

L'interessamento osseo nella Malattia di Gaucher.

Ivana Cicognani, Terapista della Riabilitazione.

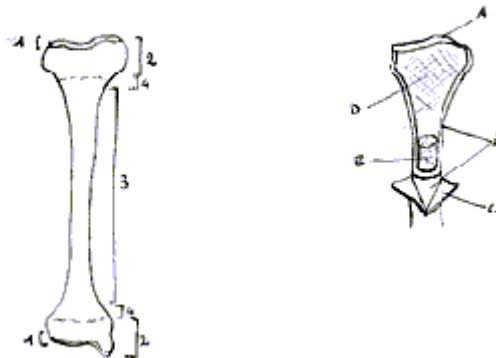
**Centro Emofilia, Divisione di Ematologia
Azienda Ospedaliera di Careggi, Firenze.**

Dal Convegno di Genova tenutosi nei giorni 26-27 Maggio 2000.

CENNI DI ANATOMIA E METABOLISMO DELL'OSSO.

L'osso si distingue in varie parti anatomiche:

1. **Cartilagine articolare;**
2. **Epifisi:** è alle estremità di un osso lungo. Al suo interno l'osso è poroso (spongiosa) formato da trabecole ossee.
3. **Diafisi:** formata da corticale ossea.
4. **Metafisi:** è l'area in cui l'osso cresce in lunghezza durante la maturazione scheletrica: da cartilagine di accrescimento si trasforma in osso compatto.



Se tagliamo a metà l'osso vediamo che all'esterno c'è un rivestimento (C) chiamato PERIOSTIO: qui si inseriscono i muscoli, contiene i vasi sanguigni e diventa tessuto cartilagineo in corrispondenza delle articolazioni.

La CORTICALE OSSEA (B), formata da osso compatto, racchiude la CAVITA' MIDOLLARE e il MIDOLLO OSSEO (D) (E). Il midollo può essere ROSSO (cellule emopoietiche, globuli rossi, piastrine...) o GIALLO (cellule di grasso, adipociti, trigliceridi).

Nel bambino il midollo rosso riempie quasi ogni cavità midollare; durante la crescita viene sostituito dal midollo giallo. Nell'adulto residua nelle epifisi delle ossa lunghe, nelle creste iliache, nelle vertebre e nello sterno.

L'ossificazione comincia dalla nascita e per tutta la vita assistiamo ad un continuo rimodellamento osseo. Il ricambio è bilanciato dall'attività degli osteoblasti e degli osteoclasti. I primi mediano la crescita ossea insieme al collagene, i mucopolisaccaridi, calcio e fosforo; i secondi sono responsabili dell'assorbimento delle cellule ossee morte o in eccesso.

Ad esempio l'osso trabecolare viene sostituito per il 25% ogni anno contro appena il 3-8% di rinnovamento dell'osso corticale. Con l'età e gli squilibri ormonali il metabolismo cambia. La perdita ossea si accelera mentre diminuisce l'osteoblastogenesi causando l'osteoporosi tipica della vecchiaia.

COSA SUCCEDE NELLA MALATTIA DI GAUCHER.

Nella malattia di Gaucher ci sono due principali difetti di metabolismo osseo: l'anormale assorbimento di calcio e di vitamina D (forse per gli effetti della Malattia di Gaucher sull'intestino) e l'irregolare rapporto fra ossificazione e riassorbimento osseo (diminuzione della prima ed aumento del secondo).

L'evento principale della patologia è la progressiva infiltrazione delle cellule di Gaucher nel midollo osseo che si sostituiscono agli adipociti ed alle cellule emopoietiche del midollo rosso e/o si mescolano a queste. L'infarcimento inizia nella colonna vertebrale e si diffonde poi nel bacino e agli arti inferiori. Dal midollo le cellule invadono le trabecole ossee eliminando i precursori degli osteoblasti e degli osteoclasti con un aumento di pressione intraossea e deficit della vascolarizzazione. **In quasi l'80% dei pazienti si osserva un difetto di rimodellamento osseo:** di solito colpisce la parte distale dei femori e la prossimale delle tibie bilateralmente e simmetricamente dando origine alla deformità a bottiglia di Erlenmeyer. I pazienti con la malattia di Gaucher hanno una massa ossea assai impoverita (osteopenia, osteoporosi) rispetto agli individui di pari età e sesso.

Di solito questo agli inizi è asintomatico ma può portare nel tempo a fratture patologiche che possono causare dolore, perdita di movimento e deformità. **L'osteoporosi** interessa sia la parte trabecolare che la corticale e raramente ha una localizzazione diffusa, come invece avviene nell'anziano. L'infarcimento cronico porta ad **osteonecrosi**. Parte dell'osso muore per ischemia o infarto dei vasi sanguigni. Frequentemente è preceduta da crisi ossea e dolori persistenti in una zona ben precisa. Spesso i sintomi peggiorano al punto da richiedere la sostituzione dell'articolazione colpita con una protesi (cosa molto frequente prima della terapia enzimatica sostitutiva).

L'osteonecrosi colpisce prevalentemente le ossa sottoposte a carico come i femori, le tibie, le vertebre e i calcagni. **L'osteosclerosi** è il risultato finale dell'osteonecrosi. E' un aumento anormale della densità ossea dovuto ad una riparazione eccessiva. Anche se di solito è asintomatica può diventare dolorosissima quando interessa l'osso subcondrale (al di sotto della cartilagine), anche se ciò avviene solo in quei pazienti che hanno un avanzato deterioramento scheletrico. Esistono quattro tipi di dolore osseo nei Gaucher:

- Il dolore sordo, "uggioso" che aumenta gradualmente e dura un paio di giorni.
- Dolore da frattura patologica.
- Dolore da distruzione dell'articolazione.
- Dolore da crisi ossea.

La crisi ossea è un episodio di dolore acutissimo con febbre alta, sudorazione e segni locali di infiammazione. Gli esami rivelano un aumento dei globuli bianchi, della VES ed una riduzione dell'ematocrito (anemia). Solitamente si risolve in meno di due settimane ma il paziente deve rimanere immobilizzato per tutto il tempo rischiando di perdere il tono muscolare e il movimento articolare. E' dovuta ad una necrosi ischemica di una larga parte di osso con conseguente reazione infiammatoria. Molto spesso è conseguente un'infezione virale come una influenza o una gastroenterite, quando il soggetto è già debilitato e con le difese basse. Importante è non confondere una crisi ossea con un'osteomielite (infiammazione ossea o ascesso osseo). Un intervento chirurgico rischia di causare un'osteomielite vera!!

La frattura patologica è un tipo di frattura che avviene in assenza di traumi o per traumi molto leggeri. Possono essere spontanee o da compressione, come avviene per i corpi vertebrali già predisposti dall'osteoporosi e dall'osteonecrosi. I bambini con anemia cronica, epatosplenomegalia, che magari hanno già sperimentato le crisi ossee, l'osteonecrosi e le fratture patologiche, possono andare incontro ad un rallentamento della crescita o a deformità permanenti, soprattutto se gli eventi capitano prima dei due anni o tra i 10 e i 15.

CONFRONTO FRA LE PRINCIPALI TECNICHE RADIODIAGNOSTICHE NELLA VALUTAZIONE DEL DANNO OSSEI NELLA MALATTIA DI GAUCHER.

aspetti positivi = + ; aspetti negativi = -.

RX

- + Evidenzia le alterazioni dei tre compartimenti ossei; corteccia, spongiosa e cavità midollare.
- + Permette di calcolare lo spessore della corteccia.
- + Si possono determinare l'età ossea e la maturità scheletrica.
- + Economico.
- + Di facile utilizzo.
- Il paziente è esposto a radiazioni ionizzanti (cancerogene).
- Non si apprezzano né il grado e l'estensione dell'infarcimento midollare, né l'osteoporosi trabecolare.
- In pratica è utile solo in caso di fratture o di avanzata patologia ossea.

TAC

- + Si ottengono in pochi minuti centinaia di immagini settoriali (fette).
- + Si evidenziano l'estensione e la gravità dell'infiltrato osteomidollare, la densità ossea.
- Alte dosi di radiazioni.
- Alto costo.

RMN

- + Onde magnetiche e non radiazioni.
- + Evidenzia l'estensione e la gravità dell'infiltrato midollare, lo stadio di patologia ossea.
- + Delinea alcune complicazioni ossee come l'osteonecrosi.
- + Differenzia una crisi ossea da una osteomielite.
- + Può essere utilizzata per monitorare la risposta alla terapia.
- Non si valuta adeguatamente la corteccia.
- Lunga durata dell'esame e scarsa accettabilità del paziente.
- Non eseguibile da pazienti con protesi, impianti metallici o pacemakers.
- Alto costo.

DEXA-DENSITOMETRIA OSSEA

Misurano il contenuto di calcio nell'osso e la sua localizzazione. Valutano il grado di osteoporosi e gli effetti della terapia enzimatica.

SCINTIGRAFIA

Al paziente viene somministrata una sostanza (mezzo di contrasto) che si lega ad un organo o ad una cellula bersaglio scelta: viene poi "fotografata" la sua localizzazione.

CONCLUSIONI

Il coinvolgimento osseo è una delle manifestazioni più comuni nei tipi I e III. Vari studi ne valutano l'incidenza pari a quella della splenomegalia, altri affermano che sia quasi del 100%.

I segni e i sintomi sono molto diversi e soggettivi. Possono esserci: ***infarcimento midollare, difetti di rimodellamento osseo, osteoporosi, osteonecrosi, osteosclerosi, crisi ossee, osteomielite, fratture patologiche e ritardo o arresto di crescita ossea.***

Può anche non esserci correlazione tra segni e sintomi. Un terzo dei pazienti sono asintomatici (radiografie normali) e l'interessamento osseo viene scoperto solo dopo RMN.

Ci sono pochi indicatori prognostici e c'è molta variabilità anche all'interno dei vari genotipi (sembra che il **N370S/N370S** abbia minori danni ossei). La splenectomia sembra aggravare l'interessamento osseo ma non ci sono studi approfonditi.

Di solito c'è una progressione della patologia, se non trattata. In molti pazienti c'è una storia clinica simile: una fase aggressiva durante l'infanzia e l'adolescenza seguita da una più lenta progressione e stabilizzazione dopo i 30 anni. Comunque non si risolve mai spontaneamente.

E' quindi potenzialmente debilitante, deformante e, a volte, fatale. Il paziente può avere forti dolori acuti o cronici, fratture o distruzione dell'articolazione, crolli o schiacciamenti vertebrali con conseguente cifosi o scoliosi e, in rari casi, con paralisi per compressione del midollo spinale. Il paziente può arrivare all'immobilità e all'invalidità permanente.

Molti studi hanno dimostrato che la patologia ossea migliora e regredisce con la terapia enzimatica sostitutiva, sempre che sia somministrata precocemente e con dosi e durata adeguate.

Per questo nasce la necessità di trovare un mezzo diagnostico radiografico non solo per un'accurata valutazione dello stadio di coinvolgimento osseo ma soprattutto per un adeguato controllo dell'efficacia della terapia. La terapia enzimatica sostitutiva previene il deterioramento osseo e riduce le patologie già esistenti.

I primi studi sul trattamento a lungo termine con Ceredase hanno confermato:

- Riduzione del dolore osseo dopo 3-4 mesi.
- Aumento del contenuto di adipociti nel midollo giallo.
- Miglioramento della densità ossea (la riformazione della trabecolatura si evidenzia dopo 2-3 anni).
- Nei bambini i risultati si hanno in tempi più brevi.
- Le dosi iniziali di Ceredase erano di 60u/kg ogni 2 settimane.
- Dosi più basse non arrestano e nemmeno rallentano i progredire della patologia ossea. Interruzioni della terapia portano al patologia.