

CLINICA E TERAPIA DELLA MALATTIA DI PAGET

G. ISAIA, I. GROSSO, S. CASALIS

Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino; UOADU, Medicina, Malattie Metaboliche dell'Osso, Azienda Ospedaliera S. Giovanni Battista di Torino, Torino

riassunto

La malattia di Paget è una patologia ossea localizzata e progressiva caratterizzata da incremento del turnover osseo, ipertrofia e anormalità delle struttura ossea. Quasi sempre viene diagnosticato in pazienti di età superiore ai quarant'anni, è più frequente negli uomini che nelle donne. È la seconda più comune patologia del metabolismo osseo dopo l'osteoporosi in alcuni Paesi come l'Europa, il Nordamerica e l'Australia, mentre è rara in Asia e nei Paesi Arabi. La malattia è dovuta a foci localizzati di elevato rimodellamento osseo seguiti da un incremento locale del riassorbimento. L'eziologia è ignota, verosimilmente virale con una predisposizione genetica. La patologia è spesso asintomatica e viene scoperta durante un dosaggio occasionale della fosfatasi alcalina sierica o l'esecuzione di una radiografia. Dolore, deformità ossee, fratture e sintomi neurovascolari sono talvolta osservati e possono gravemente condizionare la qualità della vita. Gli accertamenti diagnostici più utili sono il dosaggio della fosfatasi alcalina sierica, i cross-links urinari, in particolar modo i telopeptidi C- ed N-terminali così come gli esami radiografici e scintigrafici. L'evoluzione della malattia e l'efficacia della terapia sono solitamente monitorizzate controllando i livelli di fosfatasi alcalina sierica. L'unico trattamento alternativo all'uso dei bisfosfonati è la calcitonina, che è efficace nel ridurre il turnover osseo nei pazienti pagetici e nel migliorare i segni e i sintomi clinici. Il suo effetto è meno pronunciato rispetto a quello dei bisfosfonati e si possono inoltre sviluppare resistenze. La terapia di scelta per il morbo di Paget è rappresentata dai bisfosfonati. Gli effetti dei vari bisfosfonati sono simili dal punto di vista qualitativo; essi presentano tuttavia differenze nella loro potenza e nel profilo degli eventi avversi. I bisfosfonati migliorano la morfologia dell'osso, il numero degli osteoclasti viene ridotto e il nuovo tessuto che viene sintetizzato è lamellare invece che disorganizzato. Il dolore osseo solitamente diminuisce o scompare del tutto. Gli effetti terapeutici sul turnover osseo possono perdurare a lungo, spesso per anni, dopo che la terapia è stata sospesa. Il primo composto disponibile in commercio è stato l'etidronato. Tale farmaco è stato sostituito da clodronato e tiludronato o alendronato, pamidronato e risedronato, dotati di maggior potenza.

Parole chiave. Paget, calcitonina, bisfosfonati.

summary

Diagnosis and therapy of Paget's disease of bone. Paget's disease is a localized and progressive disorder of bone, characterized by increased bone remodeling, bone hypertrophy, and abnormal bone structure, almost always diagnosed in patients over the age of 40, more common in men than in women. It is the second most common metabolic bone disease after osteoporosis in some countries, such as Europe, North America and Australia, while it is rare in Asia and in the Arab countries. The disorder is due to localized foci of increased bone turnover following a local increase in resorption. The etiology is uncertain, possibly viral with a genetic predisposition. The disease is often asymptomatic and discovered during a routine measurement of serum alkaline phosphatase or an X-ray examination. Pain, bone deformities, fractures, and neurovascular symptoms are observed and may seriously affect quality of life. Useful chemical investigations are serum alkaline phosphatase and urinary pyridinium cross-links, especially their C- and N-terminal telopeptides, as useful radiophysical investigations are radiography and scintigraphy. The evolution of the disease and its treatment are usually monitored by following serum alkaline phosphatase levels. The only treatment other than bisphosphonates is calcitonin, which is effective in decreasing bone turnover in pagetic patients and in improving clinical signs and symptoms. Its effect is less pronounced than with bisphosphonates and resistance can develop. The therapy of choice for Paget's disease are the bisphosphonates. The effects of the various bisphosphonates are qualitatively similar, the difference lying in their potency and adverse event profile. Bisphosphonates improve the

morphology of bone; the number of osteoclasts is decreased, and the new bone formed is lamellar instead of woven. Bone pain is usually decreased or even disappears. The therapeutic effect on bone turnover can last for a long time, often years, after treatment has been discontinued. The first commercially available compound was etidronate. Today clodronate and tiludronate or the more potent compounds, especially alendronate, pamidronate and risedronate, are taking its place.

Key words. Paget, calcitonin, bisphosphonates.

Introduzione

La malattia di Paget, descritta per la prima volta da Sir James Paget nel 1877, è caratterizzata dalla presenza di importanti deformità dello scheletro, determinate da un'alterazione del processo di rimodellamento osseo.

I dati epidemiologici disponibili a riguardo della malattia sono assai variabili nelle diverse aree geografiche: in Europa la prevalenza della malattia è maggiore in Inghilterra (intorno al 5%) e minore nell'area mediterranea. In Italia la prevalenza delle forme sintomatiche è valutata attorno all'1%. È per lo più diagnosticata in soggetti anziani, con un'incidenza che aumenta con l'età, e presenta una maggiore prevalenza nel sesso maschile (1).

Gran parte dei soggetti con malattia di Paget sono del tutto asintomatici: solamente il 5% di essi accusa dolore a livello delle ossa coinvolte. Nella maggior parte dei casi la diagnosi è posta in maniera del tutto casuale, a seguito di indagini radiografiche ed ematochimiche programmate per altri motivi.

Eziologia

La causa della malattia di Paget è tuttora sconosciuta. L'evento patologico iniziale è rappresentato da un eccessivo riassorbimento osseo, seguito da una rapida neoformazione; ciò determina una formazione di tessuto osseo di scarsa qualità, poroso e sclerotico, responsabile dell'ipertrofia, dell'osteosclerosi e della fragilità che caratterizzano i segmenti interessati (fig. 1). L'anomalia cellulare primaria della malattia di Paget è identificabile a livello dell'osteoclasta: gli osteoclasti all'interno delle lesioni pagetiche appaiono di dimensioni aumentate, con un grande numero di nuclei e, come è ormai stato largamente evidenziato, contengono inclusi nucleari e citoplasmatici ascrivibili a nucleocapsidi di virus della famiglia dei Paramixovirus (2). Tuttavia la relazione tra la malattia e l'infezione virale resta da chiarire.

È stata altresì considerata come possibile la componente genetica nella patogenesi della malattia. Esiste infatti una predisposizione familiare per la malattia di

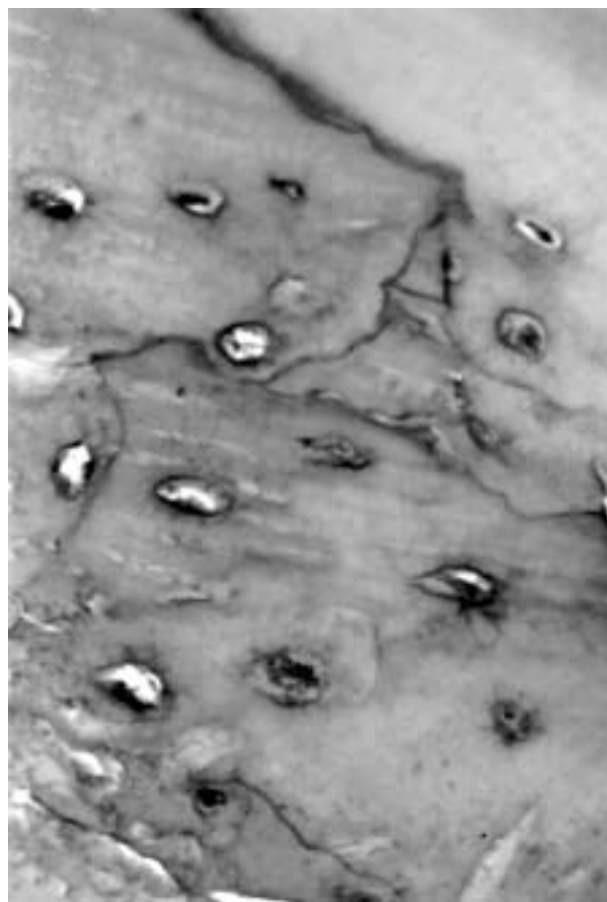


Fig. 1. Sezione istologica di osso pagetico.

Paget in quanto dal 12 al 40% dei pazienti riferirebbe di almeno un parente di primo grado affetto dalla malattia; inoltre l'analisi genetica delle famiglie pagetiche induce a ipotizzare un'ereditarietà di tipo autosomico dominante. Recentemente sono stati pubblicati studi che ipotizzano il ruolo di un gene predisponente localizzato sul braccio lungo del cromosoma 18 (3). Esiste inoltre una differenza etnica nella prevalenza della malattia, negli Stati Uniti, per esempio, l'incidenza è del 3,9% nella razza bianca e solo dello

0,9% in tutte le altre razze considerate complessivamente (1).

Clinica

La malattia si può manifestare con lesioni a carico di un solo segmento osseo oppure, più frequentemente, a livello di più ossa, con interessamento in modo particolare della colonna lombare, del bacino e del femore, ma con possibile coinvolgimento di ogni altro segmento scheletrico.

L'eccessivo rimodellamento osseo che costituisce la base biologica della malattia dà luogo alla formazione di un tessuto osseo metabolicamente e strutturalmente anormale, non sempre in grado di sopportare i normali stress meccanici, particolarmente soggetto a deformazioni, fratture da sforzo, fratture patologiche, incongruità articolari con conseguente artrite degenerativa.

In un recente studio di tipo longitudinale è stato inoltre valutato il ruolo della malattia di Paget nel determinare il rischio di fratture a livello di siti scheletrici non direttamente coinvolti dal processo patologico: è emersa la presenza di un significativo incremento del rischio di fratture "non pagetiche" vertebrali e costali nei pazienti affetti da morbo di Paget, rispetto alla popolazione generale (4).

La sintomatologia, presente peraltro in una minoranza dei soggetti pagetici, è rappresentata da dolore aspecifico legato a vari fattori tra cui la distorsione del periostio, la presenza di microfratture e l'aumento della vascolarità delle lesioni pagetiche. Talvolta la sintomatologia dolorosa si associa a una sensazione di caldo urente.

Da un punto di vista biochimico, l'aumento del riassorbimento osseo comporta un incremento dell'escrezione urinaria dei marcatori biochimici espressione del catabolismo (idrossiprolina e cross-link del collagene), mentre l'aumentata attività osteoblastica si manifesta con un incremento dei livelli di fosfatasi alcalina. Risultano solitamente entro i range di norma i livelli sierici di calcio e di fosforo. È possibile il riscontro di elevati livelli di calcemia, nel caso in cui una prolungata immobilizzazione di un paziente con malattia estesa causi un disaccoppiamento tra neoformazione e riassorbimento, a favore di quest'ultimo; oppure nel caso di un coesistente iperparatiroidismo primitivo, associazione ritenuta casuale.

Sono riportate prevalenze di iperparatiroidismo secondario associato a malattia di Paget del 15-20% (con calcemia nella norma): si ritiene che in questi casi l'aumento del PTH rifletta la necessità di incre-

mentare la disponibilità di calcio nelle fasi di attiva formazione dell'osso pagetico (1).

Il livello degli indici metabolici di neoformazione e di riassorbimento riflette la severità della anomalia del turnover osseo ed è proporzionale all'estensione del tessuto osseo interessato dalla malattia. Spesso i pazienti con elevati livelli di fosfatemia alcalina ossea (oltre dieci volte i valori normali) presentano un coinvolgimento delle ossa craniche.

Le deformazioni ossee sono un aspetto tipico della malattia di Paget, originariamente definita "osteitis deformans". Esse possono localizzarsi a livello del cranio (protuberanza delle bozze frontali, fig. 2), degli arti, del volto e della tibia (con la tipica deformazione a sciabola). L'ingrossamento delle ossa craniche può causare sordità per costrizione dell'VIII nervo cranico, cefalea e sindromi basilari con disturbi della marcia e dell'equilibrio, mentre la compressione sul midollo spinale da parte di vertebre deformate può determinare un quadro paraplegico.

Ulteriori complicanze della malattia di Paget sono le fratture instabili che possono richiedere interventi chirurgici e lo scompenso cardiaco ad alta gittata legato a un diffuso interessamento scheletrico della malattia. La degenerazione sarcomatosa rappresenta senza dubbio la complicanza più temibile e colpisce l'1% dei soggetti asintomatici, solitamente affetti da una forma



Fig. 2. Immagine radiologica del cranio: localizzazioni pagetiche con caratteristica protuberanza delle bozze frontali.

poliostotica, con particolare predilezione per l'omero e il femore. Essa si manifesta raramente prima dei 70 anni con un acuirsi della sintomatologia dolorosa e un importante aumento della fosfatemia alcalina.

Diagnosi

La malattia di Paget è spesso asintomatica. Il rilievo di un incremento della fosfatasi alcalina serica non giustificato da altre patologie, specie a livello epatico, deve indurre a ricercare le lesioni pagetiche dello scheletro. Il dosaggio della fosfatasi alcalina è utile sia in condizioni basali per definire l'attività della malattia, sia nel follow-up, al fine di evidenziare le mutate condizioni di attività di malattia determinate dal trattamento: le terapie attualmente validate sono in grado di ridurre questo parametro di circa la metà nella maggioranza dei pazienti. Altri marker di neof ormazione come la fosfatasi alcalina ossea e il peptide N-terminale del procollagene di tipo I (PINP) e di riassorbimento come il telopeptide N-terminale (NTX) e il C-telopeptide (CTX) urinari possono risultare indicativi nello studio della malattia pagetica. Da quando sono disponibili per il trattamento i nuovi e più potenti bisfosfonati (v. in seguito) i marker urinari come l'idrossiprolina, i cross-link del piridinio e i telopeptidi del collagene possono predire rapidamente un'eventuale risposta alla terapia, dal momento che con i nuovi farmaci si assiste a drammatiche riduzioni del riassorbimento osseo (4).

La radiologia tradizionale consente una diagnosi nella maggior parte dei casi, evidenziando alterazioni radiologiche di tipo misto osteolitico-osteosclerotico. La figura 3 riporta un'importante localizzazione della malattia a livello vertebrale.

La scintigrafia ossea per lo più condotta con un bisfosfonato tracciante marcato con tecnezio o con fluoro presenta rispetto alla radiologia una maggiore sensibilità, consente una valutazione sull'estensione e sull'attività della malattia, pur essendo scarsamente specifica. La figura 4 mostra un significativo accumulo del tracciante a livello della tibia sinistra, del bacino, del rachide e della spalla destra.

La malattia di Paget che si presenti con alterazioni radiologiche di tipo osteoaddensante od osteolitico va differenziata da una possibile malattia neoplastica. Lo studio di una lesione sospetta con la RMN o la TC possono essere di aiuto soprattutto nel sospetto di una metastasi, che può essere esclusa in ultima analisi con una biopsia ossea.



Fig. 3. Immagine radiologica della colonna: localizzazione della malattia a livello vertebrale.

Terapia

Schemi terapeutici efficaci per la malattia di Paget sono stati messi a punto solo negli ultimi decenni e i farmaci utilizzati presentano le caratteristiche di inibire l'attività degli osteoclasti.

I casi in cui una terapia non risulta sempre necessaria sono i pazienti con malattia asintomatica, con lesioni a basso o assente rischio di complicazioni e i pazienti di età avanzata.

Le indicazioni al trattamento sono invece rappresentate dal dolore articolare e osseo, dalle deformità ossee, dalle complicanze articolari e ossee e, nei pazienti asintomatici, la presenza di un elevato rischio di complicanze e la necessità di eseguire interventi chirurgici di tipo ortopedico (5). Sono considerate ad alto rischio di complicanze le lesioni localizzate alla base del cranio, per il rischio di perdita dell'udito, al rachide, per il rischio di complicazioni neurologiche, al bacino e agli arti inferiori, per il rischio di fratture e di osteoartrite.

I farmaci disponibili e approvati per il trattamento della malattia di Paget sono la calcitonina umana e di

salmone, e numerosi composti della classe dei bisfosfonati. In passato è stata utilizzata la plicamicina, un agente citotossico attualmente non più in uso in quanto ampiamente rimpiazzato dai farmaci più recenti.

Calcitonina

La calcitonina è stato il primo farmaco a essere utilizzato nel trattamento della malattia. Questo è un farmaco dotato di una potente attività inibitoria della funzione osteoclastica: di conseguenza riduce il livello del riassorbimento osseo; essa è inoltre provvista di attività analgesica con un meccanismo non noto.

Tra le diverse calcitonine quella di salmone è risultata essere più potente ed è pertanto quella più utilizzata, con dosaggi di 100 UI/die per via parenterale (intramuscolare o sottocutanea) oppure di 200-400 UI/die per spray nasale; quest'ultima via di somministrazione non è stata adeguatamente valutata nella malattia di Paget (6).

Sono documentati gli effetti benefici della calcitonina sulla riduzione del turnover osseo, evidenti a partire da tre a sei mesi dopo l'inizio del trattamento, mentre il miglioramento della sintomatologia dolorosa si raggiunge in poche settimane. Lo schema terapeutico può essere quindi modificato riducendo la dose a 50-100 UI a giorni alterni o in tre somministrazioni alla settimana. Nelle forme di malattia moderata o severa il trattamento deve essere protratto a tempo indeterminato per mantenere la riduzione dei marker biochimici e il contenimento dei sintomi, mentre nelle forme lievi o monostotiche sono possibili periodi prolungati di sospensione del trattamento. L'uso cronico della calcitonina presenta alcuni problemi: la compliance è ridotta dall'elevata frequenza di effetti collaterali (nausea, flushing), l'azione della calcitonina è di breve durata, per cui l'attività di malattia riprende più o meno rapidamente fino a manifestarsi una recidiva completa nell'arco di pochi mesi. La resistenza alla calcitonina, probabilmente per fenomeni di down regulation dei recettori o per formazione di anticorpi, si registra in una proporzione di pazienti crescente con la durata del trattamento (7).

La calcitonina riduce il turnover osseo al massimo del 50%, per cui la normalizzazione dei marcatori biomorali di turnover si osserva quasi esclusivamente nei pazienti con malattia di moderata attività.

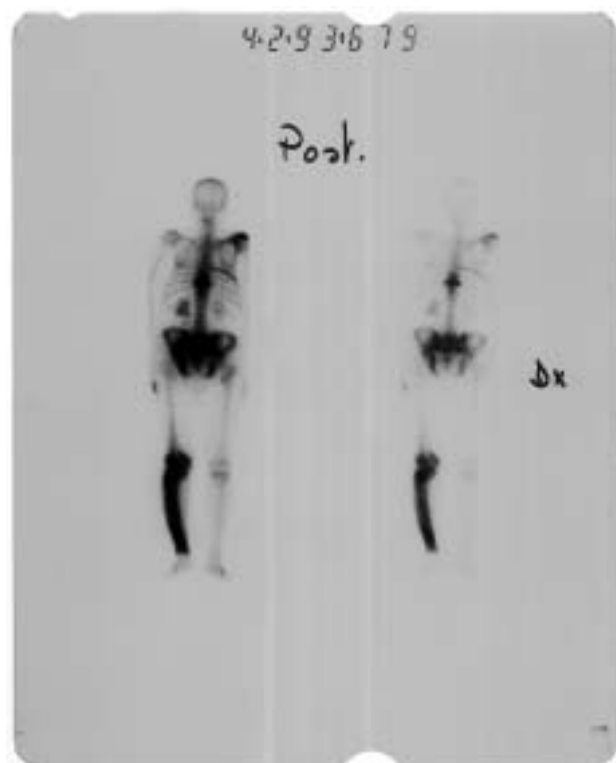


Fig. 4. Scintigrafia ossea condotta con Tc-bisfosfonato: accumulo del tracciante a livello della tibia sinistra, del bacino, del rachide e della spalla destra.

Bisfosfonati

I bisfosfonati si legano alla superficie minerale dell'osso, dove agiscono inibendo il riassorbimento osseo attraverso l'interferenza con l'azione degli osteoclasti. La scoperta e lo sviluppo dei bisfosfonati come classe di farmaci per le malattie dell'osso è una storia affascinante che si è protratta nel corso degli ultimi trent'anni.

I bisfosfonati contengono due gruppi contenenti fosforo, legati a un singolo atomo di carbonio, formando una struttura "P-C-P" (fig. 5). Essi quindi sono analoghi stabili di composti naturali contenenti pirofosfato. Tali composti presentano una notevole affinità per il fosfato di calcio in fase solida, sulla cui superficie si legano saldamente.

I bisfosfonati agiscono a tre livelli che sono, peraltro, strettamente correlati.

A livello tissutale il loro principale effetto consiste in una riduzione del turnover osseo, secondaria all'inibizione del riassorbimento. Essi determinano una riduzione del numero e dell'attività degli osteoclasti e conseguentemente una diminuzione del numero delle unità di rimodellamento osseo. Anche a livello

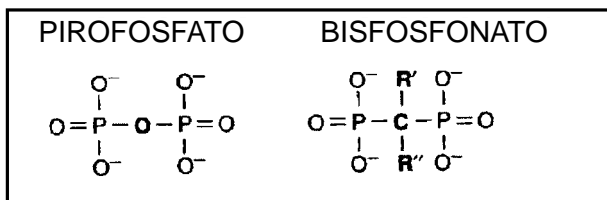


Fig. 5. Modello di struttura dei bisfosfonati.

delle singole unità di rimodellamento si riscontra poi una minore profondità dell'area di riassorbimento, mentre la quantità di osso neoformato non cambia. A livello cellulare è documentata una diminuzione del reclutamento e delle proprietà adesive degli osteoclasti accanto a una maggiore precocità del loro processo apoptotico.

A livello molecolare, la classe degli aminobisfosfonati esercita un'inibizione della via del mevalonato e del conseguente processo di prenilazione, altri bisfosfonati, come l'etidronato, il clodronato e il tiludronato, agiscono su composti contenenti ATP: entrambi i meccanismi causano inibizione delle funzioni cellulari osteoclastiche e ne inducono l'apoptosi. Si pensa che i bisfosfonati agiscano anche indirettamente stimolando la secrezione, da parte degli osteoblasti, di un inibitore dell'attivazione degli osteoclasti.

I bisfosfonati si sono dimostrati più efficaci della calcitonina poiché si concentrano selettivamente nell'osso pagetico (ad alto rimaneggiamento); questa caratteristica farmacocinetica spiega peraltro i loro effetti sul lungo termine. Inoltre, attraverso la marcata riduzione del turnover osseo da essi indotta, consentono la deposizione di osso lamellare normale sulla matrice precedentemente depositata, sostituendo la struttura disorganizzata delle fibre collagene tipiche dell'osso pagetico.

I bisfosfonati inoltre riducono il dolore alla schiena, migliorano la sintomatologia neurologica spinale e l'aspetto radiologico. L'effetto terapeutico sul turnover osseo può durare per un lungo periodo, spesso anni, dopo la sospensione della terapia.

Il riscontro istologico e radiologico conferma l'efficacia del trattamento della patologia con i bisfosfonati (fig. 6).

Etidronato

L'etidronato, oltre venti anni fa, è stato il primo farmaco di questa classe a essere utilizzato nel trattamento della malattia di Paget consentendo una riduzione dell'attività di malattia (8). Esso è disponibile in compresse da 200 o 400 mg. Sebbene solo una piccola percentuale della dose somministrata sia assorbita, 5 mg/kg/die determinano una riduzione del 50% degli indici biochimici e una riduzione dei sintomi nei

due terzi dei pazienti. Tuttavia il suo uso ad alte dosi per lunghi periodi non soltanto inibisce il riassorbimento osseo, ma ostacola la mineralizzazione. Per tale motivo è stato sostituito da analoghi composti successivamente sviluppati, dotati di una maggiore potenza relativa, che consente di ottenere gli effetti antirassorbitivi a dosi inferiori, che non influenzano negativamente il processo di neoformazione.

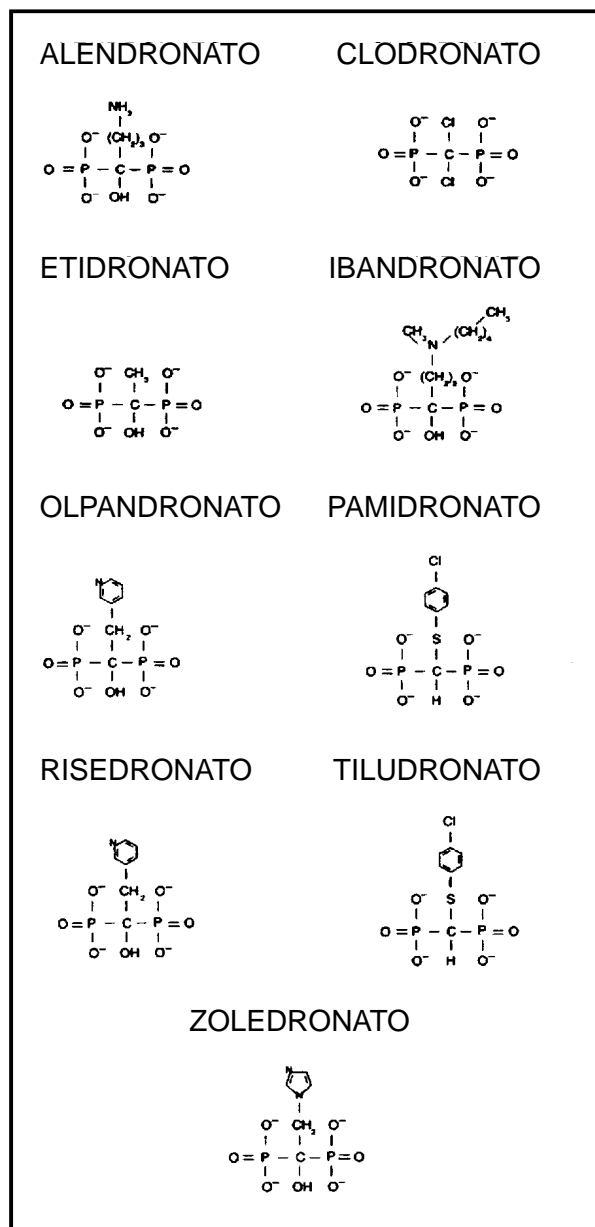


Fig. 6. Formule di struttura dei vari bisfosfonati impiegati nella terapia del morbo di Paget.

Lo schema terapeutico raccomandato prevede 5 mg/kg/die per os per un periodo di sei mesi seguito da almeno sei mesi di sospensione. In seguito a trattamenti ciclici ripetuti è possibile ottenere un beneficio a lungo termine nella maggior parte dei pazienti pagetici.

Tra gli effetti collaterali vanno annoverati l'osteomalacia e il dolore osseo (reversibili alla sospensione), diarrea e nausea, aumento della fosforemia.

Nell'era della calcitonina e dell'etidronato, gli obiettivi terapeutici erano di migliorare il dolore osseo attraverso una modesta riduzione del riassorbimento. Attualmente i nuovi più potenti bisfosfonati consentono di porsi obiettivi più ambiziosi, ottenere risultati migliori e giustificano buone aspettative. Infatti, le attuali terapie rendono possibile obiettivi a breve termine quali l'attenuazione o la soppressione del dolore in vista di interventi chirurgici e a lungo termine quali la prevenzione di complicanze dovute alla lenta ma continua progressione della malattia.

Pamidronato

Il pamidronato fa parte dei bisfosfonati di più recente sintesi e dotati di maggiore potenza.

Esso può permettere la completa normalizzazione dei marker di malattia garantendo lunghi periodi di remissione anche a seguito di brevi cicli terapeutici. Inoltre il rischio di osteomalacia è marcatamente ridotto (9).

Il protocollo terapeutico prevede l'infusione lenta (non più di 20 mg/ora) di 30-60 mg/die in 500 cc di soluzione salina allo 0,9% di pamidronato per tre giorni. Nei pazienti con malattia monostotica o lieve è efficace una singola infusione di 60-90 mg per indurre una remissione della durata di un anno. Qualora i livelli di fosfatemia alcalina superino di 5-10 volte quelli normali, il trattamento va ripetuto per alcune settimane. In questo modo la normalizzazione dell'attività della malattia può essere conseguita nella maggior parte dei pazienti. La riduzione dei livelli di fosfatasi alcalina raggiunge il nadir dopo tre mesi.

Tra gli effetti collaterali possibili a seguito della prima somministrazione sono segnalate febbre, mialgia, cefalea, transitoria ipofosfatemia, ipocalcemia e linfopenia. È consigliabile fornire una supplementazione orale di calcio di 1000-1500 mg e di 400 UI di vitamina D per prevenire la riduzione della calcemia e il conseguente incremento del PTH.

Alendronato

L'alendronato, potente aminobisfosfonato diffusamente studiato nei pazienti osteoporotici, è stato approvato per il trattamento della malattia di Paget

nel 1995, è disponibile per via orale e, pur essendo più potente del risedronato, non si associa a problemi di demineralizzazione ossea.

In uno studio su 89 pazienti con malattia di entità moderata-grave trattati con alendronato 40 mg/die oppure con etidronato 400 mg/die, l'alendronato ha condotto a una normalizzazione dei livelli di fosfatasi alcalina in più del 63% dei soggetti rispetto al 17% ottenuto con l'etidronato (10). Sono stati osservati tra gli effetti collaterali sintomi gastrointestinali quali nausea, pirosi o eventi più gravi tra cui ulcerazioni esofagee.

La dose consigliata è di 40 mg/die per sei mesi da assumere al momento del risveglio insieme a 200 cc di acqua. Il paziente va istruito a rimanere a digiuno e con il tronco in posizione eretta per almeno trenta minuti dopo l'assunzione. Per evitare l'ipocalcemia nella fase iniziale del trattamento, i pazienti dovrebbero essere invitati ad assumere una quantità di calcio giornaliera pari a 1000 mg. I dati su cicli con alendronato ripetuti non sono completi, ma è invalso l'uso di ripetere un secondo ciclo di sei mesi di trattamento quando i livelli di fosfatasi alcalina tendono a risalire, di solito molti mesi o un anno dopo la fine del trattamento iniziale.

Clodronato

Anche se non ancora approvato per la terapia del Paget in molti Paesi, il clodronato per via orale o ev è stato utilizzato con successo. Una dose di 1600 mg/die di clodronato per os per sei mesi ha indotto la normalizzazione della fosfatasi alcalina nel 71% dei pazienti pagetici; altri dati dimostrano che un'unica somministrazione di 1500 mg ev o di 300 mg per cinque giorni consecutivi è in grado di ridurre significativamente l'attività di malattia (11). La durata media di risposta al clodronato è di 11-12 mesi. Effetti collaterali legati all'utilizzo del clodronato sono rappresentati da disturbi gastrointestinali e diarrea.

Risedronato

Il risedronato è un aminobisfosfonato somministrato nella malattia di Paget alla dose di 30 mg/die per due mesi. Tale trattamento è risultato in grado di indurre la normalizzazione della fosfatasi alcalina nel 77% dei pazienti contro un 10% dopo terapia con 400 mg/die di etidronato per sei mesi (12).

Un recente studio dose-risposta ha valutato l'efficacia di diversi dosaggi (10 mg/die, 20 mg/die e 30 mg/die) di risedronato concludendo che le dosi maggiori risultano efficaci nel controllo dell'attività di malattia senza compromettere la sicurezza e la tollerabilità del trattamento (13).

Il risedronato è risultato efficace anche nei pazienti con grado severo di malattia.

Tiludronato

Il tiludronato è un bisfosfonato di potenza intermedia tra l'etidronato e i più potenti bisfosfonati contenenti gruppi aminici, è approvato per il trattamento della malattia di Paget in molti Paesi. Tre mesi di trattamento orale con 400 mg/die di tiludronato conducono a una riduzione della fosfatasi alcalina entro i range di normalità nel 35% dei pazienti (14). Dati simili sono stati ottenuti in uno studio comparativo con l'etidronato dove il 25% dei pazienti ha ottenuto una normalizzazione della fosfatasi alcalina (15).

Zoledronato

In studi su animali questo farmaco ha dimostrato di essere 120-850 volte più potente del pamidronato. In uno studio iniziale sulla definizione del dosaggio, una singola infusione della durata di un'ora di 24, 72, 216 o 400 µg di zoledronato è stata applicata a 16 pazienti con malattia di Paget ed è stata ben tollerata. Le due dosi più elevate hanno ridotto i marker di riassorbimento osseo entro pochi giorni dall'inizio del trattamento: 400 µg hanno indotto una riduzione del 50% dell'escrezione dell'idrossiprolina urinaria. In uno studio su larga scala 176 pazienti hanno ricevuto 50, 100, 200 o 400 µg di zoledronato e il 46% dei pazienti trattati con la dose maggiore ha avuto un dimezzamento dei livelli di fosfatasi alcalina, ma l'11% dei pazienti hanno riportato febbre e artralgie (16).

Ibandronato

L'ibandronato è un bisfosfonato molto potente. Una dose di 2 mg può essere usata per via endovenosa. In uno studio prospettico randomizzato, dosi di 2 mg ev iniettati in 60-180 secondi o in infusione continua per 24 ore non si sono dimostrate differenti in termini di sicurezza ed efficacia. Dopo una singola dose si assiste a una normalizzazione della fosfatasi alcalina nel 45% dei pazienti (17).

Olpadronato

L'olpadronato è una variante dimetilata del pamidronato ed è somministrato per via orale. Il trattamento di 46 pazienti con 200 mg/die per dodici giorni ha determinato una normalizzazione della fosfatasi alcalina nell'87% dei pazienti. I rari effetti collaterali comprendono disturbi gastrici e diarrea (18).

Resistenza ai bisfosfonati

Il fenomeno della resistenza al trattamento è molto comune nella malattia di Paget. In seguito al trattamento con calcitonina di salmone la resistenza secondaria era solitamente associata con la formazione di anticorpi neutralizzanti, mentre la resistenza al trattamento con etidronato dipende dall'impossibilità di incrementare la dose per evitare il rischio di un'insufficiente mineralizzazione. È stata occasionalmente descritta la resistenza al pamidronato. In un gruppo di pazienti pagetici mai sottoposti a trattamento si è ottenuta una risposta simile al trattamento sia con pamidronato 60 mg sia con alendronato 40 mg. I pazienti precedentemente trattati con pamidronato hanno avuto una risposta significativamente inferiore al secondo ciclo di trattamento con lo stesso farmaco, mentre la risposta all'alendronato è stata simile a quella ottenuta nel gruppo di controllo.

Il problema della resistenza che progressivamente si sviluppa in un certo numero di pazienti non è risolto e richiede ulteriori studi.

Conclusioni

La gestione della malattia di Paget è un tema controverso: se vi è accordo su chi trattare (tab. I), non vi è altrettanta unanimità per quanto riguarda il giusto schema terapeutico da adottare.

Secondo la nostra esperienza, il trattamento con clodronato (300 mg ev per 5 giorni consecutivi), nei casi con fosfatemia alcalina particolarmente elevata (> 1000 UI), determina una netta riduzione, e talvolta anche la normalizzazione di tale parametro, che persiste per circa un anno.

La figura 7 riporta l'andamento dei principali marker del turnover osseo dopo 5 giorni di trattamento con

TAB. I. Indicazioni al trattamento della malattia di Paget

Dolore osseo pagetico
Coinvolgimento di ossa sottoposte a carico
Lesioni ossee periarticolari
Lesioni coinvolgenti cranio e colonna vertebrale
Intervento chirurgico elettivo su osso pagetico
Immobilizzazione

clodronato (300 mg ev) in 27 pazienti pagetici. È evidente che l'isoenzima osseo della fosfatasi alcalina è, fra tutti i marker testati, quello che meglio risponde al trattamento farmacologico, in quanto la sua riduzione si manifesta in modo più rapido, significativo e duraturo. Pertanto i nostri pazienti con malattia di Paget eseguono, come follow-up, un dosaggio di fosfatasi alcalina ogni 4 mesi e, se del caso, un ciclo di terapia parenterale ogni anno.

Le indicazioni al trattamento con bisfosfonati non sono solo i sintomi (dolore osseo e sindromi neurologiche), ma anche la prevenzione della progressione locale e delle future complicanze in pazienti asintomatici con coinvolgimento di sedi a rischio come il cranio, la colonna, le ossa lunghe e le zone vicine alle articolazioni maggiori. Un intervento chirurgico ortopedico in elezione (osteotomia, protesi articolare) su un'area pagetica è un'indicazione altrettanto valida. Il trattamento dovrebbe iniziare il più presto possibile. Tra gli obiettivi della terapia vanno compresi i tentativi di normalizzare i marker biochimici per fermare la progressione della malattia attraverso la normalizzazione del rimodellamento osseo (tab. II). I valori soglia che giustificerebbero un nuovo trattamento sono tema di dibattito, ma valori del 20% al di sopra dei limiti superiori sembrerebbero un'indicazione ragionevole.

Utilizzando il classico schema terapeutico intermittente possiamo suggerire la seguente strategia (fig. 8).

- Se dopo il primo ciclo di trattamento i marcatori biochimici non si sono normalizzati è necessario un secondo ciclo dopo un certo periodo di sospensione della terapia. Durante tale periodo il marker può eventualmente ridursi (è la situazione più comune),

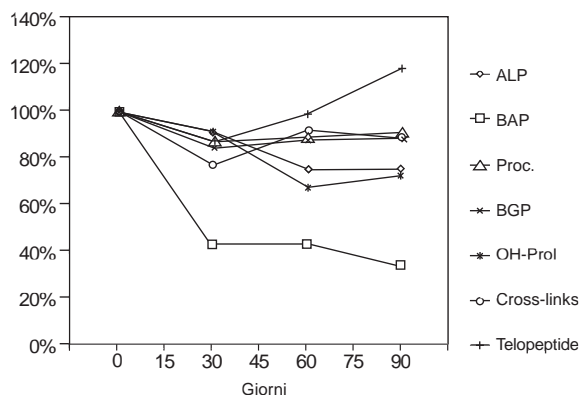


Fig. 7. Comportamento dei marker del turnover osseo in 27 pazienti pagetici sottoposti a trattamento con clodronato (■) 300 mg/ev/die per 5 giorni).

TAB. II. Percentuale di pazienti che presentano una normalizzazione della fosfatemia alcalina dopo il primo ciclo di trattamento

Farmaco	Nome commerciale	Dose	% pazienti
Etidronato	"Didronel", "Etidron"	400 mg/die os per 6 mesi	17
Clodronato	"Clasteon", "Clody", "Difosfonal", "Dolkin", "Niklod" "Ossiten"	800-1600 mg/die per sei mesi 300 mg/die e.v. per 5 gg consec. 100 mg/die im per 20 gg	38-71
Pamidronato	"Aredia"	60 mg/die e.v. per 3 giorni	38
Tiludronato	Non in commercio	400 mg/die os per 3 mesi	35
Risedronato	"Actonel**", "Optinate**"	30 mg/die os per 2-3 mesi 30 mg/die os per 28 giorni	33-77 14
Alendronato	"Adronat", "Fosamax", "Alendros", "Dronal", "Genalen**"	40 mg/die os per 6 mesi	63-80

*In commercio in Italia sotto forma di compresse da 5 mg.
**In commercio in Italia sotto forma di compresse da 10 mg.

rimanere stabile o risalire. La normalizzazione può essere raggiunta dopo il secondo ciclo.

- Se i marcatori biochimici si normalizzano dopo il primo ciclo di trattamento non sarà necessario un ulteriore ciclo fino a quando i marcatori non supereranno nuovamente la soglia del 20% al di sopra del limite di norma.

Riteniamo che, essendo disponibili diversi farmaci della famiglia dei bisfosfonati e considerata l'efficacia e durata d'azione di tali farmaci, il trattamento con calcitonina possa essere limitato a quei pazienti che non tollerano i bisfosfonati o presentano effetti collaterali dovuti a questa classe di farmaci.

È ovvio che un protocollo terapeutico ottimale dovrebbe avere come obiettivo la normalizzazione dei marker biochimici. I nuovi bisfosfonati come l'alendronato, il risedronato, il tiludronato, il pamidronato e i più recenti ibandronato, zoledronato e olpandronato rendono tale obiettivo raggiungibile nella maggior parte dei pazienti, ma non sono ancora disponibili dati su larga scala a supporto del loro impiego. Pertanto nella pratica clinica il bisfosfonato più utilizzato resta il clodronato, con buoni risultati sulla normalizzazione dei marker e sul controllo della sintomatologia dolorosa.

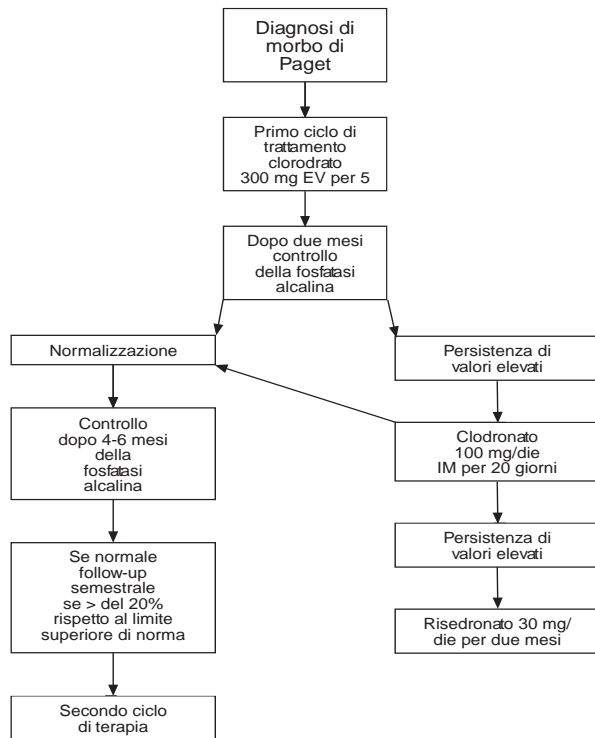


Fig. 8. Terapia della malattia di Paget.

Bibliografia

1. Siris ES: Paget's disease of bone. In: Favus MJ (Ed): Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Fourth edition. Williams and Wilkins, 1999, p. 409-411
2. Reddy SV, Mena C, Singer FR, Demulder A, Roodman GD: Cell biology of Paget's disease. *J Bone Miner Res* **14**, 3-7, 1999
3. Leach RJ, Singer FR, Cody JD, Roodman GD: Variable disease severity associated with a Paget's disease predisposition gene. *J Bone Miner Res* **14**, 17-23, 1999
4. Delmas PD: Biochemical markers of bone turnover in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* **14**, 66-69, 1999
5. Grauer A, Bone H, McCloskey EV, McClung M, Gutteridge DH, Lyles K, Mautalen C, Rodan G, Wallach S: Newer bisphosphonates in the treatment of Paget's disease of bone: where we are and where we want to go. *J Bone Miner Res* **14**, 74-78, 1999
6. Woodhouse NJ, Bordier PH, Fisher N: Human calcitonin in the treatment of Paget's bone disease. *Lancet* **1**, 1139-1143, 1971
7. Singer FR, Ginger K: Resistance to calcitonin. In: Singer FR, Wallach S (Eds): Paget's disease of bone. Clinical assessment, present and future therapy. Elsevier, New York, 1991, p. 75-85
8. Canfield R, Rosner W, Skinner J: Diphosphonates therapy of Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab* **44**, 96-106, 1977
9. Siris ES: Perspectives: a practical guide to the use of pamidronate in the treatment of Paget's disease. *J Bone Miner Res* **9**, 303-304, 1994
10. Siris E, Weinstein RS, Altman R: Comparative study of alendronate versus etidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab* **81**, 961-967, 1996
11. Khan SA, McCloskey EV, Eyres KS, Nakatsuka K, Sirtori P, Orgee J, Coombes G, Kanis YA: Comparison of three intravenous regimens of clodronate in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* **11**, 178-182, 1996
12. Wallach S., Siris E, Singer F, Miller P, Brown J, Valent D, Chines A: The Risedronate Paget's disease study group: Risedronate produces sustained remission in patients with Paget's disease. *Bone* **23**, 454, 1998
13. Brown JP, Hosking DJ, Ste-Marie LG, Johnstone Jr CC, Reginster JY, Ryan WG, Johnson TD, Bekker PJ: Risedronate, a highly effective, short-term oral treatment for Paget's disease: a dose-response study. *Clacif Tissue Int* **64**, 93-99, 1999
14. McClung MR, Tou CK, Goldstein NH, Picot C: Tiludronate therapy for Paget's disease of bone. *Bone* **17**, 493-496, 1995
15. Roux C, Gennari C, Farreronx J, Devogelaer JP, Mulder H, Kruse HP, Picot C, Titeux L, Reginster JY, Dougados M: Comparative prospective, double-blind, multicenter study of the efficacy of tiludronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Arthritis Rheum* **38**, 851-858, 1995
16. Arden Cordone M, Siris ES, Lyles KW, Knieriem A, Newton RA, Schaffer V, Zelenak K: Antiresorptive effect of a single infusion of microgram quantities of zoledronate in Paget's disease of bone. *Clacif Tissue Int* **60**, 415-418, 1997
17. Grauer A, Heichel S, Knaus J, Dosch E, Ziegler R: Ibandronate treatment in Paget's disease of bone. *Bone* **24**, 87S-89S, 1999
18. Gonzalez D, Pastrana M, Mautalen C: Treatment of Paget's disease with olpandronate. Its efficacy in partial responders to oral pamidronate. *Medicina (B Aires)* **57**, 25-31, 1997
19. Gonnelli S, Cepollaro C, Pondrelli C: La malattia di Paget. In: Isaia GC (Ed): Le malattie del metabolismo minerale - Guida pratica alla gestione operativa. CSE, Torino, 2000, p. 277-291
20. Melton LJ III, Tiegs RD, Atkinson EJ, O'Fallon WM: Fracture Risk Among Patients with Paget's Disease: A Population-Based Cohort Study. *J Bone Miner Res* **15**, 2123-2128, 2000
21. Fleisch H: Paget's disease. In: Fleisch H (Ed): Bisphosphonates in bone disease. From the laboratory to the patient. Academic Press, San Diego, 2000, p. 67-87

Corrispondenza a: Prof. Giancarlo Isaia, UOADU Medicina, Malattie Metaboliche dell'Osso, C.so Dogliotti 14, 10126 Torino e-mail: giancarlo.isaia@unito.it

Pervenuto in Redazione il 4/12/2000 - Accettato per la pubblicazione il 9/7/2001