femorale. I testi di medicina del passato associavano al Paget del cranio l'aumento di volume della testa (il famoso “segno del cappello”, che diviene inspiegabilmente sempre più stretto: ...“*the skull became gradually larger, so that nearly every year, for many years, his hat and the helmet that he wore as a member of a Yeomanry Corps needed to be enlarged*”. Sir James Paget, 1877). Alcuni pazienti, pochi in verità, possono lamentare una *cefalea*, il più delle volte gravativa. Sono stati descritti anche disturbi mentali e un certo deterioramento intellettivo. Ma la complicanza più frequente è la *sordità*, quando a essere coinvolto è il temporale con lesioni a carico del nervo acustico o, più spesso, delle ossa della coclea. Il coinvolgimento delle ossa facciali può essere causa di *deturpamento dell'aspetto*, una caratteristica questa comune alla displasia fibrosa, ma rara nel Paget. L'aumento di volume delle ossa della base cranica può causare compressione dei nervi ottici e quindi *cecità*. Possono verificarsi gravi disturbi neurologici dovuti all'invaginazione della base cranica, con sintomi da *compressione del midollo cervicale e del tronco encefalico*.

La colonna, soprattutto il tratto lombare, è prediletta dal Paget. A livello lombare l'aumento di volume dell'osso può causare *compressione delle radici* nel loro percorso all'interno dei forami di coniugazione o, più raramente, della *cauda equina*: ciò accade se l'accrescimento si spinge posteriormente all'interno del canale midollare. Le complicanze più temibili si hanno nel più raro interessamento dorsale o cervicale, poiché a questo livello può essere *compressa il midollo spinale*. Inoltre, l'eccesso di vascolarizzazione del tessuto pagetico può determinare una sindrome da sequestro ematico con *infarto del midollo*. L'interessamento della colonna, per le temibili complicanze neurologiche, richiede sempre un immediato trattamento farmacologico con bisfosfonati. Anche il sacro è sede di frequente localizzazione, quasi mai da solo, il più delle volte con l'osso iliaco, sicché è la regola una *osteoartrite sacro-iliaca*. Per questo motivo la DD si pone spesso con una sacro-ileite (Figure 1-10).

Diagnosi differenziale

Le forme di Paget con lesioni di tipo misto o francamente sclerosanti pongono problemi di DD con altre affezioni dell'osso che determinano quadri simili (Figure 14-17). Nella Tabella 1 vengono riportate le affezioni alle quali è opportuno porre mente di fronte a lesioni addensanti focali o multifocali. Non è inusuale che un soggetto affetto da Paget venga etichettato come portatore di metastasi osteoblastiche, in particolare quelle a partenza dalla prostata: a me è capitato di recente, con grande ansia del malcapitato. Non sempre la DD è agevole, e vi è da dire, oltretutto, che le due patologie possono coesistere, essendo entrambe piuttosto frequenti nei maschi ultra-50enni. Inoltre, sia il Paget, sia i tumori pre-

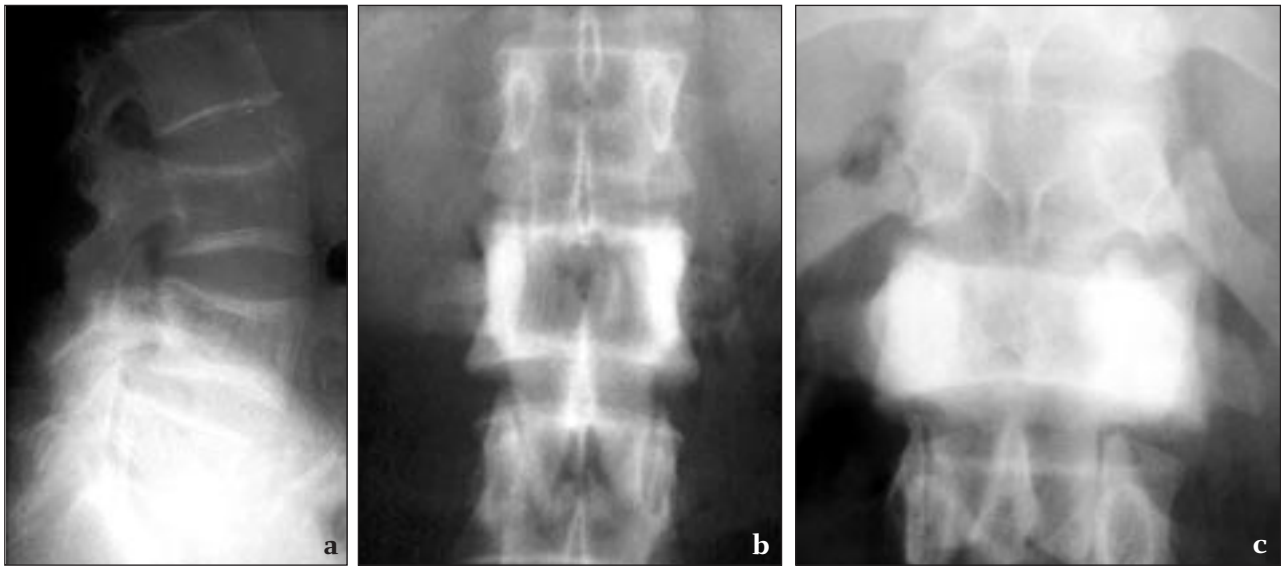


Figura 12. Stadi evolutivi del Paget. Lesioni miste o sclerosanti (3)

Dopo il bacino è la colonna vertebrale la sede nella quale è più frequente la localizzazione del Paget, soprattutto nel tratto lombare e nel sacro. Sebbene possa essere interessato sia il corpo che l'arco posteriore, è il corpo a presentare le alterazioni più evidenti e precoci (a). Le trabecole divengono ipertrofiche, hanno un aspetto grossolano, e tendono a condensarsi soprattutto a livello del bordo vertebrale, dando un'immagine simile a quella di un "quadro con cornice" (a, b). Aspetti radiologici simili possono osservarsi nella fluorosi, nell'osteodistrofia uremica e nell'angioma vertebrale. Anche se non è la regola, un Paget può dar luogo a una lesione osteoaddensante uniforme del corpo vertebrale ("vertebra d'avorio", c) e suggerire l'ipotesi che il paziente ospiti un CA della prostata o un linfoma. Tuttavia, le vertebre pagetiche sono abitualmente aumentate di volume, il che non accade nelle altre condizioni, come è evidente nella figura c. Questa vertebra si è schiacciata, come pure L3 e L4 in (a): al pari dell'osteoporosi, una delle complicanze del Paget vertebrale sono le fratture da fragilità, il che è abitualmente causa d'importante rachialgia.

TABELLA 1. DI FRONTE A LESIONI ADDENSANTI FOCALI O MULTIFOCALI È SEMPRE BENE RICORDARE ALCUNE AFFEZIONI

Vascolari	Emangioma Infarto
Infezioni	Osteomielite cronica
Tumori	Osteoma Osteosarcoma Metastasi da CA prostatico Metastasi da CA mammario Linfoma Mielofibrosi
Congenite	Isole di tessuto osseo Osteopoichilosi
Altro	Displasia fibrosa

diligono lo scheletro assiale, ricco di midollo osseo e maggiormente irrorato. Qualche eccezione: la tibia (ma non il perone) è un bersaglio del Paget molto frequente, mentre non lo è per i tumori. Il contrario vale per le coste. Anche il cranio non è sede frequentissima di metastasi, mentre è coinvolto in più del 20-30% dei pagetici.



Figura 13. Stadi evolutivi del Paget. Lesioni miste o sclerosanti (4)

L'omero, il femore e la tibia sono frequente sede del Paget; tuttavia le conseguenze più gravi si hanno a carico degli arti inferiori, che subiscono estese deformità legate al maggiore carico meccanico cui sono sottoposti. In (a) entrambe le tibie sono interessate: la destra presenta una tipica lesione osteolitica, mentre la sinistra, con un quadro misto, ha subito una deformità a sciabola, a curvatura anteriore: un esempio di come nello stesso individuo sia possibile trovare il Paget in differenti stadi evolutivi. Nel caso del femore, invece, a motivo della differente distribuzione delle linee di forza, la deformità è a curvatura laterale. La zona convessa è spesso sede di infrazioni della corticale, che talora evolvono fino alla interruzione completa della diafisi (b, c). Da notare (a, c, d), il risparmio del perone, una curiosità inspiegabile del Paget. È abituale per il Paget esordire a livello dell'epifisi delle ossa lunghe, sicché l'interessamento della diafisi senza coinvolgimento della regione epifisaria è sospetto di altra patologia. Per motivi non chiari, quest'ultima evenienza può verificarsi solo a livello di una tibia. A distanza di alcuni mesi di un trattamento efficace con BF l'aspetto radiologico del Paget può migliorare notevolmente (d): le aree di osteolisi sono le prime a scomparire, ma anche l'osso neoformato inizia a perdere l'aspetto cotonoso e a recuperare il suo normale disegno. Tuttavia, non si ha (quasi) mai la restitutio ad integrum.

Altre condizioni possono determinare un'osteosclerosi, come la fluorosi, l'osteopetrosi, o l'iperPTH, l'insufficienza renale cronica, ma in questi casi ci troviamo di fronte a forme generalizzate, che interessano l'intero scheletro, il che non accade neppure nelle forme più estese di malattia di Paget.

Mentre le lesioni osteolitiche pure possono creare qualche difficoltà, le forme miste di Paget non costituiscono quasi mai un problema diagnostico. Da un punto di vista pratico è opportuno evitare di etichettare per Paget una malattia neoplastica, poiché in questo caso le conseguenze per il paziente potrebbero essere disastrose. La displasia fibrosa è l'unica a offrire molte incertezze sul piano della diagnostica differenziale. Come sempre la diagnostica per immagini, al pari di quella di laboratorio, è utile solo a confortare un indirizzo diagnostico clinico, che è sempre frutto dello studio e dell'esperienza.

Aspetti essenziali nella DD del Paget

In sintesi, questi sono gli elementi da considerare di fronte a una lesione dello scheletro che possa suggerire una malattia di Paget:

- 1) L'età del paziente è conciliabile con un Paget?
- 2) L'anamnesi fornisce elementi che possono far pensare a una malattia diversa, in particolare a una neoplasia?
- 3) L'anamnesi indica una malattia a lenta evoluzione, come il Paget?
- 4) Sono assenti segni sistemici di malattia (febbre, dimagrimento ecc.?) che dovrebbero suggerire una differente patologia?

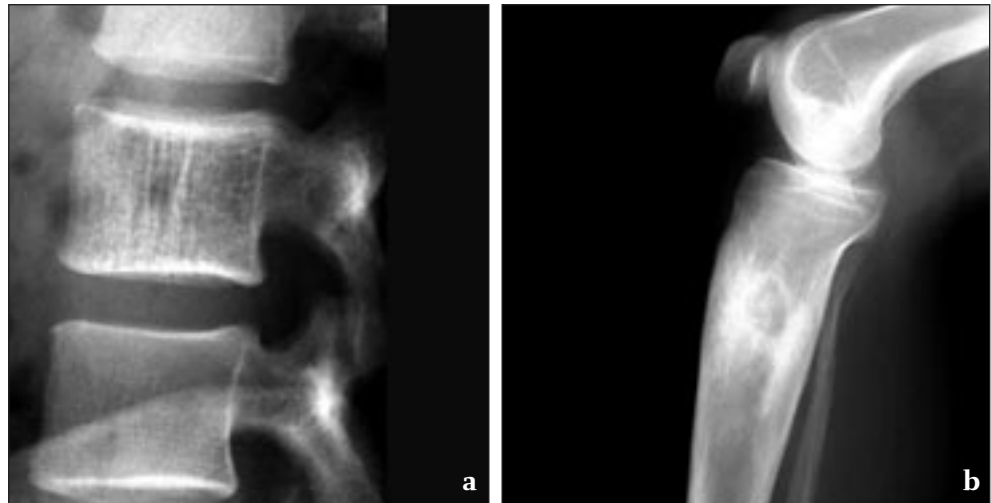


Figura 14. Lesioni sclerosanti non pagetiche (1)

L'aspetto caratteristico di un emangioma spinale è quello di una vertebra sclerotica, con accentuazione delle trabecole verticali (a): queste divengono ipertrofiche a causa del maggior carico cui sono sottoposte in seguito al riassorbimento delle trabecole orizzontali determinato dalla formazione dei canali vascolari. È raro che un emangioma si presenti con le sembianze di una vertebra d'avorio. Nelle vertebre pagetiche, al contrario, l'ipertrofia è a carico delle trabecole orizzontali lungo il bordo della vertebra (vedi Figura 12; "quadro con cornice"). A differenza del Paget le vertebre che ospitano un emangioma non sono aumentate di volume ed è eccezionale il coinvolgimento dei peduncoli vertebrali.

L'osteomielite cronica è un'affezione benigna, che abitualmente colpisce i bambini, quindi una fascia di età ove il Paget è eccezionale. L'aspetto abituale è quello di aree di osteolisi centrale circondate da una reazione sclerotica (b), senza l'aspetto dell'osso woven.



Figura 15. Lesioni sclerosanti non pagetiche. Displasia fibrosa (2)

Nella displasia fibrosa, una condizione la cui eziopatogenesi è sconosciuta, gli OB non sono in grado di produrre osteoide, ma tessuto fibroso. Al pari del Paget può essere mono- o poliostotica. Può associarsi ad alterazioni endocrine (precocità sessuale) e pigmentazione cutanea caffelatte: in questo caso prende il nome di sindrome di Albright. Quest'affezione, diagnosticata quasi sempre in età giovanile, colpisce di preferenza le ossa della faccia, il bacino, le ossa lunghe degli arti (a, b, c) e le coste (d). Da notare l'aspetto multiloculare delle lesioni, assente nel Paget, e l'interessamento del perone (b), un segmento quasi mai coinvolto nell'osteodistrofia pagetica. È abituale il prodursi di gravi deformità (e), sfiguranti quando a essere colpite sono le ossa della faccia. Con l'eccezione del mancato aumento di volume delle ossa, la displasia fibrosa può mimare molto una malattia di Paget. Altri elementi distintivi sono l'età giovanile e la predilezione per le ossa facciali, soprattutto la mascella e la mandibola, e le coste, che non sono sedi d'elezione del Paget. Nei casi dubbi è opportuno ricorrere a una biopsia ossea.

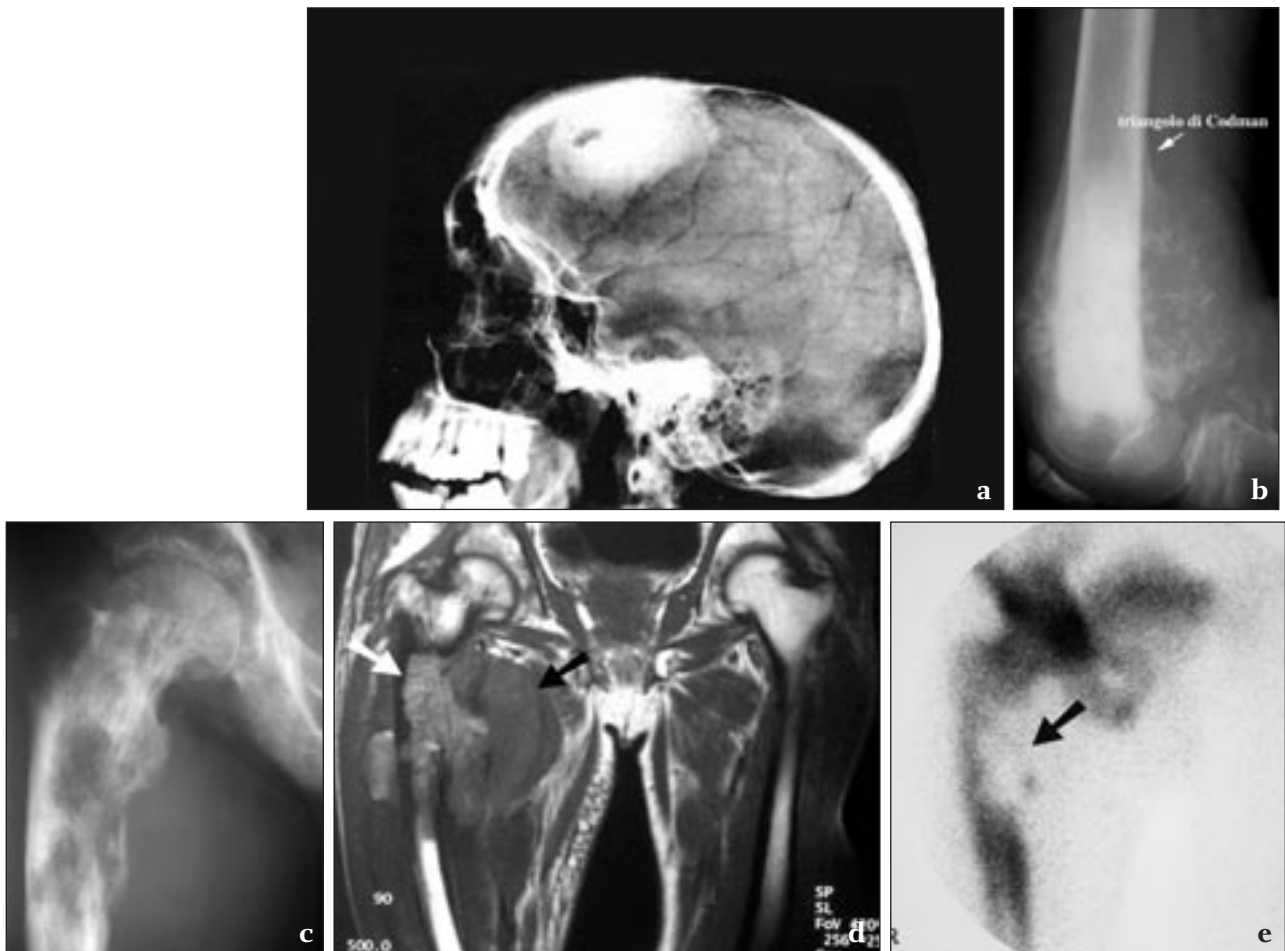


Figura 16. Lesioni sclerosanti non pagetiche. Tumori primitivi dell'osso (3)

Con la patologia neoplastica il problema diagnostico è di primaria importanza per le gravi conseguenze nel caso d'errore. Le neoplasie primitive dell'osso hanno un aspetto caratteristico che le rende inconfondibili con un Paget: l'osteoma si presenta tipicamente come una zona di osteosclerosi omogenea attorno a un'area di radio-lucenza (a). Nella maggior parte dei casi l'osteosarcoma dà luogo a una lesione mista, a margini scarsamente definiti. Vi è evidenza di infiltrazione dei tessuti molli con aree nubecolari di sclerosi dovute alla produzione di osteoide (b). È comune una reazione periostale, come il triangolo di Codman e la formazione di spicule. Vi è da dire che l'osteosarcoma può essere una complicanza, per fortuna infrequente, della malattia di Paget (c): la comparsa di dolore, l'aumento di volume del segmento scheletrico dovuto alla massa neoplastica, ben visualizzabile alla RMN (d), la perdita della captazione del radionuclide alla scintigrafia (e) sono gli elementi più caratteristici.

- 5) Le indagini bioumorali (ad eccezione dell'ALP) escludono una malattia sistemica (anemia, leucocitosi, VES elevata ecc.)?
- 6) L'aspetto radiologico della lesione è conciliabile con un Paget?
 - a. Sede: scheletro assiale.
 - b. Zone del segmento: cranio = occipitale/frontale; ossa lunghe = zona epifisaria; colonna = lombare/sacro; bacino; raro nei segmenti molto periferici (mani, piedi).
 - c. Aumento di volume dell'osso.
 - d. Aspetto ipertrofico e grossolano delle trabecole. Alterata distribuzione bio-



Figura 17. Lesioni sclerosanti non pagetiche. Metastasi addensanti (4)

Il cancro della prostata dà metastasi di tipo osteoaddensante, ma quasi mai produce aumento di volume dei segmenti scheletrici colonizzati, come nel caso della vertebra in (a) o del bacino in (b). Anche il cancro della mammella può dare metastasi osteoblastiche (c), anche se è più frequente osservare metastasi miste. In (d) una vertebra d'avorio in un paziente affetto da linfoma di Hodgkin. Anche il Paget può dare un'osteosclerosi omogenea di una vertebra (Figura 12 c), ma è distintivo l'aumento di volume del corpo vertebrale che non si osserva nel caso di patologia neoplastica.

meccanica dei fasci trabecolari.

- e. Assenza di elementi di aggressività: margini netti; corticale integra; assente reazione periostale; assente invasione dei tessuti molli circostanti.
 - f. Aspetto di eventuali altre lesioni presenti (il Paget presenta spesso accanto ad osteolisi pure altre con aspetto misto, assai tipico).
- 7) Aspetto scintigrafico tipico.
- 8) La TC e la RMN sono poco utili. In generale l'evidenza di: trabecole ipertrofiche e di aspetto grossolano, la conservazione della corticale, l'aumento di vo-

lume dell'osso, la persistenza del segnale dovuto al grasso midollare è indicativa di lesione benigna.

Trattamento

Alcuni anni fa solo i pazienti sintomatici erano avviati al trattamento; oggi l'atteggiamento terapeutico è divenuto più aggressivo, soprattutto nei più giovani, poiché una maggiore aspettativa di vita rende più alta la probabilità di sviluppare complicanze (Tabella 2). Vi è, inoltre, la disponibilità di farmaci che hanno un ottimo indice terapeutico come i bisfosfonati (BF) di nuova generazione. In alcuni pazienti il trattamento è obbligatorio e dovrebbe essere tempestivo: sono i pagetici che hanno un interessamento di segmenti scheletrici che ospitano strutture nervose (cranio, colonna), nei quali vi è un elevato rischio di complicanze gravi come la sordità, una sindrome da compressione radicolare o midollare o da "furto vascolare". Lo stesso dicasi quando sono coinvolte ossa che contengano importanti capi articolari (pelvi) o segmenti da carico (il rachide e gli arti inferiori).

TABELLA 2. INDICAZIONI AL TRATTAMENTO

Soggetti con malattia di Paget sintomatica

Soggetti anche asintomatici se:

- giovani
- con interessamento di segmenti scheletrici che ospitano strutture nervose
- con interessamento di segmenti scheletrici da carico
- con interessamento di segmenti scheletrici para-articolari

Dal trattamento di un Paget ci si deve attendere l'attenuazione della sintomatologia dolorosa, la mancata evoluzione delle complicanze e, se possibile, la loro regressione: quest'ultimo obiettivo è possibile solo se si ottiene la *normalizzazione degli indici di turnover osseo per il periodo di tempo più lungo possibile*, poiché solo in questo caso l'osso riacquista la sua normale struttura lamellare e recupera efficienza biomeccanica. Se si ha la fortuna di trattare lesioni osteolitiche pure, si può osservare la loro completa regressione nell'arco di pochi mesi; il più delle volte però i pagetici giungono con lesioni di tipo misto e con gradi variabili di deformità scheletriche. In questi casi, le alterazioni radiologiche tipiche della malattia richiedono tempi più lunghi per modificarsi e non si assiste quasi mai al recupero del normale aspetto radiologico. Tuttavia, l'aumento di volume, tipica alterazione dell'osso pagetico, tende a regredire e questo giustifica il miglioramento di sintomi riferibili a compressione di strutture nervose quando l'affezione venga mantenuta stabilmente in fase di remissione.

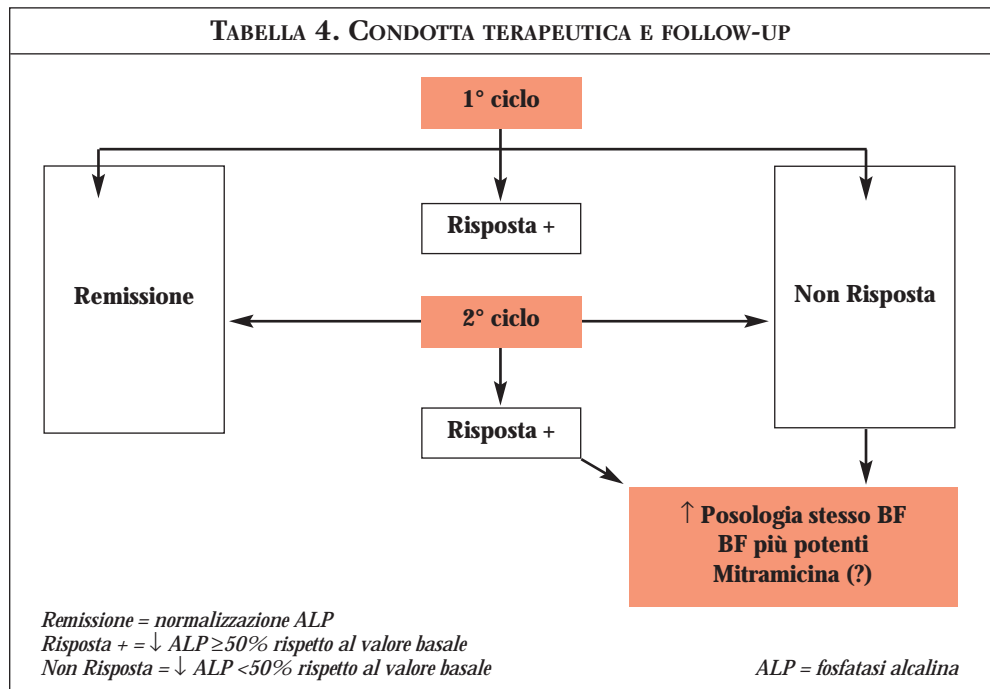
La mitramicina fa ormai parte della storia. Con l'avvento degli amino-bisfosfonati, dotati di un ottimo rapporto efficacia/tollerabilità, anche la calcitonina e l'etidronato sono stati pressoché abbandonati. Con i nuovi BF si ottengono remissioni di malattia complete e prolungate, talora della durata di anni. L'effetto anti-riassorbitivo s'instaura rapidamente; è già evidente a 24-48 ore dalla somministrazione di una singola dose endovenosa, per raggiungere il massimo entro 1-3 mesi. L'effetto anti-riassorbitivo massimale è diverso per i vari agenti di questa classe e i farmaci più potenti sono in grado di normalizzare il *turnover osseo* in

TABELLA 3. FARMACI DISPONIBILI PER IL TRATTAMENTO DEL PAGET. SCHEMI TERAPEUTICI

Principio attivo	Posologia giornaliera	Via sommin. / Durata terapia
Etidronato	400 mg 1200 mg	Os / 6 mesi Os / 1 mese
Clodronato	800 mg 1600 mg 300 mg	Os / 6 mesi Os / 3 mesi iV / 5 giorni
Tiludronato	400 mg	Os / 3-6 mesi
Pamidronato	60-80 mg	iV / 3 giorni
Neridronato*	200 mg	iV / 1-2 giorni
Alendronato	40 mg	Os / 6 mesi
Risedronato*	30 mg	Os / 2 mesi
Ibandronato	2-6 mg	iV / 1 giorno
Zoledronato	4 mg	iV / 1 giorno
Calcitonina*	50-100	iM o sC / indefinita
Mitramicina	15-25 mg/kg	iV / 10 giorni

* = In commercio in Italia con l'indicazione "trattamento del Paget"

TABELLA 4. CONDOTTA TERAPEUTICA E FOLLOW-UP



soggetti non responsivi alle molecole di prima generazione. Inoltre, a differenza di quanto accade con la calcitonina, dopo una singola somministrazione endovenosa di BF, il turnover osseo rimane soppresso per un lungo periodo di tempo, come già detto, anche di anni; ciò ne consente l'impiego ciclico. La brusca soppressione del riassorbimento determina una riduzione del flusso di calcio verso

l'ambiente extracellulare ed è possibile lo sviluppo di ipocalcemia, soprattutto nei soggetti con malattia molto attiva. Nelle fasi iniziali è buona norma associare supplementi di calcio.

È curioso il fatto che nonostante che i BF costituiscano i farmaci d'elezione, pochi di essi hanno l'indicazione ministeriale per la malattia di Paget: fino a poco tempo fa solo il risedronato; più di recente anche il neridronato. Quest'ultimo è assai promettente sia per l'elevata percentuale di soggetti nei quali si ottiene la normalizzazione del *turnover* dopo una singola somministrazione di 200 mg, sia per la lunga durata della remissione, che sovente si protrae oltre 1 anno. Inoltre, la possibilità di sfruttare la somministrazione parenterale endovenosa garantisce una migliore adesione alla terapia: questo grazie alla brevità dell'impegno terapeutico, limitato a 1 o 2 giorni, e all'assenza d'importanti effetti collaterali, soprattutto quelli gastroenterici, che sono frequenti con la via orale.

La Tabella 3 riporta per i vari BF la posologia e gli schemi terapeutici più consolidati. Un adeguato *follow-up* dovrebbe prevedere un primo controllo del *turnover* osseo (fosfatasi alcalina sierica, meglio se l'isoenzima osseo) a distanza di 3 mesi dall'inizio del trattamento e controlli successivi ogni 6 mesi: questo al fine di cogliere tempestivamente una risposta non adeguata alla terapia; oppure, per individuare l'eventuale recidiva in coloro che all'inizio avevano avuto una buona risposta. Il trattamento successivo può essere eseguito con lo stesso BF, impiegando una posologia maggiore, oppure utilizzando una molecola più potente (Tabella 4). L'obiettivo primario è di ottenere una prolungata normalizzazione del *turnover* osseo. Purtroppo in alcuni pagetici questo non è possibile: in questi casi anche una riduzione della fosfatasi alcalina superiore al 50% del valore basale può considerarsi un obiettivo accettabile.

Nel prossimo futuro il Paget potrà usufruire di altre molecole in grado di inibire il riassorbimento osseo: l'osteoprotegerina è stata utilizzata con successo nel trattamento del Paget giovanile, una rara condizione morbosa causata da una mutazione inattivante del gene che codifica questo inibitore fisiologico della differenziazione e dell'attivazione degli OC. Sono in studio altri inibitori del riassorbimento osseo; in particolare, molecole in grado di bloccare il legame degli OC alla matrice ossea, o di inibire l'attività degli enzimi lisosomiali come la catepsina K e la metalloproteinasi 9, enzimi utilizzati dagli OC per degradare la matrice proteica dell'osso.

Letture consigliate

- Daroszevska A, Ralston SH (2005) Genetics of Paget's disease of bone. *Clin Sci (Lond)*. 109(3):257-63
- Layfield R, Hocking LJ (2004) SQSTM1 and Paget's disease of bone. *Calcif Tissue Int*. 75(5):547-57
- Cavey JR, Ralston SH, Hocking LJ et al. (2005) Loss of ubiquitin-binding associated with Paget's disease of bone p62 (SQSTM1) mutations. *J Bone Miner Res*. 20(4):619-24
- Daroszevska A, Hocking LJ, McGuigan FE et al. (2004) Susceptibility to Paget's disease of bone is influenced by a common polymorphic variant of osteoprotegerin. *J Bone Miner Res*. 19(9):1506-11
- Merlotti D, Gennari L, Galli B et al. (2005) Characteristics and Familial Aggregation of Paget's Disease of Bone in Italy. *J Bone Miner Res*. 20(8):1356-64
- Falchetti A, Di Stefano M, Marini F et al. (2004) Two novel mutations at exon 8 of the Sequestosome 1 (SQSTM1) gene in an Italian series of patients affected by Paget's disease of bone (PDB). *J Bone Miner*

- Res. 19(6):1013-7
- Reddy SV (2004) Etiology of Paget's disease and osteoclast abnormalities. *J Cell Biochem.* 93(4):688-96
 - Teti A (2005) New concepts in osteoclasts pathophysiology. *Bone-Key-Osteovision.* 2(6):17-22
 - Holgado S, Rotes D, Guma M et al. (2005) Paget's disease of bone in early adult life. *Ann Rheum Dis.* 64(2):306-8
 - Salmon P (2004) Loss of chaotic trabecular structure in OPG-deficient juvenile Paget's disease patients indicates a chaogenic role for OPG in nonlinear pattern formation of trabecular bone. *J Bone Miner Res.* 19(5):695-702
 - Dugard MN, Sharp CA, Evans SF et al. (2005) A bio-assay for effectors of osteoclast differentiation in serum from patients with bone disease. *Clin Chim Acta.* 356(1-2):154-63
 - Kurihara N, Reddy SV, Araki N et al. (2004) Role of TAFII-17, a VDR binding protein, in the increased osteoclast formation in Paget's Disease. *J Bone Miner Res.* 19(7):1154-64
 - Kotowicz MA (2004) Paget disease of bone. Diagnosis and indications for treatment. *Aust Fam Physician.* 33(3):127-31
 - Reid IR, Davidson JS, Wattie D et al. (2004) Comparative responses of bone turnover markers to bisphosphonate therapy in Paget's disease of bone. *Bone.* 35(1):224-30
 - Langston AL, Ralston SH (2004) Management of Paget's disease of bone. *Rheumatology (Oxford).* 43(8):955-9.
 - Rendina D, Mossetti G, Viceconti R et al. (2004) Risedronate and pamidronate treatment in the clinical management of patients with severe Paget's disease of bone and acquired resistance to bisphosphonates. *Calcif Tissue Int.* 75(3):189-96
 - Scarsbrook A, Brown M, Wilson D (2004) UK guidelines on management of Paget's disease of bone. *Rheumatology (Oxford).* 43(3):399-400
 - Adami S, Bevilacqua M, Brogгинi M et al. (2002) Short-term intravenous therapy with Neridronate in Paget's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 20(1):55-8
 - Selby PL, Dawie MW, Ralston SH et al (2002) Guidelines on the management of Paget's disease of bone. *Bone* 31:10
 - Meunier P, Vignot E (1995) Therapeutic strategy in Paget's disease of bone. *Bone* 17 (suppl):489S
 - 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
 - Filippini P, Cristallini S, Policani G et al (1998) Paget's disease of bone: benefits of neridronate as first treatment and in cases of relapse after clodronate. *Bone* 23:543-548
 - Cundy T, Davidson M, Rutland MD et al (2005) Recombinant osteoprotegerin for juvenile Paget's disease. *N Engl J Med* 353:918
 - Roodman GD, Windle JJ. Paget disease of bone. *J Clin Invest.* 2005 Feb;115(2):200-8
 - Walsh JP. Paget's disease of bone. *Med J Aust.* 2004 Sep 6;181(5):262-5
 - Bisfosfonati Yearbook 2005, a cura del Direttivo GIBIS, Springer-Verlag Italia, Milano

SELEZIONE ABSTRACT

Questa selezione è stata realizzata individuando gli articoli più significativi sulla malattia ossea di Paget pubblicati negli ultimi anni.

REVIEW

In questo periodo sono state pubblicate numerose review sul Paget (Kotowicz MA; Langston AL, Ralston SH; Reddy SV; Roodman GD, Windle JJ; Walsh JP; Holgad S). Le review compaiono quando emergono aspetti innovativi, soprattutto in tema di fisiopatologia e di terapia di un'afezione. È il momento quindi di aggiornare lo "stato dell'arte" relativo a questa osteopatia, certi di far cosa gradita a quanti si interessano e vedono nel loro ambulatorio pazienti pagetici.

Malattia ossea di Paget.

Diagnosi e indicazioni al trattamento

Kotowicz MA

Aust Fam Physician 2004;33(3):127-131

Premesse. La malattia di Paget è stata descritta per la prima volta nel 1877 da Sir James Paget. È una patologia focale del rimodellamento osseo che implica un aumento sia del riassorbimento che della neoformazione ossea. Leziologia è ancora dubbia, ma si crede che siano coinvolti nella patogenesi della patologia sia fattori genetici che ambientali.

Obiettivo. Delineare gli aspetti clinici, diagnostici e terapeutici della malattia ossea di Paget.

Discussione. La malattia di Paget si accompagna a dolore muscolo-scheletrico, importante disabilità e

deterioramento della qualità di vita. Possibili complicazioni sono le fratture patologiche, la degenerazione artrosica secondaria delle articolazioni adiacenti, la perdita di udito, altre complicazioni neurologiche, scompenso cardiaco e raramente la degenerazione osteosarcomatosa.

I dati emersi da recenti trial clinici hanno rilevato un miglioramento sia istologico che radiologico nell'osso di pazienti pagetici trattati con bisfosfonati. Le informazioni relative all'effetto a lungo termine della terapia sul rischio di complicazioni sono scarse, anche se il ripristino di una normale architettura ossea offre la prospettiva che una terapia efficace possa ridurre le complicanze legate alle deformità e all'aumentata fragilità ossea.

Gestione della malattia ossea di Paget

Langston AL, Ralston SH

Rheumatology 2004;43(8):955-959

La malattia ossea di Paget è una patologia comune a forte componente genetica che si caratterizza per un focale aumento del turnover osseo che può coinvolgere uno o più ossa dello scheletro. Può essere asintomatica, ma frequentemente si accompagna a dolore e deformità ossee, fratture patologiche, osteoartrite secondaria e sordità. Gli inibitori del riassorbimento osseo, quali i bisfosfonati e la calcitonina, sono in grado di bloccare il turnover osseo e migliorare i dolori ossei nella malattia di Paget. Molti pazienti necessitano anche di un trattamento analgesico o con antinfiammatori poiché il dolore nel Paget può essere secondario non solo all'aumenta-

to turnover osseo, ma anche a complicazioni, quali l'artrosi e le sindromi da compressione nervosa, che non rispondono bene agli antiriassorbitivi. Gli studi comparativi hanno evidenziato come i bisfosfonati di seconda e terza generazione (quali tiludronato, alendronato e risedronato) sono più efficaci di etidronato nel ridurre il turnover osseo nella MOP, anche se non si sono dimostrati significativamente più efficaci nel controllare il dolore osseo.

Va sottolineato che nessuno dei trattamenti attualmente disponibili per la malattia di Paget si è dimostrato in grado di prevenire complicazioni quali sordità, fratture e deformità scheletriche o di modificare la storia naturale della malattia. Sono necessari maggiori studi per definire gli effetti a lungo termine della terapia con antiriassorbitivi sull'evoluzione clinica della malattia di Paget affinché i medici e i loro pazienti possano fare scelte più informate riguardo ai rischi e benefici del trattamento.

Eziologia della malattia di Paget e delle anomalie degli osteoclasti ad essa associate

Reddy SV

J Cell Biochem 2004;93(4):688-696

La malattia ossea di Paget è una patologia scheletrica focale cronica che colpisce fino al 2-3% della popolazione ultrasessantenne. La malattia di Paget è fondamentalmente una patologia dell'osteoclasta. L'anomalia patologica nei pazienti pagetici comporta un aumento del riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti a cui segue un'abbondante neoformazione di osso di scarsa qualità. Analisi di *linkage* genetico indicano che nel 40% dei pazienti con malattia ossea di Paget si riscontra un parente di primo grado affetto dalla malattia e nell'1% dei pazienti si sviluppa un osteosarcoma.

La malattia ossea di Paget è un carattere autosomico dominante che presenta una notevole eterogeneità genetica. In pazienti pagetici sono state identificate ricorrenti mutazioni a carico del dominio associato all'ubiquitina (UBA) del sequestosoma 1 (SQSTM1/p62). Osteoclasti e precursori osteoclastici di pazienti affetti da malattia di Paget conten-

gono prodotti trascrizionali virali (paramixovirus) e sono iper-responsivi all'1,25(OH)₂vitD3 e al RANK ligand (RANKL). Si ipotizza che quest'aumentata sensibilità dei precursori osteoclastici al 1,25(OH)₂vitD3 tipica della malattia di Paget sia la conseguenza di una aumentata espressione di co-attivatori del recettore per la vitamina D (VDR). Rimane tuttavia poco chiara la relazione causa-effetto tra l'infezione da parte del paramixovirus e le mutazioni del gene SQSTM1/p62 associate con la malattia e le anomalie degli osteoclasti. Pertanto l'eziologia della malattia di Paget rimane incerta.

Malattia ossea di Paget

Roodman GD, Windle JJ

J Clin Invest 2005;115(2):200-208

La malattia ossea di Paget (MOP) è caratterizzata da un focale esagerato aumento del riassorbimento osseo seguito da un'altrettanto eccessiva neoformazione ossea che conduce alla sostituzione del normale midollo osseo con tessuto vascolare e fibrotico. L'eziologia è ancora poco nota anche se è stata identificata una forma genetica e riconosciuti molti altri *loci* genetici predisponenti alla malattia e sono stati scoperti in osteoclasti pagetici prodotti genetici del paramixovirus. In questa review vengono trattati temi relativi alla fisiopatologia della MOP e alle prove che sostengono sia l'ipotesi di un'eziologia virale, che quella di un'eziologia genetica.

Malattia ossea di Paget

Walsh JP

Med J Aust 2004;181(5): 262-265

La malattia ossea di Paget è una patologia comune che colpisce fino al 4% degli ultracinquantacinquenni australiani. L'incidenza della malattia e la gravità dei casi di recente diagnosi sembrano essersi ridotti per cause ignote. La causa della malattia di Paget è sconosciuta anche se si riconosce una forte influenza genetica. Recentemente, mutazioni a cari-

co del sequestosoma 1 (conosciuto anche come gene p62) sono state riconosciute come causa di forme familiari di malattia di Paget e di alcuni casi apparentemente sporadici. La malattia è spesso asintomatica anche se può accompagnarsi a dolore osseo, deformità, fratture e altre complicanze. La malattia di Paget è nella maggior parte dei casi curabile. I bisfosfonati più potenti quali pamidronato, alendronato e risedronato sono in grado di migliorare il quadro clinico e di ridurre il rischio di complicanze. Il *Pharmaceutical Benefits Scheme* autorizza il trattamento solo nei casi sintomatici. Il trattamento anche dei pazienti asintomatici appare giustificato qualora sia presente un coinvolgimento delle ossa lunghe, delle vertebre o della base cranica, nei pazienti con rilevanti lesioni osteolitiche e probabilmente in tutti i pazienti più giovani.

La malattia ossea di Paget in giovane età adulta

Holgad S, Rotes D, Guma M et al
Ann Rheum Dis 2005;64(2):306-308

Obiettivo. Determinare le caratteristiche e la variabilità clinica e biologica della malattia ossea di Paget in pazienti con meno di 40 anni di età.

Materiali e metodi. Si tratta di uno studio retrospettivo che ha coinvolto 314 pazienti provenienti da 2 centri ospedalieri universitari. La diagnosi di malattia era accertata sulla base del quadro radiologico, dei livelli di fosfatasi alcalina (ALP), del quadro clinico e in una gran parte dei pazienti anche mediante scintigrafia ossea. Sono state raccolte anche le informazioni demografiche, il motivo della diagnosi, quali segmenti ossei erano colpiti dalla malattia, l'estensione del processo patologico secondo l'indice di Coutris, la presenza di eventuali complicazioni nel decorso della patologia e il grado di attività di malattia mediante l'indice di Renier. Sono stati confrontati i dati dei pazienti con meno di 40 anni con quelli dei pazienti ultraquarantenni.

Risultati. In 18 dei 314 pazienti (5,7%) la patologia è stata diagnosticata prima dei 40 anni di età. In questo gruppo di pazienti la mediana (\pm DS) dell'età era di 35,4 anni (\pm 5,5) (range 18-40) mentre per

quanto riguarda i livelli di ALP erano di 555,6 UI/l (\pm 566,3) (range 70-1949). L'indice di Coutris relativo all'estensione di malattia era 12,8 (\pm 10,5) e quello di Renier relativo al grado di attività di malattia era di 35,9 (\pm 31,9). In confronto agli ultraquarantenni, nei pazienti più giovani il processo patologico tende a colpire un numero maggiore di segmenti ossei ($p < 0,05$), ha una maggiore estensione ($p < 0,05$), presenta livelli più elevati di ALP ($p = 0,05$) e una maggior incidenza di coinvolgimento della colonna dorso-lombare. Il grado di attività di malattia non è risultato significativamente differente nei 2 gruppi.

Conclusioni. La patologia di Paget diagnosticata prima dei 40 anni presenta una maggior estensione ma non un maggior grado di attività, con livelli di ALP superiori rispetto a quanto riscontrato nei pazienti in cui la diagnosi viene fatta dopo i 40 anni.

LA GENETICA DEL PAGET

Uno degli aspetti di maggiore interesse concerne la genetica del Paget: i meccanismi mediante i quali alcune mutazioni o semplici polimorfismi possono favorire l'espressione fenotipica di questa malattia sono discussi nell'articolo di Daroszewska A, Ralston SH. L'anomalia che ricorre con maggiore frequenza riguarda la sintesi di una proteina (p62, nota anche come sequestosoma 1, SQSTM1), che svolge un ruolo chiave in una delle 3 principali vie di regolazione del processo di differenziazione, proliferazione ed attivazione degli OC (via NF-Kb). La prevalenza di tali mutazioni nel Paget dell'adulto è discussa negli articoli di Cavey JR e coll. e di Layfield R, Hocking LJ.

Finalmente anche dati italiani sulla genetica del Paget. Falchetti A e coll. hanno individuato 2 nuove mutazioni del gene SQSTM1 in un gruppo di 62 pazienti italiani affetti da Paget sporadico. Ciò conferma che il gene p62 è coinvolto anche nella genesi del Paget senza chiara evidenza anamnestica di familiarità.

Merlotti D e coll. hanno trovato una familiarità positiva solo nel 15% di 147 pazienti italiani affetti da Paget: un dato più basso rispetto a quanto suggerito dalle casistiche canadesi, inglesi e francesi. Tuttavia è interessante il fatto che un ulteriore 13% di questi pazienti riporti tra i familiari la presenza di elementi clinici che lasciano sospettare la possibilità di una malattia di Paget. I dati di

Merlotti e di Falchetti ribadiscono l'opportunità di condurre una valutazione clinica più accurata volta alla ricerca di possibili casi di Paget nel nucleo familiare del paziente, eventualmente corroborata dalla determinazione della fosfatasi alcalina (in merito si veda anche lo Yearbook 2005, pubblicato a cura del GIBIS).

Genetica della malattia ossea di Paget

Daroszewska A, Ralston SH
Clin Sci 2005;109(3):257-263

La malattia ossea di Paget (MOP) è una patologia comune caratterizzata da un focale aumento del *turnover* osseo che può coinvolgere uno o più siti scheletrici. Nella patogenesi sono importanti i fattori genetici e molte sono le famiglie nelle quali la malattia viene trasmessa con carattere autosomico dominante. Numerosi sono i *loci* genetici che, mediante vaste analisi genomiche, sono stati identificati come predisponenti alla MOP o ad altre patologie correlate; recenti prove dimostrano l'importanza del ruolo giocato dalle mutazioni dei geni che codificano per i componenti del *pathway* RANK (attivatore del recettore del NF-kappaB/NF-kappaB nella patogenesi di questo gruppo di patologie. Mutazioni inserzionali nel gene TNFRSF11A che codifica per il RANK sono state riconosciute alla base dell'osteolisi massiva familiare, di alcune forme precoci di MOP e dell'iperfosfatemia massiva scheletrica. Mutazioni inattivanti nel gene TNFRSF11B che codifica per l'osteoprotegerina (OPG) si sono invece dimostrate in grado di causare la sindrome della MOP giovanile. Polimorfismi dell'OPG, inoltre, sembrano aumentare il rischio di sviluppare MOP. Il principale gene in grado di causare la MOP in forma classica è il sequestosoma 1 (SQSTM1), che è una proteina strutturale nel *pathway* NF-kappaB, e sue mutazioni che coinvolgono il dominio UBA (cioè associato all'ubiquitina) si trovano nel 20-50% delle forme familiari e nel 10-20% di quelle sporadiche. La rara sindrome IBMPFB (*inclusion body myopathy, PDB and fronto-temporal dementia* = miopatia da corpi inclusi, malattia ossea di Paget, e demenza fronto-temporale) è dovuta a mutazioni nel gene VCP concentrate nel dominio della VCP che interagisce con

l'ubiquitina, suggerendo l'ipotesi di un meccanismo fisiopatologico comune con la MOP legata al SQSTM1.

Mutazioni della p62 (SQSTM1) inducono una perdita della sua ubiquitin-binding che si associa alla malattia ossea di Paget

Cavey JR, Ralston SH, Hocking LJ et al
J Bone Miner Res 2005;20(4):619-624

Mutazioni della SQSTM1 sono in grado di causare la malattia ossea di Paget. In questo lavoro sono stati studiati gli effetti di diverse mutazioni che alterano la capacità della proteina p62 di legare l'ubiquitina *in vitro*. Tutte queste mutazioni agiscono sia provocando una perdita della capacità di legare la monoubiquitina, sia danneggiando il legame con le poliubiquitine, legame che si realizza solo a temperatura fisiologica. Quest'osservazione sostiene l'ipotesi che mutazioni della SQSTM1 predispongano alla malattia ossea di Paget mediante un meccanismo comune che prevede la perdita della capacità di legare la ubiquitina da parte della proteina p62.

Introduzione. Mutazioni del gene SQSTM1 che interessano il dominio associato all'ubiquitina (DAU) della proteina p62 rappresentano una comune causa di malattia ossea di Paget (MOP). È già stato dimostrato come il DAU della p62 isolato assicuri il legame con le catene di poliubiquitine *in vitro* e che le mutazioni che provocano la MOP a carico del DAU possono associarsi o al mantenimento (P392L e G411S) o alla perdita (M404V e G425R) della capacità di legare le poliubiquitine. Per chiarire i meccanismi alla base del rapporto tra queste mutazioni e la MOP, si sono estese le analisi all'intera lunghezza della proteina p62.

Materiali e metodi. Sono stati studiati gli effetti di diverse mutazioni predisponenti la MOP sulle interazioni della proteina p62 (marcata con glutatione S-trasferasi [GST]) con la monoubiquitina e con le catene di poliubiquitine, mediante analisi *in vitro* della capacità di legame delle ubiquitine.

Risultati. Tutte le mutazioni, predisponenti la MOP, prese in considerazione (P392L, E396X, M404V, G411S, e G425R) hanno provocato la perdita della

capacità di legare la monoubiquitina e danneggiato la capacità di legare le poliubiquitine, quando introdotte nella proteina p62 di lunghezza completa. Tuttavia, ciò è accaduto solo quando questi esperimenti di legame sono stati condotti a temperatura fisiologica (37 °C) e non quando l'esperimento è stato eseguito a temperatura ambiente o a 4 °C.

Conclusioni. Le mutazioni di SQSTM1 potrebbero predisporre alla malattia mediante un meccanismo comune legato al deterioramento della capacità di legame della proteina p62 alle ubiquitine. La MOP associata a 5q35 è il primo esempio di patologia umana dovuta a mutazioni che provocano la perdita di una funzione in un dominio DAU.

Due nuove mutazioni sull'esone 8 del gene sequestosoma 1 (SQSTM1) in una serie di pazienti italiani affetti da malattia ossea di Paget (MOP)

Falchetti A, Di Stefano M, Marini F et al
J Bone Miner Res 2004;19(6):1013-1017

LA MOP è una patologia geneticamente eterogenea. Mutazioni a carico del gene sequestosoma 1 sono state identificate in forme sporadiche e familiari di pazienti pagetici francesi, canadesi e britannici. Per poter studiare in maniera accurata la forme ereditarie sono necessari studi sulle mutazioni presenti in diversi gruppi etnici. Sono descritte due nuove mutazioni del sequestosoma 1 identificate in 62 pazienti italiani affetti da forme sporadiche che confermano l'importanza in questa patologia della proteina codificata da questo gene.

Introduzione. La malattia ossea di Paget è una malattia del metabolismo osseo relativamente frequente che si riporta colpisca fino al 3% dei bianchi ultracinquantacinquenni. La malattia è geneticamente eterogenea e, al momento, è dimostrato che almeno 8 diversi *loci* del cromosoma umano sono correlati con la sua patogenesi. Mutazioni del gene sequestosoma 1 (SQSTM1) sono state riconosciute responsabili di gran parte delle forme sporadiche e familiari di malattia di Paget in pazienti di origine francese, canadese o britannica. Queste mutazioni sono localizzate a livello degli esoni 7 e 8 che codi-

ficano per il dominio relativo alle proteine leganti l'ubiquitina (UBA) e che rappresentano un'area a elevata incidenza di mutazioni.

Materiali e metodi. Per studiare il coinvolgimento di questo gene nei soggetti pagetici italiani è stata eseguita un'analisi mutazionale in 62 casi di malattia ossea di Paget sporadica.

Risultati. Lo studio ha permesso di descrivere 3 diverse mutazioni a livello dell'esone 8: la mutazione P392L, già riportata nella popolazione francese e canadese e in maniera prevalente nelle famiglie di origine britannica, e altre 2 nuove mutazioni (M404V e G425R) caratterizzate da sostituzioni aminoacidiche. Nessuna differenza nella evoluzione clinica della MOP è emersa nei pazienti portatori delle mutazioni del SQSTM1 rispetto ai pazienti senza mutazione.

Conclusioni. Anche se i rilievi sembrano ipotizzare un minore coinvolgimento del gene SQSTM1 nella patogenesi delle forme sporadiche di MOP nei pazienti italiani, l'aver identificato nuove mutazioni all'interno del gene SQSTM1 in soggetti senza legami di parentela, ma clinicamente del tutto simili, rappresenta una prova estremamente convincente della relazione causale tra questo gene e la MOP. Sono necessari studi longitudinali per valutare la penetranza del rapporto tra genotipo e fenotipo. I risultati confermano l'esistenza a questo livello di un'area in cui si raggruppano le mutazioni correlate con questa patologia.

SQSTM1 e la malattia ossea di Paget

Layfield R, Hocking LJ
Calcif Tissue Int 2004;75(5):347-357

Mutazioni del sequestosoma 1 (SQSTM1, conosciuto anche come p62) sono state recentemente riconosciute come causa della malattia ossea di Paget 5q35-linked. Tutte le mutazioni identificate sono a carico del dominio relativo all'ubiquitina (UBA) del SQSTM1, una regione della proteina che si lega mediante legami non covalenti all'ubiquitina.

In questa review si prende in considerazione il possibile significato funzionale dell'interazione SQSTM1-ubiquitina e le conseguenze delle muta-

zioni a carico del SQSTM1 UBA. Chiarire il ruolo giocato *in vivo* dal SQSTM1 nelle cellule ossee sarà fondamentale per migliorare le conoscenze sulla patogenesi molecolare della MOP e sulle patologie associate.

Caratteristiche e aggregazione familiare della malattia di Paget in Italia

Merlotti D, Gennari L, Galli B et al
J Bone Miner Res 2005;20(8):1356-1364

Questo studio esamina le caratteristiche di 147 casi di malattia ossea di Paget (MOP) in Italia. I dati dimostrano come la MOP in Italia abbia un quadro clinico meno severo rispetto ad altre popolazioni e hanno fornito ulteriore supporto all'importanza di fattori ambientali (quali risiedere in aree rurali e possibile contatto con animali) sulla patogenesi della MOP. L'aggregazione familiare si è riscontrata solo nel 15% dei casi.

Introduzione. L'eziologia della malattia ossea di Paget (MOP) rimane sconosciuta. Per le attuali conoscenze, affinché la malattia si esprima sembra sia necessaria l'interazione tra fattori genetici ed esogeni. I più importanti studi epidemiologici sono stati eseguiti nel Regno Unito o in altre popolazioni di ceppo britannico. Finora non sono disponibili dati relativi alle caratteristiche della MOP nella popolazione italiana e la sua incidenza nelle diverse aree del Paese rimane del tutto ignota.

Materiali e metodi. Per poter valutare i caratteri clinici, la percentuale di forme familiari e l'influenza degli aspetti ambientali sulla comparsa della malattia, sono stati studiati 147 casi consecutivi di MOP. Di tutti i pazienti sono stati raccolti e registrati una dettagliata anamnesi e i caratteri costituzionali. Le caratteristiche dei pazienti affetti da MOP sono state confrontate con quelle raccolte in 323 pazienti ambulatoriali (consecutivi) non pagetici assunti come gruppo di controllo.

Risultati e conclusioni. Ventidue dei 147 pazienti con MOP (15%) avevano almeno un altro familiare affetto dalla malattia, 19 (13%) hanno riferito di avere un familiare con caratteri clinici che fanno sospettare la presenza di una MOP e 106 (72%) sono

stati classificati come MOP sporadica. Malgrado sia emersa una minore gravità clinica della malattia di Paget rispetto ad altre popolazioni (numero medio di sedi scheletriche colpite: $2,2 \pm 1,6$), non si è notata alcuna evidenza di una riduzione della severità di malattia con il passare del tempo. È stata inoltre trovata un'associazione tra MOP e il vivere a contatto con animali (*odds ratio*: OR 2,22 $p < 0,0005$) e una significativa maggior prevalenza della patologia nelle aree rurali rispetto a quelle urbane (OR: 2,42 $p > 0,0005$). Le complicazioni più frequenti sono state: l'artrosi secondaria (45%), le fratture (14%), la sordità (14%) e la calcificazione delle valvole (15%). Interessante è risultata la distribuzione geografica della MOP: è emersa una concentrazione di casi nelle aree rurali campane e toscane. Questi casi, in maniera analoga a quanto osservato in altri Paesi, possono indicare l'esistenza in Italia di aree locali a elevata incidenza di MOP.

Sviluppo di un dosaggio biologico sierico degli effettori della differenziazione degli osteoclasti in pazienti con patologie ossee

Dugard MN, Sharp CA, Evans SF et al
Clin Chim Acta 2005;356(1-2):154-63

Il processo di differenziazione e il grado di attivazione degli osteoclasti (e pertanto anche il fenomeno della perdita ossea) dipendono dall'attività di 2 citochine antagoniste. Il *Receptor activator of NF-(kappa)B ligand* (o RANKL) prodotto dagli osteoblasti e dalle cellule T agisce come attivatore di questi processi, l'osteoprotegerina come inibitore. Entrambe queste citochine sono riscontrabili a livello sierico. L'obiettivo di questo lavoro è stato quello di sviluppare un'efficiente metodica analitica in grado di determinare, nell'uomo, fattori sierici connessi con il processo di differenziazione degli osteoclasti e accertare se qualcuno di questi fattori si modifica nel corso di patologie scheletriche caratterizzate da perdita ossea.

Materiali e metodi. Si sono misurati gli effetti sul processo di differenziazione degli osteoclasti di diversi sieri umani utilizzando, come modello della

differenziazione osteoclastica, un terreno colturale arricchito con fattore stimolante le colonie macrofagiche e RANKL solubile. La produzione di un marker enzimatico osteoclastico, la fosfatasi acida tartrato-resistente (TRAP), è stata utilizzata per monitorare il processo di differenziazione degli osteoclasti.

Risultati. In generale, il siero umano stimola la differenziazione degli osteoclasti come viene confermato dalla TRAP anche se, nei pazienti con bassa massa ossea, questo effetto di attivazione risulta attenuato. Il siero di 40 donne con bassa massa ossea ha, infatti, dimostrato un'attività stimolante la differenziazione degli osteoclasti (mediante l'analisi della TRAP) significativamente inferiore rispetto al siero di donne sane di controllo.

Conclusioni. In questo lavoro viene descritto lo sviluppo di un'efficiente metodica analitica in grado di determinare, nell'uomo, qualunque fattore sierico connesso con il processo di differenziazione degli osteoclasti. Questa metodica può essere utilizzata per monitorare gli effetti del trattamento delle malattie ossee.

OSTEOPROTEGERINA E PAGET

Il Paget giovanile, una rara forma congenita che colpisce l'intero scheletro, è un'affezione assai grave per la compromissione della crescita, per la sordità e per le estese deformità scheletriche: esso è dovuto a una mutazione inattivante del gene che codifica la sintesi della osteoprotegerina (OPG), un inibitore fisiologico dell'attività OC. La somministrazione di OPG in due fratelli affetti da Paget giovanile normalizza il turnover osseo e consente una parziale regressione delle alterazioni radiologiche (Cundy T e coll.).

Il comportamento dei livelli sierici di OPG nel Paget dell'adulto è piuttosto controverso: è interessante invece l'analisi dei polimorfismi del gene dell'OPG eseguita da Daroszevska A e coll. su casi di Paget sporadico e familiare. Tra i vari aplotipi, uno, il G1181, che comporta la sostituzione di un aminoacido nella molecola dell'OPG, risulta particolarmente frequente nei casi di Paget, siano essi sporadici o familiari. Questi dati indicano che alcuni pagetici sintetizzano una variante polimorfica di OPG, probabilmente meno efficiente nell'inibire l'attività OC, e che tale difetto potrebbe essere coinvolto nella genesi del

Paget. È ipotizzabile che il trattamento con questo inibitore fisiologico del riassorbimento osseo possa divenire una interessante opzione terapeutica.

Uso dell'osteoprotegerina ricombinante nella malattia di Paget giovanile

*Cundy T, Davinson J, Rutland MD et al.
N Engl J Med 2005;353(9):918-923*

La malattia di Paget giovanile è una patologia ossea genetica caratterizzata da un aumentato turnover osseo e dovuta a mutazioni che inattivano il gene che codifica per l'osteoprotegerina, citochina chiave per la regolazione della osteoclastogenesi.

L'effetto dell'osteoprotegerina ricombinante è stato studiato in due fratelli di età adulta affetti da malattia di Paget giovanile. Il riassorbimento osseo (valutato misurando l'escrezione dell'N-telopeptide) è stato inibito da dosi comprese tra 0,3 e 0,4 mg per kg di peso corporeo somministrate per via sottocutanea una volta alla settimana. Dopo 15 mesi di terapia la massa ossea radiale è aumentata del 9% in un paziente e del 30% nell'altro, la ritenzione scheletrica del bisfosfonato si è ridotta (-37% e -55%, rispettivamente) e il quadro radiografico è migliorato. Non si sono verificati evidenti eventi avversi, ad eccezione di una lieve ipercalcemia e ipofosforemia.

La predisposizione alla malattia ossea di Paget è influenzata dalle comuni varianti polimorfiche dell'osteoprotegerina

*Daroszevska A, Hocking LJ, McGuigan FE et al
J Bone Miner Res 2004;19(9):1506-1511*

Per chiarire il ruolo del gene TNFRSF11B, che codifica per l'osteoprotegerina (OPG), nella malattia ossea di Paget (MOP) si sono indagati i polimorfismi del TNFRSF11B mediante uno studio di associazione su 690 soggetti britannici e uno studio familiare mondiale su 66 famiglie. Si è visto che l'allele G1181 del TNFRSF11B, che codifica per la lisina al codone 3 della proteina OPG, predispone a forme di malat-

tia di Paget sia sporadiche che familiari.

Introduzione. La malattia ossea di Paget (MOP) è una patologia comune caratterizzata da anomalie focali del turnover osseo. Fattori genetici hanno un ruolo determinante nella patogenesi della MOP ed è stato dimostrato che mutazioni inattivanti il gene TNFRSF11B, che codifica per l'osteoprotegerina (OPG), provocano la rara sindrome della malattia di Paget giovanile. In questo studio si è cercato di determinare se i polimorfismi del gene TNFRSF11B concorrono nella patogenesi della MOP classica.

Materiali e metodi. Si sono sottoposti 20 pazienti con MOP e 10 controlli allo studio dei polimorfismi del gene TNFRSF11B sequenziando il DNA del promoter vicino, codificando gli esoni e gli introni-esoni di confine. Polimorfismi relativi a un singolo nucleotide informativo (SNPs), tra i quali la G1181C SNP, che predice una sostituzione lisina-asparagina a livello del codone 3 della OPG e vari aplotipi, sono stati correlati alla presenza di MOP in 312 casi confrontati con 378 controlli e alla trasmissione della MOP in 140 pazienti discendenti da 66 famiglie colpite da forme di MOP familiare.

Risultati e conclusioni. L'allele G1181 è risultato significativamente sovra-rappresentato nei pazienti pagetici (chi quadrato=5,7; df=1; p=0,017; alfa corretta=0,024) e con una *odd ratio* di MOP pari a 1,55 (IC 95%: 1,11-2,16). La distribuzione degli aplotipi del TNFRSF11B tra i casi di MOP sporadica e i controlli risulta significativamente differente per la maggior presenza nei pazienti pagetici degli aplotipi contenenti l'allele G1181 (chi quadrato=30,2; df=9; p <0,001).

Lo studio sulle famiglie ha evidenziato che l'aplotipo più comune che contiene l'allele G1181 era stato trasmesso più frequentemente di quanto atteso a 140 soggetti con MOP familiare (chi quadrato=7,35; df=1; p <0,01) e questo disequilibrio di trasmissione è risultato essere ancora più pronunciato in un sottogruppo di 78 pazienti con MOP familiare non portatori di mutazioni a carico del gene SQSTM1 (chi quadrato=8,44; df=1; p <0,005).

In conclusione l'allele G1181 del TNFRSF11B, che codifica per la lisina a livello del codone 3 della proteina OPG, predispone allo sviluppo di forme sporadiche e familiari di MOP non causate da mutazioni a carico del gene SQSTM1.

VIRUS E PAGET

I virus lenti (paramixovirus) sono stati considerati responsabili dell'insorgenza del Paget dopo l'individuazione di nucleocapsidi virali nel nucleo degli OC pagetici. I meccanismi mediante i quali una infezione da paramixovirus (per esempio il virus del morbillo) è in grado di determinare l'insorgenza della malattia di Paget sono ancora ipotetici. Lo studio di Kurihara N e coll. suggerisce la possibilità che l'infezione virale determini un'abnorme sensibilità al calcitriolo degli OC infettati. La 1,25(OH)₂-D₃ possiede, infatti, azione di stimolo della OC-genesi e una maggiore sensibilità degli OC pagetici al calcitriolo è stata più volte riportata in letteratura. Dai dati di Kurihara sembra che l'esaltazione della OC-genesi in risposta al calcitriolo possa essere mediata dalla maggiore produzione di un fattore di trascrizione (TAFII-17) con ruolo critico nell'ambito delle 3 principali vie deputate alla differenziazione e dell'attivazione degli OC indotta dal RANKL.

Ruolo di TAFII-17 (una proteina che si lega al VDR) nel provocare l'aumento della produzione di osteoclasti tipico della malattia di Paget

*Kurihara N, Reddy SV, Araki N et al
J Bone Miner Res 2004;19(7):1154-1164*

Al contrario dei normali precursori degli osteoclasti, i precursori osteoclastici pagetici esprimono il MVNP e danno origine a osteoclasti anche a fronte di concentrazioni normali di 1,25(OH)₂vitD₃ proprio come fanno i normali precursori osteoclastici transinfettati con il gene MVNP. Utilizzando una proteina chimerica GST-VDR si è dimostrato che TAFII-17 è una proteina che si lega al VDR e che viene espressa dai precursori osteoclastici pagetici e da quelli normali transdotti con MVNP.

Introduzione. Gli osteoclasti pagetici (OC) e i loro precursori esprimono la proteina del nucleocapside del virus del morbillo (MVNP) e producono un gran numero di osteoclasti a fronte di bassi livelli di 1,25-diidrossivitamina D₃ [1,25(OH)₂vitD₃]. In maniera analoga, anche i precursori osteoclastici normali, quando vengono transdotti con MVNP, danno ori-

gine a OC a basse concentrazioni di $1,25(\text{OH})_2\text{vitD}_3$. Questi risultati indicano che l'espressione del MVNP nei precursori osteoclastici amplifica la trascrizione genetica mediata dal recettore per la vitamina D (VDR).

Materiali e metodi. Per poter studiare il meccanismo alla base dell'aumentata capacità dei precursori osteoclastici pagetici di maturare in osteoclasti in risposta alla $1,25(\text{OH})_2\text{vitD}_3$, si sono incubati lisati di precursori osteoclastici pagetici o di precursori osteoclastici normali transdotti con MVPN con una proteina chimerica GST-VDR.

Risultati. Un peptide di 17kDa legato al VDR è stato identificato sia nelle cellule transdotte con MVNP, sia nei precursori osteoclastici pagetici dopo trattamento con $1,25(\text{OH})_2\text{vitD}_3$. Questo peptide è stato poi riconosciuto come TAFII-17, un componente del complesso trascrizionale TFIID. L'aumentata espressione nelle cellule permette a TAFII-17 di legarsi al VDR a basse concentrazioni di $1,25(\text{OH})_2\text{vitD}_3$. Un oligonucleotide antagonista di TAFII-17 (chiamato AS-ODN) è in grado di ridurre in maniera significativa, di circa il 40%, la produzione di OC in risposta alla $1,25(\text{OH})_2\text{vitD}_3$ nelle colture di cellule pagetiche ma non in quelle di cellule del midollo normale. L'infezione di cellule NIH3T3 con TAFII-17 o con MVNP produce un aumento dell'attività trascrizionale VDR che può essere misurata dall'analisi del DR-3 reporter.

Conclusioni. Questi dati dimostrano che l'espressione del gene MVNP nei precursori osteoclastici sfocia in aumentati livelli di TAFII-17, che può legare il VDR anche in presenza di basse concentrazioni di $1,25(\text{OH})_2\text{vitD}_3$. Questi risultati indicano che l'espressione del MVNP in precursori osteoclastici pagetici aumenta l'espressione di uno o più componenti del complesso trascrizionale del VDR che può accrescere la formazione di OC.

BISFOSFONATI E PAGET

Il trattamento con BF è oggi la terapia di scelta della malattia ossea di Paget: al momento solo risedronato (RIS) e neridronato (NER) hanno l'indicazione ministeriale per il trattamento di questa osteopatia. Il NER appare molto promettente, sia per la sua efficacia sia per la

possibilità di somministrazione i.v. in unica infusione o in 2 giorni consecutivi. Adami S e coll. hanno eseguito uno studio "dose finding", identificando in 200 mg la posologia che, a pari tollerabilità, consente di ottenere la maggiore percentuale di remissioni. Risultati analoghi sono stati ottenuti con la stessa posologia da Filipponi P e coll.

La percentuale di pazienti che entrano in remissione e la durata di questa sono influenzate dalla potenza del BF impiegato, come è evidente dallo studio di Reid IR e coll., che hanno posto a confronto l'acido zoledronico, 4 mg in unica somministrazione i.v., con il RIS orale, 30mg/die per 2 mesi.

Uno dei possibili inconvenienti nel trattamento del Paget con BF è la comparsa di resistenza alla terapia. In questi casi la sensibilità al trattamento può essere recuperata passando a un BF con maggiore potenza antiriassorbitiva. Nello studio di Filipponi e coll. è riportata l'efficacia del NER in pagetici non più responsivi al clodronato: gli Autori non hanno osservato differenze significative di efficacia del NER nel sopprimere il turnover in pagetici che hanno ricevuto NER una volta divenuti resistenti al clodronato rispetto a pagetici di nuova diagnosi che hanno ricevuto NER come primo trattamento.

Rendina D e coll. hanno invece confrontato RIS orale e pamidronato i.v. in pagetici non più responsivi al clodronato: i due trattamenti si sono dimostrati entrambi altamente efficaci nel determinare una remissione di malattia nel Paget resistente.

Terapia a breve termine con neridronato nella malattia ossea di Paget

*Adami S, Bevilacqua M, Brogginì M et al
Clin Exp Rheumatol. 2002;20(1):55-58*

Obiettivi. Descrivere gli effetti di due infusioni consecutive di aminoesano-bisfosfonato (neridronato) in pazienti con malattia ossea di Paget in fase attiva. **Materiali e metodi.** La popolazione dello studio includeva 83 pazienti di età compresa tra i 41 e gli 85 anni, che sono stati suddivisi in maniera randomizzata in 4 gruppi successivamente trattati con dosi crescenti di neridronato (25, 50, 100, 200 mg) somministrato per 2 giorni consecutivi, con un successivo follow-up di 180 giorni. I livelli basali della fo-

sfasemia alcalina superavano i limiti superiori del range di laboratorio di almeno il 10%. Le variazioni della fosfatemia alcalina (*end point* primario dello studio), della fosfatemia alcalina ossea e dell'escrezione urinaria dell'N-telopeptide sono state utilizzate per valutare la risposta al trattamento.

Risultati. Tutte le dosi di neridronato hanno ridotto significativamente gli indici biochimici di attività della malattia. Il nadir dei livelli della fosfatasi alcalina totale nei 4 gruppi si è assestato tra il -16% e il -57,5% rispetto ai valori pretrattamento, con una risposta dose-dipendente che è risultata evidente anche tra i due dosaggi maggiori.

La percentuale di pazienti che presentava ancora una parziale risposta clinica (riduzione della fosfatemia alcalina totale >25%) dopo 6 mesi di *follow-up* è pure risultata correlata alla dose: 98%, 67%, 57% e 21% rispettivamente nei pazienti trattati con 200, 100, 50, 25 mg. Le percentuali dei *responder* sulla base delle variazioni della fosfatemia alcalina ossea e dell'escrezione dell'N-telopeptide sono risultate sovrapponibili.

Il dolore osseo attribuito alla malattia di Paget si è significativamente ridotto. Una tipica risposta di fase acuta (febbre e/o artromialgie) si è verificata in 16 degli 83 pazienti.

Conclusioni. Tutte le dosi di neridronato qui testate sono risultate ben tollerate ed efficaci nel ridurre, in maniera dose-dipendente, i parametri di *turnover* osseo della malattia di Paget. La dose maggiore (200 mg) ha ottenuto la normalizzazione dei marcatori di attività della malattia in più del 60% dei pazienti.

Confronto tra una singola infusione di acido zoledronico e risedronato nel trattamento della malattia di Paget

Reid IR, Miller P, Kenneth L et al
N Engl J Med 2005;353:898-908

Premesse. L'avvento dei bisfosfonati (BF) ha rappresentato un passo avanti nella terapia della malattia ossea di Paget, ma sono necessari agenti di maggiore efficacia e maneggevolezza per garantire una migliore *compliance*. L'acido zoledronico, un BF

somministrabile in unica infusione endovenosa, potrebbe soddisfare queste esigenze.

Metodi. Sono stati condotti due trial clinici identici, i cui risultati sono stati conglobati. Entrambi erano studi randomizzati, in doppio cieco, con controllo attivo (ovvero acido zoledronico vs risedronato). È stata controllata l'efficacia della somministrazione di acido zoledronico (ZOL), 5 mg per infusione endovenosa in 15 minuti, rispetto a risedronato (RIS), somministrato per via orale, 30 mg/die per 60 giorni. Il *follow-up* è stato di 6 mesi. È seguito un ulteriore periodo di osservazione di circa 6 mesi (media 190 giorni) in un sottogruppo di pazienti. L'*endpoint* primario è stato una risposta terapeutica positiva a 6 mesi: per risposta positiva si intende la normalizzazione del *turnover* (fosfatasi alcalina totale, ALP) o la riduzione del 75% o più rispetto al basale dell'eccesso di ALP.

Risultati. 176 pazienti hanno completato il *follow-up* nel gruppo ZOL e 171 nel gruppo RIS. A 6 mesi il 96% dei pazienti trattati con ZOL ha presentato una risposta positiva (169 di 176), contro il 74,3% dei pazienti che hanno ricevuto RIS (127 di 171, $p<0,001$). L'ALP si è normalizzata (remissione) nell'88,6% del gruppo ZOL e nel 57,9% di quello RIS ($p<0,001$). Il tempo medio necessario per raggiungere una risposta positiva è stato più breve con ZOL (64 vs 89 giorni, $p<0,001$). La migliore risposta al trattamento con ZOL è risultata indipendente dai caratteri demografici dei pazienti, dalla severità della malattia e da precedenti schemi terapeutici. Essa è risultata migliore anche se la soppressione del *turnover* osseo è stata misurata mediante altri indici (marcatori di riassorbimento: β - e α -C telopeptidi del collagene tipo I; marcatori di formazione: propeptide N-terminale del protocollagene di tipo I). Si è registrato un maggiore incremento (statisticamente significativo rispetto a RIS) della componente fisica della qualità di vita, sia a 3 che a 6 mesi: essa è stata misurata mediante la scala SF-36 (*Medical Outcomes Study 36-item Short-Form General Health Survey*). Vi è stata una riduzione del dolore sovrapponibile nei due gruppi. Alcuni pazienti (113 ZOL e 82 RIS) sono stati monitorati per un periodo di 190 giorni circa dopo il termine dei 6 mesi dello studio: in questo ulteriore periodo 21 degli 82 soggetti del gruppo RIS hanno presentato una recidiva a fronte di 1 dei 113 del gruppo ZOL.

Conclusioni: Nel Paget una sola infusione di ZOL produce una risposta più rapida, più completa e più prolungata rispetto a un trattamento con RIS orale.

Malattia ossea di Paget: utilità di neridronato come primo trattamento e in caso di recidiva dopo terapia con clodronato

Filippini P, Cristallini S, Policani G et al
Bone 1998;23(6):543-548

Questo studio ha valutato in 32 pazienti affetti da malattia ossea di Paget (16 maschi e 16 femmine di età media 66 anni) l'efficacia di 200 mg di aminoesano bisfosfonato (neridronato) somministrato per via endovenosa in un'unica dose oppure in due dosi separate infuse in 2 giorni consecutivi. Quindici pazienti non erano mai stati trattati con antirassorbitivi mentre 17 avevano avuto risultati insoddisfacenti con un precedente trattamento con clodronato. Nessuno di questi ultimi pazienti aveva raggiunto uno stato di remissione (cioè mai, nel corso della terapia, si era ottenuta la normalizzazione del turnover osseo) e tutti avevano evidenziato una piena ripresa della malattia entro 6 mesi dalla infusione con clodronato. In questo studio si sono determinati prima del trattamento con neridronato e dopo 1, 3, 6, 12 mesi i livelli di: fosfatasi alcalina ossea (bAP), desossipiridinolino (dPyr) e propeptide del collagene tipo I sia N- che C- terminale (Ntx, Ctx).

I valori basali di bAP erano $51,7 \pm 2,3 \mu\text{g/l}$ con un range compreso tra 31,7 e 92,5 (intervallo di normalità: 6,2 - 23,6). Nessuna differenza statistica relativa ai livelli basali dei marker del turnover osseo è emersa tra il gruppo dei nuovi pazienti (bAP = $55,1 \pm 4,1$) e quello dei pazienti recidivati dopo trattamento con clodronato (bAP = $48,8 \pm 2,6$).

Neridronato ha prodotto un calo percentuale medio rispetto al basale del $68,0\% \pm 4,3$ per quanto riguarda la bAP e del $68,1\% \pm 11,60$; $60,6\% \pm 8,5$; $86,7\% \pm 7,8$ per quanto riguarda rispettivamente il dPyr, lo Ntx e il Ctx. I marker del riassorbimento osseo si sono ridotti più lentamente nei pazienti che erano stati precedentemente trattati con clodronato, sebbene il calo percentuale medio rispetto al basale sia per la bAP che per gli altri marker del rias-

sorbimento osseo non sia risultato diverso da quello registrato nei pazienti pagetici non precedentemente trattati. La risposta terapeutica, identificata dalla riduzione percentuale dei valori di bAP di almeno il 50% rispetto al basale in qualsiasi momento durante i 12 mesi di follow-up, si è verificata in 27 pazienti (84,4%). La remissione della malattia (cioè la normalizzazione dei valori di bAP) è stata ottenuta in 21 pazienti (65,6%) e in 12 si è mantenuta fino al 12° mese di follow-up, senza che vi fossero differenze significative tra chi era stato trattato con l'infusione singola o con le due infusioni, o tra i nuovi pazienti pagetici e i recidivati dopo terapia con clodronato. In 15 dei 21 pazienti che dovevano ricorrere ad analgesici per controllare il dolore osseo si è ottenuta una riduzione del dolore, che è stato completamente risolto in 8 casi. In 6 pazienti si è verificata una reazione di fase acuta modesta e di breve durata (febbre e/o artromialgia).

Per riassumere, 200 mg di neridronato endovena, suddiviso in una o due somministrazioni, riducono in maniera significativa gli indici biochimici di attività della malattia nella maggioranza dei pazienti, ottenendo la normalizzazione dei valori di bAP in oltre il 60% dei casi.

Conclusioni. Neridronato può essere utilizzato con sicurezza nel trattamento di pazienti con malattia ossea di Paget sia come primo trattamento con bisfosfonati che come ritrattamento in pazienti recidivati dopo terapia con clodronato.

Terapia con risedronato e pamidronato nella gestione clinica di pazienti con severa malattia ossea di Paget e acquisita resistenza ai bisfosfonati

Rendina D, Mossetti G, Viceconti R et al
Calcif Tissue Int 2004;75(3):189-196

L'obiettivo di questo studio è la valutazione di efficacia e sicurezza di risedronato e pamidronato in 30 pazienti (età media $57,86 \pm 8,9$ anni) con severa malattia ossea di Paget (MOP) che avevano acquisito una resistenza al trattamento endovena (EV) con clodronato. Quindici pazienti sono stati trattati con risedronato per via orale (30 mg/die per 8 settimane).

ne). Il trattamento è stato ripetuto in quei pazienti che dopo 120 giorni non avevano manifestato una remissione della MOP (normalizzazione dei livelli di fosfatemia alcalina totale [tALP]). Quindici pazienti sono invece stati trattati con pamidronato ev (30 mg/die per 3 giorni). Il trattamento con pamidronato (60 mg/die per 3 giorni) è stato ripetuto in quei pazienti che dopo 120 giorni non avevano manifestato una remissione della MOP. Dopo 60 giorni in tutti i pazienti pagetici si è osservato un significativo calo dei livelli sierici di tALP. Dopo 360 giorni in 13 (86,6%) dei pazienti trattati con risedronato si è raggiunta la remissione della MOP: in 9 durante il trattamento iniziale e in 4 dopo 2 cicli di terapia con risedronato. In due pazienti, malgrado i 2 cicli con risedronato, si è registrato un calo significativo dei livelli sierici di tALP senza arrivare però alla remissione clinica.

Per quanto riguarda la terapia con pamidronato, dopo 360 giorni in 12 pazienti (80%) si è raggiunta la remissione della MOP: in 6 dopo il primo ciclo terapeutico e in altri 6 dopo il secondo ciclo. In tre pazienti, malgrado i 2 cicli con pamidronato, si è registrato un calo significativo dei livelli sierici di tALP senza arrivare però alla remissione clinica. In due di questi pazienti durante lo studio si è verificata una ripresa della malattia.

L'incidenza sia dei modesti effetti collaterali che del transitorio iperparatiroidismo secondario al trattamento con bisfosfonati è stata significativamente più bassa nel gruppo trattato con risedronato.

In pazienti con MOP resistente alla terapia, il trattamento con risedronato per via orale presenta un'efficacia sovrapponibile a quella di pamidronato EV con una minore incidenza di effetti collaterali.

Confronto tra le diverse risposte alla terapia con bisfosfonati dei *marker* del turnover osseo nella malattia ossea di Paget

Reid IR, Davidson JS, Wattie D et al
Bone 2004;35(1):224-230

La misura dei *marker* biochimici del turnover osseo rappresenta una parte integrale della diagnostica e della gestione della malattia pagetica. Recentemente

si è assistito a una proliferazione di nuovi *marker* e alla diffusione dei dosaggi dei *marker* disponibili mediante piattaforme automatizzate.

In questo studio si è valutata la *performance* di 7 *marker* comunemente disponibili in 20 pazienti pagetici sottoposti a trattamento con ibandronato (6 o 12 mg) e in 9 controlli trattati con placebo. I campioni sono stati raccolti al basale e dopo 6 mesi di trattamento. La riduzione media dei *marker* sierici dopo 6 mesi di terapia con entrambi i dosaggi di ibandronato è stata pari al 70% per la fosfatasi alcalina totale (AP), all'80% per l'isoenzima osseo della AP (*bone AP*), al 33% per l'osteocalcina, al 50% per il telopeptide beta-C-terminale del collagene tipo I (*betaCTX*) e all'80% per il peptide-N-terminale del procollagene (P1NP). Per quanto riguarda i *marker* urinari la riduzione ha raggiunto il 36% nel caso del rapporto tra desossipiridinoline libere e creatinina (fDPD/creat) e l'81% nel caso del rapporto tra l'N-telopeptide e la creatinina (NTX/creat). Se consideriamo il P1NP e l'NTX, oltre il 95% dei pazienti aveva valori patologici al basale, percentuale che si è ridotta al 15-30% dopo il trattamento. Gli effetti terapeutici sono risultati altamente significativi ($p < 0,00005$) tranne che per l'NTX ($p = 0,02$). La minore precisione dell'NTX ne limita fortemente l'utilità.

Gli altri *marker* hanno dimostrato una sensibilità inferiore al basale (l'osteocalcina è risultata aumentata nel 68% dei pazienti, l'fDPD nel 22% e il *betaCTX* nel 50%). La AP totale, la *bone AP* e il P1NP si sono dimostrati *marker* dell'attività osteoblastica capaci di monitorare la terapia con bisfosfonati della malattia di Paget con una prestazione che si avvicina a quella della scintigrafia ossea. L'NTX, anche se è meno sensibile nel valutare gli effetti della terapia, rimane il migliore *marker* di riassorbimento osseo. Nessuna chiara evidenza è tuttavia emersa da questo studio sull'eventuale superiorità di qualcuno di questi nuovi *marker* rispetto alla AP totale nella valutazione di pazienti con una malattia di Paget di questa severità.

N@VIGANDO

IL PAGET IN RETE

National Association for the Relief of Paget's Disease

Sito in inglese della *National Association for the Relief of Paget's Disease* indirizzato sia ai medici che ai pazienti. Si presenta di semplice navigazione, grazie alla suddivisione delle informazioni in sezioni ben riconoscibili. In una barra laterale si ritrovano i collegamenti diretti alle pagine in cui vengono descritti, oltre a essere illustrati, la malattia e i principali trattamenti. Nella sezione dedicata ai medici sono riportate anche le linee guida al trattamento, ricerche, abstract, link e contatti. Le informazioni principali sono visualizzate come collegamenti anche nella home page, insieme alle sezioni "Ultime novità" e "Conferenze". Per accedere alla sezione "Members pages" è necessario iscriversi e dotarsi di *password*.

<http://www.paget.org.uk>

Duke University Medical Center's Division of Orthopaedic Surgery

Sito in inglese curato dal *Duke University Medical Center* in collaborazione con *Data Trace Internet Publishing Company*, che presenta il *Wheeless' Textbook of Orthopaedics*, imponente testo *online* di ortopedia continuamente aggiornato e comprendente 11.000 pagine con oltre 5.000 immagini. La pagina che descrive la malattia di Paget è di semplice reperibilità, grazie al motore di ricerca interno al sito. Le informazioni sono chiare e schematiche, ma vi è anche la possibilità di approfondire sfruttando i numerosi link interni al testo.

<http://www.wheelessonline.com>

The Paget Foundation

Sito in inglese della *Paget Foundation*, associazione statunitense fondata nel 1978 per fornire a medici, ricercatori e pazienti informazioni sulla sindrome di Paget e su altre patologie dell'osso, in particolare l'iperparatiroidismo primario, l'osteopetrosi e le complicanze scheletriche del cancro. Nella home page si ritrovano le ultime novità e due serie di elenchi: uno permette di raggiungere rapidamente le sezioni dedicate alle diverse malattie di cui si occupa la *Paget Foundation*, mentre il secondo porta direttamente alle informazioni per i pazienti e alla sezione dedicata ai medici che possono richiedere chiarimenti via mail. Per usufruire del servizio è necessario diventare membro della fondazione e possedere una *password*. Vi è poi una serie di link, utili soprattutto ai pazienti, e riferimenti di alcuni specialisti delle diverse aree del mondo.

<http://www.paget.org>

Arthritis Research Campaign

Sito della *Arthritis Research Campaign*, associazione inglese che dal 1936 raccoglie fondi per la ricerca nel campo delle patologie artritiche. Presenta numerose finestre, dedicate alle ultime novità e alla ricerca, e offre la possibilità, cliccando su "about arthritis" nella barra ad inizio pagina, di accedere alle informazioni per medici o per pazienti. Cliccando invece su "site index" nella barra di sinistra si accede a un elenco alfabetico che comprende anche una pagina sulla sindrome di Paget, strutturato a domande e risposte e includente link ad altre associazioni che si occupano di questa patologia.

<http://www.arc.org.uk>