



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



E-MAGAZINE-5



OSTEOPENIA E OSTEOPOROSI NELLA TALASSEMIA MAJOR (TM)

1



MAGAZINE-5



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



OSTEOPOROSI

"L'Osteoporosi è la più comune malattia metabolica dell'osso, caratterizzata da una riduzione della massa ossea per unità di volume e da un deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo a cui consegue un aumento della fragilità e del rischio di fratture".

Le cellule deputate alla neoformazione ossea sono denominate osteoblasti e quelle invece deputate alla rimozione o al riassorbimento osseo vengono denominate osteoclasti. Questo continuo processo di riassorbimento e neoformazione determina rimodellamento di circa il 10% dello scheletro adulto ogni anno. In sintesi, la massa ossea totale nello scheletro è il risultato del bilancio tra la quantità totale di massa ossea acquisita nelle prime decadi di vita e quella successivamente persa nel corso degli anni (*Figura 1*).

2



MAGAZINE-5

Types of Bone Remodeling Cycles

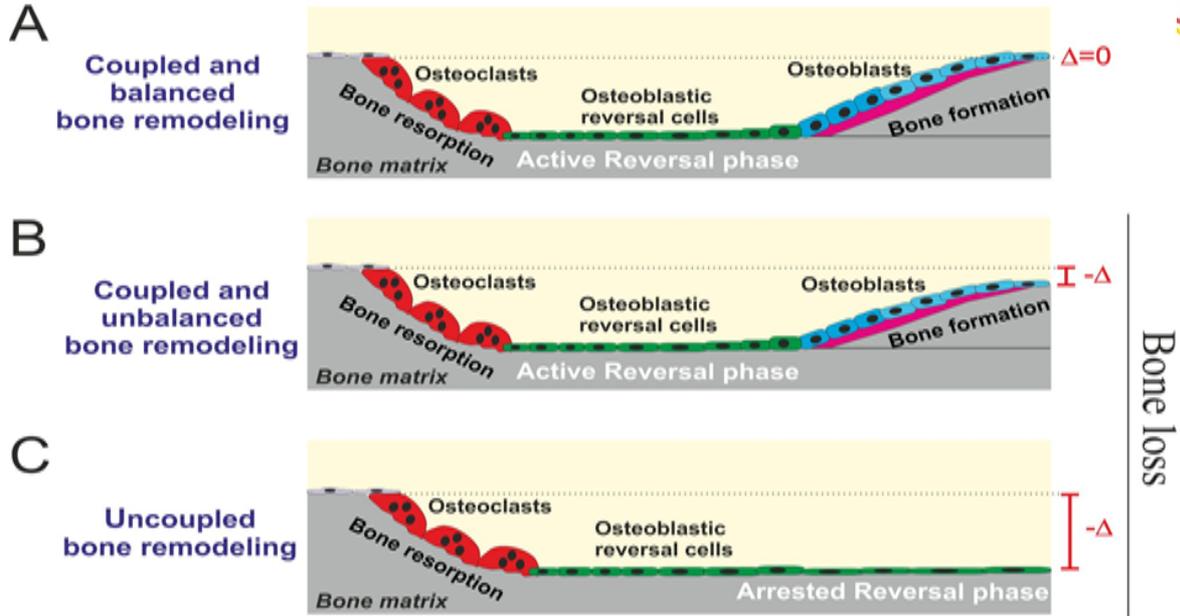


Figura 1. Rimodellamento dell'osso ed attività degli osteoblasti/osteoclasti

3

PATOGENESI

La patogenesi dell'osteoporosi nel paziente con talassemia è multifattoriale e complessa e coinvolge sia fattori genetici sia fattori acquisiti:

I fattori genetici svolgono un ruolo importante nel determinismo della densità minerale ossea. Questa sembra essere regolata da una ereditarietà



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



poligenica, tuttavia i geni coinvolti sono ancora poco definiti. Un ruolo importante anche se non completamente chiarito è attribuito al gene che codifica per i recettori degli estrogeni a livello osseo. Anche il gene che codifica per il recettore della vitamina D è implicato nella regolazione della massa ossea.

Il collagene di tipo I è la proteina principale dell'osso, questa proteina viene codificata dai geni COLIA1 e COLIA2. Il polimorfismo G→T, presente in una regione regolatoria del gene COLIA1 a livello del sito di riconoscimento per il fattore di trascrizione Sp1, è stato recentemente associato alla riduzione della massa ossea e alle fratture osteoporotiche.

I polimorfismi BsmI e FokI del recettore della vitamina D (VDR) sono stati associati a ridotti valori di densità minerale scheletrica a livello sia lombare sia femorale e a bassa statura in pazienti pre-puberale e puberale affetti da talassemia major .

4



MAGAZINE-5



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Fattori acquisiti

L'espansione del midollo osseo, il sovraccarico di ferro, deficit ormonali legati alle endocrinopatie, la tossicità da deferoxamina, carenze di calcio e vitamina D e la ridotta attività fisica sono i principali fattori acquisiti ritenuti responsabili dell'osteoporosi nella beta-talassemia major.

Le complicanze endocrinologiche (ipogonadismo, ridotti livelli di IGF-1, diabete) prodotte dal sovraccarico di ferro rappresentano un altro fattore rilevante nella fisiopatologia ossea del paziente beta-talassemico.

Il testosterone ha un effetto stimolante diretto sulla differenziazione e sulla proliferazione degli osteoblasti. Sia gli estrogeni che il progesterone sono noti essere attivi nel metabolismo osseo, limitandone il riassorbimento e promuovendone la neoformazione.

E' ampiamente dimostrata l'importanza dell'azione dell'ormone della crescita (GH) nel normale processo



di rimodellamento osseo. Il GH agirebbe con meccanismo diretto e tramite incremento della secrezione di IGF-1 sia a livello epatico che a livello locale (condrociti e osteoblasti). I due meccanismi, diretto e mediato, appaiono integrati e sinergici (Figura 2)

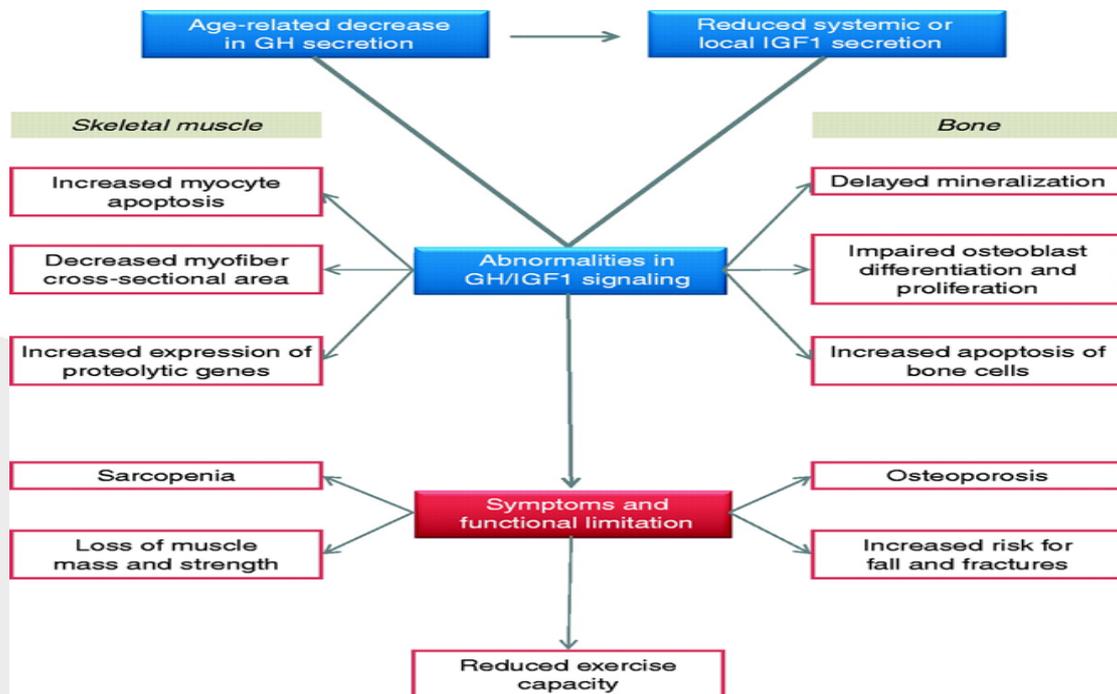


Figura 2. Asse GH-IGF 1 ed effetti sull'osso



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Queste alterazioni sono ritenute corresponsabili (unitamente ad altri meccanismi) dell'incremento del riassorbimento osseo e della diminuzione della neoformazione ossea negli individui affetti da talassemia major.

Anche il diabete, che si stima interessi circa il 6-10% dei pazienti beta-talassemici, sembrerebbe coinvolto nella patogenesi dell'osteoporosi nella beta-talassemia.

La deposizione diretta di ferro a livello del tessuto minerale osseo sarebbe responsabile della compromissione della maturazione della matrice osteoide e dell'inibizione della mineralizzazione, con conseguente comparsa di osteomalacia focale.

La deferoxamina sarebbe anche responsabile dell'apoptosi degli osteoblasti, specialmente quando usata a dosi elevate.

Tra gli altri fattori acquisiti è opportuno ricordare:

- **L'ipoparatiroidismo**





Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



- Il deficit della vitamina D
- Le citokine proinfiammatorie
- L'essessivo consumo di alcol
- Il fumo
- La vita sedentaria

È noto come l'attività fisica sia un fattore importante nel mantenimento dell'integrità muscolare e scheletrica. In particolare, l'immobilità prolungata è una condizione in grado di produrre di per sé quadri di osteoporosi anche gravi.

8

LE MODIFICAZIONI SCHELETRICHE NEL CORSO DEGLI ANNI

In passato le alterazioni osse consistevano in un allargamento delle ossa craniche, facciali e delle ossa lunghe, secondarie alla espansione midollare che può raggiungere valori pari a 15-30 volte i valori normali.

Le ossa craniche dei bambini affetti da talassemia major (TM) non trattati sono allargate con la



MAGAZINE-5



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union

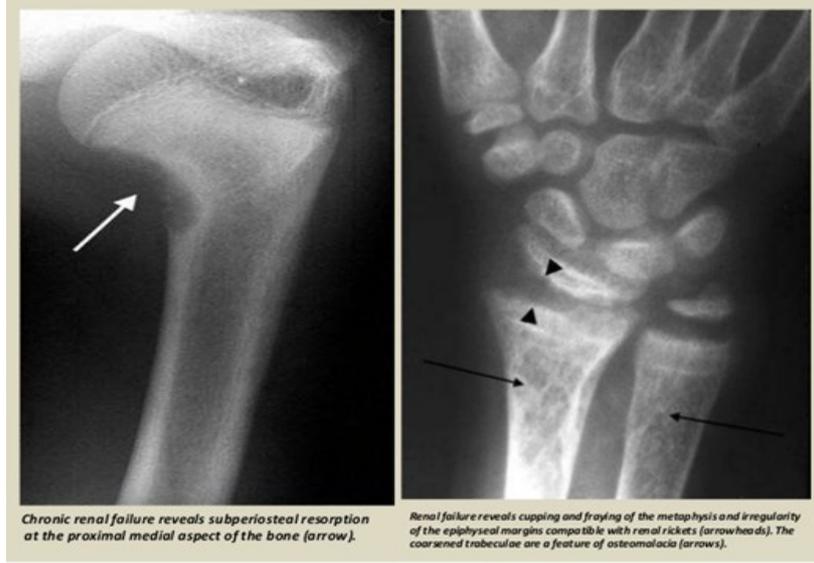


presenza di bozze frontali e posteriori, ipertrofia della mascella con retrazione del labbro superiore, prominenza dell'arcata dentaria superiore e conseguente malocclusione. Dal punto di vista morfologico a carico delle ossa craniche sono evidenti un assottigliamento dei tavolati esterno e interno prevalentemente a carico delle ossa della calotta, una dilatazione notevole della diploe con assottigliamento delle trabecole ossee e dilatazione degli spazi midollari; a ciò si associa una reazione del periostio che provoca una neoformazione di trabecole ossee perpendicolari alla calotta cranica, con conseguente comparsa del caratteristico aspetto radiologico del "cranio a spazzola". A carico delle ossa lunghe prevalgono i processi osteolitici che provocano l'assottigliamento della corticale, mentre sono di solito modesti i segni di neoformazione ossea (*Figura 3 A e B*).

9



MAGAZINE-5



Chronic renal failure reveals subperiosteal resorption at the proximal medial aspect of the bone (arrow).

Renal failure reveals cupping and fraying of the metaphysis and irregularity of the epiphyseal margins compatible with renal rickets (arrowheads). The coarsened trabeculae are a feature of osteomalacia (arrows).

Figura 3 A. Modificazioni scheletriche a carico delle ossa lunghe in soggetti talassemici non adeguatamente trasfusi



Figura 3 B. Caratteristico aspetto radiologico del “cranio a spazzola”.



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



I nuovi protocolli terapeutici hanno profondamente modificato questo quadro. I regimi trasfusionali attuati oggi consentono di mantenere una emoglobina pre-trasfusionale di circa 9-9.5 g/dl, determinando una importante soppressione dell'espansione midollare e limitando così le lesioni ossee da queste derivate.

SINTESI DELLE CAUSE RESPONSABILI

DELL'OSTEOPENIA/OSTEOPOROSI NELLA TALASSEMIA MAJOR (Figura 3 e 4)

- Fattori genetici
- Anemia/espansione midollare
- Sovraccarico di ferro
- “Tossicità” da desferrioxamina
- Presenza di complicanze endocrine o metaboliche
- Deficit di Ca, Zn e vitamina D
- Inadeguata attività fisica

11



MAGAZINE-5

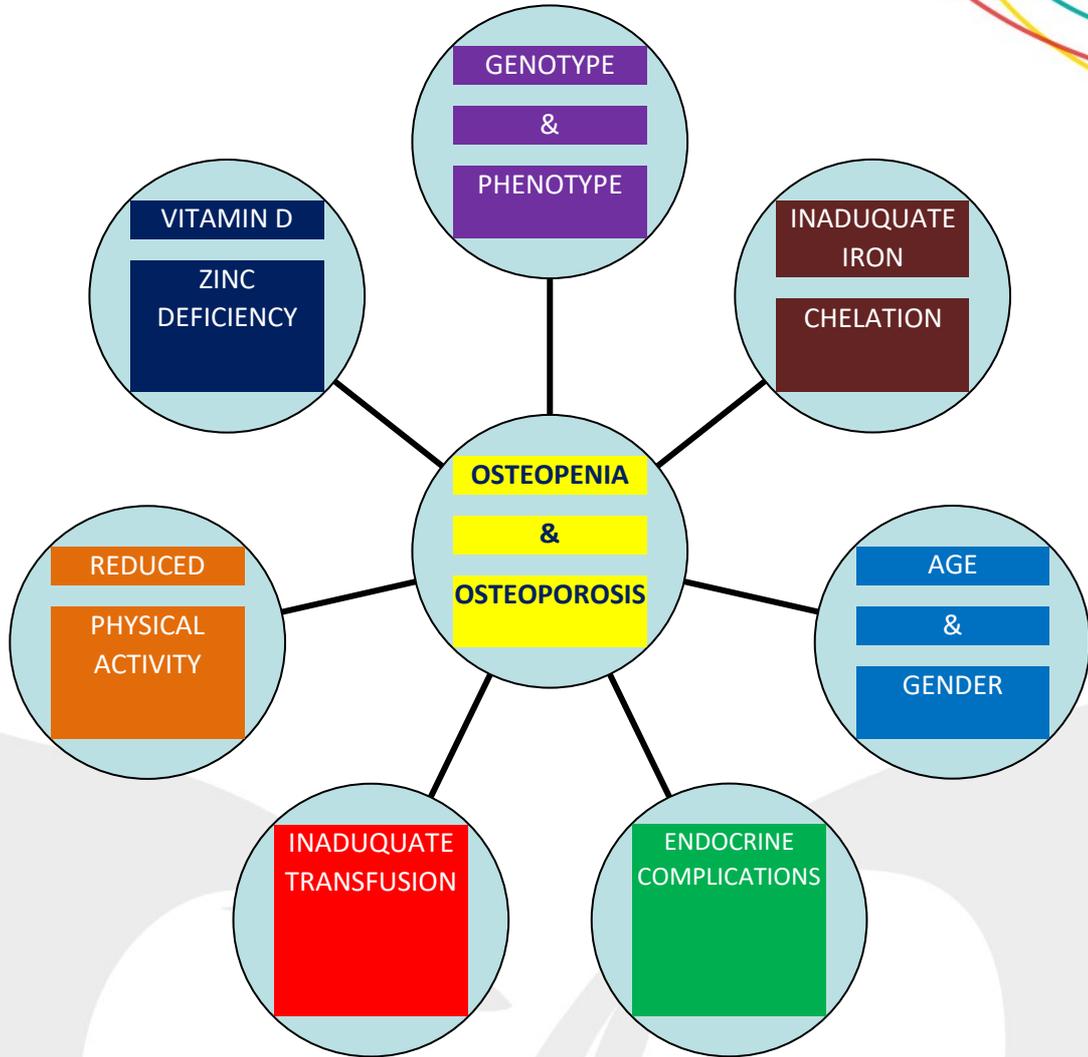


Figura 3. Fattori congeniti ed acquisiti implicati nello sviluppo dell'osteopatia del soggetto con talassemia

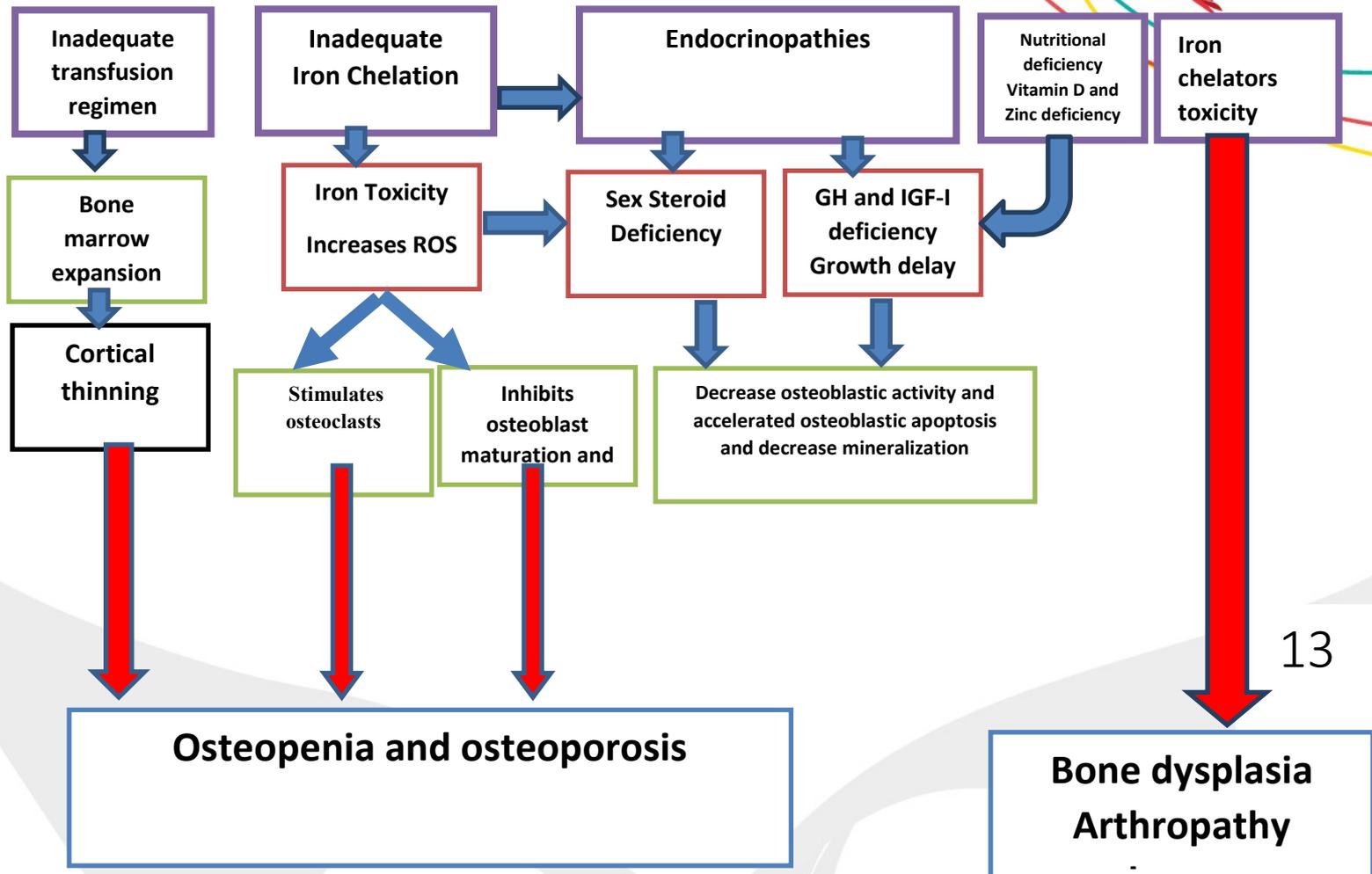


Figura 4. Patofisiologia dell'osteopenia/osteoporosi nella talassemia

(from: De Sanctis V et al. Bone disease in β thalassemia patients: past, present and future perspectives. *Metabolism*. 2018;80:66-79; modified).



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



OSTEOPOROSI E FRATTURE NEL PAZIENTE CON TALASSEMIA MAJOR

I dati relativi alla prevalenza di osteoporosi/osteopenia nei pazienti beta-talassemici non sono del tutto omogenei, in relazione sia ai differenti criteri utilizzati per definire l'osteoporosi sia alle caratteristiche delle popolazioni esaminate.

I dati della letteratura evidenziano anche una significativa differenza, in termini di prevalenza di osteoporosi, tra i pazienti affetti da TM e quelli affetti da talassemia intermedia, con una maggiore frequenza di ridotta densità minerale ossea nei soggetti affetti da talassemia major.

Gli studi pubblicati descrivono una prevalenza intorno al 50%-90% circa di ridotta densità minerale ossea (BMD) nei pazienti con TM.

Le fratture nei pazienti con beta-TM sono più frequentemente localizzate agli arti superiori (50-60% dei casi) e inferiori (30% circa), mentre la colonna (dorsale e lombare) e il bacino sarebbero coinvolti in una percentuale minore di casi, compresa tra 10 e 15%.

Le fratture ricorrenti non sembrerebbero un evento frequente (circa il 10% dei pazienti).





Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Nonostante la bassa prevalenza di fratture vertebrali sia nella TM (3,6-7,6%) sia nella talassemia intermedia (2,4%), è descritta con elevata frequenza la presenza di dolore lombare e dorso-lombare nei pazienti beta-talassemici.

L'APPROCCIO CLINICO E STRUMENTALE

L'approccio al paziente beta-talassemico a rischio osteoporotico o con osteoporosi accertata non differisce da quello al paziente "sano" non talassemico .

Valutazione anamnestica ed esame obiettivo devono essere rivolti a raccogliere informazioni utili a definire il rischio individuale di frattura e a rilevare eventuali fattori di rischio modificabili. Nell'ambito di queste valutazioni, andrà posta attenzione nell'identificare quei fattori di rischio correlati alla TM (quali malattie endocrine, sovraccarico di ferro) che sono stati descritti precedentemente.

Anche il ruolo della densitometria ossea, delle indagini di laboratorio e di eventuali altre indagini

15

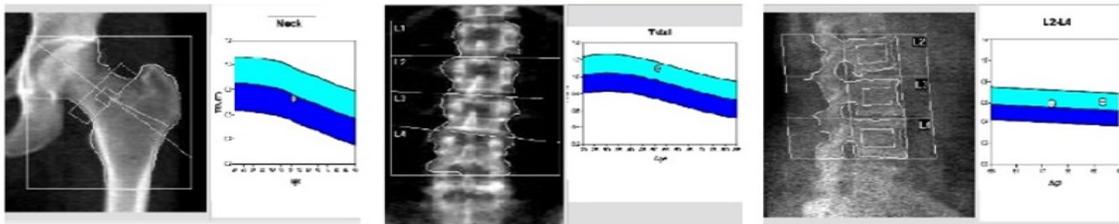


MAGAZINE-5

strumentali non è dissimile da quello nel paziente sano non talassemico.

La metodica migliore per rilevare la densità minerale dell'osso è rappresentato dalla DEXA (dual X-ray absorptiometry) (*Figura 4, in basso*).

DXA (DEXA) Scan



16

I criteri della WHO per definire l'osteopenia/osteoporosi sono i seguenti (*Tabella 1*):

- T-score < -2.5 = osteoporosi
- T-score $> 1.5 - < -2.5$ = osteopenia



Tabella 1. Criteri della World Health Organization (WHO) per la valutazione della massa ossea

Diagnostic Category	T-score	Bone Mineral Density
Normal	>-1	Within 1 SD of a young normal adult
Osteopenia	-1 to -2.5	Between 1 and 2.5 SD below that of a young normal adult
Osteoporosis	<-2.5	>2.5 SD below that of a young normal adult
Severe osteoporosis	<-2.5 and ≥ 1 fragility fracture	>2.5 SD below that of a young normal adult

17

Il dosaggio dei *marker* di neoformazione (isoenzima osseo della fosfatasi alcalina, osteocalcina, propeptidi del procollagene di tipo I) e dei *marker* di riassorbimento osseo (desossipiridinolina, telopeptidi N o C terminali del collagene tipo I, piridinolina) possono rivelarsi utili nel monitoraggio della terapia, per verificare la risposta terapeutica al trattamento.



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



PREVENZIONE: MISURE GENERALI

Le misure preventive riguardano prevalentemente interventi sullo stile di vita.

Deve essere incoraggiata un'adeguata attività fisica, una astensione dal fumo e dal consumo di eccessive quantità di alcolici.

Nei pazienti con accertata deficienza o insufficienza di vitamina D o zinco dovrà essere considerato un trattamento con colecalciferoloE/o una integrazione con zinco.

Anche la gestione ottimale della TM e delle sue complicanze ha un ruolo importante nell'ambito delle strategie di prevenzione dell'osteoporosi e delle fratture.

Sebbene nella gestione del paziente con TM con osteoporosi siano stati valutati, sperimentati e impiegati diversi approcci terapeutici (terapia ormonale sostitutiva, calcitonina, bisfosfonati, teriparatide, calcio e vitamina D), attualmente la terapia con evidenze più solide e di maggior efficacia è quella che vede l'impiego di bisfosfonati (BF).

18





Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Gli studi eseguiti per vagliare l'efficacia dei BF nella TM hanno considerato quale parametro di riferimento la densità minerale ossea, mentre non esistono in letteratura dati sull'efficacia nel prevenire o ridurre l'incidenza di fratture.

La terapia ormonale sostitutiva con steroidi sessuali ha evidenziato, sia nella donna (estrogeni) sia nell'uomo (testosterone), di migliorare/stabilizzare la densità minerale ossea nei pazienti ipogonadici con TM.

CONCLUSIONI

19

L'osteoporosi nel paziente con TM è una condizione clinica frequentee ad insorgenza precoce, che può produrre un significativo incremento del rischio di frattura.

La patogenesi è complessa e multifattoriale e solo in parte è stato chiarito il ruolo dei fattori genetici. L'approccio al paziente deve essere multidisciplinare e deve tener conto del fatto che molte delle complicanze della malattia di base possono avere un effetto negativo sulla massa ossea.



MAGAZINE-5



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Tutti i pazienti con TM affetti da ipogonadismo dovrebbero seguire una terapia ormonale sostitutiva, se non sono presenti particolari controindicazioni.

I bisfosfonati riducono il *turnover* scheletrico e incrementano la densità minerale ossea.

Il sintesi gli obiettivi della prevenzione e trattamento della osteopenia/ osteoporosi del soggetto con talassemia sono i seguenti:

- **Mantenere un regolare valore di Hb pretrasfusionale tra 9 -9.5 g/dl,**
- **Regolare terapia chelante,**
- **Supplementazione di calcio e vitamina D,**
- **Supplementazione con zinco, in casi selezionati,**
- **Regolare attività fisica, evitare eccesso di alcol, e fumo,**
- **Terapia con steroidi sessuali nei soggetti talassemici con ipogonadismo,**
- **Trattamento della epatopatia HCV correlata,**
- **Adeguate trattamento delle complicanze endocrine associate alla talassemia,**
- **Impiego dei bisfosfonati.**

20



Our fight will endure until there's a cure

MAGAZINE-5