



Azienda
Ospedaliero
Universitaria
Careggi



Programma
Città
Molise
Strategie
AICAR

**Quinta
Giornata Fiorentina
dedicata ai pazienti con
malattie mieloproliferative
croniche**

Sabato 9 Maggio 2015



laboratorio congiunto sulle
malattie mieloproliferative croniche

Problematiche connesse al coinvolgimento osseo (osteoporososi e conseguente aumento del rischio di frattura) nelle MASTOCITOSI

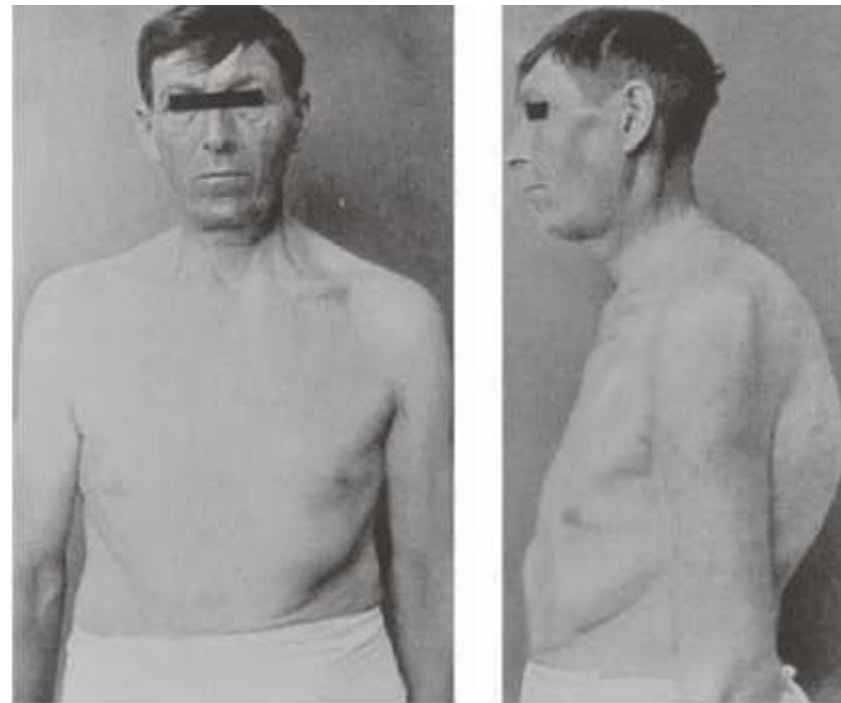
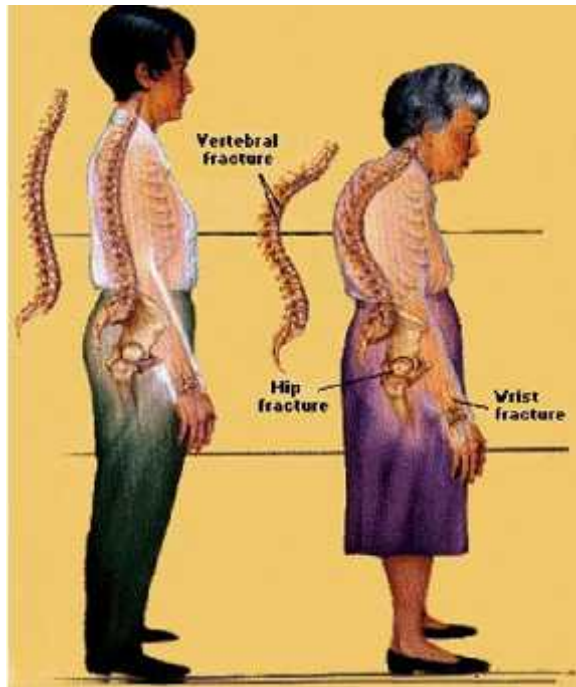
Dr. Roberto Salerno
SOD Endocrinologia



Azienda
Ospedaliero
Universitaria
Careggi

OSTEOPOROSI

CONDIZIONE DI FRAGILITA' SCHELETRICA IN CUI L'OSSO E' DEBOLE A TAL PUNTO CHE SI POSSONO VERIFICARE FRATTURE PER TRAUMI MINIMI, SPESSO NON SUPERIORI A QUELLI CHE SI VERIFICANO CON LA NORMALE ATTIVITA' QUOTIDIANA .



**OSTEOPOROSI : DEFINIZIONE BASATA SULLA BMD
(WHO ,1994)**

**T-Score : numero di deviazioni standard dal valore del picco
di massa ossea
di una giovane donna adulta (25 -30 anni)**

**Z-score : numero di deviazioni standard dal valore di densità
ossea di soggetti
dello stesso sesso e della stessa età**

**Tscore : > - 1 SD = NORMALE
tra - 1 e -2.5 SD = OSTEOPENIA
< -2.5 SD = OSTEOPOROSI**

LA PREVALENZA DELL'OSTEOPOROSI NELLA MASTOCITOSI
E' STIMATA TRA IL 14 E 66%

MANCANO DATI DEFINITIVI SULL'INCIDENZA DELLE
FRATTURE

nei pazienti affetti da mastocitosi sistemica indolente
Se si utilizza il criterio diagnostico dello Zscore , una bassa densità ossea
(BMD)
suggestiva di osteoporosi (-2 SD) :
Donne : 9%
Uomini : 28%
I pazienti con MS senza interessamento cutaneo hanno lo stesso
rischio di osteoporosi dei pz con interessamento cutaneo

Rossini M. immunology Allergy Cl N Am, 34, 383, 2014

Osteoporosi secondarie

MALATTIE ENDOCRINE

ipertiroidismo

iperparatiroidismo

ipercortisolismo

ipogonadismo

ALTRE MALATTIE

cirrosi epatica

malassorbimento

insufficienza renale cronica

artrite reumatoide

PROLUNGATA IMMOBILIZZAZIONE

FARMACI

cortisonici

ormoni tiroidei a dosi “soppressive” (

TSH < 0.1)

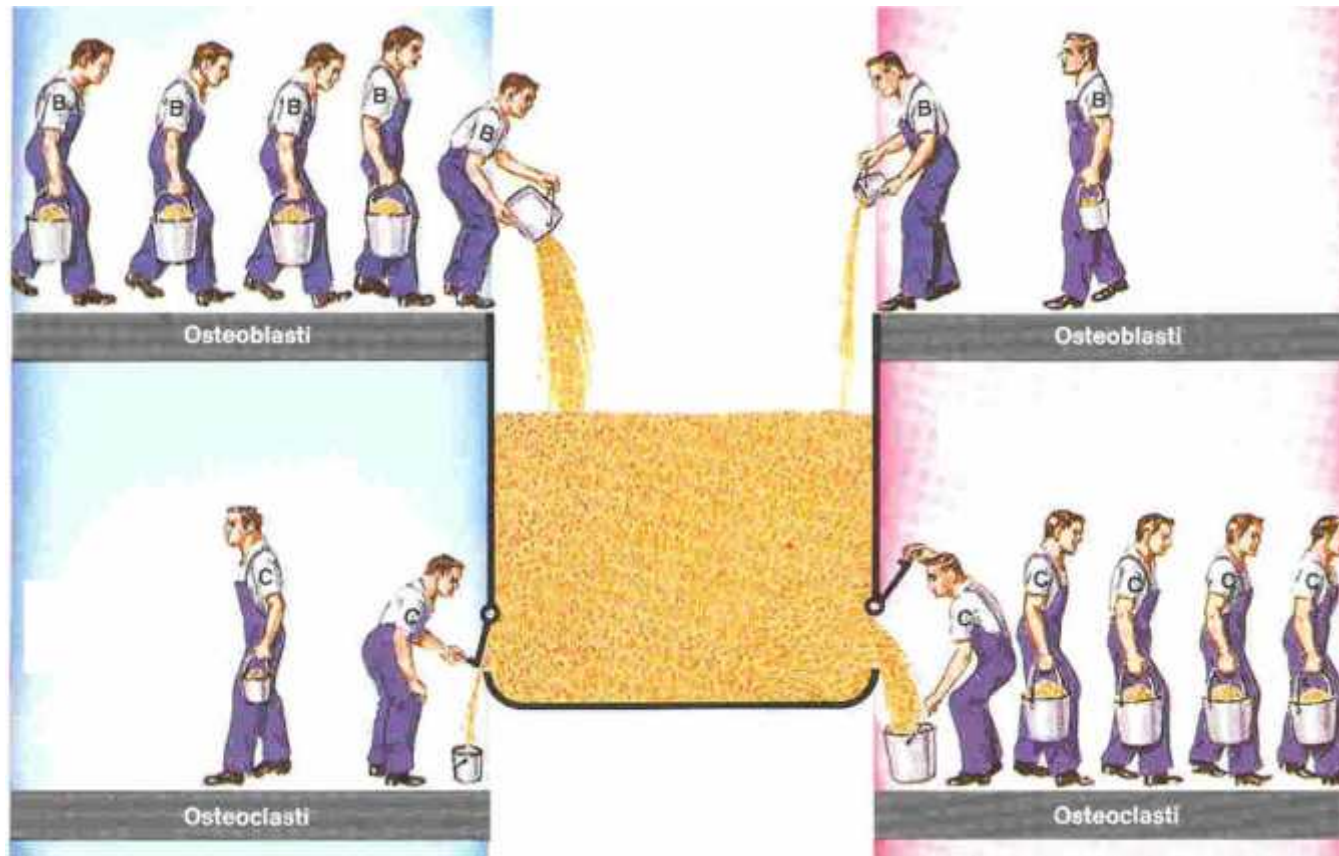
eparina

in più della metà dei pazienti affetti da mastocitosi senza interessamento Cutaneo c'è osteoporosi

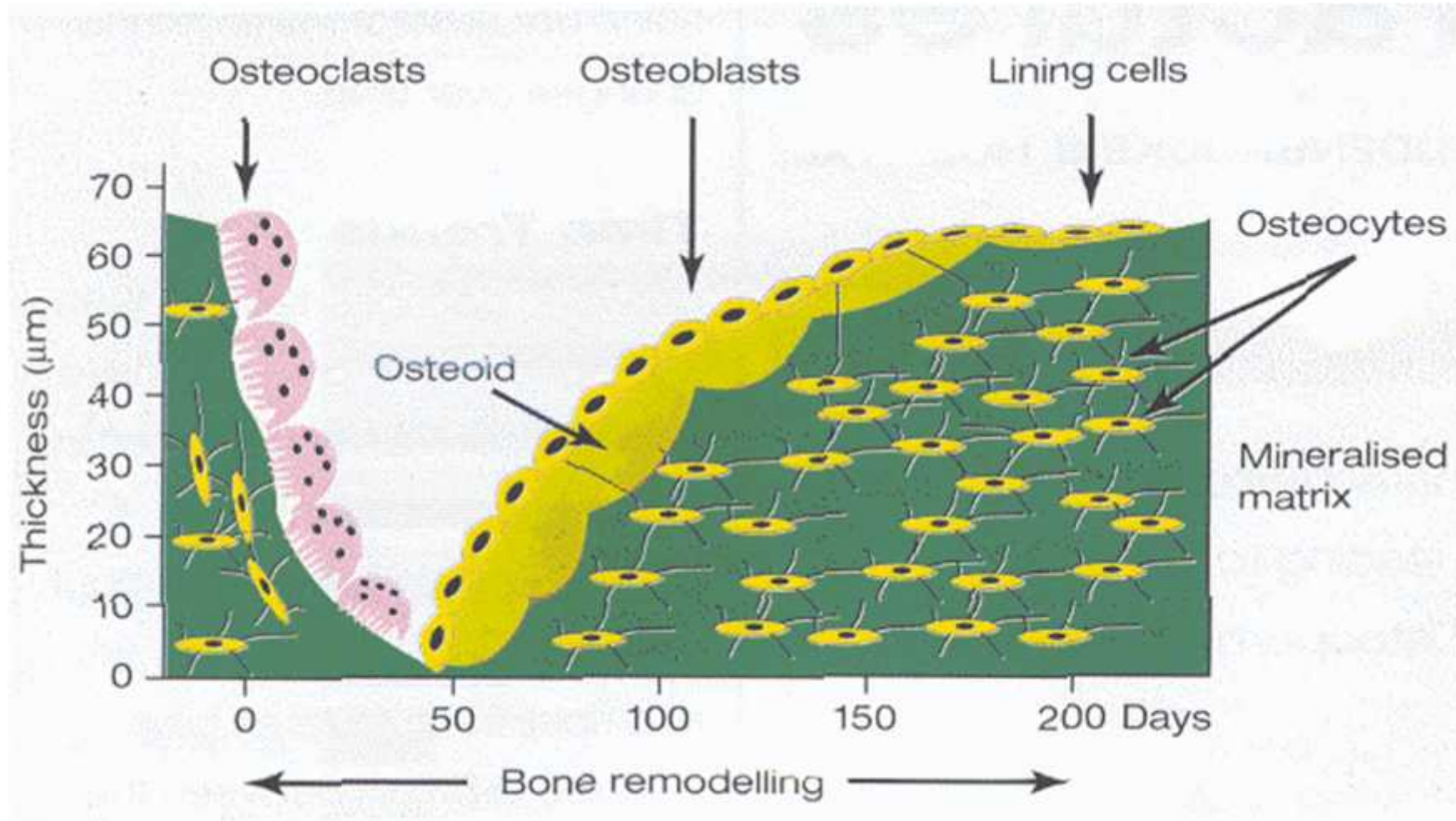
L'osteoporosi può essere l'unica manifestazione di una mastocitosi sistemica indolente latente

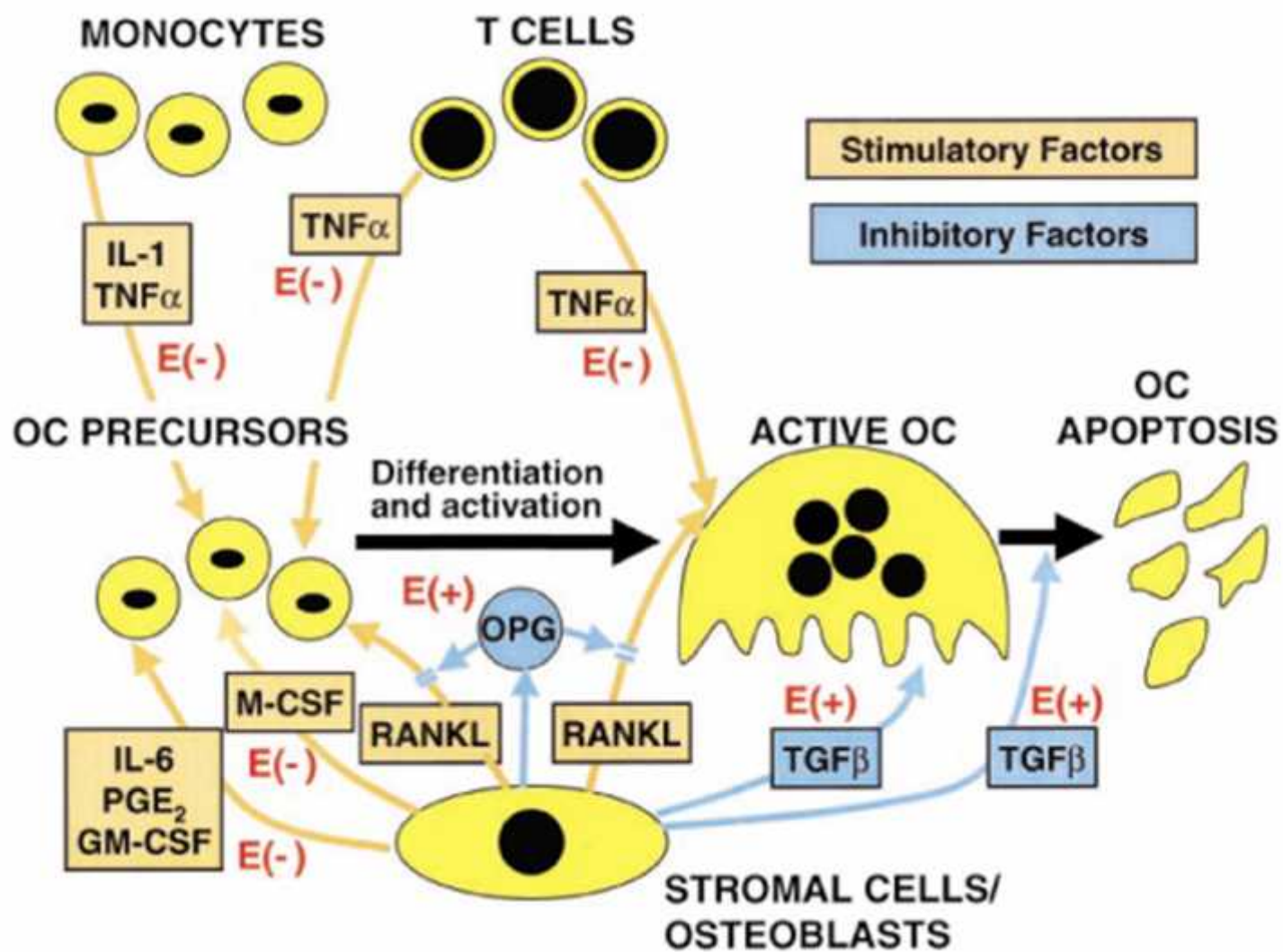
Rossini M. immunology Allergy Cl N Am, 34, 383, 2014

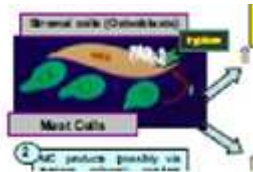
PROCESSO DI RIMODELLAMENTO OSSEO



UNITA' DI RIMODELLAMENTO OSSEO





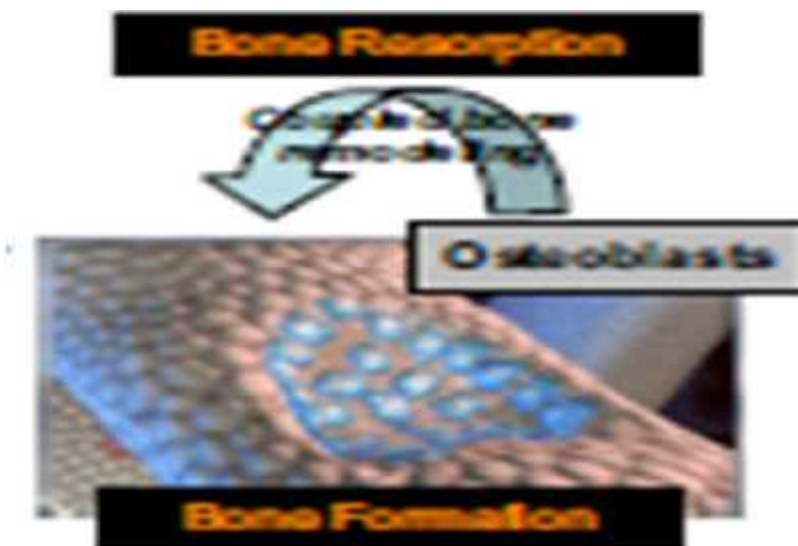


Nella mastocitosi la perdita di massa ossea e' dovuta all'aumentato riassorbimento osseo osteoclastico secondario al rilascio da parte dei mastociti di istamina, triptasi, eparina e citochine pro-riassorbitive (IL-1, IL-6, TNF alfa

Theoharides,
Biochim Biophys Acta, 1822, 21,,
2012

La presenza in molti pazienti di evidenze rx di osteopetrosi suggerisce che l'aumentata attività osteoclastica possa essere associata ad alterazioni del Processo di neoformazione ossea

?



DIAGNOSTICA

MINERALOMETRIA OSSEA (MOC):
Metodica DEXA (GOLD STANDARD)

SITO FEMORALE
E VERTEBRALE (L1-L4)

RX SCHELETRO "IN TOTO"

Esami ematici e urinari

Proteine Totali

Calcemia

Calcio urinario

Fosforemia

Fosfaturia

Fosfatasi alcalina ossea

PTH

TSH

TESTOSTERONE

SHBG

LH

FSH

Vitamina D

Creatininemia

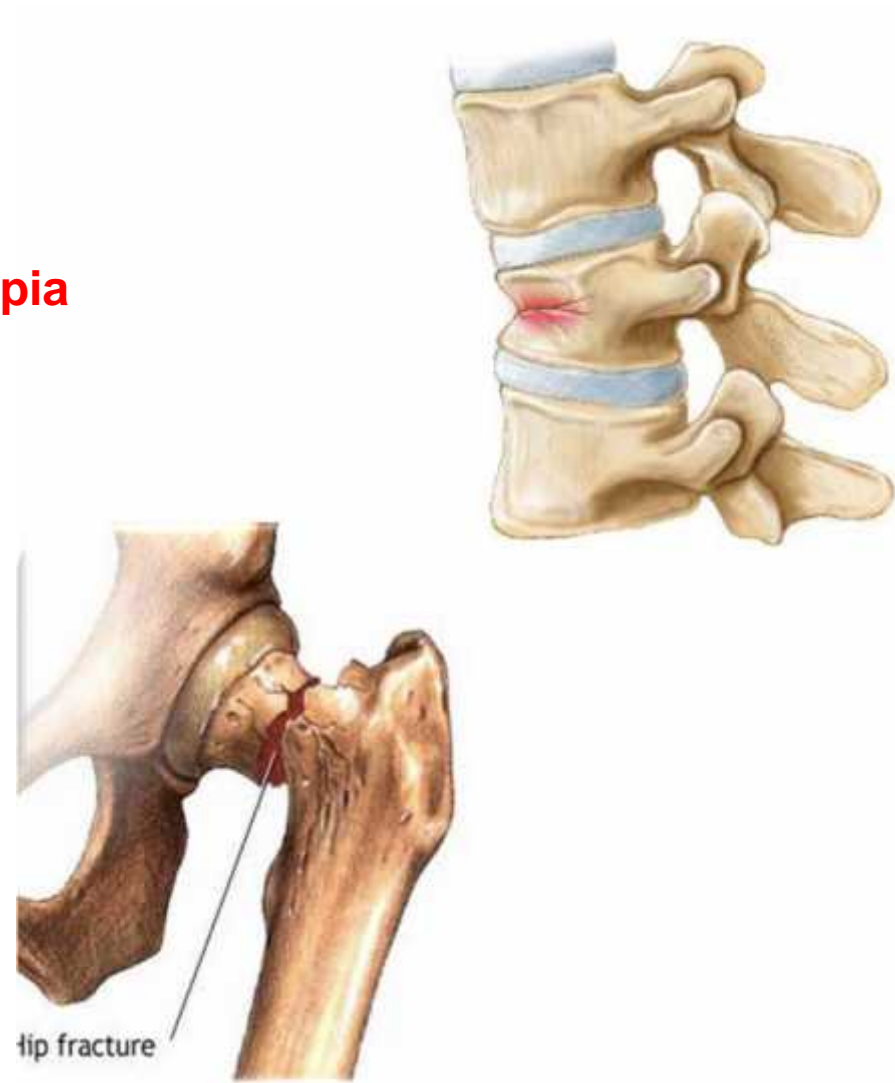
Come affrontare il problema terapeutico
dell' osteoporosi nella mastocitosi

NON CI SONO A TUTT'OGGI LINEE GUIDA UNIVOCHE

Come affrontare il problema osteoporosi nella mastocitosi

**La riduzione del
rischio di frattura**

**è l'unico REALE obiettivo di una terapia
per l'osteoporosi**



Terapia osteoporosi nella mastocitosi

NON CI SONO A TUTT'OGGI LINEE GUIDA UNIVOCHE MA DIVERSI REPORTS E QUALCHE "CONSENSUS STATEMENT"

LINEE GENERALI DI UNA CONSENSUS STATEMENT EUROPEA
(Eur J. Clin Invest, 37 435, , 2007)

Osteopenia : nessuna terapia farmacologica , ma valutare attentamente i singoli casi

Raccomandata somministrazione giornaliera di calcio (1-1,2 g/die) e VITAMINA D3 in dose di 400-800UI.

Osteoporosi (T-score < 2,5 – Zscoe < 2)

Bisfosfonati farmaci di prima scelta. Preferire molecole maggiormente studiate e con documentazione di efficacia (prevenzione primaria e secondaria e su tutti i distretti scheletrici)

TERAPIA FARMACOLOGICA FINALIZZATA ALLA PREVENZIONE DELL'OSTEOPOROSI E DELLE FRATTURE

FARMACI ANTI-RIASSORBIMENTO

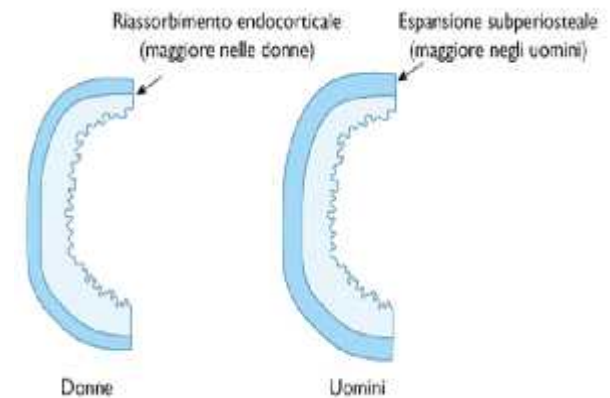
Estrogeni / Testosterone

Bisfosfonati

Modulatori selettivi dell'azione estrogenica (SERMs)

Calcitonina

Denosumab



FARMACI CHE STIMOLANO LA FORMAZIONE OSSEA

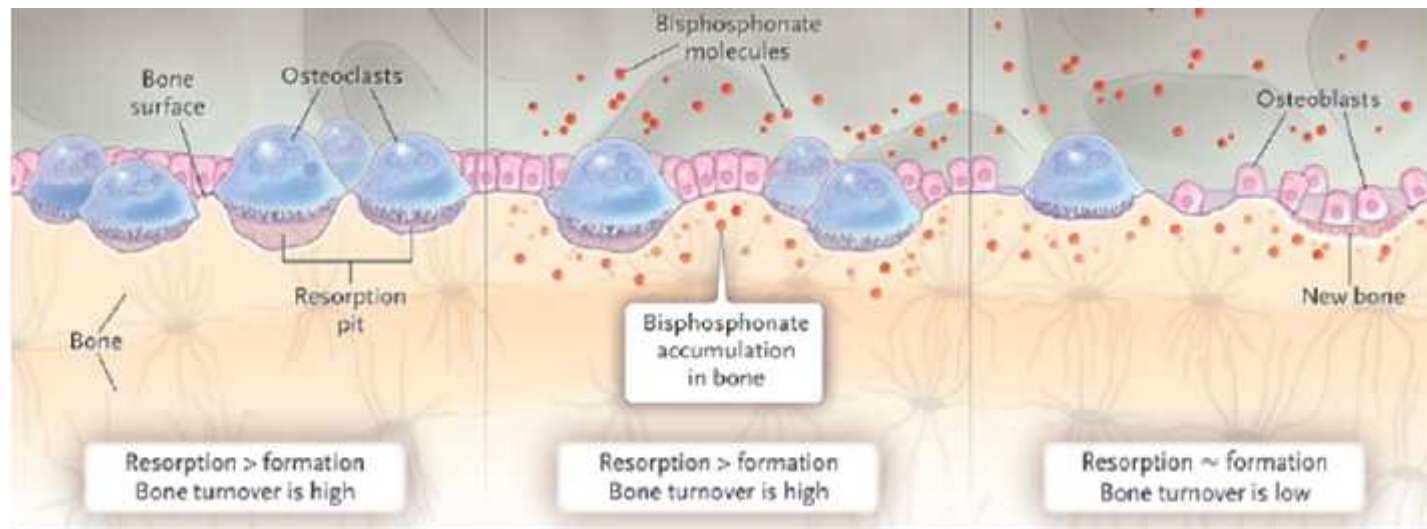
Ormone della crescita (GH)

Paratormone ricombinante(PTH)

Anabolizzanti steroidei

Fluoruri

Nelle mastocitosi ma in generale nelle malattie mieloproliferative
I farmaci di scelta sono quelli antiriassorbitivi ,
Specificamente i bisfosfonati



POTENZA ANTI-RIASSORBIMENTO DEI VARI BISFOSFONATI NEL RATTO

Etidronato	1
Clodronato	10
Tiludronato	10
Pamidronato	100
Alendronato	1000
Risedronato	5000
Ibandronato	10000
Zoledronato	> 10000

In caso di eventi fratturativi in pazienti in terapia con INFalfa

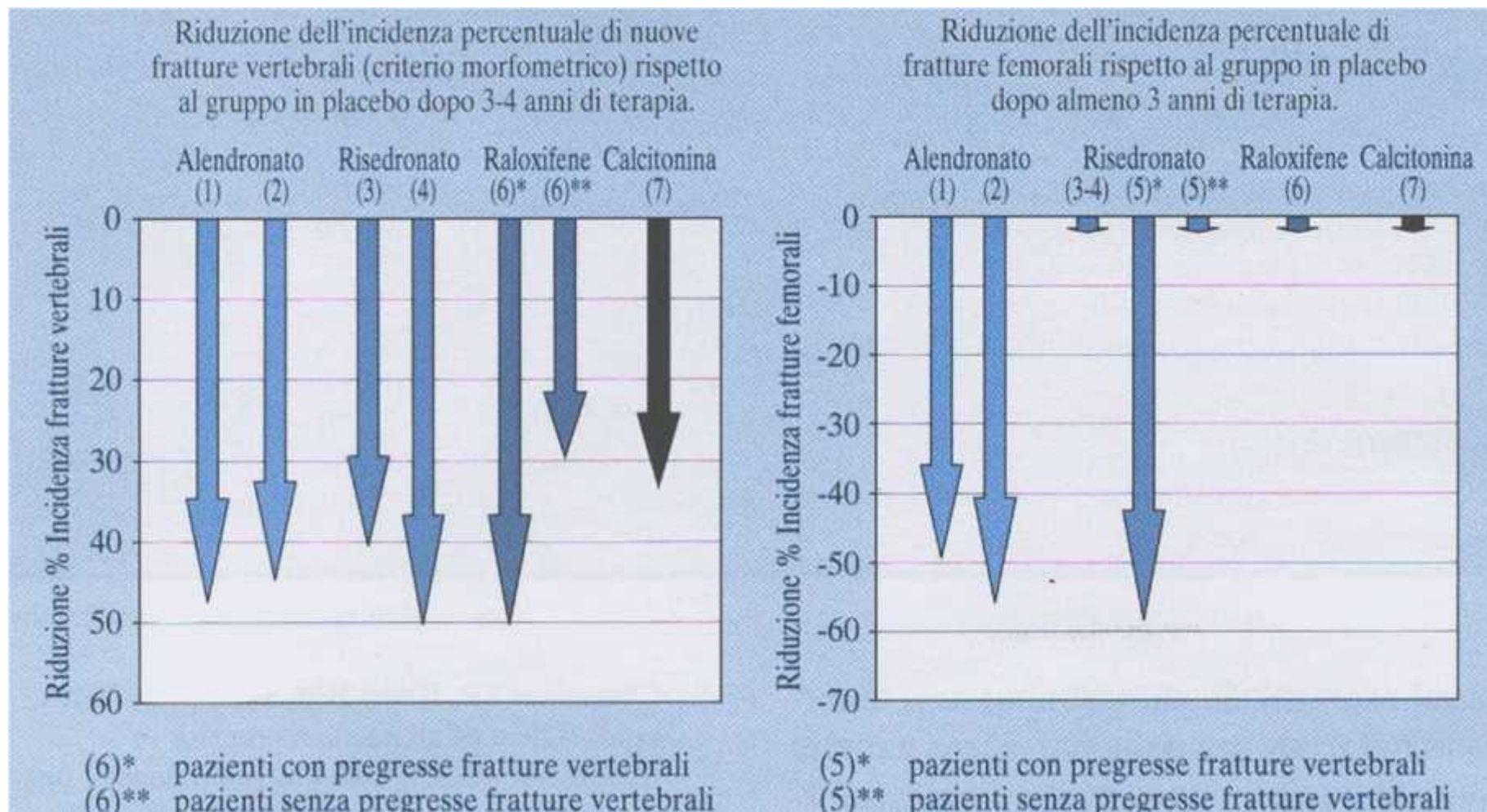
Pamidronato mensile (90 mg) per 2 anni e poi ogni 3 mesi circa

CONSENSUS STATEMENT EUROPEA
(Eur J. Clin Invest, 37 435, , 2007)

Dati da tener presente per l'orientamento terapeutico-farmacologico :

- ❖ Dimostrata efficacia sulla riduzione del rischio di frattura (sia vertebrale
- ❖ che femorale)
- ❖ Compliance
- ❖ Effetti avversi
- ❖ costi

Studi FIT-1, FIT.2 E VERT IN PAZIENTI CON OSTEOPOROSI IDIOPATICA



POTENZA ANTI-RIASSORBIMENTO DEI VARI BISFOSFONATI NEL RATTO

Etidronato	1
Clodronato	10
Tiludronato	10
Pamidronato	100
Alendronato	1000
Risedronato	5000
Ibandronato	10000
Zoledronato	> 10000

PAMIDRONATO

UN SOLO STUDIO CON SOMMINISTRAZIONE MENSILE INSIEME A
INFalfa in pazienti con fratture secondarie a mastocitosi

Laroche , Am J. Med., 124, 776, 2011

zoledronato

4mg/mese

Pardanani , Blood, 121,3085,2013

*documented. I follow updated clinical practice guidelines for
biphosphonate use in multiple myeloma.⁸⁵⁻⁸⁷ In severe and*

zoledronato

Zoledronic Acid in Osteoporosis Secondary to Mastocytosis

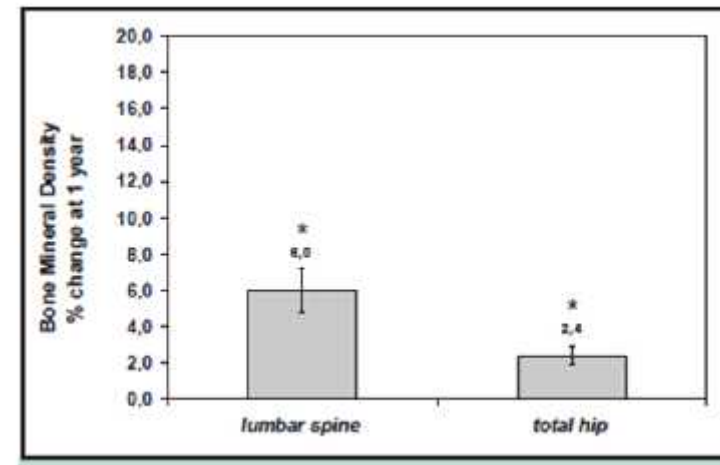


Maurizio Rossini, MD,^a Roberta Zanotti, MD,^b Ombretta Viapiana, MD,^a Gaia Tripi, MD,^a Luca Idolazzi, MD,^a Marta Biondan, MD,^a Giovanni Orsolini, MD,^a Patrizia Bonadonna, MD,^c Silvano Adami, MD,^a Davide Gatti, MD^a

^aRheumatology Section, Department of Medicine, University of Verona, Italy; ^bHematology Section, Department of Medicine, University of Verona, Italy; ^cAllergy Unit, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, Italy.

25 pazienti trattati con una singola somministrazione di 5 mg di acido zoledronico

Periodo di followup 1 anno
Nessun evento fratturativo –vertebrale o lombare;
Aumento della BMD



Problematiche con i bisfosfonati
con alto potere anriassorbitivo

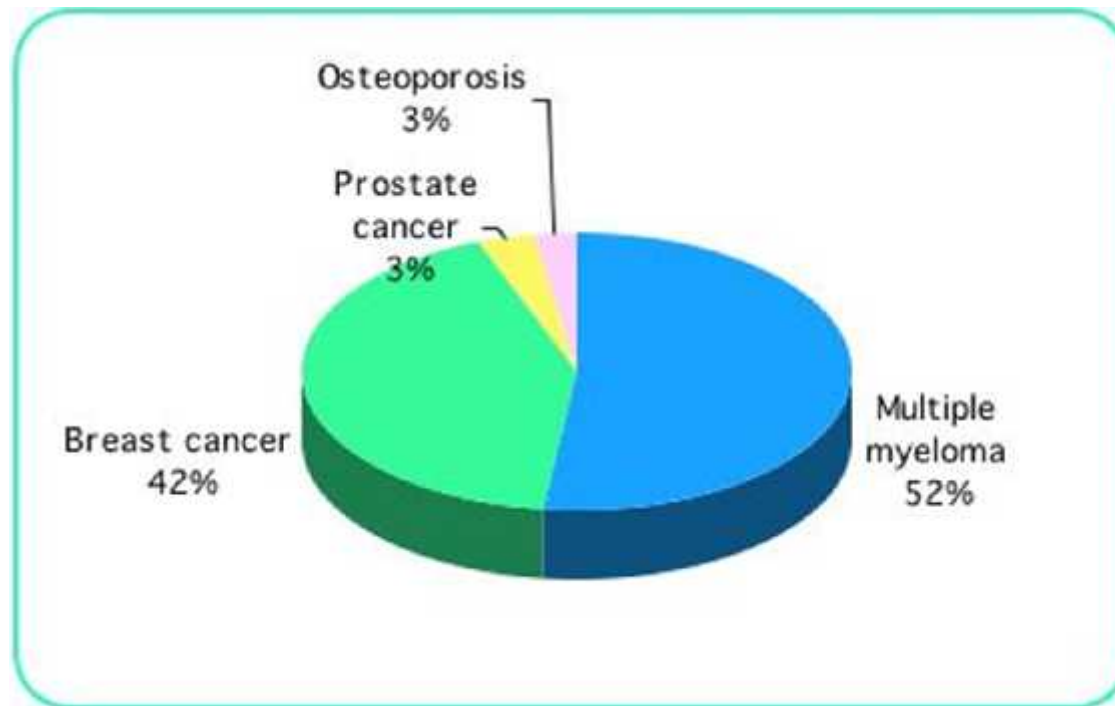
Aumentato rischio di fratture atipiche (
fratture subtrocanteriche)
Osteonecrosi mascellare

Problema dell'osteonecrosi della m mandibola

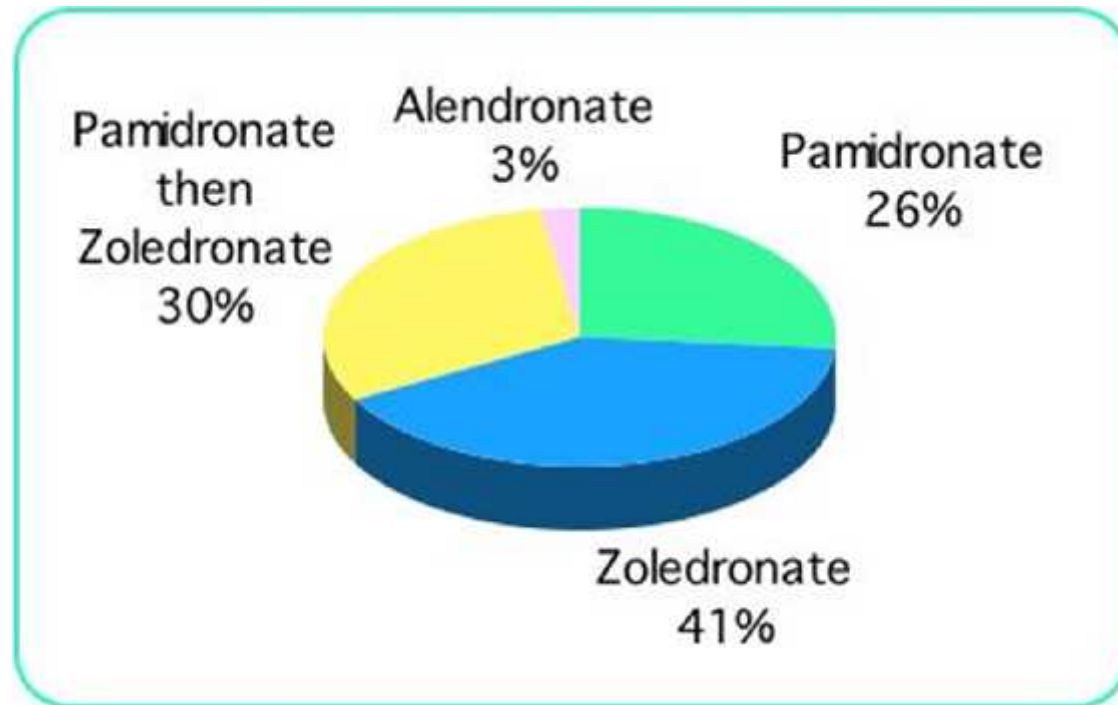
Area di esposizione dell'osso nella regione maxillo-mascellare che non guarisce entro 8 settimane dal suo riscontro in un pz con storia di assunzione di farmaci antiriassorbitivi



epidemiologia



Susan Ott <http://courses.washington.edu/bonephys/>



Susan Ott <http://courses.washington.edu/bonephys/>

ONJ : rischio con uso di bisfosfonati

Alle dosi usate per l'osteoporosi : 1/10000 _ 1/100.000

Pz oncologici trattati con alte dosi : aumento del rischio di 1-2%/anno ;
Nel pz con malattia metastatica l'ac zolendronico 4 mg/mese
L'incidenza di ONJ è 1-2%/anno

Raccomandazioni per la prevenzione dell'ONJ

Completamento degli interventi necessari di chirurgia odontoiatrica prima di iniziare il trattamento con bisfosfonati , con somm.ne di antibiotici prima e dopo la procedura

Appropriata guarigione dei siti di estrazione dentaria

Mantenimento di un'adeguata igiene orale

Quando e per quanto tempo vanno sospesi i farmaci antiriassorbitivi

In occasione di procedure invasive ?

Non ci sono dati a riguardo Ma bisogna tener presente che i bisf. restano

Nell'osso per un numero imprecisato di anni

Quali bisfosfonati utilizzare nella mastocitosi Per la prevenzione delle fratture?

Osteoporosis	First line	Bisphosphonate	Alendronate, 70 mg q wk	Flu-like symptoms, abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea, asthenia, hypocalcemia, rash, musculoskeletal pain, headache, osteonecrosis of the jaw, nephrotoxicity Follow established guidelines for bisphosphonate use (see text)
			Risedronate, 35 mg q week	Precautions: esophageal/upper GI disease (oral bisphosphonates), renal disease, poor oral hygiene or dental procedures
			Pamidronic acid, 90 mg IV q 4 wk	
			Zoledronic acid, 4 mg IV q 4 wk	

Blood, 2013 , 121, 3085

Quali bisfosfonati utilizzare nella mastocitosi
Per la prevenzione delle fratture?

Purtroppo mancano studi di confronto sull'efficacia di uno dei precedenti farmaci
Sulla riduzione del rischio di frattura in questa specifica patologia

L'utilizzo dell'acido zoledronico 5 mg/anno - schema terapeutico molto diffuso -
è mutuato dalle linee guida del mieloma multiplo.

La praticità ne ha diffuso l'utilizzazione ma mancano studi di confronto con altri
Bisfosfonati (sia *o.s.* che per infusione) per quanto riguarda la riduzione dell'incidenza
delle fratture nella mastocitosi

Programma terapeutico sulla base dei dati disponibili ,
tenendo conto degli effetti collaterali e del rapporto costi/benefici

consensus statement (Eur J. Clin Invest, 37,435,2007)

Terapia con bisfosfonati per os
Alendronato 70/mg /sett
Risedronato 35 mg/sett

In caso di intolleranza o scarsa compliance , terapia infusioneale – zoledronato?
Pamidronato? , eventualmente associati a farmaci citoriduttivi se si verificano
Osteolisi e/o fratture



conclusioni

L'osteoporosi è presente in circa il 60% dei pazienti affetti da mastocitosi

E' necessario un percorso diagnostico specifico che includa innanzitutto
Un esame di densitometria ossea DEXA –femore e rachide lombare –
e un RX scheletro in toto

Esami ematici e urinari del metabolismo fosfo-calcico, comprese
determinazioni degli ormoni calciotropi e degli ormoni sessuali

La scelta di eventuali farmaci deve essere mirata alla riduzione
del rischio di frattura.

Resta da definire il farmaco più appropriato , il regime di trattamento ottimale
(dose, intervallo tra le somministrazioni , tempo del trattamento) che dia
i migliori risultati in termini di riduzione del rischio di frattura e
con minimi effetti avversi.