

L'eziologia, la diagnosi e il trattamento dell'osteoporosi associata alla talassemia negli adulti

Obiettivo: Questa revisione mira a fornire una panoramica dei fattori che contribuiscono allo sviluppo dell'osteoporosi associata alla talassemia (TAO) e affronta il lavoro diagnostico mirato e la gestione del trattamento nei pazienti adulti con talassemia

Risultati: La gestione dell'osteoporosi nella talassemia è impegnativa perché diversi fattori che contribuiscono alla sua patogenesi devono essere considerati e controllati sin dall'infanzia. Un approccio multidisciplinare è cruciale. Le evidenze riguardanti l'efficacia dei farmaci anti-osteoporosi disponibili nei pazienti talassemici sono scarse. In questo scenario, l'esperienza clinica e le risorse del centro spesso guidano la scelta del trattamento. Maggiori sforzi dovrebbero essere fatti per condividere le conoscenze in questo campo al fine di indicare strategie di trattamento specifiche per la gestione della TAO

Metodi: È stata effettuata una ricerca bibliografica su Pubmed dal 1992 a marzo 2024 utilizzando le parole chiave: talassemia, osteoporosi, bisfosfonati, denosumab, teriparatide, romosozumab, terapia ormonale sostitutiva, ormone della crescita, ipogonadismo, calcio, vitamina D, malattia ossea, sarcopenia. La ricerca è stata limitata alla letteratura in inglese, includendo studi originali, revisioni, meta-analisi e report di casi

Introduzione L'osteoporosi è una malattia scheletrica sistemica caratterizzata da una bassa massa ossea e dal deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo, che porta a fragilità ossea e suscettibilità alle fratture. Questa condizione è spesso sotto-diagnosticata poiché è clinicamente silente fino a quando non si verificano fratture da fragilità. L'osteoporosi è solitamente una malattia legata all'età, essendo più prevalente nelle donne in post-menopausa.

Queste condizioni, insieme ad altri fattori come l'uso di determinati farmaci e stili di vita, possono contribuire allo sviluppo dell'osteoporosi secondaria. La talassemia è un disturbo autosomico recessivo, causata da una sintesi difettosa della catena di emoglobina α o β (α -Talassemia e β -Talassemia, rispettivamente), caratterizzata da anemia cronica e eritropoiesi inefficace. Clinicamente, le manifestazioni variano da forme lievi che richiedono occasionalmente terapia trasfusionale (β -Talassemia Intermedia, TI) a forme gravi dipendenti dalle trasfusioni (β -Talassemia Major, β TM) associate ad anemia, iperplasia del midollo osseo e deformità scheletriche [2]. Grazie a regimi di trasfusione regolari e alla terapia chelante, l'aspettativa di vita nella talassemia è aumentata rispetto ai decenni passati. Pertanto, un carico maggiore di complicazioni e comorbidità legate all'età, come l'osteoporosi, dovrebbe essere considerato nella gestione dei pazienti talassemici [3]. Nel 2021, l'incidenza globale della talassemia è stata riportata come 119.679 casi, con il numero totale di casi che ha raggiunto 13.104.071. Cambogia, Repubblica Democratica Popolare del Laos, Thailandia, Maldive, Myanmar e Cina hanno i tassi di prevalenza standardizzati per età più alti [4]. L'osteoporosi associata alla talassemia (TAO) è una comorbidità frequente, anche nei pazienti trattati adeguatamente, e rappresenta una causa significativa di morbidità nelle persone con talassemia [5, 6]. La nostra comprensione dell'eziologia della TAO è incompleta e pochi studi ne hanno valutato la gestione.

Inoltre, l'efficacia e la sicurezza dei farmaci anti-osteoporosi sono stati principalmente testati sulla popolazione generale, e la peculiarità del contesto TAO è stata raramente considerata. Questa revisione mira a fornire una panoramica dei fattori che contribuiscono allo sviluppo della TAO e suggerisce un percorso diagnostico insieme a un protocollo di gestione del trattamento nei pazienti adulti con β -TM.

Metodi Abbiamo effettuato una ricerca bibliografica su Pubmed dal 1992 a marzo 2024 utilizzando le parole Talassemia e: osteoporosi, Bisfosfonati, Denosumab, Teriparatide, Romosozumab, terapia ormonale sostitutiva, ormone della crescita, ipogonadismo, calcio, vitamina D, malattia ossea, sarcopenia. La ricerca è stata limitata alla letteratura in inglese, includendo studi originali, revisioni, meta-analisi, report di casi.

Epidemiologia La TAO si manifesta in età più giovane rispetto all'osteoporosi nella popolazione generale, generalmente nella terza-quarta decade di vita. La prevalenza complessiva nei pazienti con β TM ben trattati varia dal 13,6% al 50% [7–9]. La colonna vertebrale è più gravemente colpita rispetto ad altri siti scheletrici, e i punteggi Z della densità minerale ossea (BMD) sono solitamente più bassi nella colonna lombare (LS) rispetto all'anca [10]. La prevalenza dell'osteoporosi lombare varia dal 50,7% al 74,1%, e quella dell'osteoporosi femorale dal 10,8% al 37,9% [5]. La distribuzione di genere è ancora controversa: alcuni studi hanno osservato una predominanza di pazienti maschi con TAO più grave, mentre altri non hanno riportato differenze di genere [11]. Le fratture da TAO colpiscono fino al 44% dei pazienti, in particolare i soggetti con β TM di età superiore ai 20 anni, ma la prevalenza è in diminuzione rispetto al passato, probabilmente grazie all'ottimizzazione dei regimi di trasfusione e chelazione. Il tasso di fratture varia tra gli studi, a seconda dei metodi di raccolta dei dati, dell'età/etnia dei partecipanti e delle strategie di trattamento. Le fratture sono state descritte più frequentemente agli arti superiori, mentre le fratture vertebrali (VFs) sono spesso sotto-diagnosticate [12, 13]. Una possibile spiegazione è che la maggior parte degli studi valuta la presenza di fratture vertebrali (VFs) basandosi su questionari di autovalutazione delle fratture, senza eseguire la morfometria a raggi X. Engkakul et al. hanno testato 150 adolescenti/giovani adulti con β TM per le VFs, eseguendo radiografie laterali della colonna vertebrale toracolombare. Hanno scoperto che i pazienti talassemici con VFs erano più anziani, avevano un grado più grave di talassemia, una storia di splenectomia, un maggiore uso di chelazione del ferro e una durata più lunga delle trasfusioni di sangue, ma avevano un ematocrito pre-trasfusione più basso rispetto ai pazienti senza VFs. Un basso indice di massa corporea (BMI) e una storia precedente di trasfusioni erano parametri indipendenti di rischio di frattura, mentre l'assunzione di alcol, la storia di fumo e i livelli di ferritina sierica non erano fattori di rischio significativi [14]. Nella popolazione generale, le fratture delle ossa lunghe si verificano più frequentemente prima dei 20 anni di età, di solito a causa di traumi legati allo sport. Al contrario, la talassemia ha una bassa prevalenza di fratture sotto i 20 anni [15]. Questo fenomeno può essere dovuto alla ridotta attività fisica nei bambini con talassemia e alla iperprotezione dei genitori [12]. Inoltre, i dati della letteratura non sono rappresentativi di tutte le etnie: le coorti talassemiche provengono solitamente dal mondo orientale e sono disponibili dati limitati sui pazienti talassemici occidentali. Uno studio su una popolazione taiwanese ha valutato il rischio di frattura confrontando una popolazione talassemica non trasfusa e un gruppo di controllo e ha scoperto che il rischio complessivo di frattura negli individui talassemici non trasfusi era 1,35 volte superiore rispetto al gruppo di controllo dopo l'aggiustamento per età, sesso e comorbidità [16]. La prevalenza delle fratture sembra aumentare con l'età tra i pazienti con bassa densità minerale ossea (BMD) ed è più alta nei β TM rispetto ai TI e alla α -talassemia [13]. Yang et al. non hanno trovato alcuna relazione tra fratture e deficit ormonali (ipotiroidismo, ipogonadismo, carenza di GH) [17]. Allo stesso modo, Vogiatzi et al. hanno osservato che la presenza di altre endocrinopatie (cioè ipotiroidismo, ipoparatiroidismo e diabete mellito), parametri antropometrici, malattie cardiache o epatite C non erano predittori indipendenti significativi di fratture [13]. Infine,

l'ipogonadismo non è altamente associato alle fratture se adeguatamente trattato, mentre la nefrolitiasi è significativamente associata a un aumento del rischio di fratture nei maschi talassemici [18].

Eziopatogenesi La TAO può dipendere dallo squilibrio tra il tasso di formazione ossea e il tasso di riassorbimento osseo. I livelli sierici di RANKL (marcatore del riassorbimento osseo) sono significativamente più alti nella talassemia rispetto ai controlli non talassemici [19]. Morabito non ha mostrato differenze nei valori plasmatici di osteoprotegerina (OPG, marcatore della formazione ossea) nei soggetti talassemici adulti in terapia ormonale sostitutiva (HRT) rispetto ai controlli, mentre Pietrapertosa ha trovato livelli più alti di OPG nei pazienti talassemici, probabilmente a causa di una risposta compensatoria all'aumentata attività degli osteoclasti. Tuttavia, tutti gli studi hanno rilevato che il rapporto OPG/RANKL era significativamente più alto nella talassemia [19, 20]. Le proteine Wnt aumentano il rapporto OPG/RANKL attraverso la via canonica dipendente dalla β -catenina negli osteoblasti, causando un aumento della differenziazione osteoblastica e la soppressione della produzione di osteoclasti [21]. Livelli significativamente più alti di sclerostina sono stati descritti nei pazienti con talassemia dipendente dalle trasfusioni (TDT) rispetto ai controlli sani e questo marcatore era significativamente associato negativamente con i punteggi Z, la densità minerale ossea (BMD) e i marcatori della formazione ossea. Livelli significativamente più alti di sclerostina sono stati osservati nei pazienti TDT splenectomizzati e in quelli con fratture da fragilità [22, 23]. L'Activin-A è una proteina espressa particolarmente nelle ossa, promuovendo l'osteoclastogenesi e bloccando l'attività degli osteoblasti. I pazienti con talassemia sono stati trovati con livelli circolanti elevati di Activin-A rispetto ai controlli, con una correlazione negativa con i punteggi Z lombari e femorali [24]. Infine, diversi fattori contribuiscono allo sviluppo della TAO (Fig. 1).

Genetica Alcuni fattori genetici sono stati ipotizzati nel determinare la densità minerale ossea (BMD) nella talassemia. I polimorfismi del gene del recettore della vitamina D (VDR) sono stati associati a bassa statura, bassa BMD e bassi livelli di 25(OH)vitamina D. Inoltre, è stato riportato un aumento del rischio di disfunzione tubulare renale, dolore osseo, deformità ossee e fratture patologiche [25–29]. Diversi polimorfismi del gene TGF- β 1 sono stati associati a fratture vertebrali (VFs) e bassa BMD. Inoltre, il polimorfismo nel sito Sp1 del gene del collagene di tipo I alfa 1 (COL1A1) è stato associato all'osteoporosi nei pazienti talassemici [30]. Anche lo stress ossidativo aumentato è stato collegato alla TAO. Infatti, i pazienti con β TM mostrano frequentemente il polimorfismo funzionale Ile105Val del gene della glutatione S-transferasi P1 (GSTP1). Questo polimorfismo causa una ridotta attività antiossidante dell'enzima GSTP1, spiegando un'incidenza aumentata di bassa BMD nei pazienti con β TM [31].

Espansione del midollo osseo L'eritropoiesi inefficace cronica determina l'espansione del midollo osseo (BME), risultando in danni ossei nei pazienti con β TM. Infatti, la BME porta a danni meccanici del tessuto osseo trabecolare circostante con assottigliamento corticale e conseguenti deformità ossee e fragilità. Anche l'osso trabecolare è colpito, spiegando i valori più bassi di BMD nella colonna lombare. Il meccanismo che promuove l'eritropoiesi nei pazienti con β TM può anche stimolare l'attivazione degli osteoclasti, aumentando il riassorbimento osseo [32]. Questa ipotesi è supportata da studi che dimostrano una correlazione positiva significativa tra i livelli di emoglobina e la BMD [33] e una correlazione negativa tra il recettore della transferrina solubile (un marcatore di BME) e la BMD nei pazienti con β TM [34]. Questi meccanismi sono probabilmente attivi nonostante le trasfusioni di sangue regolari, poiché queste ultime non sopprimono completamente l'eritropoiesi inefficace. Inoltre, l'aumento dell'eritropoiesi nei maschi rispetto alle femmine può spiegare la BMD inferiore riscontrata negli uomini [35].

Sovraccarico di ferro e terapia chelante Il sovraccarico di ferro riduce la formazione ossea e promuove il riassorbimento osseo attraverso diversi meccanismi. Infatti, il sovraccarico di ferro impedisce il reclutamento delle cellule della linea osteoblastica ed esercita un effetto tossico diretto sugli osteoblasti [36]. Inoltre, aumenta lo stress ossidativo intracellulare negli osteoclasti [32] e ha un effetto tossico sugli osteociti, importanti modulatori del rimodellamento osseo [37]. D'altra parte, non è stata trovata alcuna correlazione tra i livelli sierici di ferritina (un marcatore del sovraccarico di ferro) e la BMD/fratture da fragilità [18]. Il sovraccarico di ferro determina anche malattie epatiche croniche, disfunzioni cardiache e disturbi endocrini, tutti coinvolti nello sviluppo della TAO [38] (Fig. 1). Tuttavia, l'impatto della terapia chelante sulla salute delle ossa è ancora controverso. La deferoxamina (DFO) riduce il sovraccarico di ferro proteggendo i pazienti dalle malattie cardiache [39]. Tuttavia, inibisce anche la differenziazione e la proliferazione della linea osteoblastica e diminuisce la formazione di collagene, portando a displasia ossea e diminuzione della BMD [40]. Garofalo et al. hanno osservato un peggioramento dei parametri densitometrici nei pazienti trattati con DFO, anche se sono stati valutati solo bambini in età prepuberale [41]. Al contrario, Bordbar et al. hanno evidenziato un miglioramento significativo del punteggio Z del collo femorale nei pazienti con β TM trattati con DFO per almeno un anno, similmente a Orveito et al., mostrando valori di BMD maggiori in quei pazienti che ricevevano trasfusioni di sangue più frequenti e un trattamento più prolungato con DFO [42, 43]. Una possibile spiegazione per questi risultati controversi è che gli effetti collaterali del DFO sono dose-dipendenti, e gli studi riportati hanno utilizzato dosi diverse del farmaco e non hanno riportato la compliance dei pazienti. Il deferasirox (DFX) ha dimostrato la massima efficacia nel ridurre la prevalenza delle endocrinopatie talassemiche e un ruolo protettivo sull'osteoporosi rispetto ad altri chelanti del ferro [44]. Poggi et al. hanno osservato un miglioramento significativo sia della BMD femorale che lombare, nonché una riduzione dell'incidenza dell'osteoporosi negli utenti di DFX [45]. Casale et al. hanno mostrato un aumento della BMD e una riduzione dell'osteoporosi solo nella regione lombare [46]. Tuttavia, questi studi non avevano un braccio di controllo. Aumentano le segnalazioni di disfunzione tubulare renale, inclusa l'ipercalciuria, associate al DFX [47], ma questo aspetto non è stato ancora esaminato sistematicamente.

Ipogonadismo L'ipogonadismo è una endocrinopatia comune nella β TM, che colpisce il 70-80% dei pazienti, manifestandosi anche come pubertà ritardata. Il deficit gonadico porta all'osteoporosi, soprattutto quando inizia durante l'adolescenza, ostacolando il raggiungimento della massa ossea di picco [48]. I pazienti talassemici ipogonadici hanno dimostrato una BMD inferiore rispetto ai controlli abbinati per sesso ed età; coloro che non avevano mai ricevuto HRT avevano una BMD significativamente inferiore rispetto sia ai pazienti eugonadici che ai pazienti ipogonadici trattati [48]. In particolare, i pazienti in HRT continua hanno mostrato una BMD spinale significativamente più alta rispetto a quelli in HRT intermittente a 16 e 32 mesi di follow-up. Diversi schemi di HRT (tipo e dosaggio) possono spiegare i diversi risultati nella BMD, anche se la supplementazione ottimale di HRT per la salute scheletrica nella talassemia è ancora sconosciuta. Lasco et al. hanno valutato l'efficacia della HRT (testosterone 100 mg/28 giorni o 17 β -estradiolo 50 mg/21 giorni ogni mese e medrossiprogesterone acetato 10 mg per gli ultimi 11 giorni) nel migliorare i parametri della densità ossea; l'osteoporosi è stata osservata solo nel sito lombare dove l'influenza dell'espansione del midollo osseo è prominente. Tuttavia, il miglioramento della BMD dopo HRT è stato riportato in alcuni ma non in tutti gli studi [48-50]. Carmina et al. hanno mostrato che la HRT prolungata a dosi standard di sostituzione non era sufficiente per ottimizzare la massa ossea nelle donne, e hanno trovato che i livelli di massa ossea/marcatori del turnover osseo non erano diversi tra i

pazienti ipogonadici trattati e non trattati [50]. Chatterjee et al. hanno condotto uno studio prospettico su donne ipogonadiche con β TM trattate (24 ± 2 anni), osservando che la HRT non è riuscita a correggere completamente la salute ossea rispetto ai controlli con insufficienza ovarica, anche se la BMD è migliorata in entrambi i gruppi [51]. Nei pazienti di sesso femminile, i livelli di sclerostina hanno mostrato una forte associazione negativa con lo stato gonadico, mentre nei maschi non c'era un'associazione significativa. Tuttavia, Mödder et al. hanno mostrato che negli uomini adulti con carenza di testosterone legata all'età, i livelli di sclerostina non erano influenzati dalla supplementazione di testosterone, quindi gli autori hanno ipotizzato che gli ormoni sessuali potrebbero influenzare diversamente i livelli di sclerostina nelle femmine rispetto ai maschi [22, 23, 52]. Attualmente non ci sono studi che indagano l'effetto dell'ipogonadismo e del trattamento con HRT sugli esiti delle fratture nella talassemia.

Deficit dell'ormone della crescita Il deficit dell'ormone della crescita (GHD) e i bassi livelli di IGF1 si verificano nel 30,8% dei casi di β TM, principalmente nella tarda infanzia e nella prima adolescenza [53]. I livelli di IGF1 nei pazienti talassemici sono bassi a causa di diversi meccanismi. Il sovraccarico di ferro porta a danni sia alla ghiandola pituitaria, compromettendo la secrezione di GH, sia al fegato, compromettendo la secrezione di IGF-1 [54]. Inoltre, l'ipogonadismo concomitante risulta in una mancanza di stimolazione dell'asse GH-IGF-1 da parte degli ormoni sessuali, risultando in un'attenuazione dello scatto di crescita puberale [54]. Notoriamente, in alcuni pazienti talassemici, i bassi livelli di IGF1 sono stati trovati contemporaneamente a livelli normali di GH, suggerendo la presenza di resistenza al GH [55]. Per quanto riguarda la componente osteometabolica, il GH agisce direttamente interagendo con i recettori del GH sugli osteoblasti e indirettamente inducendo la produzione epatica di IGF1. L'IGF1 migliora il riassorbimento renale del fosfato e stimola la produzione di calcitriolo, favorendo l'assorbimento intestinale di calcio e fosfato. Inoltre, l'IGF1 influisce positivamente sull'osso corticale dello scheletro appendicolare [56]. L'IGF1 promuove l'osteoblastogenesi, la sintesi delle proteine muscolari, dei proteoglicani e del collagene. È stata trovata un'associazione positiva tra IGF1, osteocalcina e osteoprotegerina, marcatori della formazione ossea. Gli effetti dell'IGF1 sugli osteoclasti non sono chiari, anche se è stato riscontrato che il trattamento con GH aumenta l'attivazione degli osteoclasti e favorisce il turnover osseo [57]. Alcuni autori hanno mostrato che negli adulti con β TM il GHD è associato a una bassa BMD, similmente alla popolazione generale [58]. Scacchi et al. non hanno mostrato correlazioni tra i valori di IGF1 e i punteggi Z femorali o lombari, mentre era presente una correlazione positiva tra il picco di GH e i punteggi Z femorali. Pertanto, gli autori hanno suggerito che il contributo del GHD all'osteoporosi femorale sembra essere probabilmente mediato da una riduzione dell'IGF1 prodotto localmente piuttosto che dai livelli circolanti [59]. Va considerato che la maggior parte degli studi che affrontano i pazienti talassemici non sono omogenei o hanno dimensioni del campione relativamente piccole. Inoltre, non ci sono studi controllati randomizzati negli adulti che valutano se la salute delle ossa migliora con il trattamento con rh-GH o la terapia con IGF1 nel deficit di GHD/IGF1 nella talassemia.

Ipoparatiroidismo L'ipoparatiroidismo ha una prevalenza del 9,9% ed è principalmente dovuto al sovraccarico di ferro e al danno ossidativo cumulativo alle ghiandole paratiroidi. Tuttavia, questi pazienti possono anche presentare una carenza di magnesio, che può portare all'ipoparatiroidismo o aggravare la condizione preesistente [60]. Anche se l'ipoparatiroidismo porta a una sintesi di vitamina D compromessa e a bassi livelli di calcio, la densità minerale ossea (BMD) è solitamente più alta nei pazienti talassemici ipoparatiroidi trattati con calcio e calcitriolo rispetto ai pazienti talassemici senza questa

endocrinopatia [10, 61]. Tuttavia, i bambini con β TM nella seconda decade di vita con alti livelli di ferritina e ipoparatiroidismo manifesto (livelli medi di calcio 5,5 mg/dl) mostrano una BMD significativamente più bassa rispetto ai controlli β TM non ipoparatiroidi [62]. Questo suggerisce che, in assenza di PTH, il turnover osseo è compromesso nei pazienti con β TM, similmente alla popolazione generale [61]. I marcatori del riassorbimento osseo e della formazione ossea erano leggermente ridotti nei pazienti β TM ipoparatiroidi trattati con terapia standard rispetto a quelli con funzione paratiroidea normale. L'impatto dell'ipoparatiroidismo sul rischio di fratture a lungo termine non è stato ancora stabilito nella talassemia. In un gruppo di pazienti non talassemici con ipoparatiroidismo chirurgico, è stata osservata una maggiore frequenza di fratture vertebrali morfometriche [63]. Infatti, l'ipoparatiroidismo può indurre ipercalciuria e nefrolitiasi, entrambe condizioni associate a bassa BMD. L'ipoparatiroidismo è stato recentemente associato a livelli più alti di FGF23, che sono inversamente correlati con la BMD [47].

Ipotiroidismo L'ipotiroidismo si verifica più frequentemente nella seconda decade di vita. L'incidenza dell'ipotiroidismo varia dal 4% al 29% [64]. La letteratura ha indagato poco la relazione tra ipotiroidismo e BMD nella β TM. Uno studio multicentrico condotto in America, Canada e Regno Unito ha mostrato che l'ipotiroidismo era correlato alle fratture nei pazienti talassemici, mentre un altro studio in Nord America non ha mostrato alcuna correlazione [12, 13]. Sono necessari ulteriori dati su questo argomento.

Diabete mellito La prevalenza del diabete mellito nella β TM aumenta con l'età, verificandosi principalmente nella seconda decade di vita. La prevalenza varia dal 10% al 24% in diversi studi [65]. Nei pazienti con β TM diabetici, c'è stato un aumento dell'osteopenia e dell'osteoporosi, in linea con la popolazione generale. L'insulina stimola la proliferazione degli osteoblasti e la crescita ossea endocondrale, quindi la carenza di insulina può determinare una bassa formazione ossea a causa della mancanza di stimolazione degli osteoblasti. Inoltre, l'iperglicemia regola positivamente l'attività del recettore gamma attivato dalla proliferazione dei perossisomi (PPAR- γ) e di conseguenza promuove la differenziazione delle cellule staminali mesenchimali in adipociti piuttosto che in osteoblasti, diminuendo l'espressione della fosfatasi alcalina da parte degli osteoblasti e aumentando la produzione di collagene glicato. Non sono presenti dati riguardanti il rischio di fratture nei soggetti talassemici diabetici [58, 66]. Sono necessari ulteriori studi su questo argomento.

Ipercalciuria, FGF-23, Nefropatie e Nefrolitiasi Le tubulopatie (ipercalciuria, proteinuria, iperfosfaturia, iperuricosuria) sono comuni nei pazienti talassemici dipendenti dalle trasfusioni (TDT) a causa dell'ipossia cronica, dell'emolisi e del sovraccarico di ferro nei reni [47]. Le tubulopatie sono associate alla riduzione della densità minerale ossea (BMD) e all'aumento del rischio di fratture [67]. Nei pazienti talassemici sono stati rilevati aumentati marcatori urinari di danno tubulare (ad esempio, N-acetil β -D-glucosaminidasi, beta2 microglobulina, lipocalina associata alla gelatinasi dei neutrofili [NGAL], Molecola di Lesione Renale-1 [KIM-1], Proteina Legante gli Acidi Grassi di Tipo Epatico [L-FABP] e Interleuchina-8). Questi disturbi renali sono associati all'invecchiamento, alla durata del regime trasfusionale e all'uso di DFO/DFX [15, 67, 68]. In un gruppo di pazienti TDT, Wong et al. hanno osservato che l'ipercalciuria era presente nel 91,9% degli utenti di DFX, e i livelli urinari di beta-2-microglobulina erano direttamente e significativamente correlati con la durata e il dosaggio della terapia con DFX. Infatti, il DFX può entrare nelle cellule e complessarsi con il ferro, determinando una deplezione relativa del ferro e conseguente tossicità renale [69]. Quinn et al. hanno scoperto che più trasfusioni e una soppressione più significativa del midollo osseo erano associate a una riduzione della clearance della creatinina e a un aumento dell'ipercalciuria [70]. È stato anche suggerito che l'ipossia

cronica e l'emolisi di per sé possono contribuire alla disfunzione renale attivando le vie dello stress ossidativo e rilasciando emoglobina libera [67]. I nostri dati hanno mostrato che i livelli di PTH erano significativamente più bassi nei soggetti con β TM con ipercalciuria rispetto al gruppo con normocalciuria. Questo risultato suggerisce la presenza di un fattore che inibisce la produzione di PTH (determinando l'ipercalciuria), possibilmente FGF23 [47]. L'FGF23 intatto (iFGF23) è un ormone fosfaturico secreto dagli osteociti e dagli osteoblasti in risposta all'iperfosfatemia. L'FGF23 inibisce la secrezione di PTH e la 1 α idrossilasi renale, è fosfaturico e compromette la mineralizzazione ossea sopprimendo le fosfatasi alcaline non specifiche dei tessuti. Si suppone che l'FGF23 giochi un ruolo nell'ipercalciuria talassemica. I livelli aumentati di iFGF23 nei pazienti talassemici potrebbero essere dovuti a una ridotta degradazione del prodotto intatto o a un effetto stimolante dell'eritropoietina sulla produzione di iFGF23 [71]. Stefanopoulos ha mostrato un leggero aumento dei livelli di FGF23 e una significativa riduzione di PTH e c-FGF23 (peptide C terminale, prodotto di degradazione) in 40 pazienti adulti con β TM rispetto ai controlli, possibilmente a causa della ridotta degradazione di FGF23. Infatti, la supplementazione di ferro per via endovenosa riduce la produzione di cFGF23, prevenendo la degradazione di iFGF23; analogamente, il sovraccarico di ferro potrebbe compromettere la degradazione di iFGF23 [72].

Carenza di vitamina D La carenza di vitamina D è una condizione comune nella popolazione con β TM, indipendentemente dal sesso, dall'età o dall'area geografica. La carenza può essere associata a una minore attività fisica, a più attività indoor, a una sintesi cutanea difettosa associata a ittero e a una ridotta attività della 25-idrossilasi epatica [73]. La prevalenza e la gravità riportate variano considerevolmente in diversi studi, il che potrebbe essere spiegato dall'ampia gamma di valori di cut-off che definiscono la carenza di vitamina D. I dati disponibili non sono conclusivi nel confermare un'associazione positiva tra la supplementazione di vitamina D e il miglioramento della BMD nella β TM. Inoltre, la significativa variabilità nei protocolli di somministrazione di calcio e vitamina D è un importante fattore di confusione che ostacola il confronto tra gli studi. Sono necessari studi più omogenei ed estesi per determinare la relazione tra la carenza di vitamina D e la TAO [74].

Sarcopenia La sarcopenia è un disturbo muscoloscheletrico progressivo e generalizzato caratterizzato dalla perdita di massa muscolare scheletrica e dalla compromissione della funzione muscolare, associato a cadute, fratture, disabilità fisica e mortalità. L'associazione tra sarcopenia, bassa densità minerale ossea (BMD) e fratture è stata ampiamente caratterizzata nella popolazione generale. Nei pazienti con β TM sono presenti vari potenziali fattori di rischio per la sarcopenia, tra cui basso peso corporeo, cattiva alimentazione, attività fisica limitata e infiammazione cronica. Attualmente, solo uno studio asiatico su 112 pazienti (66 donne e 46 uomini) ha valutato la correlazione tra sarcopenia e osteoporosi nella popolazione con β TM. I criteri del Gruppo di Lavoro Asiatico per la Sarcopenia (AWGS) sono stati utilizzati per definire la sarcopenia. Lo studio mostra una forte associazione tra sarcopenia grave e fratture da fragilità. Sono necessari ulteriori studi per altre popolazioni con β TM [75].

Alcuni studi recenti hanno valutato il ruolo di klotho nell'invecchiamento e nella sarcopenia [76]. I topi mutanti knock-out per il gene Khloto sviluppano un fenotipo di invecchiamento precoce che include ridotta densità ossea, ritardo della crescita, ipogonadismo, sarcopenia e calcificazione vascolare. A causa delle somiglianze tra il fenotipo della β TM e quello dei topi knock-out, nel 2015 uno studio italiano ha valutato i livelli di proteina klotho in una popolazione con β TM. Questi dati hanno rivelato una concentrazione di proteina Klotho più bassa nella popolazione con β TM rispetto ai controlli sani, ed era direttamente correlata

alla forza di presa della mano [77]. Sono necessari ulteriori studi in questo campo per valutare questa associazione.

Diagnosi

Assorbimetria a raggi X a doppia energia e altre tecniche

radiologiche Analogamente alla popolazione generale, la valutazione della densità minerale ossea (BMD) tramite DXA è considerata il metodo standard per valutare la salute delle ossa nella β TM. Questi pazienti dovrebbero sottoporsi periodicamente a DXA per monitorare la densità ossea sin dalla giovane età (~ 10 anni) [2, 78]. La DXA è una tecnica non invasiva e ampiamente disponibile che può essere eseguita a livello lombare, femorale e del radio distale. Questo strumento guida il clinico nell'identificazione dei pazienti a maggior rischio di fratture, nella valutazione della strategia di trattamento e nel monitoraggio della risposta alla terapia [65, 79].

Nonostante il suo uso diffuso e la sua validazione, ci sono diverse limitazioni all'uso della DXA che sono particolarmente rilevanti per la popolazione talassemica, e il ruolo di questa tecnica nella determinazione del rischio di fratture, così come il sito anatomico più appropriato per la valutazione, è ancora poco chiaro. Molti studi hanno descritto la prevalenza della ridotta densità ossea nei pazienti talassemici, ma il confronto dei risultati è difficile a causa dell'uso incoerente dei parametri DXA (ovvero Z-score, T-score e BMD) [80]. Inoltre, sebbene il legame tra BMD e fratture sia ben stabilito nell'osteoporosi, il rischio di fratture è influenzato da vari fattori, molti dei quali causano un deterioramento sostanziale della microarchitettura ossea senza una concomitante diminuzione della BMD areale [81]. La DXA ha limitazioni ben riconosciute negli individui con β TM [82–84]. I cambiamenti strutturali della colonna vertebrale secondari all'espansione del midollo osseo e alla displasia ossea indotta dalla DFO sono di primaria importanza, poiché tali anomalie possono compromettere l'accuratezza della misurazione della BMD. Di conseguenza, la DXA ottenuta a livello spinale è più frequentemente soggetta a errori e insidie, influenzando potenzialmente la valutazione diagnostica dello stato di salute delle ossa [33, 83–85]. Oltre all'età e al sesso, la dimensione del corpo e delle ossa dovrebbe essere considerata quando si interpretano i risultati della DXA nei pazienti talassemici [83, 86]. La DXA è una tecnica bidimensionale i cui dati di riferimento aumentano in base all'altezza e al peso nei bambini in crescita. Pertanto, quando si analizza una scansione di un bambino affetto da una malattia cronica che è più basso rispetto ai coetanei sani, o quando si valuta un adulto con altezza corporea ridotta, una BMD inferiore può riflettere una statura più bassa [86]. Poiché la DXA può non fornire informazioni accurate sullo stato delle ossa nella β TM, sono stati investigati altri parametri e metodologie. Il punteggio dell'osso trabecolare (TBS), derivato dalle immagini DXA lombari, è uno strumento relativamente nuovo per valutare la microarchitettura ossea, progettato per riflettere la qualità dell'osso [87]. Il TBS può essere correlato al rischio di fratture nell'osteopatia talassemica: il deterioramento della qualità ossea è probabilmente più di un semplice fattore contributivo nel determinare questo rischio (Figs. 2 e 3) [88]. La tomografia computerizzata quantitativa (QCT) è un metodo tridimensionale basato sulla TC utilizzato per studiare la microstruttura trabecolare e le caratteristiche corticali proporzionali alla resistenza ossea [89]. La letteratura mostra che, nei pazienti con β TM, i valori di BMD ottenuti tramite DXA tendono ad essere inferiori rispetto a quelli determinati dalla QCT, sebbene la causa di questa discrepanza sia ancora oggetto di dibattito [90–93]. Resta da stabilire quale tecnica sia più affidabile nella valutazione della resistenza vertebrale complessiva. Dati recenti suggeriscono che l'uso di biomarcatori opportunistici basati su immagini QCT possa fornire informazioni preziose sull'osteopatia talassemica, poiché la BMD volumetrica ha dimostrato un ruolo predittivo più robusto per il rischio di frattura (Fig. 4) [93].

Valutazione morfometrica delle fratture

Nella popolazione talassemica, il tasso di fratture vertebrali (VFs) varia tra i diversi gruppi di studio dal 2 al 14%. Tuttavia, la prevalenza delle VFs basata sul mal di schiena e sulla deformità spinale apparente è probabilmente sottostimata poiché la maggior parte delle fratture è asintomatica [12]. È necessaria cautela nella diagnosi radiologica delle VFs nella β TM, in cui le anomalie vertebrali sono frequenti e possono interferire con l'interpretazione delle immagini. Le deformità spinali e i cambiamenti degenerativi sono frequenti nella β TM, principalmente a causa dell'espansione del midollo osseo e dell'uso di DFO, che portano a una grave e multilevel degenerazione del disco lombare, scoliosi, formazione di osteofiti, aspetto biconvesso delle placche terminali vertebrali e platyspondilia con appiattimento del corpo vertebrale (Fig. 5) [10, 33, 81, 83, 94–96]. Poiché non esiste un consenso sulla definizione radiologica delle fratture vertebrali (VFs), a volte può essere difficile discriminare una frattura vertebrale prevalente da una variante di forma vertebrale o una deformità correlata alla TMO. Le VFs sono generalmente classificate come fratture a cuneo anteriore, biconcave e da schiacciamento in base alla perdita delle altezze anteriore, centrale e vertebrale [97–99]. Sono stati sviluppati metodi quantitativi per ridurre la soggettività dell'interpretazione dei radiologi delle altezze vertebrali prendendo misure su radiografie convenzionali della colonna vertebrale (radiografia morfometrica) o immagini di assorbimetria (assorbimetria morfometrica). Tuttavia, un radiologo esperto è superiore alla morfometria quantitativa nel distinguere le vere VFs dalle deformità causate da altre cause. Combinare metodi visivi semiquantitativi e morfometrici quantitativi può essere la migliore strategia per definire le VFs [97] (Fig. 5).

Marcatore ossei

I marcatori biochimici del turnover osseo sono strumenti preziosi per valutare il rimodellamento osseo e monitorare l'efficacia del trattamento dell'osteoporosi. I marcatori del turnover osseo dovrebbero integrare la DXA e sono fattori di rischio indipendenti per le fratture [99, 100]. I marcatori della formazione ossea (propeptidi del collagene di tipo 1, osteocalcina, fosfatasi alcalina) sono prodotti dagli osteoblasti attivi. I marcatori del riassorbimento derivano dalla fase di riassorbimento osseo e sono rappresentati dai prodotti dell'attività degli osteoclasti: telopeptidi del collagene di tipo 1 (C-terminale: CTX, N-terminale: NTX), idrossiprolina (HOP), fosfatasi acida resistente al tartrato, RANKL, OPG, sclerostina [101]. Nella talassemia, Pollack et al. hanno dimostrato che i livelli di NTX sono negativamente correlati con il punteggio Z del collo femorale [102]. Lasco et al. hanno anche dimostrato che i pazienti β TM ipogonadici non trattati presentano un aumento dei marcatori del riassorbimento osseo rispetto ai soggetti β TM eugonadici e ai controlli sani, mentre vi è stato solo un leggero aumento della fosfatasi alcalina e dell'osteocalcina [49]. L'aumento del riassorbimento osseo nella talassemia può derivare dall'iperplasia del midollo osseo che rilascia citochine che stimolano l'attività degli osteoclasti. Questi dati supportano l'uso di potenti farmaci anti-riassorbitivi come i bisfosfonati nel trattamento della TAO. Inoltre, i livelli di IGF1 sono stati negativamente associati ai marcatori della formazione ossea [57]. Lo squilibrio nel turnover osseo nella β TM inizia durante la prima infanzia. Nella TI, i livelli sierici di eritropoietina sono positivamente correlati con i livelli di CTX e P1NP. A causa dell'ipossia tissutale e dell'anemia, l'aumento dell'eritropoietina può stimolare il midollo osseo a produrre più globuli rossi, causando un assottigliamento corticale e un aumento della fragilità ossea [103, 104].

Trattamento

Modifiche alla dieta e allo stile di vita

I pazienti talassemici possono avere diverse carenze di micronutrienti/vitamine (ad esempio zinco, iodio, calcio, magnesio, selenio) che devono essere integrate. La correzione di carenze nutrizionali isolate in piccoli gruppi di pazienti con talassemia ha

mostrato un lieve miglioramento della salute ossea e della crescita lineare a breve termine. L'integrazione di zinco ha aumentato la BMD e la BMC dell'intero corpo nella talassemia rispetto al placebo [105]. I pazienti talassemici dovrebbero avere un'adeguata assunzione dietetica di calcio (700-1200 mg al giorno, a seconda dell'età e dello stato menopausale/gravidanza) aumentando il consumo di latticini o altri prodotti ricchi di calcio. L'integrazione di calcio dovrebbe essere considerata solo in caso di un basso apporto dietetico poiché non ci sono dati specifici sugli effetti sul rischio di fratture e sulla BMD [24, 106]. In caso di ipercalciuria, è necessaria una buona idratazione e un'assunzione limitata di proteine animali e sale, mentre l'assunzione di calcio con il cibo non dovrebbe essere evitata e l'assunzione di vitamina D non dovrebbe essere limitata [70]. Per promuovere la formazione ossea minimizzando l'ipercalciuria e la nefrolitiasi, si suggerisce che l'intervallo ottimale di 25-OHD sierico sia tra 30 e 40 ng/mL [107]. Per mantenere questi livelli, la maggior parte dei pazienti richiede un'integrazione cronica di vitamina D [107].

I pazienti talassemici mostrano una bassa attività fisica a causa del dolore cronico, della paura di morire di insufficienza cardiaca, della protezione eccessiva dei genitori nei confronti dei bambini e degli alti tassi di depressione/affaticamento. I soggetti talassemici hanno registrato un numero inferiore di passi totali giornalieri e hanno partecipato a meno attività vigorose e più attività sedentarie rispetto ai controlli sani [108-110]. I medici dovrebbero sottolineare l'importanza dei cambiamenti dello stile di vita sulla salute delle ossa incoraggiando i pazienti talassemici a partecipare a un'attività fisica regolare.

Bisfosfonati

I bisfosfonati (BPs), in combinazione con l'integrazione di vitamina D, sono il trattamento principale dell'osteoporosi nella talassemia (Tabella 1). I BPs sono inibitori del riassorbimento osseo e sono ampiamente utilizzati per trattare l'osteoporosi nella popolazione generale. Questi farmaci riducono il reclutamento, la differenziazione, l'attività e la sopravvivenza degli osteoclasti, determinando una riduzione del riassorbimento osseo e un aumento della BMD [111]. L'alendronato orale, il neridronato endovenoso (IV) e l'acido zoledronico IV sono stati testati contro placebo o nessuna terapia in pazienti talassemici osteoporotici. In questi studi, i BPs hanno ridotto il turnover osseo, migliorando la BMD, mentre non sono disponibili informazioni sul rischio di fratture [32]. Un recente trial randomizzato controllato ha supportato l'efficacia dell'alendronato per 12 mesi in una popolazione indiana di giovani pazienti talassemici (maschi tra 18 e 50 anni e femmine in premenopausa, con un livello medio di emoglobina pretrasfusione di $7,2 \pm 1,1$ g/dL) con bassa BMD, punteggio Z < -2,0 o deformità vertebrali positive. Rispetto al placebo, l'alendronato ha migliorato la BMD a livello lombare ($0,72 \pm 0,11$ vs. $0,69 \pm 0,11$ g/cm², p = 0,004), ridotto i marcatori sierici del turnover osseo e il mal di schiena con una buona tolleranza e un profilo di sicurezza [112]. In un altro studio non controllato, la somministrazione orale di alendronato per 24 mesi ha determinato un aumento significativo della BMD lombare rispetto ai valori basali, mentre non ha prodotto cambiamenti significativi nella BMD del collo femorale [113]. I nostri dati non pubblicati hanno mostrato gli effetti del trattamento a lungo termine con alendronato o risedronato su 60 pazienti con T β M con un'età media di $35,02 \pm 6,32$ anni. Dopo tre anni di terapia, questi farmaci hanno migliorato la BMD a livello lombare, sebbene l'effetto benefico sia stato leggermente ridotto dopo cinque anni di trattamento, in particolare a livello del collo femorale.

Abbiamo osservato un miglioramento del 4% nella BMD della colonna lombare dopo due anni di trattamento, del 2% dopo tre anni e del 3% dopo cinque anni, mentre, a livello femorale, la BMD è aumentata del 2% dopo due anni di trattamento; dello 0% dopo tre

anni di terapia e ridotta del -2% (FN) dopo cinque anni. L'incidenza di nuove fratture vertebrali durante il trattamento è stata rilevante (27%). Zoledronato e neridronato migliorano anche il dolore osseo e alla schiena. Il neridronato ha ridotto l'uso di farmaci analgesici, beneficiando la funzione epatica. In particolare, il neridronato ha causato un aumento della BMD entro il sesto mese di trattamento e la soppressione del turnover osseo [114-120]. I nostri dati non pubblicati hanno confermato l'efficacia del neridronato in una serie di pazienti adulti con β TM con osteoporosi grave, in particolare nel migliorare la BMD lombare nelle donne (+ 3,62%, $P < 0,05$). L'acido zoledronico migliora la BMD riducendo il riassorbimento e la formazione ossea e allevia il dolore osseo con effetti collaterali limitati. Tuttavia, questi studi hanno utilizzato 4 mg di zoledronato ogni 3-6 mesi fino a 2 anni, mentre, nell'osteoporosi in menopausa, 5 mg di zoledronato vengono somministrati una volta all'anno [114, 115]. Recentemente, è stato dimostrato che un'infusione annuale di 4 mg di acido zoledronico aumenta efficacemente la BMD lombare ed è più efficace, meno costosa e meglio tollerata rispetto a un'infusione endovenosa ogni tre mesi per la TAO [116, 120]. I dati sul clodronato sono meno incoraggianti: il clodronato (300 mg i.v. ogni tre settimane per due anni) non è riuscito ad aumentare la BMD della colonna lombare e del collo femorale, ma ha preservato la BMD [118]. Morabito ha osservato che la somministrazione intramuscolare di clodronato ogni dieci giorni per due anni non ha avuto un effetto significativo sulla BMD rispetto ai valori basali o al placebo [121]. Uno studio completo sugli effetti dei BPs è stato condotto da Giusti, confrontando alendronato, zoledronato e neridronato con gruppi placebo abbinati. Sebbene tutti e tre i farmaci abbiano migliorato significativamente la massa ossea nei pazienti TDT, non sono stati confrontati tra loro per determinare il più efficace [122]. D'altra parte, uno studio recente ha descritto che alendronato e zoledronato hanno migliorato la massa ossea dopo un anno sia a livello del collo femorale che della colonna lombare, e che lo zoledronato è stato più efficace nelle donne, in particolare a livello lombare [123]. Il pamidronato, un amino-bisfosfonato di seconda generazione, è stato somministrato per via endovenosa nei pazienti con TAO. Gli effetti collaterali sono stati minimi: dolore osseo dopo la prima infusione e riduzione dei livelli sierici di calcio. La via endovenosa è stata preferita alla somministrazione orale per superare il malassorbimento gastrointestinale dei BPs orali [124]. Uno studio piccolo e non randomizzato ha analizzato i dati sulla istomorfometria ossea dopo infusione endovenosa di pamidronato (1 mg/kg di peso corporeo) in pazienti con β TM e TI. Dopo tre anni di trattamento con pamidronato, il volume osseo è migliorato significativamente nel gruppo β TM, mentre i soggetti TI hanno risposto poco [125]. Inoltre, Wonke et al. hanno valutato l'effetto del pamidronato sulla BMD di 39 pazienti β TM (15-60 mg/mensili), mostrando un miglioramento significativo della BMD lombare e femorale nella maggior parte dei pazienti [126]. In uno studio di Voskaridou, la somministrazione di pamidronato 30 mg/mensili ha indotto un aumento significativo della BMD lombare in tutti i pazienti, similmente a 60 mg/mensili e in entrambi i casi, vi è stata una diminuzione simile dei marcatori del riassorbimento osseo. Inoltre, la maggior parte dei pazienti ha riportato una riduzione del dolore osseo in assenza di eventi avversi gravi [127]. La durata del trattamento con BPs nella TAO non è ben determinata e non sono disponibili dati riguardanti il rischio di sviluppo di osteonecrosi della mandibola (ONJ) e fratture atipiche [128], ad eccezione di alcuni report [129, 130]. Non ci sono dati sugli effetti del trattamento prolungato con BPs nella talassemia. Le evidenze supportano la persistenza dell'aumento della BMD dopo l'interruzione del farmaco. In particolare, Voskaridou et al. hanno mostrato che i pazienti che ricevevano acido zoledronico ogni tre mesi per 12 mesi hanno continuato ad aumentare la loro BMD lombare e femorale durante i due anni di follow-up senza farmaco, anche se non era presente un gruppo di controllo [115]. Black et al. non hanno mostrato alcuna differenza

nel tasso di fratture cliniche tra i pazienti che hanno continuato il trattamento con acido zoledronico per sei anni e quelli che hanno interrotto il trattamento a tre anni e sono stati seguiti. Tuttavia, il primo gruppo ha mostrato una ulteriore diminuzione delle fratture vertebrali morfometriche [131], suggerendo che l'effetto scheletrico prolungato dello zoledronato possa essere dovuto al suo forte legame con l'osso.

Denosumab

Denosumab (DNM) è un anticorpo monoclonale umano contro RANKL approvato per trattare diversi tipi di osteoporosi. Attualmente, ci sono dati limitati riguardo l'effetto del DNM nella TAO (Tabella 1). Un trial clinico randomizzato, controllato con placebo e in doppio cieco di fase 2b ha dimostrato l'efficacia del DNM sulla BMD nei pazienti con TAO. In particolare, il gruppo DNM ha mostrato un aumento statisticamente significativo della BMD della colonna lombare rispetto al placebo (5,9% vs. 2,9%) dopo 12 mesi di trattamento [132]. Allo stesso modo, in uno studio precedente su 30 pazienti β TM con bassa BMD, il DNB somministrato ogni sei mesi per un anno ha aumentato significativamente la BMD della colonna lombare e del collo femorale e ridotto i marcatori del riassorbimento osseo [133]. Non ci sono studi che forniscano un confronto diretto tra DNM e BPs. Gli effetti collaterali del DNM erano lievi, rappresentati principalmente da dolore osseo e agli arti (12%), nausea (10%) e ipocalcemia lieve e asintomatica [133]. Infine, è stato descritto che il DNM può aumentare il rischio di sviluppare infezioni (tratto respiratorio superiore, urinarie, cutanee e dell'orecchio) [134]. I medici dovrebbero considerare che i pazienti talassemici spesso hanno una storia di splenectomia, malattie cardiache e varie comorbidità, aumentando la suscettibilità alle infezioni [135].

Teriparatide

Teriparatide è il primo agente anabolico approvato in Italia per l'osteoporosi e viene somministrato per via sottocutanea a una dose giornaliera di 20 μ g per un periodo massimo di 24 mesi. Questo farmaco, un frammento amino-terminale ricombinante 1-34 del PTH, ha un'azione anabolica sull'osso, determinando effetti diretti sugli osteoblasti, l'induzione di IGF1 e la soppressione della sclerostina. Determina l'aumento della BMD lombare e femorale e riduce il rischio di fratture, anche se la sua sicurezza ed efficacia non sono state valutate per più di due anni. L'uso di Teriparatide nella talassemia non è stato sufficientemente studiato. Teriparatide è generalmente ben tollerato nella popolazione generale, e gli effetti collaterali includono ipercalcemia, ipercalciuria, nausea, artralgia e mal di testa. Nella talassemia, l'ipercalciuria si verifica frequentemente, quindi Teriparatide potrebbe esacerbare questa condizione. Teriparatide è controindicato nei pazienti con ipercalcemia preesistente, con malignità ossee o altre neoplasie con potenziale coinvolgimento osseo, inclusi mieloma multiplo, metastasi ossee, nei bambini e nei pazienti a rischio di sviluppare osteosarcoma. Attualmente, ci sono pochi casi riportati sull'uso di Teriparatide nella talassemia, in particolare su pazienti che hanno subito una nuova frattura nonostante la terapia con BP orale. Questi studi hanno mostrato un aumento significativo della BMD lombare dopo 12 e 18 mesi di trattamento. In particolare, Tournis et al. hanno descritto che nei primi sei mesi di trattamento, c'è stata una diminuzione sostanziale della BMD del collo femorale e dell'anca totale, ma successivamente la BMD è aumentata, mostrando un aumento sostanziale dopo 12 e 18 mesi rispetto ai valori basali. Il trattamento precedente con alendronato e il sovraccarico di ferro, influenzando gli osteoblasti, potrebbero essere responsabili della risposta anabolica ritardata durante i primi mesi di Teriparatide, anche se questa condizione è descritta anche nella popolazione generale. Abbiamo riportato la nostra esperienza reale nel trattamento di 11 pazienti adulti osteoporotici con β TM. Nella nostra serie, Teriparatide ha migliorato la BMD, soprattutto a livello lombare, e ha

prevenuto le fratture da fragilità. Tuttavia, quasi la metà dei pazienti ha sviluppato effetti collaterali (in particolare dolore muscolare e osseo).

Nuove strategie

Romosozumab è il primo inibitore della sclerostina approvato per trattare l'osteoporosi nelle donne in postmenopausa ad alto rischio (approvazione FDA e EMA). I trial clinici di fase 2 e fase 3 hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa delle nuove fratture vertebrali e un aumento della densità minerale ossea con l'uso di romosozumab, rispetto sia al placebo che ai trattamenti alternativi per l'osteoporosi. Il suo ruolo nella talassemia non è ancora stato esaminato, anche se livelli più alti di sclerostina caratterizzano i pazienti talassemici rispetto ai controlli sani. Tuttavia, questo farmaco presenta un potenziale rischio di eventi cardiovascolari, e bisogna considerare che l'insufficienza cardiaca, il tromboembolismo e le aritmie hanno un'alta incidenza nella talassemia.

Conclusioni

La gestione dell'osteoporosi nella talassemia è impegnativa perché diversi fattori che contribuiscono alla sua patogenesi devono essere considerati e controllati fin dall'infanzia. Pertanto, l'approccio multidisciplinare è cruciale (Tabella 2). I farmaci anti-osteoporosi disponibili vengono scelti in base alla loro efficacia e sicurezza nei trial clinici condotti nella popolazione generale. Di conseguenza, i risultati potrebbero non essere immediatamente applicabili ai pazienti talassemici. In questo scenario, l'esperienza clinica e le risorse del centro spesso guidano la scelta del trattamento. Maggiori sforzi dovrebbero essere fatti per condividere le conoscenze in questo campo al fine di indicare strategie di trattamento specifiche per la gestione della TAO. Tuttavia, quando si analizzano i dati clinici, è importante considerare che la popolazione talassemica è estremamente variabile a seconda dell'area geografica, dei sistemi sanitari, delle risorse socio-economiche e dei diversi momenti storici. Un approccio critico è fondamentale quando si analizzano i dati sul trattamento dell'osteoporosi nelle popolazioni talassemiche: dovrebbero essere continuamente aggiornati.

Ulteriori studi sono necessari per fornire input solidi nel campo della TAO, per migliorare la qualità della vita dei pazienti.

Ringraziamenti: Vorremmo ringraziare la Dott.ssa Filomena Longo, Direttore del Day Hospital di Talassemia e Emoglobinopatie, Ospedale Universitario S. Anna, Ferrara, Italia e l'Associazione per la Lotta contro la Talassemia Rino Vullo, Ferrara, Italia. Questo lavoro è stato in parte supportato da sovvenzioni dell'Università di Ferrara (FAR2023, FAR2024 a MRA e MCZ). Gli autori non hanno interessi finanziari da dichiarare. A nome di tutti gli autori, l'autore corrispondente dichiara che non ci sono conflitti di interesse.