

Valutazione della densitometria ossea in pazienti beta-talassemiche sottoposte a terapia con raloxifene

R. ROSSO¹, V. FRONTINI¹, C. NAPOLI², R. GIORDANO², T. LOMBARDO¹

RIASSUNTO: Valutazione della densitometria ossea in pazienti beta-talassemiche sottoposte a terapia con raloxifene.

SUMMARY: Bone densitometry evaluation beta-thalassemic patients treated with raloxifene.

R. ROSSO, V. FRONTINI, C. NAPOLI, R. GIORDANO, T. LOMBARDO

R. ROSSO, V. FRONTINI, C. NAPOLI, R. GIORDANO, T. LOMBARDO

Abbiamo condotto uno studio sul trattamento con raloxifene cloridrato, per un periodo di follow-up della durata di 2 anni, su un gruppo di pazienti affette da talassemia intermedia e major, al fine di valutare mediante densitometria minerale ossea (BMD), se la terapia è efficace in termini di riduzione della perdita ossea. Dai nostri dati è emerso che non ci sono state differenze significative in termini di miglioramento della percentuale di perdita ossea, contrariamente a quanto si verifica in donne in menopausa senza problemi ematologici. Al momento attuale, la terapia in grado di migliorare o mantenere una buona qualità di vita di queste pazienti, si basa su un regime trasfusionale precoce, continuo e con livelli di emoglobina ottimali, su un'adeguata terapia chelante, sull'astensione dal fumo e su una valida e costante attività fisica.

We studied a group of patients affected by Thalassaemia Intermedia e Major, that underwent therapy with raloxifene cloridrato, for a two-year-follow-up period. The aim was to evaluate whether the therapy was effective in the reduction of bone loss; this was assessed through the Bone Mineral Densitometry (BMD). Our data show that there were no significant differences in the reduction of bone loss percentages, as opposed to women in menopausal who were not affected by haematological problems. At the moment, the best approach to maintain a good quality of life in these patients is based on early and periodic transfusional therapy with optimal hemoglobin levels, adequate chelation therapy, a no-smoking behaviour and constant physical activity.

KEY WORDS: Talassemia - Osteorasi - Amenonee - BMD
Thalassaemia - Osteoporosis - Amenorrhea - BMD.

Introduzione

Le beta-talassemie sono un gruppo di disordini ereditari dell'emoglobina a carattere autosomico recessivo caratterizzate da ridotta (β^+) o assente (β^0) sintesi delle normali catene di globina. Sul piano clinico, la malattia oscilla da una forma eterozigote, praticamente asintomatica, a una forma omozigote con necessità di numerose trasfusioni di sangue, responsabili di sovraccarico marziale con severo danno d'organo.

Nella maggior parte dei pazienti con talassemia major e intermedia, in età pre-puberale e puberale, è presente osteopenia e/o osteoporosi (50-60%) e la densitometria minerale ossea (BMD) risulta alterata.

La patogenesi dell'osteopatia in corso di talassemia

è considerato un disordine multifattoriale e sono state descritte diverse cause. In primo luogo l'eritropoiesi inefficace, che comporta anemia ed espansione del midollo osseo, con conseguenze sull'apparato scheletrico, che va incontro a marcata osteoporosi fino a deformità. Tipica è la malformazione del cranio e, successivamente, le alterazioni a carico delle ossa lunghe che assumono un'aspetto spugnoso, delle vertebre, del bacino e delle estremità delle costole. Queste lesioni si associano ad una maggiore fragilità ossea e ad un rischio elevato di fratture patologiche. Altro ruolo fondamentale gioca la ridotta deposizione minerale e neo-formazione ossea dovute al sovraccarico marziale negli osteoclasti. E ancora, i disordini endocrini connessi al metabolismo osseo, come ad esempio, i difetti di secrezione dell'ormone della crescita e del fattore di crescita per l'insulina, l'ipotiroidismo con conseguente ipocalcemia, l'iperfosforemia, il deficit di paratormone e di diidrossicolecalciferolo, che de-

Ospedale Santo Bambino Catania
¹ Servizio autonomo di Talassemia (Primario: T. Lombardo)
² Clinica Ostetrica e Ginecologica (Direttore: N. Cianci).
Pervenuto in Redazione: giugno 2005
© Copyright 2005, CIC Edizioni Internazionali, Roma

terminano aumentato riassorbimento osseo e osteoporosi. Infine, l'effetto diretto sulla osteogenesi e sulla sintesi del collagene della terapia ferrochelante con Desferoxamina (DFO) a cui questi pazienti si devono sottoporre per il sovraccarico marziale. Il farmaco infatti, inibisce le sintesi del DNA, la proliferazione dei fibroblasti e la formazione del collagene, provocando scarso accrescimento e caratteristiche lesioni radiologiche a carico dell'apparato scheletrico.

Un precoce e regolare regime trasfusionale e un'appropriate terapia chelante hanno di gran lunga migliorato le aspettative e la qualità di vita dei pazienti talassemici, portandoli oltre la IV e V decade. Da qui la necessità di affrontare il problema della menopausa nelle donne talassemiche, che, per tutte le ragioni menzionate, hanno un rischio di frattura più elevato rispetto alle donne non talassemiche. Infatti, in corso di talassemia, è presente uno sbilanciamento tra la formazione e il riassorbimento osseo, con una predominanza a favore dell'ultimo.

Diversi approcci terapeutici sono stati tentati in passato, come ad esempio, la somministrazione orale di calcio e vitamina D e calcitonina o bisfosfonati, tuttora valida, ma non sufficiente per le donne talassemiche in menopausa primitiva o secondaria. L'aumentato riassorbimento osseo presente in questi pazienti ha suggerito che la prevenzione dell'ipogonadismo potrebbe essere la via più efficace per prevenire l'osteoporosi e le malformazioni ossee nei pazienti talassemici. Pertanto, le terapie con estrogeni per le donne e con gonadotropina corionica umana per gli uomini, sono state utilizzate per migliorare i parametri di densità ossea e per ridurre il turnover osseo, con conseguente diminuzione del rischio di fragilità ossea.

A tal riguardo abbiamo condotto uno studio su un gruppo di pazienti talassemiche in amenorrea primaria e secondaria, con diminuita massa ossea a livello scheletrico, trattate con il raloxifene cloridrato, al fine di valutare se la terapia è efficace in termini di riduzione della perdita ossea. Il raloxifene cloridrato è una recente molecola che viene utilizzata per la cura e la prevenzione dell'osteoporosi in menopausa. Appartiene ad un gruppo di farmaci non ormonali chiamati modulatori selettivi del recettore estrogenico (SERM, *Selective Estrogen Receptor Modulator*) e riproduce alcuni degli effetti benefici dell'estrogeno che è deficitario in menopausa.

Materiali e metodi

Sono state studiate 10 pazienti con età media di 49,7 anni (range 36-64 anni), di cui 2 affette da talassemia major e 8 da talassemia intermedia, sottoposte a un regime trasfusionale periodico di 2 unità di glo-

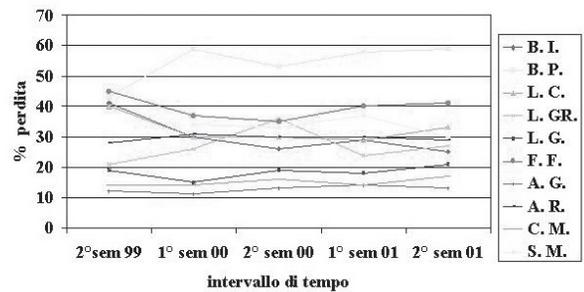


Fig. 1 - Percentuale di perdita ossea del tratto L2-L4 alla densitometria ossea nei soggetti talassemici.

buli rossi filtrati e deplasmati (in media con intervallo mensile), allo scopo di mantenere i livelli di emoglobina pre-trasfusionale e post-trasfusionale intorno a 9.5 g/dl e sottoposte a regolare terapia chelante con DFO somministrato per via sottocutanea mediante minipompa elettronica al dosaggio di 50 mg/kg/die 5 giorni su 7. Dal punto di vista ginecologico, 7 delle 10 pazienti si trovavano in amenorrea secondaria, con anamnesi positiva per pregresse gravidanze a termine, e 3 in amenorrea primaria.

Le pazienti hanno praticato terapia con raloxifene cloridrato al dosaggio di 60 mg/die per un periodo di follow-up della durata di 2 anni. Un gruppo di 5 pazienti con età media di 49 anni (range 32-57 anni), di cui 3 con diagnosi di talassemia intermedia, 1 di morbo di Cooley e 1 di talassodrepanocitosi, è stato selezionato come gruppo di controllo. Dal punto di vista ginecologico 4 di queste erano in amenorrea secondaria, con pregressa anamnesi positiva per gravidanze a termine, e 1 in amenorrea primaria.

Le pazienti in terapia e quelle di controllo sono state sottoposte rispettivamente, a intervalli semestrali e annuali di tempo per ciò che concerne la valutazione della densità minerale ossea mediante *Dual Energy X-ray Absorptiometry* (DEXA). Quest'ultimo è un metodo non invasivo utilizzato per quantificare la massa ossea scheletrica e consiste nel generare raggi X a 2 differenti energie. I siti scheletrici a particolare rischio analizzati sono la spina lombare (tratto L2-L4) e il collo del femore. La BMD esprime la quantità

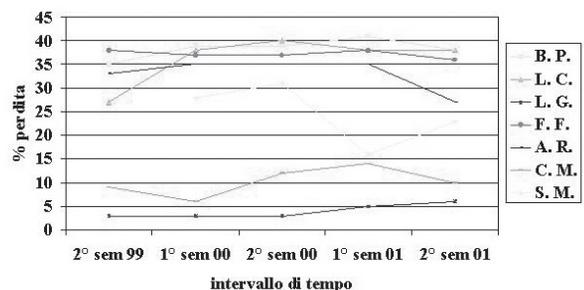


Fig. 2 - Percentuale di perdita del collo del femore alla densitometria ossea nei soggetti talassemici.

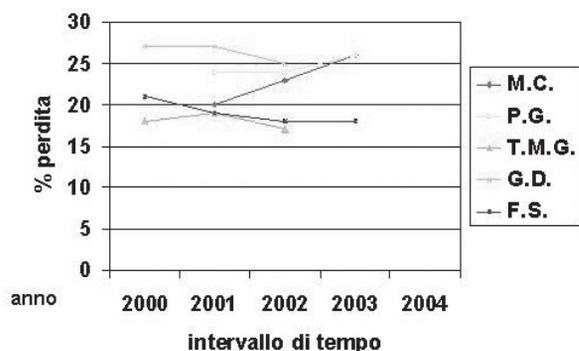


Fig. 3 - Percentuale di perdita ossea del tratto L2-L4 nei soggetti di controllo.

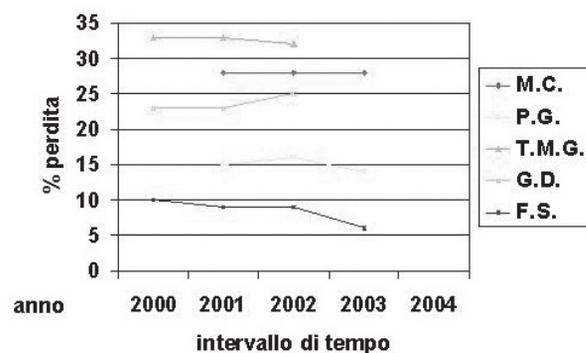


Fig. 4 - Percentuale di perdita ossea del collo del femore nei soggetti di controllo.

di massa minerale contenuta nell'osso e proiettata su di un'area (viene espressa in g/cm^2), ed essendo un esame quantitativo non ci fornisce informazioni riguardo alla qualità dell'osso preso in esame.

Il parametro più importante che ci fornisce la BMD è il T-score, calcolato come la differenza tra il valore reale e il valore medio di soggetti adulti sani di controllo compatibili per sesso diviso la loro deviazione standard. Un T-score compreso tra -1 e -2.5 è indice di osteopenia, mentre un T-score < -2.5 è indice di osteoporosi. Un altro parametro preso in esame è lo Z-score, calcolato come la differenza tra il valore reale e il valore medio di soggetti sani di pari età diviso la loro deviazione standard. I dati riferiti ai due gruppi sono stati presentati come medie \pm deviazioni standard.

Lo svolgimento dello studio era stato valutato e approvato dal Comitato etico della nostra Azienda Ospedaliera e tutti i pazienti avevano sottoscritto il consenso informato, dando il loro parere favorevole riguardo l'adesione al protocollo.

Risultati

Nel gruppo delle pazienti trattate, 9/10 erano osteoporotiche per ciò che concerne il tratto L2-L4, mentre per ciò che riguarda il collo del femore 6 pa-

zienti risultavano osteopeniche, 3 osteoporotiche e 1 paziente da osteopenica era diventata osteoporotica. Nel gruppo di controllo, sia per il tratto L2-L4 che per il collo del femore, 3 pazienti erano osteopeniche e 2 osteoporotiche. Anche lo Z-score è risultato molto più elevato nelle nostre pazienti talassemiche, sia nel gruppo delle pazienti trattate che nel gruppo di controllo. Nel gruppo delle pazienti trattate con raloxifene non ci sono state differenze significative in termini di miglioramento della percentuale di perdita ossea, come è possibile osservare nei grafici delle Figure 1 e 2, sia a livello del tratto L2-L4 che a livello del collo del femore, durante il periodo di follow-up (24 mesi). Il medesimo andamento è stato osservato nel gruppo di controllo (Figg. 3, 4).

Discussione e conclusioni

La densità minerale dell'osso aumenta durante l'infanzia e l'adolescenza e raggiunge poi un picco geneticamente predeterminato tra la seconda e la terza decade di vita. L'entità del picco di massa ossea e il suo mantenimento dipendono da fattori genetici, ma anche da condizioni endocrino-metaboliche e/o abitudini igienico-alimentari. Le donne raggiungono un picco di massa ossea inferiore agli uomini e inoltre, rispetto a questi ultimi, vanno incontro ad un più rapido decremento della massa ossea nei primi 5 anni dall'inizio della menopausa. Nella talassemia, la distruzione ossea è severa e sicuramente maggiore rispetto al deficit di formazione, che spesso rimane intatto; da qui la conseguente presenza di lesioni ossee associate ad una maggiore fragilità e ad un rischio elevato di fratture patologiche. Quest'ultimo permane elevato (19.7%) anche nelle pazienti trasfusione-dipendenti.

La patogenesi multifattoriale dell'osteoporosi include fattori genetici come il polimorfismo del gene Colia 1, che sembra giocare un ruolo importante nello sviluppo di una diminuita massa ossea in questi pazienti. Il meccanismo attraverso il quale questi fattori genetici peggiorano la perdita ossea non sono stati del tutto chiariti; la via dell'attivatore del recettore del fattore nucleare kappa B (RANK)/RANK ligando (RANK)/ osteoprotegerina (OPG) è stata riconosciuta come il principale mediatore dell'attivazione e della proliferazione osteoclastica.

I dati presenti in letteratura dimostrano che il raloxifene riduce il rischio di frattura del 30-50% nelle donne in menopausa senza problemi ematologici; inoltre, consente un aumento di circa il 2-3% della densità minerale ossea della colonna e della testa del femore, preservando la densità ossea, riducendo la velocità di rimodellamento osseo e, di conseguenza, l'incidenza di fratture vertebrali nelle donne in meno-

pausa con osteoporosi trattate per un periodo di follow-up di 36 mesi. Nelle nostre pazienti, nonostante fossero in regolare terapia trasfusionale e chelante, sia la percentuale di osteopenia che la percentuale di osteoporosi erano molto elevate.

Il raloxifene nelle pazienti talassemiche non è risultato altrettanto efficace. Infatti, il nostro studio non ha evidenziato significativi cambiamenti alla BMD, sia a livello della colonna che a livello del collo del femore, in entrambi i gruppi. La probabile causa di differenti effetti della terapia con raloxifene può essere spiegata con il fatto che l'osteopatia, nei pazienti talassemici, ha una genesi del tutto diversa rispetto alle donne in menopausa non talassemiche. È provocata, infatti, da uno sbilanciamento nel turnover osseo a favore del riassorbimento, dall'anemia cronica, dai disordini endocrini, da una serie di fattori sovrapposti quali il sovraccarico marziale e la terapia ferrochelante con DFO.

Riguardo alla terapia, nelle donne talassemiche in menopausa persiste ancora il problema dell'individuazione di un farmaco appropriato in grado di bloccare il riassorbimento osseo. I nostri risultati sono in accordo con i dati della letteratura, che hanno riportato

di non aver riscontrato significativi cambiamenti a livello della colonna e del collo del femore alla BMD in pazienti talassemici trattati con clodronato 100 mg per via intramuscolare ogni 10 giorni, il quale aveva dato invece, effetti positivi alla BMD della colonna in donne osteoporotiche in menopausa.

In conclusione, l'osteoporosi è una malattia progressiva e ingravescente, motivo per cui la prevenzione e la diagnosi precoce sono di fondamentale importanza.

La BMD non ci fornisce, paragonata alla misurazione quantitativa ultrasonografica (QUS), informazioni qualitative riguardo all'osso preso in esame, pur tuttavia è risultata essere una tecnica sicuramente importante e consolidata per valutare l'osteoporosi nelle pazienti talassemiche.

Il trattamento terapeutico con Vitamina D, calcio, calcitonina e bisfosfonati è importante, ma non sufficiente. Al momento attuale, la terapia in grado di migliorare o mantenere la qualità di vita di queste pazienti si basa su un regime trasfusionale precoce e continuo con livelli di emoglobina ottimali, su un'adeguata terapia chelante, sull'astensione dal fumo e su una valida e costante attività fisica.

Bibliografia

- 1) CANATAN D., AKOR N., ARCOSOY A.: *Effects of calcitonin therapy on osteoporosis in patients with thalassemia*. Acta Haematologica 93: 20-24; 1995.
- 2) CANN C.E., MARTIN M.C., GENANT H.K. et al.: *Decreased spinal mineral content in amenorrheic women*. JAMA 11: 626-629; 1984.
- 3) CARMINA E., DI FEDE G., NAPOLI N., RENDA G., VITALE G.: *Hypogonadism and hormone replacement therapy on bone mass of adult women with thalassemia major*. Calcified Tissue International, 74: 68-71; 2004.
- 4) CHERNOFF A.I.: *The distribution of the thalassaemia gene: a historical review*. Blood. 14: 899-904; 1959.
- 5) CUMMINGS S.R., BLACK D.M., NEVITT M.C. et al.: *Bone density at various sites for prediction of hip fractures*. Lancet 341:72-5; 1993.
- 6) DIAMOND T. et al.: *Osteoporosis in haemochromatosis: iron excess, gonadal deficiency or other factors*. Ann. Intern. Med. 110:430; 1998.
- 7) DRINKWATER B.L., NILSON K., CHESNUT C.H.III. et al.: *Bone mineral content of amenorrheic and eumenorrheic athletes*. N. Eng. J. Med. 311: 277-281; 1984.
- 8) ETTINGER B., BLACK D.M., MITLAK B.H., KNICKERBOCKER R.K., NICKELSEN T. et al.: *Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators*. JAMA 282: 637-645; 1999.
- 9) GONNELLI S., CEPOLLARO C., MONTAGNANI A., MARTINI S., GENNAI L., MANGELI M., GENNAI C.: *Heel ultrasonography in monitoring alendronate therapy: a four-years longitudinal study*. Osteoporosis Int. 13:415-421; 2000.
- 10) GUARNERO P., DARGENT-MOLINA P., HAMS D., SCHOTT A.M., BREART G., MEUMIER P.J., DELMAS P.D.: *Do markers of bone resorption add to bone mineral density and ultrasonographic heel measurement for the prediction of hip fracture in elderly women? The Epidos prospective study*. Osteoporos. Int. 8:563-9; 1998.
- 11) JENSEN C.E., TUCK S.M., AGNEW J.E., KONERU S., MORRIS R.W., et al.: *High incidence of osteoporosis in thalassemia major*. J. Pediatr Endocrinol Metab. 3:975-977; 1998.
- 12) KATS K., HOREV G., GOSHEN J., TAMARY H.: *The pattern of bone disease in transfusion-dependent thalassemia major patients*. Isr. J. Med. Sci. 30 (8):577-80; 1994.
- 13) LINDSAY R.: *Prevention and treatment of osteoporosis*. Lancet. 341; 801-805; 1993.
- 14) LU Y., MATHUR A.K., BLUNT B.A. et al.: *Dual x-ray absorptiometry quality control: comparison of visual examination and process-control chart*. J. Bone Miner. Res. 11; 626-637; 1996.
- 15) MEURIER P.J., DELMAS P.D., EASTELL R., Mc CLUNG M.R. et al.: *Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women: clinical guidelines. International Committee for osteoporosis Clinical Guidelines*. Clinical Therapeutics 21: 1025-1044; 1999.
- 16) MITLAK B.H., COHEN F.J.: *In search of optimal long-term femal hormone replacement: the potential of SERM*. Horm. Res. 48; 155-163; 1997.
- 17) MORABITO N., LASCO A., GAUDIO A., CRISAFULLI A., DI PIETRO C., MEO A., FRISINA N.: *Bisphosphonates in the treatment of thalassemia-induced osteoporosis*. Osteoporosis Int. 13: 644-649; 2002.

- 18) POOTRAKUL P. et al.: *Relation between erythropoiesis and bone metabolism in thalassemia*. N. Engl. J. Med. 304 24:1470; 1981.
 - 19) ROSSINI M., BRAGA V., GATTI D., GERARDI D., ZAMBERLAN N., ADAMI S.: *Intramuscular clodronate therapy in postmenopausal osteoporosis*. Bone 24:125-129; 1999.
 - 20) RUGGIERO L., DE SANCTIS V.: *Multicentric study on prevalence of fractures in transfusion-dependent thalassemic patients*. J. Pediatric. Endocrinol. Metab. 11: 773-778; 1998.
 - 21) VICHINSKY E.: *The morbidity of bone disease in talassemia*. Ann. NY Acad. Sci. 30:344; 1998.
 - 22) VOSKARIDOU E., TERPOS E.: *New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with beta talassaemia*. British J. Haema 44:127-139; 2004.
 - 23) VOSKARIDOU E., KYRTSONIS M.C., TERPOS E., SKORDILI M., THEODOROPOULOS I., BERGELE A., DIAMANTI E., KALOVIDOURIS A., LOUTRADI A., LOUKOPOULOS D.: *Bone resorption is increased in young adults with thalassemia major*. Br. J. Haematol. 112:36-41; 2201.
 - 24) WONKE B.: *Bone disease in beta-thalassaemia mayor*. Br. J. Haematol. 103 (4): 897-901; 1998.
-