

# ***La Patologia Scheletrica nella Malattia di Gaucher***

*Dr Henry J. Mankin (Traduzione a cura di Ivana Cicognani, Fisioterapista AOU- Careggi, Firenze, Italia)*

## **INTRODUZIONE**

La Malattia di Gaucher è una patologia metabolica ereditaria in cui l'insufficiente attività dell'enzima  $\beta$ -glucocerebrosidasi induce l'accumulo di glucocerebrosidi nei lisosomi dei macrofagi dei tessuti del sistema reticoloendoteliale. Queste cellule infarcite, denominate cellule di Gaucher, vanno ad accumularsi nel fegato, nella milza, nel midollo osseo e in altri organi. I principali effetti dell'infiltrazione di cellule di Gaucher sono la splenomegalia e l'epatomegalia; tra gli effetti secondari si annoverano anemia, trombocitopenia, ipertensione polmonare, patologia dello scheletro e del sistema nervoso centrale.

Mentre il contributo delle complicanze viscerali ed ematologiche alla gravità di questa malattia è ben noto, la patologia scheletrica nella Malattia di Gaucher, pur essendo responsabile di un considerevole grado di morbosità e inabilità, non viene così ampiamente riconosciuta.

Il coinvolgimento scheletrico si associa spesso ad un dolore intenso, a disturbi della mobilità e ad un impatto altamente negativo sulla qualità di vita del paziente.

Questa monografia esamina la fisiopatologia della Malattia di Gaucher nello scheletro, le metodiche di diagnostica per immagini di aspetti specifici della patologia scheletrica, le linee guida di monitoraggio e trattamento riconosciute a livello internazionale e i dati clinici sull'efficacia della terapia enzimatica sostitutiva per il trattamento delle complicanze scheletriche.

### **Aspetti fondamentali della patologia ossea**

Le manifestazioni scheletriche della Malattia di Gaucher comprendono:

- Osteopenia
- Dolore osseo
- Deformità a fiasca di Erlenmeyer
- Osteonecrosi
- Crisi ossee
- Fratture patologiche
- Ritardo di crescita evolutiva

Si pensa che le cellule di Gaucher non provochino direttamente la degradazione ossea. Possono influire indirettamente sulla funzione degli osteoblasti e degli osteoclasti attraverso la secrezione di citochinine, come l'interleuchina-1, l'interleuchina-6 e il fattore di necrosi tumorale.

Si ritiene che all'origine vi sia un'infiltrazione di cellule Gaucher nel midollo osseo nella parte lombare della colonna per poi comparire nella metafisi, nella diafisi ed infine nell'epifisi del femore.

Si presuppone che l'infiltrazione da parte delle cellule Gaucher aumenti la pressione intraossea provocando edema doloroso ed ischemia e che possa portare a crisi ossee e a infarti. L'addensamento nel midollo riduce la capacità degli osteoblasti di sintetizzare l'osso nuovo. Le aree adiacenti l'infiltrazione sono spesso interessate da **osteopenia**. Un certo grado di questa si osserva in quasi tutti i pazienti. Inoltre, può essere localizzata o diffusa ed interessare sia l'osso trabecolare che quello corticale. Si possono avere riduzioni misurabili della densità ossea che superano la media osservata nella popolazione generale aumentando il rischio di fratture.

La **deformità a fiasca di Erlenmeyer** è un tipo comune di fallimento del rimodellamento che si riscontra in più del 60% dei pazienti e, pur non essendo diagnostica, è piuttosto caratteristica di questa malattia. Si manifesta sotto forma di un'eccessiva svasatura dell'estremità dell'osso lungo e, in genere, interessa il femore distale e/o della tibia prossimale. Le cellule Gaucher nel midollo osseo

interferiscono con la normale regolazione dell'ossificazione (osteoblasti) e del riassorbimento (osteoclasti).

L'**osteonecrosi**, denominata anche necrosi avascolare, consiste nella morte ischemica del tessuto osseo. In genere progredisce in frattura o cedimento dell'articolazione richiedendone la sostituzione. Alcuni casi di osteonecrosi possono essere dovuti all'ischemia indotta dall'infarto osseo cronico e, prima che abbia inizio il processo necrotico, spesso il paziente in queste zone è afflitto da crisi ossee. Tuttavia, l'occlusione vascolare potrebbe non essere il meccanismo patologico primario. Alcune zone hanno mostrato un aumento del flusso sanguigno e gli episodi potrebbero continuare dopo la decompressione chirurgica. Sono stati osservati due tipi generici di osteonecrosi: *osteonecrosi midollare* che coinvolge la cavità midollare dell'osso e *osteonecrosi subcondrale* con coinvolgimento dell'anca, del ginocchio o della spalla che porta ad una perdita dell'integrità articolare.

L'osteonecrosi può essere classificata con il sistema di Ficat; nel primo stadio la necrosi è rilevabile solo con una biopsia (stadio 0), lo stadio I comprende dolore, riduzione del movimento e lievi segni radiografici, lo stadio II maggior dolore e riduzione di movimento con perdita e sclerosi dell'osso, lo stadio III consiste in una frattura dell'articolazione e lo stadio IV nel cedimento dell'articolazione.

Il sistema di classificazione di Mitchell impiega i dati della RMN per caratterizzare la lesione del midollo osseo centrale mentre progredisce in necrosi avascolare.

L'osteonecrosi si presenta normalmente in tutte e due le teste femorali, anche se alcuni pz hanno episodi ripetuti all'anca.

Vari autori affermano che il rischio massimo per lo sviluppo di osteonecrosi è per i pazienti maschi splenectomizzati. L'aumento della conta piastrinica seguente la splenectomia predispone alla trombosi intraossea. Il sesso maschile costituisce un fattore di rischio indipendente. L'età al momento della diagnosi non sembra avere nessuna influenza sul rischio di sviluppo di osteonecrosi. Le **crisi ossee** (denominate anche crisi di Gaucher) possono essere un indicatore per la manifestazione del processo osteonecrotico se viene interessata una porzione rilevante d'osso. Quando il processo è esteso questo può provocare una malattia sistemica generalizzata caratterizzata da un dolore acuto alle ossa, febbre alta, brividi, completa disabilità, aumento dei globuli bianchi e della VES. E' piuttosto difficile distinguere una crisi ossea dall'**osteomielite fulminante**, pertanto è importante escludere la malattia infettiva.

La causa comune delle **fratture** nei pz Gaucher è più probabilmente associata alla maggior presenza di osteoporosi, osteopenia, osteonecrosi, infarto e crisi ossee. Si è osservato che più della metà di queste fratture si verificano nel punto in cui si è manifestata una crisi ossea entro i precedenti 2 - 12 mesi.

Il **ritardo della crescita scheletrica** è molto comune tra i bambini con Malattia di Gaucher, in particolare nelle forme gravi di Tipo I . Può essere dovuto all'aumento di dispendio energetico a riposo associato a questa patologia. La Malattia di Gaucher non è associata a nanismo.

### **Mineralizzazione ossea ed attività osteoclastica**

Il rimodellamento osseo è un normale processo fisiologico: gli osteoclasti riassorbono l'osso vecchio e gli osteoblasti depositano quello nuovo. Gli stimoli vengono dati da forze metaboliche, meccaniche e gravitazionali e, nel caso di un buon equilibrio dei processi di sintesi e riassorbimento, il rimodellamento ripara i microdanni e aumenta il vigore delle ossa. La funzione degli osteoblasti è regolata da ormoni come gli estrogeni e i fattori di crescita (es. osteoporosi in menopausa).

Nella Malattia di Gaucher il materiale osseo viene disposto in maniera disordinata e contiene collagene immaturo. Il ricambio osseo ha una velocità più elevata mentre è ridotta la velocità di deposizione ossea, il che suggerisce una qualche anomalia della funzione degli osteoclasti, anche se in questi non si riscontra glucocerebroside (nelle biopsie queste cellule sono normali e le aree di osso interessato mostra indici statici nella norma). Quindi, secondo alcune ipotesi, le cellule di

Gaucher possono interferire con la normale attività e funzione degli osteoblasti e osteoclasti attraverso la secrezione di citochine. Queste infatti hanno un ruolo anche in altre patologie, come l'artrite reumatoide, in cui vi siano processi infiammatori, riassorbimento osseo e lesioni litiche.

### **Variabilità delle complicanze ossee**

I dati raccolti dal Registro Internazionale Gaucher, che contiene la più ampia raccolta di informazioni al mondo, indicano che quasi tutti i pazienti presentano almeno un segno radiologico di coinvolgimento scheletrico, più della metà soffre di dolore alle ossa e fino ad un terzo presenta una patologia scheletrica grave quale osteonecrosi o fratture patologiche.

La progressione della malattia scheletrica provata da fratture, lesioni osteolitiche e osteonecrosi, tra i bambini con Malattia di Gaucher non neuropatica, è stata riscontrata in molti gruppi etnici diversi, tra cui gli ebrei Ashkenazi, gli olandesi e i giapponesi. Infine è da sottolineare che l'entità e la velocità della progressione della malattia ossea sono altamente variabili e imprevedibili.

E' stata condotta una ricerca per verificare eventuali correlazioni tra mutazioni genetiche specifiche e la gravità della malattia. Al momento sono state osservate più di 150 mutazioni diverse, alcune delle quali sono state associate alla gravità della malattia e al coinvolgimento degli organi. A differenza di altre associazioni (ad esempio la mutazione L444P con la malattia neuropatica) l'analisi genetica non è riuscita a prevedere l'entità o la progressione del coinvolgimento scheletrico. Alcuni studi hanno sottolineato l'aggravarsi della patologia scheletrica dopo splenectomia anche se non è stato scientificamente confermato.

### **Importanza della malattia nei pazienti con patologia scheletrica**

Per molti anni il principale interesse clinico nel trattamento della Malattia di Gaucher era rivolto alle complicanze viscerali ed ematologiche. In anni recenti è cresciuto l'interesse nella diagnosi e nel trattamento delle manifestazioni a carico dello scheletro. L'importanza del coinvolgimento scheletrico nei pz con Malattia di Gaucher non può essere sottovalutata perché la patologia ossea può indurre considerevole dolore, deformità e disabilità.

Il dolore osseo si presenta in una variabilità di forme diverse tra cui intorpidimento e dolore aspecifico, fino ad arrivare al dolore localizzato acuto associato alle fratture o alle crisi ossee. In quest'ultimo caso il dolore e la febbre alta che ne consegue costringono il pz a letto. Il trattamento consiste in analgesici e antipiretici. I segni e sintomi durano da alcuni giorni a diverse settimane e tendono ad essere ricorrenti. Grazie alla terapia enzimatica sostitutiva l'incidenza delle crisi ossee si è ridotta notevolmente.

L'osteonecrosi rappresenta la complicanza più disabilitante. I casi meno gravi possono essere associati ad artralgia e a limitazione del movimento articolare, mentre i casi gravi portano a distruzione e alla deformità totale dell'articolazione rendendo necessaria la protesizzazione. La disabilità può essere temporanea o permanente (es. cedimento vertebrale, lesioni nervose). I tempi di guarigione sono aumentati sia per le fratture (in alcuni casi fino a 2 anni) che per la maggior tendenza alle emorragie e al più alto rischio di infezione.

I bambini possono presentare lo stesso tipo di complicanze scheletriche che si osserva negli adulti, comprese quelle più gravi, quali, ad esempio, fratture patologiche e osteonecrosi. La crescita viene spesso compromessa, soprattutto quando la diagnosi è formulata nell'infanzia.

### **Valutazione e monitoraggio**

La valutazione scheletrica dovrebbe essere parte integrante delle cure mediche di tutti i pazienti affetti da Malattia di Gaucher per diagnosticare tipi specifici di patologia scheletrica, per misurare il "peso" delle complicanze a carico dello scheletro e monitorare la progressione della malattia ossea o la risposta al trattamento.

I Coordinatori dell'International Collaborative Gaucher Group hanno sviluppato linee guida per la valutazione e il monitoraggio della malattia scheletrica.

## Metodi qualitativi

La *risonanza magnetica* (RMN) è la metodica più indicata per esaminare il coinvolgimento scheletrico perché fornisce una valutazione qualitativa dell'infiltrazione del midollo osseo ed è in grado di rilevare infarto, fratture e necrosi avascolari. La RMN è in grado di visualizzare la cavità del midollo senza distorsione dell'osso circostante. Un ulteriore vantaggio è che può fornire immagini di qualità equivalente nei piani coronale, sagittale e trasverso.

I protocolli di RMN impiegati nella valutazione scheletrica dei pazienti con Malattia di Gaucher comprendono sequenze spin echo e turbo echo pesate in T1, sequenze STIR (Short Tau Inversion Recovery) e spin echo pesate in T2, turbo spin echo o sequenze in T2 o gradient echo. Quando gli adipociti del midollo giallo vengono sostituiti dalle cellule di Gaucher, l'intensità dei segnali pesati in T1 e T2 viene notevolmente ridotta. Inclusioni iperintense su uno sfondo ipointenso nelle immagini pesate in T2 con sequenze TSE in T2 o STIR fat suppressed possono essere indice di fratture occulte, infarto osseo, osteonecrosi o crisi ossea acuta. Nei bambini i dati che indicano un aumento del contenuto dei grassi nel midollo possono essere erroneamente interpretati. Può non trattarsi di riconversione del midollo osseo ma dell'effettivo processo in corso di trasformazione del midollo rosso in midollo giallo.

Una semplice *radiografia* può bastare ad individuare la deformità a fiasca di Erlenmeyer, la maggior parte delle fratture e per valutare lo spessore corticale e l'età scheletrica, ma non è sensibile a molte delle manifestazioni/variazioni scheletriche della Malattia di Gaucher. Anche se la radiografia planare ha il vantaggio di essere relativamente economica e più disponibile rispetto a tutte le altre tecniche radiologiche, non si rivela particolarmente utile nella valutazione della patologia scheletrica nella Malattia di Gaucher. Non è sensibile all'infiltrazione del midollo e all'osteopenia lieve.

Le scansioni di medicina nucleare dell'osso (talvolta riconosciute con il nome di *scintigrafia ossea*) consentono di distinguere una crisi ossea dall'osteomielite. Le scansioni di medicina nucleare con <sup>99m</sup>Tc-MDP, <sup>99m</sup>Tc-sestamibi e <sup>99m</sup>Tc-HMPAO hanno una sensibilità che consente di valutare l'infiltrazione in tutto il corpo, ma non hanno la risoluzione spaziale della RMN.

## Metodi quantitativi

L'*assorbiometria* radiografica ad energia combinata è il metodo standard per la misurazione della densità minerale ossea; può essere un metodo importante per valutare l'osteopenia generalizzata ma non è una tecnica sensibile alle variazioni locali.

Anche la *tomografia* computerizzata quantitativa (sia ad energia singola che combinata) misura la densità minerale ossea ma è più costosa, implica una maggior esposizione alle radiazioni e non è disponibile quanto l'assorbiometria radiografica. Il vantaggio principale è dato dalla capacità di distinguere tra osso corticale e trabecolare.

L'*indagine quantitativa dello spostamento chimico*, una variante della tecnica di Dixon per la RMN, può fornire una valutazione quantitativa del contenuto di grassi nel midollo osseo in modo da poter dedurre l'entità dell'infiltrazione; questa metodica è disponibile solo in alcuni centri in tutto il mondo e l'interpretazione è problematica.

La *spettroscopia protonica* o *H1* quantifica il coinvolgimento del midollo osseo. Come la precedente tecnica anche questa sfrutta la differenza peso molecolare (3,3 ppm) tra grasso e acqua nelle frequenze risonanti del protone. Stabilisce il rapporto di contenuto di grassi e acqua per la

metafisi e l'epifisi e li confronta con i dati normali. Secondo i dati preliminari, nei malati Gaucher il rapporto grasso/acqua della metafisi/epifisi è notevolmente più basso rispetto a quello dei soggetti normali ( 0.70 contro 1,41).

E' possibile misurare con precisione la *larghezza corticale*; questa valutazione è la più indicata per stabilire la risposta alla terapia. La misurazione della perdita ossea corticale fornisce informazioni sull'entità della malattia scheletrica.

I Coordinatori Regionali Statunitensi dell'International Collaborative Gaucher Group (ICGG) raccomandano di usare: la RMN per la valutazione dell'infiltrazione del midollo osseo, una RX planare per rilevare fratture e altre patologie strutturali, l'assorbiometria radiografica ad energia combinata per la valutazione della densità minerale ossea.

Le raccomandazioni per il monitoraggio dei pazienti con Malattia di Gaucher sono disponibili sul sito del Registro Gaucher [www.gaucherregistry.com](http://www.gaucherregistry.com) e comprendono le linee guida specifiche per la valutazione della malattia scheletrica.

\* Tutti i pazienti devono sottoporsi ad una prima valutazione che consiste nella RMN pesata in T1 e T2 dell'intero femore (coronale: dall'anca fin sotto la tibia prossimale, altrimenti, dall'anca fino al femore distale), radiografia planare dell'intero femore (antero-posteriore: dall'anca fin sotto al ginocchio, altrimenti, dall'anca fino al femore distale) e della colonna vertebrale intera (laterale), misurazione della densità minerale ossea nella parte lombare della colonna e delle estremità prossimali dei femori con l'impiego dell'assorbiometria radiografica ad energia combinata. Per i pazienti che non ricevono la ERT è necessario ripetere le valutazioni ogni 12-24 mesi (ad eccezione della valutazione dell'età ossea che va ripetuta ogni 12 mesi) mentre per i pazienti sottoposti a ERT tutte le indagini vanno ripetute ogni 12-24 mesi.

La malattia scheletrica può essere presente anche in assenza di epatosplenomegalia o di disturbi ematologici. I dati ricavati dallo studio sulle mutazioni genetiche non sono indicativi né della gravità, né della progressione della malattia. L'indagine radiologica dell'osso e del midollo diventa basilare e fondamentale per diagnosticare tipi specifici di malattia scheletrica, per misurare l'entità delle complicanze scheletriche e monitorare la risposta al trattamento.

### **Marker biochimici dell'osso**

Le molecole prodotte durante la formazione e il turnover osseo vengono al momento studiate come marker biochimici per prevedere il rischio di fratture e la risposta al trattamento nei pazienti con Malattia di Gaucher (le analisi sono state sviluppate all'inizio per valutare il rischio di frattura nei pazienti osteoporotici).

Le analisi sono relativamente economiche, quantitative, ripetibili ed evitano di esporre il paziente alle radiazioni.

Una fonte di marker biochimici dell'osso è il collagene, che costituisce il 90% della proteina ossea (è presente in tutto il corpo ma nell'osso contiene modificazioni specifiche di questo tessuto). Altri markers biochimici dell'osso sono le sostanze escrete dagli osteoblasti o dagli osteoclasti.

Al momento questo test è strettamente sperimentale.

### **Trattamento e terapia**

Gli obiettivi della terapia nei pazienti con Malattia di Gaucher devono contemplare la stabilizzazione e la regressione della malattia ossea.

La *terapia di supporto* prevede analgesici e interventi di ortopedia.

Gli *analgesici* costituiscono una parte importante della terapia di supporto, dato che il dolore si accompagna a infarti, crisi ossee, fratture e osteonecrosi. La scelta comprende aspirina,

antinfiammatori non steroidei, oppioidi orali e endovenosi, narcotici (per eventi limitati e gravi come le crisi ossee). Si associano *antipiretici* e riposo a letto.

Spesso si rendono necessari interventi di *chirurgia ortopedica*. Le fratture patologiche possono richiedere una stabilizzazione chirurgica, l'osteonecrosi può rendere necessaria una protesi per ripristinare la mobilità dell'articolazione. L'anca è il sito più comune, seguita da ginocchio e spalla. A volte si procede alla perforazione della testa omerale o femorale per ridurre la compressione dovuta all'infiltrazione delle cellule Gaucher, in attesa (o per evitare) un intervento di protesi. E' però una manovra rischiosa che può portare a fratture o infezioni.

Numerosi studi indicano che la *terapia enzimatica sostitutiva* è in grado di stabilizzare, invertire e, possibilmente, prevenire alcune forme patologiche a carico dello scheletro nei pazienti con Malattia di Gaucher.

I miglioramenti delle condizioni dello scheletro si possono osservare entro i primi 2 anni dall'inizio della ERT, ma in genere ci vogliono fino a 4 anni prima che questi si rendano evidenti. Per la maggior parte dei pz il miglioramento e il mantenimento della salute dello scheletro può richiedere dosi più elevate a quelle che, in genere, forniscono risposte terapeutiche positive a livello viscerale ed ematologico. Inoltre, per ulteriori benefici, è necessario continuare la terapia a tempo indeterminato.

Al momento si sta studiando l'impiego aggiuntivo di *bifosfonati* per migliorare la densità minerale ossea e ridurre possibilmente il rischio di fratture. Non migliorano altri aspetti della patologia come, ad esempio, l'infiltrazione del midollo osseo.

### **Obiettivi della ERT per i disturbi a carico dello scheletro**

Gli obiettivi della terapia enzimatica sostitutiva per le manifestazioni scheletriche comprendono:

- Eliminazione/riduzione del dolore
- Eliminazione di ulteriori crisi ossee
- Prevenzione di fratture, osteonecrosi e infarti
- Stabilizzazione della densità minerale ossea e/o inversione della perdita di densità minerale ossea
- Regressione dell'infiltrazione nel midollo osseo
- Accelerazione della crescita in caso di ritardo
- Miglioramento e/o mantenimento della mobilità articolare

Entro il primo anno di terapia si osserva una riduzione del dolore alle ossa ed una riduzione della frequenza e dell'intensità delle crisi ossee.

In molti pazienti si è osservata, entro un anno dall'inizio della ERT, una regressione dell'infiltrazione nel midollo osseo nel femore e nella parte lombare della colonna (in questa sede si è vista anche una rimineralizzazione).

Non tutti i pazienti, né tutti i distretti interessati rispondono alla terapia con un miglioramento; soprattutto nelle fasi avanzate sembra non ci siano benefici significativi e le lesioni focali possono essere irreversibili.

I bambini sembrano rispondere più rapidamente e più coerentemente rispetto agli adulti, forse perché c'è un collegamento con la crescita scheletrica. Nei bambini in cui si era osservato un ritardo si ha un'accelerazione della crescita.

Purtroppo, per ora, solo in un numero limitato di pazienti la ERT si è dimostrato in grado di prevenire le fratture (soprattutto su siti con lesioni ossee preesistenti) o nuovi distretti di osteonecrosi.

Per trarre il massimo beneficio dalla terapia enzimatica sostitutiva è necessario identificare presto i pazienti a rischio di malattia scheletrica progressiva per sottoporli subito a trattamento, preferibilmente durante l'infanzia o l'adolescenza.

E' necessario prendere atto delle limitazioni del trattamento: l'inadeguatezza del dosaggio può provocare in alcuni pazienti la scarsa risposta positiva anche se altri studi dimostrano che pazienti

posti a regime di dosaggio di 60 U/kg ogni 2 settimane (dosaggio raccomandato dalle linee guida dell'ICGG) manifestavano ugualmente una progressione delle complicazioni.

Indipendentemente da questo il medico deve fare del suo meglio per personalizzare il dosaggio e potenziare al massimo il beneficio terapeutico.

Vista la natura irreversibile della patologia scheletrica grave, il medico deve identificare e curare il prima possibile i pazienti a rischio di questa malattia invalidante.

Siamo aiutati in questo compito dalla disponibilità di metodi quantitativi, per una valutazione più accurata della gravità della malattia scheletrica, che hanno raggiunto una elevata significatività prognostica.

*L'autore, il Dr Henry J. Mankin, consulente scientifico (ora in pensione), è ricercatore e Professore Associato all'Orthopaedic Oncologist Massachusetts General Hospital di Boston, Massachusetts, USA.*

*Non ci sono conflitti di interesse in quanto ho ommesso di proposito le varie pubblicità presenti nel testo (NdT).*