

*Malattia autoimmune ed osteoporosi*

Luciano Di Battista

L'osteoporosi (OP) post-menopausale rappresenta il vero prototipo delle patologie caratterizzate da perdita di massa ossea. La sua frequenza nella popolazione femminile e le sue implicazioni cliniche, a volte anche gravi, hanno stimolato la ricerca a livello mondiale sia nel campo della fisiopatologia che della terapia. Così, si sono dischiusi scenari del tutto nuovi con un coinvolgimento a tutto campo dell'immunologia e delle malattie autoimmuni. Se fino al 1999, ad esempio, l'osteoporosi post-menopausale veniva considerata essenzialmente una patologia di tipo endocrina, in cui gli estrogeni svolgevano un ruolo centrale e decisivo sul metabolismo osseo grazie alla loro azione bimodale sul riassorbimento e sulla formazione ossea, oggi, le nuove evidenze della letteratura scientifica hanno fatto sì che essa diventasse anche una malattia a genesi immunologica [1].

Questo dato è suffragato dalle evidenze cliniche dell'impegno osseo in corso di numerose malattie reumatiche. Inoltre, negli ultimi anni, gli studi di immunologia hanno dimostrato, anche con dati sperimentali, come vi siano interazioni più o meno dirette tra i meccanismi fisiopatologici responsabili della cascata infiammatoria e i meccanismi di regolazione del rimodellamento osseo. I protagonisti principali dell'interazione tra cellule del sistema immune e tessuti connettivi sono i vasi sanguigni, lo stroma ed il tessuto osseo.

In una unità di rimodellamento osseo in fase di quiescenza gli osteociti, incastonati nel tessuto osseo, secernono sclerostina che inibisce il "Wnt signalling" nelle cellule vicine alla superficie o "lining cell". I pre-osteoclasti, invece, circolano nei vasi sanguigni in attesa di eventuali segnali di attivazione. Il "Wnt signalling" è costituito da proteine cellulari denominate Wnt che attivano i recettori di membrana chiamati "frizzled". Le proteine Wnt sono secrete dagli osteoblasti e partecipano alla loro stessa differenziazione.

L'unità di rimodellamento osseo si attiva quando uno stress improvviso causa un microcrack nel tessuto osseo. A questo punto gli osteociti in prossimità del

microcrack vanno incontro ad apoptosi, mentre gli altri, ancora sani, secernono vari fattori non tutti ben definiti tra cui fattori di crescita, prostaglandine ed ossido nitrico.

Le molecole attive rilasciate dagli osteociti sani determinano l'allontanamento delle "lining cells" dalla matrice ossea a formare le cosiddette "canopy cells", le quali migrano verso le pareti dei vasi e si fondono alle stesse. Alcuni di questi passaggi non sono ancora completamente chiari. Inoltre alcune delle "canopy cells" sembrano veri e propri pre-osteoblasti. Le stem cells o cellule staminali, invece, si localizzano in prossimità delle pareti sanguigne.

Nel frattempo, le cellule stromali, non più inibite dalla sclerostina, sono esposte all'azione di altre citochine come l'interleuchina-1 (IL-1), differenziandosi, così, in pre-osteoblasti e secernendo anche l'M-CSF (fattore di stimolazione delle colonie di monociti), che partecipa alla generazione dei pre-osteoclasti.

I pre-osteoblasti proliferano e secernono vari fattori tra cui: Wnt; interleuchine e proteine implicate nella morfogenesi dell'osso. Inoltre, iniziano ad esprimere RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor kappaB Ligand) sulla loro superficie, la cui presenza aumenta proprio negli osteoblasti ormai maturi [2-4].

I pre-osteoclasti, invece, già presentano sulla loro superficie cellulare il recettore RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor kappaB) e, nel migrare dall'interno del vaso verso la superficie ossea, interagiscono con il RANKL dei pre-osteoblasti.

In queste complesse interazioni cellulari hanno un ruolo fondamentale anche altre molecole proteiche tra le quali ricorderemo l'osteoprotegerina (OPG/OCIF, osteoclastogenesis inhibitory factor/ TR-1, TNF receptor-like molecule 1), un vero e proprio recettore esca (decoy receptor) solubile rivolto verso l'ODF/OPGL/TRANCE/RANKL (tabella 1) [5,6]

<b>Proteine del sistema OPG/RANK/RANKL</b>		
sigla	acronimo di	altri acronimi
<b>OPG</b>	OsteoProteGerin	<b>OCIF</b> (OsteoClastogenesis Inhibitory Factor) <b>TR-1</b> (TNF receptor-like molecule 1)
<b>RANK</b>	Receptor Activator of Nuclear Factor kappaB	
<b>RANKL/OPGL</b>	Receptor Activator of Nuclear Factor kappaB Ligand	<b>ODF</b> (Osteoclastic Differentiation Factor); <b>OPGL</b> (OsteoProteGerin Ligand); <b>TRANCE</b> (TNF-Related Activation-Induced Cytokine)
<b>sRANKL/sOPGL</b>	Forma solubile di RANKL/OPGL	

**Tabella 1**

L'interazione RANK/RANKL provoca la differenziazione dei pre-osteoclasti, originati dai monociti ematici e dai macrofagi tessutali, i quali aumentano di volume e contemporaneamente si fondono con meccanismo sinciziale a formare gli osteoclasti maturi (cellule giganti plurinucleate), provvisti di lisosomi citoplasmatici primari e del cosiddetto "ruffled border" (superficie cellulare adattata al riassorbimento tissutale).

L'azione locale del "ruffled border" e della secrezione degli enzimi lisosomiali in un ambiente già reso acido (circa pH 4) provoca nella matrice ossea una lacuna di riassorbimento detta anche "lacuna di Howship". In essa si verifica una vera e propria degradazione della matrice proteica ossea ed un dissolvimento della componente minerale. Gli enzimi coinvolti sono numerosi e non solo di tipo lisosomiale: collagenasi; cistein-proteasi come la catepsina K;

attivatori tissutali del plasminogeno; fosfatasi acida tartrato-resistente (TRAP), arilsulfatasi;  $\beta$ -glicerofosfatasi;  $\beta$ -glicuronidasi ed anidrasi carbonica.

La fase di riassorbimento dura circa 2 settimane. Nel frattempo vengono liberati i fattori di crescita derivanti dall'osso IGF e TGF- $\beta$ , i quali partecipano alla differenziazione dei pre-osteoblasti ad osteoblasti maturi. Inizia, così, la fase di neoapposizione di tessuto osseo che, insieme alla fase di riassorbimento, costituisce il cosiddetto “*coupling*”. Questo “*accoppiamento*” (riassorbimento/formazione) caratterizza l'unità di rimodellamento osseo. Più unità di rimodellamento osseo permettono di rimaneggiare ogni anno il 5-10% del tessuto osseo di un adulto sano senza apportarvi modifiche significative della massa ossea. In questo modo ogni individuo sano rinnova tutto il suo patrimonio osseo in circa 10-15 anni, evitando, così, che esso “invecchi” e perda le sue caratteristiche di resistenza.

Il processo di neoapposizione tissutale si caratterizza inizialmente per l'apoptosi degli osteoclasti nel corso della quale le cellule si riducono ad ammassi di corpi apoptoidi e quindi ad una vera e propria “autodistruzione”.

Intanto i pre-osteoblasti maturano in osteoblasti che interrompono la formazione di RANKL e secernono invece OPG (tabella 1). Quest'ultima lega il RANKL presente sui pre-osteoblasti bloccando di conseguenza l'attivazione dei pre-osteoclasti stessi.

Gli osteoblasti vanno a ricoprire la superficie della cavità riassorbita, secernendo tessuto osteoide che mineralizza e riempie la lacuna di Howship in circa 3-4 mesi.

La matrice appena secreta e non ancora mineralizzata è detta osteoide e contiene anche altre proteine e fattori di crescita come l'IGF ed il TGF- $\beta$ .

Alcuni osteoblasti vanno incontro anche ad apoptosi, mentre il destino riservato alle cellule “canopy” è ancora oggetto di congetture varie. Nel frattempo, gli osteociti ristabiliscono un network con le altre cellule simili della matrice ossea

e con le “lining cells”. In questo modo il microdanno è stato riparato e la nuova matrice accumulerà minerali ed aumenterà in densità per circa 3 anni.

E' noto che gli estrogeni riducono la fase riassorbitiva inibendo l'azione degli osteoclasti maturi, aumentando l'apoptosi degli stessi e riducendone, comunque, il reclutamento. Nel contempo, stimolano l'attività degli osteoblasti facilitandone il loro differenziamento ed inibendone l'apoptosi. In sintesi, quindi, hanno la capacità di modulare in senso inibitorio gli osteoclasti e di stimolare l'attività degli osteoblasti nella formazione ossea.

Nella post-menopausa a causa della carenza degli estrogeni il sistema RANK/RANKL si attiva e, di conseguenza, si attivano anche i processi di maturazione dell'osteoclasta. Nei meccanismi di “coupling o accoppiamento” della fase riassorbitiva e della fase neoformativa predominano, a questo punto, i processi di riassorbimento.

Il riassorbimento osseo provoca l'assottigliamento delle trabecole ossee soprattutto di quelle orizzontali, che, quindi, si fratturano. Si determina così la frattura clinicamente rilevabile, una condizione di OP grave in cui la vertebra crolla per fragilità.

*Un problema molto interessante da affrontare è quello di stabilire cosa accade all'osso nell'infiammazione cronica delle malattie reumatiche autoimmuni e qual è il ruolo del sistema “OPG/RANK/RANKL” in questo ambito.*

Gli studi in tal senso presero l'avvio da alcune osservazioni sperimentali effettuate su ratti ovariectomizzati, che costituivano un modello naturale di malattia molto simile a quella della donna in post-menopausa, e su ratti sempre ovariectomizzati ma privi di linfociti T (o nude mice).

Un lavoro scientifico di Cenci pubblicato nel 2000 dimostrò come il ratto ovariectomizzato timo-competente (ceppo wild type o WT) andava incontro ad una perdita di massa ossea di circa il 30% in 4 settimane. Mentre lo stesso

esperimento effettuato su ratti ovariectomizzati ma privi di timo (ceppo nude mice o Nude) non determinava la perdita di massa ossea [7].

Quindi si delineò un vero e proprio paradigma:

*”La sola carenza di estrogeni non basta a spiegare l’Osteoporosi da ovariectomia nel ratto e nel modello equivalente dell’uomo di osteoporosi post-menopausale”.*

Ci si chiese perciò: *“Quale popolazione linfocitaria T fosse attivata dal deficit di estrogeni”.*

Si studiò così un modello naturale di malattia infiammatoria autoimmune cronica linfocitaria linfocita T centrico come l’artrite reumatoide (AR).

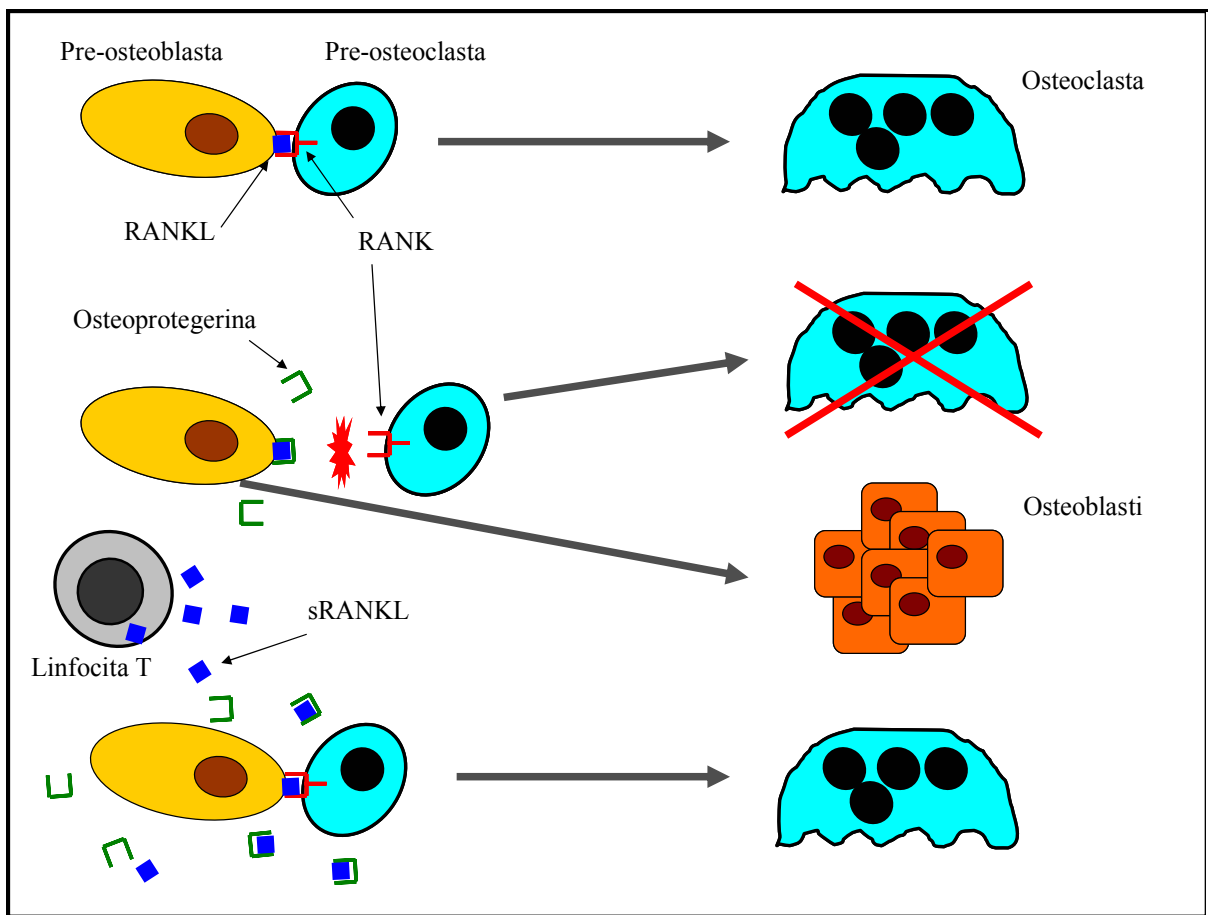
Era noto da tempo, infatti, come i malati affetti da AR avessero una tendenza alla riduzione della massa ossea e come questa fosse proporzionale all’attività di malattia misurata attraverso i livelli della proteina C reattiva [8].

In alcuni studi esemplari, Gravallesse e Kong individuarono nella popolazione linfocitaria T presente nel panno sinoviale una popolazione in grado di produrre una grande quantità di sOPGL/sRANKL, che, bloccando l’azione dell’OPG, libera il sistema RANK/RANKL, facilita la maturazione degli osteoclasti ed i processi di erosione ossea locali e provoca una osteoporosi generalizzata [9, 10].

Come abbiamo già visto, nei fenomeni di riassorbimento osseo ha un ruolo centrale il processo di maturazione dell’osteoclasta, che parte dal monocita per raggiungere lo stato di osteoclasta maturo attraverso la cellula precursore. Oggi all’interno di questo processo dobbiamo collocare un sistema linfocitario T capace di incrementare i livelli di sintesi di sRANKL. L’aumento della disponibilità di quest’ultimo determina l’inibizione della liberazione di OPG così da favorire l’attivazione del sistema RANK/RANKL esogeno (figura 2).

Quindi è chiaro che la stessa linea linfocitaria T è anche in grado di liberare direttamente RANKL solubile, che si va ad aggiungere a quello presente

spontaneamente sulla superficie di membrana dei pre-osteoblasti (figura 2). Questa popolazione linfocitaria T è stata identificata nei cluster di differenziazione CD3+ e CD56+, i quali sono in grado di produrre una grande quantità di TNF- $\alpha$  e, tramite questo, di far esprimere nel sito di rimodellamento osseo una grande quantità di RANKL solubile (sRANKL) [11, 12].



**Figura 2:** Il linfocita T favorisce l'osteoclastogenesi.

Ancora una volta entra in scena il TNF- $\alpha$ , che sembra avere un ruolo centrale nei meccanismi fisiopatologici di molte patologie reumatiche ed autoimmuni. Questa importante citochina rappresenta il bersaglio delle terapie con gli anticorpi monoclonali nella cura dell'AR e sembra mediare anche il processo fisiopatologico dell'OP.

Il TNF- $\alpha$ , quindi, è in grado non solo di mediare il processo immunoflogistico classico, attraverso l'attivazione delle cellule immunitarie e l'induzione di numerose citochine, ma anche di incrementare in maniera addirittura logaritmica l'espressione del sistema RANK/RANKL (tabella 2).

<b>Tabella 2: Azioni del TNF-<math>\alpha</math> (tumor necrosis factor-alpha )</b>
Attivazioni di macrofagi, linfociti, neutrofilo e sinoviociti B;
Induzione di altre citochine (IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF), incremento delle molecole di adesione (ICAM);
Aumentata espressione delle molecole MHC sulle APC nei confronti dei linfociti T;
Incremento logaritmico della espressione di RANKL.

Nella post-menopausa la carenza degli estrogeni, che sono potenti immunosoppressori, determina anche una espansione linfocitaria T.

Se il paradigma era che: *“La sola carenza di estrogeni non basta a spiegare l'Osteoporosi da ovariectomia nel ratto e quindi anche l'osteoporosi post-menopausale della donna”*, oggi con questi nuovi dati si può dimostrare come *“l'ovariectomia nel ratto, la post-menopausa nelle donne e l'infiammazione cronica nell'AR, provochino una “iperproduzione” di TNF- $\alpha$  da parte di specifici cloni linfocitari”*. Questo evento è decisivo per generare l'osteoporosi [7].

La successiva questione che si pose fu questa: *“La popolazione dei linfociti T produttrice di TNF- $\alpha$  e quindi di RANK/RANKL è già presente nell'osso?”*

Grassi, nel 2004, dimostrò che i linfociti T sono localizzati in prossimità degli osteoclasti nella regione sub-endostale dell'osso. Essi sono raccolti in nicchie

particolari in cui queste popolazioni linfocitarie generano il fenomeno riassorbitivo e vanno incontro ad un processo di espansione clonale [13].

*“Ma con quale meccanismo si determina questa espansione clonale endostale dei Linfociti T?”*

Il primo meccanismo è quello già menzionato del deficit stesso degli estrogeni nella donna in post-menopausa, che è in grado di facilitare un'espansione della popolazione di linfociti T indigena.

L'altro meccanismo in gioco è quello dell'infiammazione cronica in cui vi è una maggiore esposizione di antigeni (Ag) e di attivazione del sistema delle Antigen Presenting Cell (APC). Queste cellule fagocitano l'Ag, lo processano a livello citoplasmatico e lo coniugano a molecole di presentazione o antigeni del complesso maggiore di istocompatibilità di classe II (MHC-II). Il complesso costituito da sequenze antigeniche e dalle molecole di istocompatibilità viene poi esposto sulla superficie cellulare delle APC così da attivare il recettore TCR del clone linfocitario corrispondente. Questa serie di eventi immunologici induce l'attivazione e la conseguente produzione di citochine infiammatorie quali il TNF- $\alpha$  da parte dei linfociti T attivati [14].

Ecco, perciò, che la cellula dendritica (APC), capace di presentare l'Ag ai linfociti T, diventa la cellula centrale in questo processo di espansione clonale.

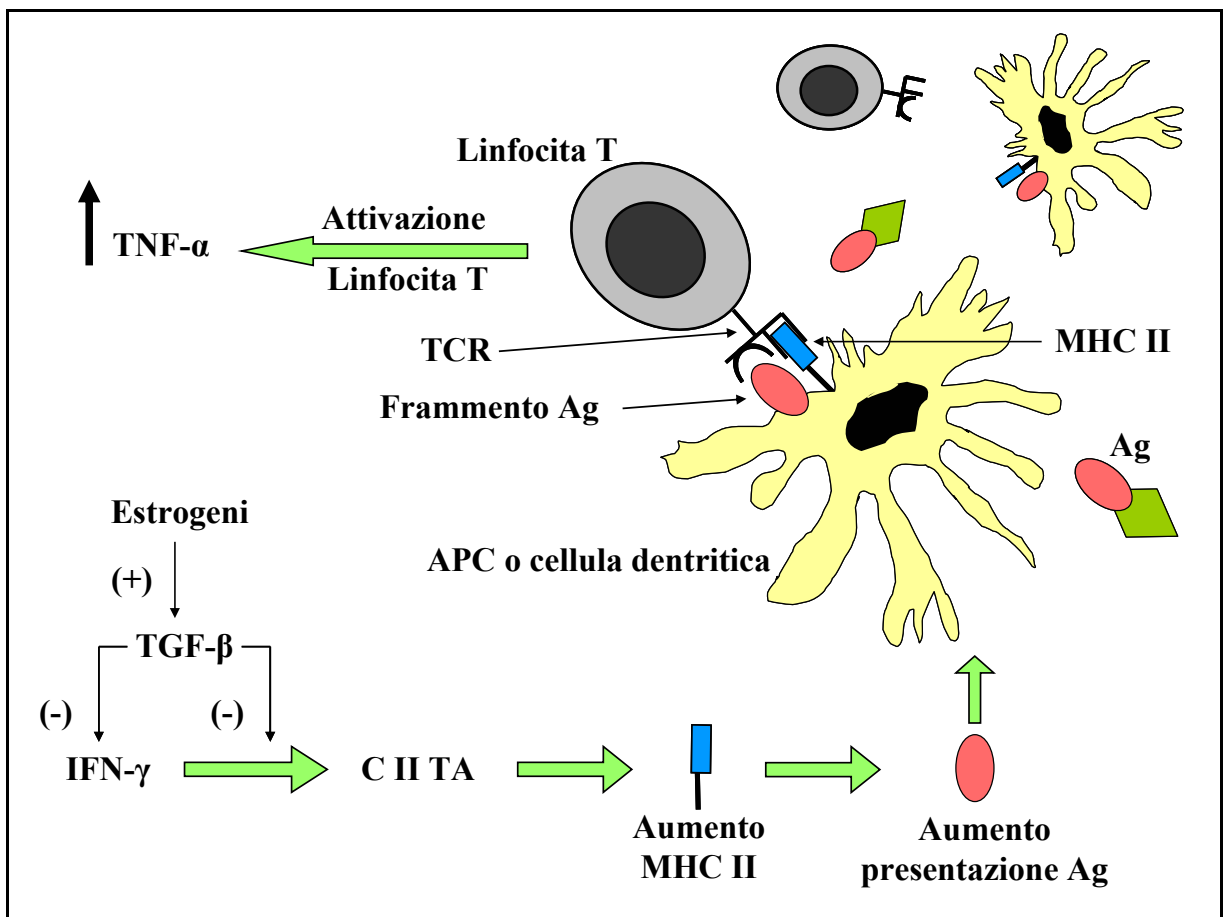
Sempre nel ratto ovariectomizzato è dimostrata un'evidente up-regulation delle cellule dendritiche che aumentano di numero in maniera marcata subito dopo l'ovariectomia [13].

Gli estrogeni sono in grado di effettuare un'azione soppressiva sulla funzione delle APC, dimostrando ancora una volta le loro capacità immunosoppressive. Di conseguenza una loro carenza amplifica il meccanismo di attivazione di questa popolazione cellulare.

Accanto alle cellule si crea una vera e propria pathway citochinica, che amplifica il processo osteopenizzante (figura 3).

Sicuramente l'IFN- $\gamma$  è oggi ritenuto uno dei fattori attivanti questo processo. Esso, infatti, attraverso l'attivazione del CIITA appartenente al sistema maggiore di istocompatibilità di classe II o MHC-II aumenta la presentazione dell'Ag alle APC ed amplifica il sistema di proliferazione clonale dei linfociti T e quindi la sintesi di TNF- $\alpha$ .

Ancora una volta gli estrogeni sono in grado di bloccare l'azione dell'IFN- $\gamma$  ed in post-menopausa la loro carenza favorisce questa sequenza patogenetica.



**Figura 3:** Il ruolo delle cellule dendritiche (APC) nella formazione di TNF- $\alpha$ .

Un'altra citochina implicata in questo processo patogenetico è il TGF- $\beta$  che inibisce l'azione dell'IFN- $\gamma$  in maniera sinergica all'azione degli estrogeni. Quando nella post-menopausa vi è carenza di estrogeni questi non stimolano più la sintesi di TGF- $\beta$ . Di conseguenza aumenta l'azione dell'IFN- $\gamma$  con attivazione del CIITA ed aumentata espressione di MHC-II. Quindi aumenta la presentazione dell'antigene alle APC con espansione clonale dei linfociti T e conseguente aumento della produzione di TNF- $\alpha$  (figura 3).

Il TGF- $\beta$  è talmente importante in questa sequenza di eventi che è dimostrato come il ratto carente del recettore di questa citochina vada incontro inevitabilmente ad una significativa riduzione congenita di massa ossea.

*“Ma sono solo questi linfociti presenti nell'osso a determinare l'OP post-menopausale insieme agli osteoclasti o c'è anche una colonizzazione dell'osso da parte di altri linfociti T di origine non midollare?”*

Oggi è dimostrato che soprattutto in presenza di una sovra-espressione di IL-7 a partire dal timo c'è un colonizzazione dell'osso da parte di una popolazione linfocitaria T che si somma a quella indigena già presente. Si amplifica così il numero dei linfociti T, da cui deriva un'aumentata produzione di TNF- $\alpha$  e del sistema RANK/RANKL e quindi ulteriore riassorbimento dell'osso.

Questa è oggi in sintesi l'interpretazione che si dà della malattia osteoporotica sia che essa insorga in condizioni di deficit estrogenico sia che essa si determini nel corso di una malattia infiammatoria cronica. Un deficit di TGF- $\beta$  ed un aumento di IL-7 attivano il sistema macrofagico-linfocitario T con un aumento dell'espressione dell'IFN- $\gamma$ . Ne deriva un'aumentata sintesi di TNF- $\alpha$ , che, provocando l'attivazione del sistema RANK/RANKL, determina un aumento dell'attivazione degli osteoclasti. I processi di riassorbimento osseo finiscono così per prevalere su quelli di neoformazione [15-17].

La domanda che ne consegue è la seguente: *“Se l’osteoporosi ha una patogenesi anche immunologica, c’è evidenza di una sua maggiore frequenza in malattie autoimmuni come l’artrite reumatoide, le spondiloartriti ed il lupus? Ed in esse, quindi, bisogna attendersi un maggiore rischio fratturativo?”*

Uno studio della nostra Società Italiana di Reumatologia pubblicato nel 2000 ha dimostrato che nei pazienti affetti da AR la frequenza dell’osteoporosi è nettamente maggiore rispetto a quella attesa nella popolazione generale [18].

Inoltre la frequenza delle fratture vertebrali nei pazienti con AR supera in maniera significativa quella dei controlli [19].

Lo stesso fenomeno riguarda i pazienti con spondilite anchilosante (SA) dove la densità della massa ossea femorale peggiora quanto più è attiva la malattia misurata attraverso il test di Schober [20].

È stato anche dimostrato come in pazienti con SA il rischio di frattura vertebrale sia di gran lunga superiore rispetto all’atteso [21].

Lo stesso può dirsi dei pazienti affetti da Lupus eritematoso sistemico (LES) dove, addirittura, in donne in post-menopausa l’osteoporosi e l’osteopenia sono presenti in maniera estremamente significativa [22].

In questa popolazione di donne con LES gli eventi fratturativi sono sempre più numerosi e gravi ed aumentano la morbilità standardizzata di queste pazienti [23].

Alla luce di questi dati è lecito porsi l’ennesima domanda: *“C’è evidenza dell’efficacia di trattamenti farmacologici il cui bersaglio siano i mediatori del processo immunoflogistico che determina l’OP?”*

Grassi e Pacifici, nel 2006, avevano dimostrato che, utilizzando un anticorpo monoclonale diretto contro una molecola co-stimolatoria (CTLA4), si determinava nel ratto ovariectomizzato una mancata perdita di massa ossea [24].

Oggi utilizziamo i farmaci biologici come l'adalimumab, l'etanercept o l'infliximab, per la cura dell'AR, che agiscono bloccando proprio l'azione del TNF- $\alpha$  sia in forma solubile che transmembrana.

Lo studio di Lange del 2005 ha dimostrato che il trattamento dei pazienti affetti da artrite reumatoide con l'Infliximab è in grado di aumentare in maniera significativa la BMD di questi pazienti già a 12 mesi [25].

Come abbiamo visto sono ormai molteplici le prove scientifiche che indicano come l'attivazione del sistema RANK/RANKL sia uno dei fattori decisivi per i fenomeni del riassorbimento osseo. In teoria, quindi, potremmo utilizzare un anticorpo monoclonale anti-RANKL come il Denosumab contro queste citochine per bloccare la fase riassorbitiva. L'anticorpo monoclonale interamente umano Denosumab, noto anche come AMG 162, si lega al RANKL con alta affinità e specificità, ed inibisce l'azione dello stesso.

In uno studio del 2006 l'efficacia e la sicurezza di Denosumab, somministrato per via sottocutanea, sono state valutate in un periodo di 12 mesi in 412 donne in postmenopausa con bassa densità minerale ossea ( punteggio T da -1.8 a -4.0 a livello del tratto lombare della colonna vertebrale, oppure da -1.8 a -3.5 a livello del femore prossimale) [26].

I soggetti sono stati assegnati in modo random a ricevere Denosumab ogni 3 mesi ( ai dosaggi di 6, 14 o 30mg ) oppure ogni 6 mesi ( al dosaggio di 14, 60, 100 o 210mg ), oppure Alendronato per os una volta alla settimana al dosaggio di 70 mg, oppure placebo.

L'endpoint primario era rappresentato dal cambiamento percentuale dal basale della densità minerale ossea a livello lombare a 12 mesi. Cambiamenti nel turnover osseo sono stati valutati mediante misurazione delle telopeptidasi plasmatiche e urinarie, e dalla fosfatasi alcalina osseo-specifica.

Il trattamento con Denosumab per 12 mesi ha prodotto un aumento della densità minerale ossea:

- a livello lombare dal 3% al 6.7% rispetto ad un aumento del 4.6% con Alendronato, ed una perdita dello 0.8% con placebo;
- all'anca totale dall'1.9% al 3.6% rispetto ad un aumento del 2.1% con Alendronato e ad una perdita dello 0.6% con il placebo;
- al terzo distale del radio dallo 0.4% all'1.3% rispetto ad una riduzione dello 0.5% con Alendronato e del 2% con placebo.

Le riduzioni vicino al massimale nei livelli medi di telopeptide C plasmatici dal basale erano evidenti 3 giorni dopo la somministrazione di Denosumab. La durata della soppressione del turnover osseo è apparsa essere dose-dipendente.

Nelle donne in post-menopausa con ridotta massa ossea, il Denosumab ha aumentato la densità minerale ossea ed ha ridotto il riassorbimento osseo. Questi dati preliminari hanno indicato che Denosumab potrebbe rappresentare un trattamento efficace nell'osteoporosi.

Nell'agosto del 2007 sono stati pubblicati altri 3 studi che hanno dimostrato come questo anticorpo monoclonale, utilizzato nei pazienti con OP post-menopausale, è in grado di generare un recupero di massa ossea in maniera significativamente superiore a quando non faccia l'Alendronato [27-29].

Lo studio di McClung M. del 2007 evidenzia come il Denosumab alla dose di 60 mg. ogni 6 mesi determini un aumento significativo della BMD sia a livello del femore che del radio rispetto all'Alendronato assunto alla dose di 70 mg. settimanali. A livello vertebrale i dati di BMD tra Denosumab ed Alendronato sono sovrapponibili. Infine rispetto al placebo il Denosumab determina su tutti e tre i siti ossei un aumento significativo della densità di massa ossea [28].

Un problema che interessa i Reumatologi ma anche altre figure mediche specialistiche è quello dell'effetto degli steroidi su questo processo immunoflogistico. I protocolli di terapia di molte malattie autoimmuni annoverano spesso l'utilizzo di terapie steroidee a dosaggi a volte anche alti e protratti nel tempo.

In sintesi gli steroidi finiscono con l'agire sull'unità di rimodellamento osseo in maniera opposta a come agiscono gli estrogeni. Inibiscono l'osteoblasta mentre attivano l'osteoclasta e quindi, comunque, facilitano i fenomeni di riassorbimento osseo.

Nel 2005 al Congresso Nazionale SIR abbiamo dimostrato come l'OP indotta da steroidi e le sue fratture sono definibili come un problema di "Osteoporosi accelerata" [30].

Le donne affette da OP post-menopausale che usano cortisonici hanno un rischio di fratture vertebrali 20 volte maggiore rispetto alla donna in menopausa che non ne fanno uso.

E questo aumento del rischio di fratture è un rischio che compare già dopo pochi mesi dall'inizio della terapia steroidea. Van Staa ha dimostrato, infatti, che gli eventi fratturativi nei soggetti che assumono steroidi a dosi superiori a 7,5 mg/die di prednisone intervengono nei primi 3-6 mesi della terapia steroidea (e non dopo anni di trattamento). Tale rischio si mantiene elevato in tutto il primo anno di terapia. Ma effetti simili si indurrebbero anche con dosi più basse di cortisonici. Questo comporta la necessità di un intervento terapeutico preventivo fin dall'inizio del trattamento [31].

Lo studio GIOVE, a cui ha partecipato anche l'U.O.C. di Reumatologia di Pescara, ha dimostrato che l'osso di un paziente che assume steroidi invecchia di ben 20 anni rispetto ai controlli. In pratica l'osso di una donna che assume steroidi è più vecchio di 20 anni rispetto a quello di una donna della stessa età in post-menopausa [32].

*“Quali trattamenti possiamo utilizzare per impedire l'insorgenza e la progressione di questa patologia?”*

Nel trattamento dell'OP dobbiamo usare i trattamenti che devono avere 4 obiettivi fondamentali:

- 1) Impedire il singolo primo evento fratturativo vertebrale e non;
- 2) Impedire l'effetto "domino" delle fratture vertebrali;
- 3) Realizzare tale effetto rapidamente (6-12 mesi);
- 4) Mantenere l'effetto antifratturativo per tempi lunghi.

I farmaci in uso sono ormai diventati numerosi e si dividono in: anticatabolici; anabolici ed agenti ad azione bimodale (Dual Action Bone Agents o DABA). All'orizzonte, però, si profilano, come abbiamo visto, anche terapie innovative come quelle "biologiche" (figura 4).

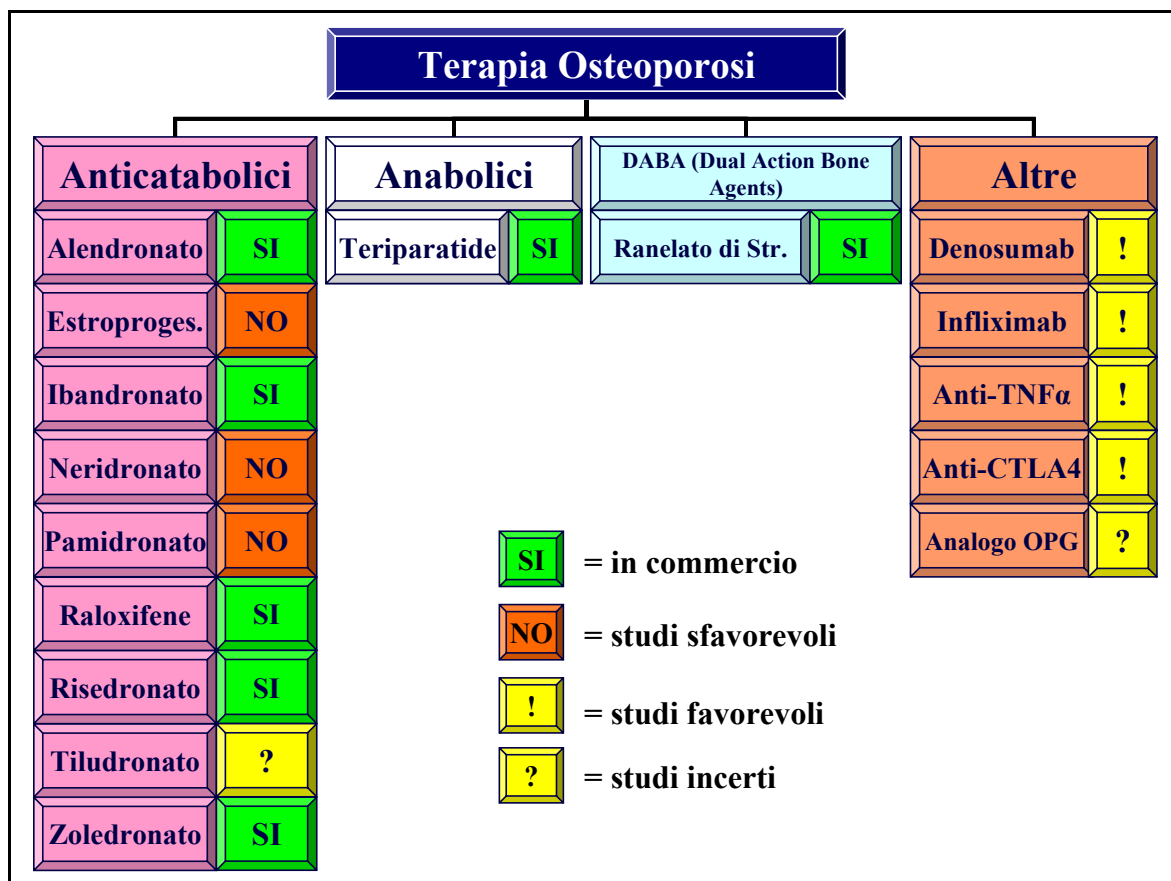


Figura 4: Terapie dell'osteoporosi.

Studi a doppio cieco controllati verso placebo confrontati tra di loro (non quindi farmaco contro farmaco) hanno dimostrato che queste molecole, indipendentemente dalla BMD che esse sono in grado di migliorare, possono

tutte determinare una riduzione del rischio di fratture. Per alcune molecole, come ad esempio il risedronato, la diminuzione del rischio di fratture vertebrali è già del 65 % ad un anno dall'inizio della terapia. Ma anche le altre molecole disponibili hanno una capacità di ridurre il rischio fratturativo in maniera significativa.

A 3 anni la riduzione del rischio fratturativo resta sostanzialmente invariato per le varie molecole anche se, per adesso, l'ibandronato sembra avere risultati migliori con il suo 62%. Ma i risultati più o meno sovrapponibili potrebbero rendere difficile decidere quale strategia utilizzare (tabella 3).

<b>Tabella 3: Riduzione del rischio di frattura vertebrale ad 1-3 anni</b>		
<b>TERAPIA</b>	<b>INCREMENTO BMD IN 3 ANNI</b>	<b>RIDUZIONE DEL RISCHIO DI FRATTURE VERTEBRALI</b>
<b>Raloxifene <sup>a</sup></b>	2.6%	50% - 3 yrs
<b>Ibandronato <sup>b</sup></b>	5.2%	52% - 2 yrs / 62% - 3 yr
<b>Risedronato <sup>c</sup></b>	5.9%	65% - 1 yr / 49% - 3 yr
<b>Alendronato <sup>d</sup></b>	8.8%	48% - 3 yrs
<b>Ranelato di stronzio <sup>e</sup></b>	14.4%	49% - 1 yr
<b>Teriparatide <sup>f</sup> 20 ug</b>	9.7% (21 mths)	65% (21 mths)
<b>40 ug</b>	13.7% (21 mths)	69% (21 mths)
a. Ettinger, et al. JAMA 1999; 282(7): 637-645 b. Chestnut, et al. J Bone Miner Res 2004; 19(8):1241-9 c. Reginster, et al. Osteoporos Int 2000; 11: 83-91 d. Liberman, et al. NEJM 1995; 333(22): 1437-1443 e. Meunier P. et al, N Engl J Med; 350 (5):459-468 (2004) f. Neer R. et al, N Engl J Med; 344:1434-1441 (2001).		

In realtà potremmo affidarci semplicemente al caso, ad una vera e propria roulette. Infatti ciascuno di questi farmaci è efficace ed il messaggio reale è solo uno: “il paziente va sempre trattato”.

Sarà poi la competenza del medico a decidere quali dei farmaci disponibile è più utile al caso in oggetto magari tenendo conto di alcuni fattori decisionali quali: tollerabilità; compliance; fratture non vertebrali; costi e note.

Oggi con la nuova nota 79 il SSN consente di estendere la rimborsabilità del trattamento antiosteoporotico anche ad altre categorie di pazienti rispetto al passato.

*“Ma ci sono nuove opzioni terapeutiche?”*

Sicuramente la Teriparatide rappresenta una nuova opzione terapeutica. Essa è costituito dalla frazione libera 1-34 del paratormone (PTH). Il PTH fisiologicamente secreto in maniera continuativa determina il riassorbimento del tessuto osseo, mentre, al contrario, la somministrazione pulsata della frazione libera 1-34 del paratormone (PTH) è in grado di stimolare la formazione di massa ossea [33-36].

La teriparatide riporta il range del turnover osseo a valori simili a quelli riscontrabili in epoca pre-menopausale.

Dopo soli 6 mesi di terapia tutti i parametri di neoformazione ossea a livello corticale e trabecolare sono significativamente più alti nei prelievi bioptici del gruppo trattato con Teriparatide rispetto al gruppo trattato con l'Alendronato. Anche i parametri del riassorbimento osseo sono più alti nel gruppo trattato con la Teriparatide, ma vi è un netto bilancio positivo a favore della neoformazione. Questo farmaco, comunque, induce una maturazione adeguata dell'osso come dimostrano i test alla tetraciclina marcata. La doppia marcatura indica che l'osso neoformato è qualitativamente adeguato.

La teriparatide aumenta la BMD in maniera significativa sia a livello lombare che femorale e riduce il rischio di frattura in maniera superiore rispetto ai farmaci già citati, arrivando ad una riduzione del rischio di nuove fratture del 69% in 18 mesi.

Lo studio FACT ha dimostrato un miglioramento significativo della BMD vertebrale lombare sia nella misurazione bidimensionale della metodica DEXA sia nella misurazione tridimensionale o volumetrica della QCT [37, 38].

In una nostra personale esperienza che riguarda 10 pazienti polifratturati trattati con questo farmaco e che hanno raggiunto i 18 mesi di terapia, nessuno di essi ha riportato una nuova frattura vertebrale.

Ci sono anche terapie dell'OP che sono ancora off-label per noi reumatologi.

Il Neridronato, ad esempio, in Italia ha indicazione solo per il trattamento della osteogenesi imperfetta.

Tre studi controllati hanno dimostrato di poter incrementare in maniera significativa sia la BMD lombare che la BMD sul collo femorale ma senza ottenere, per adesso, una riduzione evidente sul rischio di frattura [39-41].

Un altro bisfosfonato, lo Zoledronato, aveva solo indicazione ufficiale per l'ipercalcemia neoplastica, ma di recente ha ottenuto l'indicazione anche per l'OP post-menopausale in terapia ospedaliera.

Determinanti sono stati i dati appena pubblicati da uno studio di Geusens, che ha dimostrato su un campione di ben 7.765 pazienti una riduzione del rischio di frattura vertebrale del 70% con una dose singola di 5 mg. iniettata una volta l'anno (42).

Altri studi, pubblicati nel 2007, sempre sullo zoledronato hanno dimostrato risultati interessanti anche sulla diminuzione del rischio di fratture non vertebrali e di ri-fratture (43, 44).

Il Pamidronato ha indicazioni ufficiali per metastasi ossee prevalentemente litiche, mieloma multiplo ed ipercalcemia provocata da osteolisi neoplastica.

Per il Pamidronato gli studi hanno solo dimostrato un controllo del dolore da compressione vertebrale ma non una riduzione delle fratture e quindi questo farmaco sembra non avere un futuro nella terapia dell'osteoporosi post-menopausale o da malattie reumatiche [45].

Ancora incerta, infine, la collocazione del Tiludronato per il quale i risultati su 1.805 donne non sono ancora definitivi ed è incerta la sua applicazione futura nella cura dell'OP post-menopausale [46].

## Bibliografia

- 1) Di Matteo L. Lettura Magistrale “Immunologia dell’Osteoporosi”. Congresso Nazionale SIR Palermo 2006;
- 2) Martin TJ, Udagawa N. Hormonal Regulation of Osteoclast Function. *TEM*, 9, 6-12, 1998;
- 3) Filvaroff E, Derynk R. Bone remodelling: A signalling system for osteoclast regulation. *Current Biology*, 8, R679-R682, 1988;
- 4) Lacey DL et al. Osteoprotegerin Ligand Is a Cytokine that Regulate Osteoclast Differentiation and Activation. *Cell*, 93, 165-176, 1998;
- 5) Yasuda H et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 95:3597-602,1998;
- 6) Takahashi N et al. A new member of tumor necrosis factor ligand family, ODF/OPGL/TRANCE/RANKL, regulates osteoclast differentiation and function. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999 Mar 24;256(3):449-55;
- 7) Cenci S. et al. *J. Clin. Invest.* 106: 1229-1237. 2000;
- 8) Gough AK et al. *Lancet*. 1994;
- 9) YY Kong et al. *Nature* 1999; 402:304-309;
- 10) Gravallese AM et al. *Arthritis Rheum*. 2000;
- 11) J. Lam et al. *J. Clin. Invest.*; 2000, 106 (12): 1481-8;
- 12) YH. Zhang et al. *J. Biol. Chem.*; 2001, 276 (1): 563-568;
- 13) F. Grassi et al. *ASBMR* 2004;
- 14) Salem et al. *Allergy and Immunology* 2000; 121:161-169;
- 15) Weitzmann MN, Pacifici R et al. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J. Clin. Invest.*; vol. 116, n. 5. may 2006;
- 16) Weitzmann MN. et al. *J. Clin. Invest.* 2002; 110 (11): 1653-50;
- 17) Weitzmann MN. et al. *Blood* 2000; 96(5): 1873-1878;
- 18) Gruppo di Studio SIR. *J Rheumatol* 2000;
- 19) Ørstarvik RE et al. *Arch Intern Med* 2004;
- 20) Donnelly S et al. *Ann Rheum Dis* 1994;
- 21) Cooper C et al. *J Rheumatol* 1994;
- 22) Sinigaglia et al. *J Rheumatol* 1999;

- 23) Ramsey-Goldman R et al. Arthritis Rheum 1999;
- 24) F. Grassi and R. Pacifici. ASBMR 2006;
- 25) Lange U et al. Increase in bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha antibody: a prospective open-label pilot study. Rheumatology (Oxford). 2005 Dec;44(12):1546-8. Epub 2005 Nov 1;
- 26) McClung MR et al. N Engl J Med 2006; 354: 821-831;
- 27) Lewiecki EM et al. For the AMG 162 Bone Loss Study Group. Two-Year Treatment With Denosumab (AMG 162) in a Randomized Phase 2 Study of Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density J Bone Miner Res. 2007 Aug 20;
- 28) McClung M. Role of RANKL inhibition in osteoporosis. Arthritis Res Ther. 2007;9 Suppl 1:S3. Review;
- 29) Maricic M. New and emerging treatments for osteoporosis. Curr Opin Rheumatol. 2007 Jul;19(4):364-9. Review;
- 30) Di Matteo L. Lettura magistrale “L’Osteoporosi da steroidi” Congresso Nazionale SIR, Stresa 2005;
- 31) van Staa TP et al. Osteoporosis Int 2002;
- 32) Angeli et al. JBMR, 2003;
- 33) Dobnig H and Turner RT. Endocrinology 1995;
- 34) Hock J. Musculoskel Neuron Interact 2001;
- 35) Jilka J. Clin Invest 1999;
- 36) Ma YL. Endocrinology 2001;
- 37) Meunier et al. ECTS 2003 (Poster Presentation #P-294);
- 38) McClung et al. Osteoporos Int. 2002;
- 39) Tobias JH et al. Neridronate preferentially suppresses the urinary excretion of peptide-bound deoxypyridinoline in postmenopausal women. Calcif Tissue Int. 1996 Nov;59(5):407-9;
- 40) Braga V et al. Intravenous intermittent neridronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. S. Bone 2003 Sep;33(3):342-5;
- 41) Cascella T et al. Effects of neridronate treatment in elderly women with osteoporosis.. Endocrinol Invest 2005 May; 28(5):IV;
- 42) Geusens PP et al. Fracture prevention in postmenopausal women with osteoporosis by an annual infusion of zoledronic acid.;Ned Tijdschr Geneesk. 2007 Jun 30;151(26):1445-8;
- 43) Black DM et al. N Engl J Med. 2007;356:1809-1822;

- 44) Lyles KW et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007. [e-publication 10.1056/NEJMoa074941 at [www.nejm.org](http://www.nejm.org)];
- 45) Armingeat T et al. Intravenous pamidronate for pain relief in recent osteoporotic vertebral compression fracture: a randomized double-blind controlled study.. *Osteoporos Int.* 2006;17(11):1659-65. Epub 2006 Aug 8;
- 46) Reginster JY et al. Intermittent cyclic tiludronate in the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2001;12(3):169-77.