

MALATTIE DELL'OSSO

Moderatori: G. Bianchi (Genova), G. Passiu (Sassari)

- La malattia di Paget
M. Varena (Milano)
- Osteogenesi imperfecta
D. Gatti (Verona)
- Osteopetrosi
M. Rossini (Verona)

COMUNICAZIONE

- Glucocorticoid induced osteoporosis (GIO): which perception in the real world?
Preliminary data of the multicentric Egeo (Glucocorticoids and Osteoporosis Epidemiology) Study
U. Massafra, M. Marini, C. Bancheri, C. Napolitano, A. Ragno, M. Rotondi, V. Vinicola, P. Falaschi, E. D'Erasmus, G. Minisola

LA MALATTIA DI PAGET

M. VARENNA, L. SINIGAGLIA

Centro per la Diagnosi e il Trattamento delle Patologie Osteometaboliche, U.O.C. Day Hospital di Reumatologia, Dipartimento di Reumatologia, Istituto Gaetano Pini, Milano

Anche se nella descrizione originale di James Paget di oltre 100 anni or sono veniva erroneamente ipotizzata una patogenesi flogistica (osteitis deformans), l'eponimo è invalso nell'uso ad indicare un'affezione caratterizzata da un'alterazione localizzata dei processi di rimodellamento osseo dove ad un esaltato riassorbimento osteoclastico, segue la formazione da parte degli osteoblasti di un tessuto osseo strutturalmente anomalo.

EPIDEMIOLOGIA

Per la sua frequenza, la Malattia di Paget (MdP) è considerata nel Mondo Occidentale la seconda malattia osteometabolica dopo l'Osteoporosi, con una prevalenza che nella popolazione ultrasessantenne raggiunge globalmente il 2-3% (1). Gli studi epidemiologici forniscono dati di estremo interesse che sottolineano l'importanza dei dati genetici e razziali.

Con le limitazioni legate ad una patologia diagnosticabile solo strumentalmente e con una prevalenza che si modifica con l'età del campione studiato, esistono notevoli differenze tra le diverse aree geografiche. La prevalenza è molto più elevata in Europa, Nord America, Australia e Nuova Zelanda, rispetto al Medio Oriente, Asia e Africa dove la malattia è di rarissimo riscontro. In ambito europeo esistono inoltre notevoli diversità: la prevalenza nei soggetti oltre i 55 anni passa dal 4,6% della Gran Bretagna al 2,4% della Francia a circa l'1% nel nostro Paese; gli studi effettuati nelle nazioni scandinave, viceversa, mostrano una prevalenza estremamente bassa, il che potrebbe avvalorare un'ipotesi genetica (2).

Per converso, l'ipotesi di un'influenza da parte di un possibile fattore ambientale, forse infettivo, viene sostenuta dall'osservazione che la prevalenza di malattia tende progressivamente a divenire significativamente più bassa nei soggetti appartenenti alle generazioni successive rispetto ai primi indivi-

dui che dal Regno Unito emigrarono in Australia e in Nuova Zelanda a cavallo degli ultimi due secoli, mentre nella popolazione autoctona la prevalenza della MdP è sempre stata significativamente più bassa (3).

Come precedentemente accennato la prevalenza si modifica con il dato anagrafico, crescendo parallelamente all'età del campione studiato. Pur essendo descritta in soggetti al di sotto dei 40 anni dove curiosamente sembra mostrare alcune localizzazioni preferenziali (tibia, scapola), è dopo il 5° decennio che la malattia tende a divenire relativamente frequente con una prevalenza che approssimativamente raddoppia per ogni decade d'età fino a valori dal 5 al 10%, a seconda delle diverse casistiche, nella popolazione ultraottantenne. Il sesso maschile sembra mostrare una lieve prevalenza con una distribuzione maschi/femmine pari a 3/2, ma tale dato non trova riscontro in numerose serie di pazienti.

Esiste infine una maggior incidenza in ambito familiare con un rischio relativo di malattia che nei familiari di primo grado è superiore da 7 a 10 volte rispetto alla popolazione di controllo e il dato viene confermato dal riscontro che tra il 15 e il 40% dei pazienti affetti da MdP hanno un familiare di primo grado affetto dalla medesima malattia.

EZIOLOGIA

Il dato familiare evoca una verosimile componente genetica che trova riscontro in una serie di mutazioni individuate a livello del gene Sequestosome 1 (SQSTM1) che codifica per la proteina p62. Tale proteina che si lega a catene di ubiquitina è una delle proteine citoplasmatiche che modula la funzione del fattore di crescita nucleare NFκB, il quale a sua volta esercita un ruolo fondamentale nel processo di reclutamento dei pre-osteoclasti e nell'attivazione degli osteoclasti stessi (4). Resta da chiarire come tali mutazioni, peraltro riscontrabili non solo

nei casi familiari, ma anche nei soggetti affetti da forme sporadiche, siano connesse con l'acquisizione delle caratteristiche fenotipiche della MdP, evento questo che avviene con un'elevata penetranza: dal 90 al 100% dei soggetti portatori di mutazione sviluppa la malattia prima dei 65 anni.

In alternativa all'ipotesi genetica, l'ipotesi infettiva, e nella fattispecie virale, continua a possedere una sua credibilità che deriva dall'individuazione effettuata in microscopia elettronica di inclusi cellulari.

Negli osteoclasti, sia a livello nucleare che citoplasmatico, sono infatti osservabili inclusi strutturalmente simili ai nucleocapsidi dei paramixovirus, virus a RNA in grado di provocare negli animali e nell'uomo diverse patologie che insorgono dopo decenni dall'infezione (virus lenti) (5). Studi successivi di tipo immunostologico hanno consentito di individuare la presenza di antigeni del virus del morbillo, del virus respiratorio sinciziale, del virus parainfluenzale di tipo 3 e del virus del cimurro canino, microrganismi tutti appartenenti alla famiglia dei paramixovirus. Inoltre, antigeni del virus del cimurro canino sono stati individuati in circa il 50% degli osteoclasti, osteoblasti ed osteociti provenienti da prelievi di osso pagetico, sostenendo quindi l'ipotesi di una virosi di origine animale che interessa globalmente le popolazioni cellulari ossee.

Un altro dato a favore dell'eziologia virale consiste nella capacità da parte dei paramixovirus di determinare la fusione di cellule infette con la formazione di cellule giganti multinucleate (sincizi). Gli osteoclasti giganti e funzionalmente iperattivi presenti nel tessuto osseo pagetico sarebbero quindi il prodotto di fusione di osteoclasti o di cellule progenitrici infettate dal virus.

La teoria infettiva che ipotizza un "virus lento" quale agente eziologico rimane quindi attuale, anche se finora non è stato possibile ottenere la prova definitiva e cioè l'isolamento del virus responsabile.

PATOGENESI

Per ciò che concerne le dinamiche patogenetiche si può affermare che sostanzialmente la MdP è caratterizzata da un'esaltazione patologica dell'attività metabolica delle regioni scheletriche interessate, come concordemente dimostrano i riscontri biochimici, radioscintigrafici ed istomorfometrici. Il meccanismo fondamentale che sostiene l'au-

mento del turnover osseo è da riferire all'elevata frequenza di attivazione delle Unità Multicellulari di Base (BMU) che, rispetto ai ritmi fisiologici, risulta incrementata di almeno dieci volte. Il dato morfologico consente di interpretare tali dinamiche in funzione dell'anomalo aumento del numero degli osteoclasti (circa cento volte rispetto al normale) e per la presenza di "osteoclasti giganti" che contengono un numero di nuclei abnormemente elevato (fino a 100 rispetto al numero massimo non superiore a 20 presenti negli osteoclasti normali). L'ipotesi avanzata per spiegare tale anomalia morfologica è quella dell'"osteoclasta immortale" secondo la quale, per la tendenza che presentano le cellule infettate dai paramixovirus a formare dei sincizi, si verificherebbe la fusione tra l'osteoclasta maturo e funzionalmente alterato con i nuclei dei precursori monocito-macrofagici in grado di aumentare la sopravvivenza di una cellula che conserva tuttavia le proprie anomalie funzionali. Questa teoria si accorda con alcune caratteristiche della MdP quali la focalità delle lesioni e la lenta propagazione locale a fronte della bassissima frequenza con cui si individuano nuovi foci pagetici a distanza da quelli presenti al momento della diagnosi.

Oltre alle alterazioni morfologiche a carico degli osteoclasti alle quali si può imputare la comparsa di lesioni litiche, la più parte delle conseguenze cliniche della malattia sono riconducibili alle alterazioni funzionali degli osteoblasti, individuabili in numero notevolmente aumentato e che presentano un'esaltata sintesi di tessuto osseo strutturalmente anomalo.

L'osso neoformato non presenta infatti la fisiologica disposizione lamellare delle fibre collagene, ma una struttura meno ordinata e compatta (osso "cotonoso" o "woven bone" degli Autori anglosassoni) e che quindi occupa uno spazio maggiore rispetto all'osso lamellare. Sono quindi le caratteristiche strutturali del tessuto osseo neoformato a rendere conto dell'aumento di volume dei segmenti scheletrici interessati, a fronte di una resistenza meccanica diminuita e a sua volta responsabile delle deformazioni e dell'elevata incidenza degli episodi fratturosi (6).

I riscontri anatomopatologici, oltre all'ipercellularità e alla presenza di osteoclasti giganti, mostrano lacune di Howship dai margini dentellati ed irregolari e analoghe irregolarità presentano le "linee cementanti", cioè le linee che segnano il limite dell'attività di riassorbimento e che conferiscono l'aspetto microscopico definito "a mosaico". Le

trabecole appaiono numericamente normali ma aumentate di volume. Le anomalie strutturali sono presenti anche a livello dell'osso corticale sia in corrispondenza del versante periostale che endostale, con la perdita del corretto orientamento dei sistemi osteonici.

L'ipotesi di una stadiazione temporale delle lesioni pagetiche dove ad una prima fase iperiassorbitiva segue la neoformazione di "osso cotonoso", a sua volta sostituita da una fase di stato dove prevalgono i fenomeni di sclerosi, non viene attualmente accettata sulla base dei risultati degli studi istopatologici che mostrano la contemporanea presenza dei differenti tipi di alterazione nelle diverse aree di un medesimo segmento osseo. Il midollo osseo risulta progressivamente sostituito da tessuto connettivale fibroso intensamente vascolarizzato.

CLINICA

Il dolore costituisce la manifestazione clinica inaugurale nella grande maggioranza dei casi, anche se le lesioni pagetiche sintomatiche sembrano essere la minoranza.

Un dato logicamente solo presunto, ma ampiamente condiviso, riporta che solo il 5% dei pazienti accusa una sintomatologia dolorosa (7). La sintomatologia dolorosa a genesi scheletrica va differenziata da quella che origina dalle alterazioni osteoartrosiche secondarie all'incongruità articolare, a sua volta generata dalle modificazioni morfologiche dei capi articolari interessati dalla MdP. Mentre il dolore di origine scheletrica tende a essere presente anche in scarico, soprattutto durante le ore notturne e con una scarsa risposta ai FANS, il dolore generato da un'artrosi secondaria conserva le tipiche caratteristiche del dolore artrosico e, in considerazione delle localizzazioni preferenziali di malattia, viene frequentemente riferito alle grosse articolazioni degli arti inferiori e alla colonna.

La MdP può interessare qualsiasi segmento osseo, anche se più frequentemente tende a localizzarsi in alcune sedi e cioè al bacino, alla colonna lombare e dorsale, al cranio, al femore, alla tibia e all'omero. In una percentuale che varia ampiamente nelle diverse serie (15-50%) la malattia è monostotica, interessando cioè un solo segmento osseo, mentre in caso di interessamento poliostotico le localizzazioni non sono mai simmetriche.

Come precedentemente accennato le lesioni ten-

dono ad espandersi solo localmente, interessando cioè porzioni sempre più ampie dello stesso segmento osseo; solo eccezionalmente si individuano nuove localizzazioni durante il corso della malattia. Le deformità compaiono soprattutto a livello delle ossa lunghe degli arti inferiori che tendono ad incurvarsi con convessità esterna (tibia a sciabola). L'interessamento del cranio e del massiccio facciale può conferire ai malati una tipica facies per la prominente delle regioni interessate (leontiasi ossa). A livello del rachide lombare le modificazioni volumetriche delle vertebre e le alterazioni artrosiche secondarie possono determinare la compressione delle radici nervose o la comparsa di una sindrome compressiva midollare per la diminuzione dei diametri dello speco vertebrale.

Analoghe complicanze neurologiche possono verificarsi a carico del nervo acustico con ipoacusia progressiva, mentre meno frequenti sono le sindromi compressive interessanti altri nervi cranici (II, VI e VII paio).

Un altro aspetto di interesse clinico è legato all'ipervascolarizzazione dell'osso pagetico in grado di determinare un aumento del termotatto cutaneo quando le localizzazioni scheletriche sono superficiali. Vengono descritte sindromi di "furto vascolare", per esempio a carico della carotide esterna in corso di esteso interessamento cranico con un versante clinico caratterizzato da progressiva apatia e sonnolenza; analoghi quadri rendono conto di sindromi para- o tetraparetiche transitorie per l'interessamento vertebrale, responsabile dell'ischemia relativa midollare.

In presenza di una localizzazione scheletrica massiva (oltre il 40% dell'intero scheletro) vengono riportati quadri di scompenso cardiaco ad alta portata poiché il tessuto osseo pagetico si comporterebbe emodinamicamente come una fistola artero-venosa.

Le fratture tendono a localizzarsi più frequentemente a carico delle ossa lunghe degli arti inferiori ed in particolare a livello del collo femorale e della zona subtrocantérica.

Le strie radiotrasparenti osservabili in corrispondenza della corticale, soprattutto sul lato convesso delle ossa lunghe degli arti inferiori andate incontro a deformazione, rivestono il significato di linee di frattura. È verosimile che le periodiche riaccensioni della sintomatologia dolorosa della durata di giorni o settimane siano da attribuire ad episodi microfratturativi che si verificano nel contesto del tessuto osseo pagetico.

La complicanza più grave della MdP è tuttavia rap-

presentata dalla degenerazione osteosarcomatosa che si verifica nello 0.2-1% dei casi e che tende a localizzarsi preferenzialmente al bacino, al femore e all'omero. La prognosi in questi casi è estremamente severa, con una sopravvivenza media dalla diagnosi di 12 mesi.

Oltre all'osteosarcoma è stata segnalata la comparsa di condrosarcomi, fibrosarcomi e tumori a cellule giganti.

DIAGNOSI

Per l'elevata frequenza di localizzazioni almeno inizialmente asintomatiche, il più delle volte il sospetto diagnostico nasce da riscontri di laboratorio eseguiti routinariamente o per altri motivi, in particolare un'iperfosfatemia alcalina a fronte della normalità degli altri indici di colestasi.

I valori della Fosfatasi alcalina, relativamente all'isoenzima di origine ossea, correlano strettamente con il grado di attività della malattia e con la sua estensione.

Tale enzima la cui produzione dipende dagli osteoblasti, presenta dei valori sostanzialmente stabili nei casi non trattati e gli eventuali decrementi vengono assunti come criterio di risposta ai vari trattamenti farmacologici. Sempre dal punto di vista laboratoristico l'iperattività osteoclastica viene testimoniata dall'aumento dei marcatori di riassorbimento osseo. I valori di calcemia e della calciuria, solitamente nella norma, possono mostrare brusche elevazioni in coincidenza di immobilizzazioni prolungate.

Il passo diagnostico successivo consiste nell'esecuzione della scintigrafia ossea, in grado di evidenziare le diverse aree scheletriche interessate dalle modificazioni pagetiche come zone a più intensa fissazione del radiotracciante.

L'entità di tale ipercaptazione può diminuire significativamente in seguito all'impiego di alcuni agenti terapeutici.

Rispetto alla radiologia tradizionale, l'esame scintigrafico presenta una più elevata sensibilità poiché è in grado di evidenziare circa un 15% di zone ipercaptanti che solo in un tempo successivo mostreranno le tipiche alterazioni apprezzabili radiologicamente (8).

L'esame radiografico evidenzia solitamente un ispessimento della corticale, una grossolana ed irregolare trabecolazione e un'alternanza di zone di osteolisi e di sclerosi. In un tempo successivo è possibile osservare l'aumento di volume del seg-

mento osseo ed è proprio questa caratteristica che consente di agevolare la diagnosi differenziale rispetto alle metastasi scheletriche che possono dare origine a lesioni condensanti o miste, dove cioè si apprezzano contemporaneamente alterazioni sia condensanti che litiche.

TERAPIA

La terapia della MdP ha conosciuto negli ultimi 25 anni importanti progressi legati alla disponibilità di farmaci antiriassorbitivi, in grado cioè di interferire efficacemente con l'attività degli osteoclasti. Tale azione comporta un decremento secondario del processo di osteodeposizione in relazione al persistere dei fisiologici meccanismi di accoppiamento, seppur quantitativamente alterati, tra attività osteoclastica ed osteoblastica.

I farmaci impiegati non hanno quindi solo lo scopo di sopprimere l'attività di malattia come dimostra il decremento dei parametri di laboratorio, ma di ridurre drasticamente la sintomatologia dolorosa e di prevenire le complicanze fratturative, articolari (artrosi secondaria), neurologiche e vascolari. Vengono oggi impiegate molecole appartenenti alla famiglia dei Bisfosfonati che per le caratteristiche derivanti dalla loro peculiare farmacocinetica e meccanismo d'azione, sembrano offrire il vantaggio di un'azione terapeutica protratta nel tempo. A partire dall'Etidronato, il capostipite di questa classe farmacologica oggi di uso praticamente abbandonato, sono stati proposti diversi schemi terapeutici che impiegano altre molecole quali il Clodronato, il Pamidronato o il Neridronato. Da qualche anno è stato registrato per il trattamento della MdP lo Zoledronato, molecola dotata di un elevato grado di efficacia e persistenza d'azione e in grado di indurre remissioni della durata di anni dopo la sospensione del trattamento (9).

Non raramente in associazione ai farmaci finora considerati si rende necessario l'impiego di FANS o analgesici per contrastare la sintomatologia dolorosa derivante dalle manifestazioni artrosiche secondarie.

In alcuni casi infine diviene indispensabile l'intervento del neurochirurgo (decompressioni midollari o di radici nervose) o dell'ortopedico (artroprotesi, osteotomie, osteosintesi di fratture). In questi casi il pretrattamento con Bisfosfonati è in grado di prevenire le eccessive perdite ematiche e l'eventuale ipercalcemia legata alla successiva immobilizzazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Barker DJ. The epidemiology of Paget's disease of bone. *Br Med Bull* 1984; 40: 396-400.
2. Siris ES. Paget's disease of bone. In: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. pp.415-25. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999.
3. Cundy T. Is the prevalence of Paget's disease of bone decreasing? *J Bone Miner Res* 2006; 21: P9-P13.
4. Rea SL, Walsh JP, Ward L, Yip K, Ward BK, Kent GN, Steer JH, Xu J, Ratajczak T. A novel mutation (K378X) in the sequestosome 1 gene associated with increased NF-kappaB signaling and Paget's disease of bone with a severe phenotype. *J Bone Miner Res* 2006; 7: 1136-45.
5. Basle MF, Fournier JG, Rozenblatt S, Rebel A, Bouteille M. Measles virus RNA detected in Paget's disease bone tissue by in situ hybridization. *J Gen Virol* 1986; 67: 907-13.
6. Meunier PJ, Coindre J, Edouard CM, Arlot ME. Bone histomorphometry in Paget's disease: quantitative and dynamic analysis of pagetic and non-pagetic bone tissue. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 1095-103.
7. Kanis JA. *Pathophysiology and treatment of Paget's disease of bone*. 2nd ed. Martin Dunitz, London, 1998.
8. Wellman HN, Schauwecker D, Robb JA, Khairi MR, Johnston CC. Skeletal scintimaging and radiography in the diagnosis and management of Paget's disease. *Clin Orthop Rel Res* 1977; 127: 55-62.
9. Hosking D, Lyles K, Brown JP, Fraser WD, Miller P, Curiel MD, Devogelaer JP, Hooper M, Su G, Zelenakas K, Pak J, Fashola T, Saidi Y, Eriksen EF, Reid IR. Long-term control of bone turnover in Paget's disease with zoledronic acid and risedronate. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 142-8.

OSTEOGENESI IMPERFECTA

D. GATTI, S. TAMANINI, A. MATTAREI, O. VIAPIANA, E. FRACASSI, S. ADAMI

Unità di Reumatologia, Ospedale Civile Maggiore B.go Trento, Verona, Azienda Ospedaliera, Università di Verona

Con il termine di Osteogenesi Imperfetta (OI) vengono raggruppate una serie di patologie ereditarie a trasmissione quasi sempre autosomica dominante, caratterizzate nell'80-90% dei casi da mutazioni a carico di uno dei due geni (posti sui cromosomi 7 e 17) responsabili della produzione del collagene tipo I (COL1A1 e COL1A2). Si ritiene che l'incidenza della OI sia di 1 caso ogni 25.000 nati ma, in realtà, questa valutazione è certamente sottostimata per la frequente mancata diagnosi nelle forme meno severe. L'OI può infatti avere un'espressione clinica variabile, che va da forme praticamente incompatibili con la vita a situazioni al limite della normalità.

La classificazione attualmente utilizzata riconosce otto forme diverse (Tab. I).

Gli organi colpiti sono tipicamente quelli contenenti collagene tipo I; in particolare è interessato

il tessuto osseo, con deficit minerale, fragilità e conseguenti fratture patologiche e deformità scheletriche, da cui derivano dolore e disabilità (1-3). Gli altri segni clinici più o meno frequenti sono la dentinogenesi imperfetta, le sclere sottili (e per questo bluastre: segno tipico della patologia e presenti in circa l'80% dei casi), la bassa statura, la fragilità e lassità dei legamenti e della cute, l'ipoacusia e le valvulopatie cardiache. Più raramente sono presenti anche ecchimosi, lividi ed alterazioni dell'emostasi, cheloidi, ipertermia, iperidrosi, ipotonia e ipotrofia muscolare, macrocefalia, idrocefalo, deficit oculari e nefrolitiasi.

Nella Dentinogenesi imperfetta (10-50% dei casi, specie nelle forme più severe) i denti tendono a presentare un colorito bruno-grigiastro e sono più soggetti all'usura e alla carie. Lo smalto dei denti tende a consumarsi rapidamente e, a quel punto, la

Tabella I - Classificazione dei diversi tipi di Osteogenesi Imperfetta.

Tipo	Caratteristiche cliniche	Trasmissione genetica
I	Statura pressochè normale, sclere blu, assenza di deformità ossee significative, perdita precoce dell'udito in circa il 50% dei pazienti, assenza (IA) o presenza (IB) di dentinogenesi imperfetta	Autosomica dominante
II	Forma letale in epoca perinatale. Prematurità e basso peso alla nascita, deformità severe, facies caratteristica con sclere blu, naso a becco e cranio estremamente molle, arti corti, platispondilia, coste a rosario alla Rx	Autosomica dominante
III	Forma progressiva deformante, di solito diagnosticata alla nascita per il peso e la lunghezza marcatamente ridotti e per le deformità risultanti dalle fratture in utero. Faccia triangolare, severa scoliosi, sclere grigio o bianche, dentinogenesi imperfecta	Autosomica dominante (raramente recessiva)
IV	Forma moderatamente severa, deformità leggere o moderate delle ossa, statura variabilmente bassa, sclere blu, grigie o bianche, perdita dell'udito in circa la metà dei casi, dentinogenesi imperfecta	Autosomica dominante
V	Forma moderata-severa, caratterizzata dalla formazione di un callo ipertrofico, dalla calcificazione della membrana interossea dell'avambraccio e da dislocazione della testa radiale; sclere bianche, assenza di dentinogenesi imperfecta	Autosomica dominante
VI	Osteopenia e fragilità ossea dovute a un difetto di mineralizzazione, in assenza di anomalie nel metabolismo osseo, fratture vertebrali e scoliosi, sclere bianche, assenza di dentinogenesi imperfecta	Sconosciuta
VII	Forma moderata-severa con fratture alla nascita, coxa vara, statura lievemente ridotta, sclere bianche o bluastre, assenza di dentinogenesi imperfecta	Autosomica recessiva
VIII	Statura molto bassa, gravi deformità ossee, fratture severe con scarsa mineralizzazione, torace a botte	Autosomica recessiva

dentina non più protetta, si erode divenendo scura. I denti decidui sono quelli più colpiti.

La fragilità ossea rappresenta comunque la caratteristica principale della patologia. Le fratture sono particolarmente frequenti in età infantile e pediatrica mentre il loro rischio tende a ridursi dopo la pubertà. Non è raro che vi sia il rilievo di fratture alla nascita. Nelle forme più severe la guarigione delle fratture ricorrenti avviene spesso in maniera imperfetta e questo è alla base delle progressive deformità a carico della colonna vertebrale e degli arti. Nelle forme più severe queste deformità portano a quadri di severa scoliosi e riduzione dello spazio toracico con conseguente importante riduzione dell'attesa di vita per insufficienza cardiorespiratoria.

La diagnosi è in genere clinica e può derivare dall'anamnesi familiare (riscontro della patologia in uno dei 2 genitori) e dal rilievo di fratture patologiche, anche solo anamnestiche, specie in età pediatrica. Indicazioni utili possono emergere dalle indagini radiologiche e densitometriche e da analisi istologiche e biochimiche. Possibile la diagnosi di conferma mediante test genetici con studio del DNA.

Il trattamento è finalizzato alla prevenzione delle fratture e alla limitazione delle conseguenze negative sul piano funzionale mediante procedure chirurgiche, riabilitative e fisioterapiche. In attesa di un'appropriata terapia genica sono stati effettuati in passato tentativi farmacologici, purtroppo con risultati modesti o nulli, con sali di fluoro, calcitonina, steroidi anabolizzanti e ormone somatotropo. Negli ultimi anni si è resa invece evidente in questa patologia la capacità dei bisfosfonati di agire positivamente sulla massa ossea, sia in termini quantitativi che qualitativi (4).

Sono infatti stati documentati, sia nei bambini che negli adulti, effetti positivi non solo in termini densitometrici ma anche macro e microstrutturali. Il

trattamento con bisfosfonati infatti si è accompagnato ad un miglioramento della morfologia vertebrale (5) ed ad un aumento dell'area corticale delle ossa lunghe (6). Quest'ultimo effetto appare particolarmente interessante visto che la componente ossea corticale è quella più compromessa nell'OI con conseguente grave perdita di resistenza delle ossa lunghe (7, 8).

Effetti positivi del trattamento con bisfosfonati sono stati documentati anche mediante studi istomorfometrici (9, 10) e clinici (riduzione del dolore, miglioramento della forza muscolare e della mobilità, riduzione del rischio di frattura (11).

Come atteso il trattamento con bisfosfonati ha prodotto una significativa e rapida soppressione degli indici di turnover osseo che nei pazienti affetti da OI sono mediamente del 50-200% più alti rispetto ai soggetti sani di controllo (12). Proprio quest'ultimo dato rappresenta il rationale per l'uso terapeutico di inibitori del riassorbimento osseo in una patologia come l'OI. Non sono state osservate alterazioni significative delle proprietà materiali intrinseche dell'osso in seguito al trattamento con bisfosfonati (13).

Le maggiori esperienze (Tab. II) sono state condotte con l'uso endovena del pamidronato e del neridronato, anche se negli ultimi anni altri bisfosfonati sono stati testati, anche per os.

L'esperienza italiana ha portato alla registrazione nel nostro paese del neridronato, aminobisfosfonato simile al pamidronato, con l'indicazione osteogenesi imperfetta. Il neridronato al dosaggio di 100 mg infusi in 30 minuti ogni 3 mesi, ha prodotto in adulti affetti da OI un incremento densitometrico significativo del 3-4% già nel primo anno di trattamento. Il dato più rilevante è tuttavia quello relativo all'incidenza di fratture che nei pazienti trattati è risultata significativamente minore rispetto al pretrattamento ed ai controlli (14). Con il dosaggio di 2 mg/kg (fino ad un massimo di 100

Tabella II - Lavori pubblicati su Trials Clinici Randomizzati con l'uso di Bisfosfonati.

<i>I° Autore, Rivista, Anno</i>	<i>N° pz</i>	<i>Età (anni)</i>	<i>Bisfosfonato</i>	<i>Incrementi densitometrici</i>	<i>Riduzione delle fratture</i>
Adami, J Bone Miner Res, 2003	46	22-48	neridronato	+	+
Sakkers, Lancet, 2004	34	3-18	olpadronato	+	+
Gatti, J Bone Miner Res, 2005	64	6-11	neridronato	+	+
Letocha, J Bone Miner Res, 2005	18	4-13	pamidronato	+	+
Seikaly, J Ped Orthop, 2005	20	<14	alendronato	+	trend ns
Chevreil, J Bone Miner Res, 2006	64	>20	alendronato	+	-
DiMeglio, J Bone Miner Res, 2006	18	3-14	alendronato pamidronato	+	+

mg) infusi endovena ogni 3 mesi sono stati riportati risultati clinicamente rilevanti anche in neonati (15) e in bambini prepuberi affetti da grave OI (16).

L'effetto positivo nel ridurre il rischio di frattura potrebbe essere dovuto anche all'aumento dell'area cross-sectional delle ossa lunghe documentato con l'uso di bisfosfonati mediante pQCT (6). Incrementi dell'area cross-sectional con conseguente miglioramento delle proprietà biomeccaniche dell'osso sono stati recentemente riportati anche con l'uso dell'ormone della crescita in un modello animale di OI (17).

Più recentemente sono stati utilizzati con successo anche potenti aminobisfosfonati per via orale. Il trattamento quotidiano con alendronato ha indotto effetti densitometrici ed istomorfometrici positivi (4, 18, 19), anche se al prezzo di un rischio aumentato di eventi avversi gastrointestinali (19). Uno studio di farmacocinetica condotto con una singola dose di alendronato di 35 o 70 mg in bambini od adolescenti affetti da OI ha confermato il noto scarso assorbimento intestinale (0,6%) e la possibilità di effetti collaterali, anche se moderati (20). Sono in corso trials con l'obiettivo di valutare l'efficacia e la tollerabilità del risedronato e dello zoledronato rispetto al pamidronato.

Recenti studi istomorfometrici hanno confermato che questo tipo di terapia si accompagna all'incremento dello spessore corticale e del volume trabecolare, ma hanno anche sollevato qualche dubbio per la marcata soppressione degli indici di neoformazione ossea evidenziata in bambini affetti da OI trattati con pamidronato (10). Non è ancora chiaro quali siano i regimi terapeutici ottimali e gli effetti nel lungo termine, in particolare nei bambini e negli adolescenti. Come prevedibile gli effetti densitometrici ed istomorfometrici sono maggiori nei primi anni di trattamento (21, 22). In pazienti adolescenti gli indici di turnover osseo risultano ancora soppressi e l'incremento della densità minerale ossea è inferiore rispetto ai soggetti sani 2 anni dopo la sospensione di un trattamento con pamidronato (23).

A momento appare giustificato riservare il trattamento ai bambini con manifestazioni cliniche scheletriche moderate o severe, dove anzi la terapia andrebbe iniziata al più presto (24).

Va in realtà detto che la preoccupazione che i bisfosfonati possano compromettere la crescita longitudinale delle ossa è stata fortemente ridimensionata dall'osservazione che 4 anni di trattamento con pamidronato si sono in realtà associati ad un

significativo incremento dell'altezza rispetto a bambini di controllo (25). La terapia con bisfosfonati si è dimostrata in grado di interferire con i processi di modeling metafisario nei pazienti in accrescimento (26), ma non vi sono al momento evidenze che ciò abbia qualche reale implicazioni clinica.

Per quanto riguarda l'effetto dei bisfosfonati sui processi di riparazione delle fratture nei pazienti affetti da OI, l'uso del pamidronato dopo un trattamento chirurgico per deformità scheletriche si è addirittura dimostrato utile (27). Il timore che l'eccessiva soppressione del turnover osseo possa ritardare la guarigione delle fratture non trova supporto in studi recenti, anche se questo rischio è stato descritto in seguito a osteotomie (28, 29).

Una recente review della Cochrane (30) ha confermato l'evidente capacità dei bisfosfonati di aumentare la densità minerale ossea, sia nei bambini che negli adulti affetti da OI, anche se ha raccomandato ulteriori studi per accertarne il beneficio clinico (riduzione delle fratture e del dolore, miglioramento della crescita e della mobilità funzionale). Questi studi saranno inoltre necessari per decidere l'approccio ideale e la durata della terapia, quest'ultima condizionata anche dai dati di sicurezza d'impiego dei bisfosfonati nel lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

1. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta. *Lancet* 2004; 363: 1377-85.
2. Zack P, Franck L, Devile C, Clark C. Fracture and non-fracture pain in children with osteogenesis imperfecta. *Acta Paediatrica* 2005; 94: 1238-42.
3. Huang RP, Ambrose CG, Sullivan E, et al. Functional significance of bone density measurements in children with Osteogenesis Imperfecta. *J Bone Joint Surg* 2006; 88A: 1324-30.
4. Rossini M. Bisfosfonati e malattie rare. Bisfosfonati Yearbook 2005. Springer-Verlag Italia Srl, Milano: 1-7. www.gibis.org
5. Land C, Rauch F, Munns CF, et al. Vertebral morphometry in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate treatment. *Bone* 2006; 39: 901-6.
6. Gatti D, Viapiana O, Lippolis I, Braga V, Prizzi R, Rossini M, Adami S. Intravenous bisphosphonate therapy increases radial width in adults with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1323-6.
7. Gatti D, Colapietro F, Fracassi E, Sartori E, Antoniazzi F, Braga V, Rossini M, Adami S. The volumetric bone density and cortical thickness in adult patients affected by osteogenesis imperfecta. *J Clin Densit.* 2003; 6: 173-7.
8. Rauch F, Land C, Cornibert S, Schoenau E, Glorieux

- FH. High and low density in the same bone: a study on children and adolescents with mild osteogenesis imperfecta. *Bone*. 2005; 37: 634-41.
9. Shapiro JR, McCarthy EF, Rossiter K, et al. The effect of intravenous pamidronate on bone mineral density, bone histomorphometry, and parameters of bone turnover in adults with type IA osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int*. 2003; 72: 103-12.
 10. Munns CFJ, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: clinical and histomorphometric outcome. *J Bone Miner Res*. 2005; 20: 1235-43.
 11. Land C, Rauch F, Montpetit K, et al. Effect of intravenous pamidronate therapy on functional abilities and level of ambulation in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr*. 2006; 148: 456-60.
 12. Braga V, Gatti D, Rossini M, Colapietro F, Battaglia E, Viapiana O, Adami S. Bone turnover markers in patients with osteogenesis imperfecta. *Bone*, 2004; 34: 1013-6.
 13. Weber M, Roschger P, Fratzl-Zelman N, et al. Pamidronate does not adversely affect bone intrinsic material properties in children with osteogenesis imperfecta. *Bone*. 2006; 39: 616-22.
 14. Adami S, Gatti D, Colapietro F, Fracassi E, Braga V, Rossini M, Tatò L. Intravenous neridronate in adults with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res*. 2003; 18: 126-30.
 15. Antoniazzi F, Zamboni G, Lauriola S, Donadi L, Adami S, Tato L. Early bisphosphonate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *J Pediatr*. 2006; 149: 174-9.
 16. Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, Braga V, Rossini M, Tatò L, Viapiana O, Adami S. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res*. 2005; 20: 758-63.
 17. King D, Jarjoura D, McEwen HA, Askew MJ. Growth hormone injections improve bone quality in a mouse model of osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res*. 2005; 20: 987-93.
 18. Madenci E, Yilmaz K, Yilmaz M, et al. Alendronate treatment in osteogenesis imperfecta. *J Clin Rheumatol*. 2006; 12: 53-6.
 19. Chevrel G, Schott A, Fontanges E, et al. Effects of oral alendronate on BMD in adults patients with osteogenesis imperfecta: a 3-year randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2006; 21: 300-6.
 20. Ward LM, Denker AE, Porras A, Shugarts S, Kline W, Travers R, Mao C, Rauch F, Maes A, Larson P, Deutsch P, Glorieux FH. Single-dose pharmacokinetics and tolerability of alendronate 35- and 70-milligram tablets in children and adolescents with osteogenesis imperfecta type I. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 4051-6.
 21. Vallo A, Rodriguez-Leyva F, Soriano JR. Osteogenesis imperfecta: anthropometric, skeletal and mineral metabolic effects of long-term intravenous pamidronate therapy. *Acta Paediatrica*: 2006; 95: 332-9.
 22. Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Pamidronate in children with osteogenesis imperfecta: histomorphometric effects of long-term therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 511-6.
 23. Rauch F, Munns C, Land C, Glorieux FH. Pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of treatment discontinuation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 1268-74.
 24. Rauch F, Glorieux FH. Bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta: which drug, for whom, for how long ? *Ann Med*: 2005; 37: 295-302.
 25. Rauch F, Plotkin H, Zeitlin L, Glorieux FH. Bone mass, size and density in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate therapy. *J Bone Miner Res*. 2003; 18: 610-4.
 26. Land C, Rauch F, Glorieux FH. Cyclical intravenous pamidronate treatment affects metaphyseal modeling in growing patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res*. 2006; 21: 374-9.
 27. el-Sobky MA, Hanna AA, Basha NE, Tarraf YN, Said MH. Surgery versus surgery plus pamidronate in the management of osteogenesis imperfecta patients: a comparative study. *J Pediatr Orthop B*. 2006; 15: 222-8.
 28. Munns CFJ, Rauch F, Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH: Delayed osteotomy but not fracture healing in pediatric osteogenesis imperfecta patients receiving pamidronate. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1779-86.
 29. Pizones J, Plotkin H, Parra-Garcia JJ, Alvarez P, Gutierrez P, Bueno A, Fernandez-Arroyo A: Bone healing in children with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates. *J Pediatr Orthop* 2005; 25: 332-5.
 30. Phillipi CA, Remington T, Steiner RD. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta (review). *The Cochrane Library* 2008; 4.

OSTEOPETROSI

M. ROSSINI, L. IDOLAZZI, L. RIZZARDI, E. FRACASSI, O. VIAPIANA, R. ZANOTTI¹, P. BONADONNA¹, D. SCHENA¹, S. ADAMI

U.O. Reumatologia; ¹Ambulatorio Integrato per la Mastocitosi, Ospedale Civile Maggiore Borgo Trento, Azienda Ospedaliera, Università di Verona

Tra le patologie ossee sclerosanti, il termine "Osteopetrosi" (OP) descrive quelle caratterizzate da un aumento generalizzato della massa ossea conseguente alla riduzione od alla completa assenza del riassorbimento osseo osteoclastico.

La difettosa attività osteoclastica causa la persistenza del vecchio osso, un aumento della densità minerale e l'ostruzione delle cavità intraossee contenenti organi vitali come il midollo osseo ed il sistema nervoso.

Il prevalente ispessimento dell'osso trabecolare, anche se come vedremo non esclusivo, la distingue dalle "iperostosi", nelle quali è preferibilmente l'osso corticale ad essere ispessito.

La malattia è stata descritta per la prima volta nel 1904 da Albers-Schonberg e denominata "malattia delle ossa di marmo" per la caratteristica durezza ma anche fragilità dell'osso.

La sua incidenza è generalmente dell'ordine di 1/100.000 nati ed è stata riportata in molteplici etnie, sebbene alcune forme siano particolarmente comuni nelle popolazioni arabe del Medio Oriente e del Nord Africa ed in Costa Rica.

Sintomi tipici sono la bassa statura, le deformità scheletriche e le fratture patologiche, in associazione a gravi deficit ematologici e neurologici. Esistono varie forme di OP, caratterizzate da diversa trasmissibilità genetica e gravità, potendo essere asintomatiche o mortali già nell'infanzia. La classificazione è tuttora fondamentalmente basata sulla presentazione clinica e radiologica e sulla trasmissibilità genetica ed è resa difficile proprio dalla variabilità dei sintomi e della severità delle complicanze. Grossolanamente si distinguono 3 forme di OP: l'autosomica recessiva (autosomal recessive osteopetrosis, ARO), la forma intermedia (intermediate autosomal recessive

osteopetrosis, IRO) e l'autosomica dominante (autosomal dominant osteopetrosis, ADO). Tutte e tre le forme, sebbene in maniera diversa, manifestano caratteristiche comuni oltre alla sclerosi ossea, quali un aumento generalizzato della massa ossea, le

fratture spontanee, le deformità scheletriche, le possibili osteomieliti e problemi odontoiatrici.

ARO è la forma più severa, con un'incidenza media da 1:200.000 a 1:300.000 nati ma con una peculiare frequenza in Costa Rica (3-4:100.000 nati). Solitamente diagnosticata nel primo anno di vita, è caratterizzata da sclerosi ossea che interessa uniformemente la maggior parte dello scheletro, compresi cranio, colonna, pelvi ed ossa appendicolari; l'attività riassorbente deficitaria è responsabile del mancato sviluppo e/o della compressione in particolare del midollo osseo o della riduzione della cavità cranica e dei canali nervosi. Ne conseguono una pancitopenia, da insufficiente ematopoiesi midollare, epatosplenomegalia da patologica ematopoiesi extra-midollare, e sindromi da intrappolamento, oltre a cecità e sordità. L'aspettativa di vita è di 3-4 anni ed è solitamente compromessa dalla grave anemia, da emorragie o da sepsi. Un sottotipo particolare di ARO, caratterizzato anche da degenerazione primitiva del cervello e della retina, è dovuto ad un'associata patologia lisosomiale da accumulo.

La forma IRO è meno grave della ARO ed è solitamente compatibile con una più lunga sopravvivenza. Le principali caratteristiche, oltre alla sclerosi ossea ed alle fratture patologiche, includono la bassa statura, malformazioni dentali ed osteomieliti mandibolari o mascellari. Altre possibili manifestazioni cliniche, molto variabili, includono l'acidosi tubulare renale, le sindromi nervose da compressione, una moderata anemia, calcificazioni cerebrali, ritardo mentale e psicomotorio.

ADO, detta anche malattia di Albers-Schonberg, ha un'incidenza pari a 5:100.000 nati ed è definita la forma benigna, anche se si presenta con un'estrema variabilità fenotipica, da asintomatica a grave, pure entro lo stesso nucleo familiare ed in presenza della stessa mutazione. È tipica degli adulti ed è caratterizzata da osteosclerosi focale (coinvolgente soprattutto la base cranica, la pelvi ed i piatti vertebrali), dolore osseo, talora sindrome del tun-

nel carpale, precoce osteoartrosi, osteomieliti e possibili fratture patologiche. La funzione midollare non è compromessa in questa forma. Recentemente è giunto alla nostra osservazione un giovane quarantenne in cui la prima manifestazione clinica correlabile alla sua OP è stata una sintomatologia dolorosa da uncoartrosi lombare (Fig. 1).

Oltre alle tre classiche forme di OP, recentemente



Figura 1 - Immagini radiografiche della colonna lombare e della mano di un nostro paziente affetto da Osteopetrosi "benigna" dell'adulto.

ne è stata descritta un'altra associata a displasia ectodermica (con interessamento di pelle, capelli, unghie, denti e ghiandole sudoripare), linfedema ed immunodeficienza (OL-EDA-ID syndrome). È molto rara (sinora è stata descritta in soli 5 maschi), conduce a morte in età giovanile solitamente per complicanze infettive e la sua trasmissibilità è associata al cromosoma X (X-linked OP, XLO). L'estrema variabilità fenotipica dell'OP deriva dalla sua marcata variabilità genetica e patogenetica. Come abbiamo visto la trasmissibilità delle variabili mutazioni genetiche note può avvenire in maniera autosomica recessiva, autosomica dominante o legata al cromosoma X. Comunque attualmente nel 30% circa dei casi non è ancora possibile una diagnosi genetica. Tutti i geni noti (TC1RG1, CLCN7, OSTM1, TNFSF11, TNFRSF11A, CAII, PLEKHM1, NEMO) coinvolti hanno a che fare con la differenziazione o l'attività osteoclastica (Tab. I) (1-9). Una forma simil-osteopetrotica con trasmissione autosomica dominante, in passato classificata come ADO 1 per differenziarla dalla forma di Albers-Schonberg (precedentemente definita ADO 2) è stata recentemente esclusa dalle OP perchè l'aumento della massa ossea si è rivelato non associato ad un difetto osteoclastico ma all'attivazione dell'LRP5. Talora le alterazioni non stanno primariamente nell'osteoclasta o nei suoi progenitori ma in fattori del microambiente che ne condizionano la differenziazione e l'attività. È stato anche ipotizzata all'origine di taluni casi la sintesi di un paratormone anormale. Talora sono state descritte alterazioni lisosomiali, che si sono associate anche a neuropatie da accumulo. Inoltre studi su monociti e granulociti periferici di pazienti con forme infantili di OP avrebbero documentato un'anomala produzione di interleukina 2 e di superossidi, fattori necessari anche per il riassorbimento osseo osteoclastico.

Le caratteristiche radiografiche dell'OP possono essere diagnostiche e sono innanzitutto identificabili nella più o meno diffusa e generalmente simmetrica osteosclerosi. Nelle forme più severe sono alterate tutte e tre le componenti della fisiologia scheletrica: la crescita, il modeling ed il remodeling. Il cranio è solitamente ispessito e denso, soprattutto alla base, ed i seni paranasali e mastoidei sono poco pneumatizzati. La radiografia della colonna in laterale può mostrare un aspetto di "osso dentro osso" o di "rugger-jersey" per la tipica sclerosi dei piatti vertebrali. Altre ossa possono apparire uniformemente sclerotiche, ma talora, specie nelle ali iliache e nelle parti terminali delle ossa lunghe pos-

Tabella I - Differenti forme di OP in relazione al difetto genetico e possibilità terapeutiche.

Gene coinvolto	Bibl.	Proteina e Funzione coinvolte	Effetto sugli Osteoclasti (OC)	N. OC	Classificazione clinica e trasmissibilità	Gravità e Patologie associate	Trapianto cellule staminali ematopoietiche?
TCIGR1	1,2	Sub unità a3 dell'H+ ATPasi essenziale per il trasporto di protoni alla lacuna di riassorbimento	Alterata funzione	↑	ARO	Grave	Si
CLCN7	3	Antiporta CL-H+, importante per il bilancio delle cariche nel processo di acidificazione	Alterata funzione	↑	ARO	Grave, con neurodegenerazione	da valutare sulla base della gravità del coinvolgimento neurologico
					ADO	Eterogenea	No, perchè generalmente non grave
OSTM1	4	Proteina di trans membrana probabilmente associata con la funzione CLCN7	Alterata funzione	↑	ARO	Grave, con neurodegenerazione	da valutare sulla base della gravità del coinvolgimento neurologico
TNFSF11	5	RANKL, citochina osteoclastogenetica essenziale	Alterata formazione	↓	ARO	Grave, con leggero deficit T cell	No. Trapianto di cellule staminali mesenchimali? RANKL ricombinante?
TNFRSF11A	6	Recettore del RANKL	Alterata formazione	↓	ARO	Grave, con deficit di linfociti B ed ipogammaglobulinemia	Si
CAII	7	Anidasi carbonica di tipo II, che catalizza la reazione tra CO ₂ e H ₂ O per formare H ₂ CO ₃	Alterata funzione	↑	IRO	Gravità intermedia, con acidosi tubulare e calcificazioni cerebrali	Si
PLEKHM1	8	Proteina probabilmente coinvolta nel trasporto vescicolare e nell'acidificazione	Alterata funzione	↑	IRO	Gravità intermedia	No, perchè generalmente non grave
NEMO	9	Proteina coinvolta nell'attivazione del fattore di trascrizione NF-κB	Alterata formazione/ alterata funzione	↓/↑	XLO	Grave, con displasia dell'ectoderma, linfedema ed immunodeficienza	Si

sono osservarsi bande di sclerosi alternate ad altre radiotrasparenti. Le metafisi sono tipicamente allargate, a forma di clava o di fiasca. Altre volte la radiografia mostra gli esiti delle frequenti fratture da fragilità, conseguente alle alterazioni qualitative dell'osso da difettoso rimodellamento, o di osteomieliti. La risonanza magnetica trova una particolare indicazione nel follow up di questi pazienti, specie dopo trapianto di midollo.

Tuttavia la documentazione patognomonica è rappresentata dalla dimostrazione istologica dell'incapacità degli osteoclasti di riassorbire l'osso. Quest'ultima si manifesta tipicamente con aree di assente o ridotto modellamento, con mancata espansione delle cavità midollari ed incapacità dell'osso di crescere in lunghezza e diametro, o di insufficiente rimodellamento e quindi con residui di spongiosa primaria mineralizzata, caratterizzata da cartilagine calcificata entro osso maturo, o con aree di "woven bone".

L'alterazione funzionale degli osteoclasti è generalmente rivelata, anche se non sempre, dall'assenza del tipico orletto a spazzola e delle zone chiare che caratterizzano gli osteoclasti normali (11, 12); talora sono state descritte inclusioni nucleari, tuttavia dal significato patogenetico dubbio (13). Osteoclasti ipernucleati staccati dalla superficie ossea sono stati descritti nell'OP associata all'uso di larghe dosi di bisfosfonati.

Vi è una grande eterogeneità nel numero degli osteoclasti riscontrabili nelle biopsie di pazienti osteopetrotici: generalmente sono numerosi, sia nelle forme adulte che infantili, ma talora sono pochi od assenti, in particolare in alcune forme associate a specifiche mutazioni (nei geni TNFSF11 o TNFRSF11A) coinvolgenti il RANKL od il RANK (14). La recente dimostrazione di un coinvolgimento di questi ultimi fattori, notoriamente partecipi anche alla modulazione del sistema immune ed in particolare nel controllo della maturazione e funzione sia dei linfociti T che B, rende ragione delle possibili associazioni cliniche dell'OP con sindromi da immunodeficienza, nell'ambito delle complesse interazioni oggetto di studio della cosiddetta osteoimmunologia.

Il riconoscimento di un ruolo primario degli osteoblasti, anziché degli osteoclasti, nell'aumento della massa ossea tipico dell'OP, è controverso, anche se è stato descritto in due casi (15). È più probabile che l'incremento dell'attività osteoblastica e del tessuto osteoide, effettivamente spesso riportato nei referti istologici, sia secondario alla disfunzione osteoclastica ed alla conseguente alterazione an-

che del "coupling" osteoclasto-osteoblasto (16). Questa stretta interazione paracrina tra osteoclasti ed osteoblasti è mediata da molteplici fattori noti da tempo tra cui il TGF, le BMPs, il PDGF, e più recentemente, la proteina di membrana efrina B2, la sfingosina 1-fosfato, il fattore di crescita epatocitario e l'enzima fosfatasi acida tartrato resistente. Pertanto l'OP potrebbe rappresentare la manifestazione di questa fisiopatologica interazione paracrina, indipendente dal riassorbimento osseo. A conferma di ciò è stato osservato che nelle forme di OP ricche di osteoclasti, nonostante un'attività riassorbitiva fortemente compromessa, quella neoformatrice è normale od addirittura esaltata: il numero degli osteoclasti generalmente correla con il numero e l'attività degli osteoblasti ed i livelli sierici di fosfatasi alcalina ossea sono generalmente elevati; viceversa nelle forme di OP con pochi osteoclasti vi sono anche meno osteoblasti ed i livelli della fosfatemia alcalina ossea sono nella norma (17, 18).

Pertanto l'OP può non essere semplicemente l'espressione di una deficitaria attività riassorbente ma anche la manifestazione, perlomeno in alcune forme, di un'esagerata attività neoformatrice indotta da un'alterata interazione paracrina osteoclastica-osteoblastica. Questa nuova interpretazione patogenetica potrebbe presto tradursi in originali approcci terapeutici.

In corso di OP, il laboratorio specifico per il metabolismo osseo e fosfo-calcico oltre a mostrare talora, come si diceva, un aumento dei livelli dell'isoenzima osseo della fosfatemia alcalina, può segnalare un aumento dei livelli sierici di fosfatasi acida e di creatinasi (in particolare l'isoforma BB), entrambe derivanti da osteoclasti patologici. Nelle forme infantili è possibile documentare ipocalcemia con iperparatiroidismo secondario. Nelle forme adulte di OP i markers di turnover osseo e del metabolismo fosfo-calcico sono generalmente nella norma.

La diagnostica differenziale deve escludere le numerose condizioni accomunate dall'aspetto osteosclerotico più o meno diffuso alla radiografia o da uno spiccato aumento della densità minerale ossea: altre displasie ossee sclerosanti, ipoparatiroidismo e pseudo-ipoparatiroidismo, morbo di Paget, intossicazione da piombo, fluoro o berillio, sovradosaggio nell'uso di bisfosfonati in alcune condizioni di alterato metabolismo osseo, ipervitaminosi D, osteosclerosi associate ad epatite C, metastasi scheletriche diffuse osteoaddensanti da cancro della mammella o della prostata, mielofibrosi, malat-



Figura 2 - Diagnostica differenziale. "Osteopetrosis-like" osteopatia in una nostra paziente affetta da Mastocitosi sistemica: si noti in particolare l'addensamento della diploë delle ossa della volta cranica, la trabecolatura spugnosa, più evidente che di norma, della mandibola e delle vertebre cervicali, ed i valori densitometrici al femore particolarmente aumentati.



Scan Type: a Left Hip
 Analysis: 19 March 2009 16:13 Version 12.6:5
 Left Hip
 Operator:
 Model: QDR 4500W (S/N 47389)
 Comment:

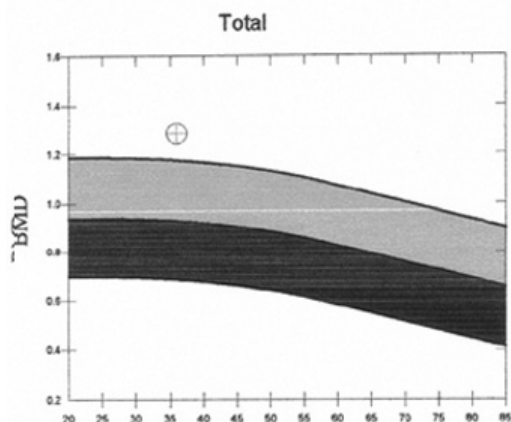
Image not for diagnostic use
 k = 1.132, d0 = 48.1
 117 x 125
 NECK: -49 x 15

DXA Results Summary:

Region	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ²)	T-score	PR (%)	Z-score	AM (%)
Neck	5.36	6.84	1.276	3.8	150	4.0	154
Total	40.76	52.35	1.284	2.8	136	2.9	138

Total BMD CV 1.0%, ACF = 1.036, BCF = 1.003, TII = 5.802

WHO Classification: Normal
 Fracture Risk: Not Increased



Physician's Comment:

tia delle cellule falciformi, malattie mieloproliferative, tra le quali la mastocitosi, etc. È giunto recentemente alla nostra osservazione un quadro di mastocitosi manifestatasi come osteopatia addensante simil-osteopetrotica (Fig. 2), con spiccato aumento della densità minerale ossea rispetto alla media per l'età (Z-score = +4 al collo femorale) e per la quale sono risultati diagnostici il dosaggio della triptasemia (superiore a 500 ug/l) e la biopsia ossea. Si ricorda inoltre che la causa più comune di un aumento della densità minerale ossea rispetto al picco medio di massa osseo od ai valori medi per l'età è il sovrappeso (19): le donne con un T-score superiore a 2,5 alla colonna, al collo femorale o al femore totale sono rispettivamente nel 43,5%, nel 55,6% o nel 73,1% dei casi obese ed in questi soggetti con elevata densità minerale ossea non si evidenzia un paradossale aumento del rischio di frattura (20). Di fronte ad un'elevata densità minerale ossea, pertanto, è da prendere innanzitutto in considerazione l'indice di massa corporea, prima di intraprendere costose indagini per escludere patologie rare.

In caso di sospetta OP, una diagnosi precisa tra le varie forme richiede spesso anche un'attenta osservazione della progressione della malattia e la valutazione dei familiari, oltre alle opportune indagini genetiche. È chiaro che una diagnosi corretta anche del sottotipo di OP è critica anche ai fini del trattamento, considerato che l'etiologia, la patogenesi, la trasmissibilità e la prognosi delle varie forme di OP possono essere, come abbiamo visto, molto diverse.

L'approccio nella gestione del paziente deve inoltre essere necessariamente multidisciplinare, perché occorre affrontare diverse complicanze cliniche che vanno, ad esempio, dalle alterazioni ematologiche alle fratture patologiche, dalle osteomieliti alle sequele neurologiche.

Fondamentalmente il razionale degli approcci terapeutici sin qui impiegati sta nel tentativo di fornire una fonte alternativa di osteoclasti, mediante il trapianto di cellule staminali ematopoietiche, o di stimolare gli osteoclasti del paziente.

Non vi sono attualmente trattamenti sostanzialmente efficaci dell'OP, con l'eccezione del trapianto di cellule staminali ematopoietiche (Tab. I), riservato peraltro ad alcune delle forme più severe (ARO) e generalmente con un 50% di probabilità di fallimento, specie qualora non sia disponibile un donatore genotipicamente identico. In alcune forme di OP anche il trapianto di cellule staminali ematopoietiche, progenitrici di osteoclasti, è sicu-

ramente destinato al fallimento, come quelle non derivanti da un difetto dell'osteoclasta ma da un alterato microambiente conseguente, ad esempio, al deficit di RANKL. In quest'ultima forma sembrerebbe semmai più razionale un tentativo di trapianto di cellule staminali mesenchimali, preogenitrici di fibroblasti ed osteoblasti secernenti il RANKL o la stessa somministrazione esogena di quest'ultimo.

In passato sono stati tentati approcci terapeutici alternativi, con risultati modesti e transitori. Tra questi, la restrizione dietetica di calcio, per indurre un iperparatiroidismo cronico secondario, peraltro controindicata in alcune forme di OP infantile le quali piuttosto, in caso di ipocalcemia sintomatica, richiedono una supplementazione calcica. Occasionali miglioramenti sono stati riportati con l'uso di larghe dosi di calcitriolo, noto stimolatore degli osteoclasti quiescenti, magari associate alla restrizione alimentare del calcio per evitare l'ipercalcemia e l'ipercalciuria, oppure con l'infusione cronica di paratormone. Miglioramenti laboratoristici ed istologici sono stati riportati con l'uso di interferone ricombinante umano, giustificato dal riscontro di una difettosa produzione di superossidi da parte di leucociti periferici di pazienti con OP. Infine in pazienti pediatriche con pancitopenia ed epatomegalia è stata riportata una stabilizzazione del quadro clinico con l'utilizzo di glucocorticoidi a dosi elevate, le quali, combinate con una dieta povera di calcio e ricca di fosfati, si sarebbero associate anche alla formazione di cavità midollari ossee ed ad un miglioramento di alcuni segni radiologici di OP.

In prospettiva, grazie alle recenti conoscenze di ordine patogenetico, nuovi approcci terapeutici per specifiche forme di OP saranno rappresentati dall'iniezione di precursori osteoclastici, dal trapianto di cellule staminali mesenchimali e dalla somministrazione del fattore solubile RANKL.

BIBLIOGRAFIA

1. Frattini A, Orchard PJ, Sobacchi C, et al. Defects in TCIRG1 subunit of the vacuolar proton pump are responsible for a subset of human autosomal recessive osteopetrosis. *Nat Genet.* 2000; 25: 343-6.
2. Kornak U, Schulz A, Friedrich W, et al. Mutations in the $\alpha 3$ subunit of the vacuolar H(?) -ATPase cause infantile malignant osteopetrosis. *Hum Mol Genet.* 2000; 9: 2059-63.
3. Frattini A, Pangrazio A, Susani L, et al. Chloride channel CICN7 mutations are responsible for severe recessive

- sive, dominant, and intermediate osteopetrosis. *J Bone Miner Res.* 2003; 18: 1740-7.
4. Chalhoub N, Benachenhou N, Rajapurohitam V, et al. Greylethal mutation induces severe malignant autosomal recessive osteopetrosis in mouse and human. *Nat Med.* 2003; 9: 399-406.
 5. Sobacchi C, Frattini A, Guerrini MM, Abinun M, Pangrazio A, Susani L, Bredius R, Mancini G, Cant A, Bishop N, Grabowski P, Del Fattore A, Messina C, Erri-go G, Coxon FP, Scott DI, Teti A, Rogers MJ, Vezzoni P, Villa A, Helfrich MH. Osteoclast-poor human osteopetrosis due to mutations in the gene encoding RANKL. *Nat Genet.* 2007; 39: 960-2.
 6. Guerrini M, Sobacchi C, Cassini B, et al. Osteoclast-poor osteopetrosis with hypogammaglobulinemia due to RANK mutations. *Am J Hum Genet.* 2008; 83: 64-76.
 7. Shah GN, Bonapace G, Hu PY, et al. Carbonic anhydrase II deficiency syndrome (osteopetrosis with renal tubular acidosis and brain calcification): novel mutations in CA2 identified by direct sequencing expand the opportunity for genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat.* 2004; 24: 272.
 8. Van Wesenbeeck L, Odgren PR, Coxon FP, et al. Involvement of PLEKHM1 in osteoclastic vesicular transport and osteopetrosis in incisors absent rats and humans. *J Clin Invest.* 2007; 117: 919-30.
 9. Smahi A, Courtois G, Rabia SH, et al. The NF-kappaB signalling pathway in human diseases: from incontinentia pigmenti to ectodermal dysplasias and immune-deficiency syndromes. *Hum Mol Genet.* 2002; 11: 2371-5.
 10. Perdu B, Van Hul W, Van Wesenbeeck L. Osteopetrosis: from animal models to human conditions. *Clinic Rev Bone Miner Metab* 2008; 6:71-81.
 11. Helfrich MH, Aronson DC, Everts V, Mieremet RH, Gerritsen EJ, Eckhardt PG, Groot CG, Scherft JP. Morphologic features of bone in human osteopetrosis. *Bone.* 1991; 12(6): 411-9.
 12. Shapiro F, Key LL, Anast C. Variable osteoclast appearance in human infantile osteopetrosis. *Calcif Tissue Int.* 1988; 43: 67-76.
 13. Mills BG, Yabe H, Singer FR. Osteoclasts in human osteopetrosis contain viral-nucleocapsid-like nuclear inclusions. *J Bone Miner Res.* 1988 3: 101-6.
 14. Villa A, Guerrini MM, Cassani B, Pangrazio A, Sobacchi C. Infantile malignant, autosomal recessive osteopetrosis: the rich and the poor. *Calcif Tissue Int.* 2009; 84: 1-12.
 15. Lajeunesse D, Busque L, Ménard P, Brunette MG, Bonny Y. Demonstration of an osteoblast defect in two cases of human malignant osteopetrosis. Correction of the phenotype after bone marrow transplant. *J Clin Invest.* 1996; 98: 1835-42.
 16. Del Fattore A, Capannolo M, Teti A. New mechanisms of osteopetrosis. *IBMS Bonkey* 2009; 1: 16-28.
 - Del Fattore A, Peruzzi B, Rucci N, Recchia I, Cappariello A, Longo M, Fortunati D, Ballanti P, Iacobini M, Luciani M, Devito R, Pinto R, Caniglia M, Lanino E, Messina C, Cesaro S, Letizia C, Bianchini G, Fryssira H, Grabowski P, Shaw N, Bishop N, Hughes D, Kapur RP, Datta HK, 18. Taranta A, Fornari R, Migliaccio S, Teti A. Clinical, genetic, and cellular analysis of 49 osteopetrotic patients: implications for diagnosis and treatment. *J Med Genet.* 2006; 43: 315-25.
 18. Taranta A, Migliaccio S, Recchia I, Caniglia M, Luciani M, De Rossi G, Dionisi-Vici C, Pinto RM, Francalanci P, Boldrini R, Lanino E, Dini G, Morreale G, Ralston SH, Villa A, Vezzoni P, Del Principe D, Cassini F, Palombo G, Teti A. Genotype-phenotype relationship in human ATP6i-dependent autosomal recessive osteopetrosis. *Am J Pathol.* 2003; 162: 57-68.
 19. Rossini M, Viapiana O, Gatti D, Adami S. Obesità e apparato osteo-articolare. In: Obesità, un trattato multidimensionale. II edizione. Kurtis Ed., 2009; 380-391.
 20. Morin S, Leslie WD. High bone mineral density is associated with high body mass index. *Osteoporos Int.* 2009; 20: 1267-71.

GLUCOCORTICOID INDUCED OSTEOPOROSIS (GIO): WHICH PERCEPTION IN THE REAL WORLD? PRELIMINARY DATA OF THE MULTICENTRIC EGEO (GLUCOCORTICOID AND OSTEOPOROSIS EPIDEMIOLOGY) STUDY

U. Massafra¹, M. Marini², C. Bancheri³, C. Napolitano⁴, A. Ragno⁵, M. Rotondi⁶, V. Vinicola⁷, P. Falaschi⁸, E. D'Erasmus⁹, G. Minisola²

¹U.O.S. Reumatologia, Ospedale S. Pietro FBF, Roma; ²U.O.C. di Reumatologia, Az. Osp. S. Camillo Forlanini, Roma;

³Serv. Reumatologia, Ospedale Pertini, Roma; ⁴Reumatologia, Ospedale S. Maria Goretti, Latina; ⁵Serv. Medicina Int, Regina Apostolorum, Albano; ⁶Serv. Reumatologia, Ospedale Civile Velletri; ⁷Serv. Reumatologia, Fondazione S. Lucia, Roma;

⁸U.O. Geriatria, Az. Osp. S. Andrea, Roma; ⁹Dip. di Scienze Cliniche, Unità di Reumatologia, Università Sapienza, Roma

Objective: To evaluate attitude to the prevention of glucocorticoid induced osteoporosis (GIO) of the specialist physicians, usually glucocorticoids (GC) prescribers.

Materials and Methods: A cohort study was performed. All outpatients of 9 rheumatology centers in the Lazio Area, receiving a therapy with GC were included.

Prospectively recorded data included: age, gender, reason for the GC therapy; prescriber specialist physicians, molecule, dosage, administration route, timing of GC therapy and the contemporary physician order for a computerized bone mineralometry (CBM), antiresorptive drugs and Ca+Vit D prescription for the GIO prevention.

Were evaluated also: body mass index (BMI); parental fractures history; spontaneous or consequent to falls from standing position fractures in the previous 12 months, number and sites of the fractures; the more recent bone mineral density (BMD) test, if available.

Results: The study is ongoing. In the first 6 months, 695 patients were included with a mean age (\pm standard deviation) of 61 ± 13 years (range 19-90); 79% were women. More often prescribed GC were prednisone (44%) and 6-metilprednisolone (28%); GC were administrated more frequently per os (80%). In 61% of cases GC were prescribed by rheumatologists, in 23% by pneumologists and in 8% of cases by dermatologists. Fifty-eight per cent of patients did not performed a CBM before starting the GC therapy, 67% of patients did not

receive any drug for the osteoporosis prevention, while 27% of them received Ca and Vit D. Thirty-nine per cent of patients treated by rheumatologists received antiresorptive drugs. The more often prescribed drugs were risedronate (34%) and alendronate (29%). Seventy-six per cent of patients treated with drugs for prevention of GIO and 26% of non-treated performed a CBM before starting GC therapy. According to WHO criteria, 63% of treated patients with a known BMD was affected by osteoporosis (OP), 27% was affected by osteopenia (Op) and 10% was normal. Regarding non-treated patients with a known BMD, 21% was affected by OP, 42% by Op and 36% was normal. Twenty per cent of non-treated patients and 25% of treated had spontaneous fractures or induced by falls from standing position. Drugs for prevention of GIO were prescribed significantly more frequently in female patients (188/525, $P < 0,001$); rate of prescription did not significantly differ in patients with fracture ($p=0,1$), in patients with parental history of fracture ($P=0,9$), in older patients ($P=0,2$) or in patients with lower BMI ($P=0,3$).

Conclusions: Preliminary EGEO data show that the majority of GC prescribers does not take care of GIO; fracture is considered less important than BMD as discriminant criteria for prescription; Ca and Vit D intake and drugs administration are still inadequate compared to the relevance of GIO.

Keywords: GIO, Fractures, Preventive therapy.

CELLULE STAMINALI IN REUMATOLOGIA

Moderatori: A. Facchini (Bologna), F. Perosa (Bari)

- Stem cell transplantation in autoimmune disease
A. Tyndall (Basel - Switzerland)
- Cellule staminali nell'artrosi
F. Benazzo (Pavia)
- Cellule mesenchimali e autoimmunità
F. Locatelli (Pavia)

STEM CELL TRANSPLANTATION IN AUTOIMMUNE DISEASE

A. TYNDALL, ON BEHALF OF EULAR AND THE EBMT

Department of Rheumatology, University of Basel, Switzerland

During 1995 informal discussions between members of the scientific committee of the European League Against Rheumatism (EULAR) and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) concerning the potential of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for the treatment of severe autoimmune disease (AD) resulted in a consensus statement and the commencement of small phase I/II trials (1, 2).

The mission statement of the working group was and remains “to show through prospective, randomised controlled trials (RCT) the place if any of HSCT in the treatment of severe AD.”

A secondary aim is to increase the understanding of AD onset and persistence through mechanistic scientific side-studies.

With time, important partners joined the group such as neurology and gastroenterology and a dynamic interface and collaboration with North American partners was developed.

Twelve years later over, 1,000 patients in Europe have received an HSCT (mostly autologous) for treatment of a severe AD, with around one third having improved significantly (Table 1).

In some, a durable clinical and serological remission has been observed, including normalisation of tissue changes in scleroderma (3) and loss of autoimmune memory in SLE.

In others the treatment resulted in death, treatment related mortality (TRM) overall being 11% in 2005 (4). A recent analysis indicates a reduction in the TRM (D Farge, personal communication).

Currently three EBMT sponsored RCT are in progress in Europe; scleroderma, multiple sclerosis and Crohns disease), the scleroderma trial (ASTIS) being part financially supported by EULAR (Table 2).

EULAR has also recently launched a stromal cell working group to develop recommendations for the use of mesenchymal stem cells (MSC) as therapeutic agents in rheumatic disorders exploiting their anti-inflammatory, immunomodulatory, tis-

Table 1 - 1st HSCT for ADs: EBMT Registry total patients: 1,031.

MULTIPLE SCLEROSIS	379
CONNECTIVE TISSUE D.	334
SSc	209
SLE	92
PM-DM	15
Sjögren	3
Other/unknown	15
ARTHRITIS	164
Rheumatoid arthritis	88
Juvenile chronic arthritis:	
- Systemic JIA	42
- Other JIA	18
- Polyarticular JIA	10
Psoriatic arthritis	3
Other	3
INFLAMMATORY BOWEL	26
Crohn's disease	23
Ulcerative colitis	3
HAEMATOLOGICAL	77
ITP	23
Evan's	16
AIHA	16
Pure Red Cell	8
Pure White Cell	3
Other	11
VASCULITIS	35
Wegener's	8
Behçet's	8
Takayasu	2
Microscopic poly. nodosa	3
Classical poly. nodosa	1
Churg-Strauss	2
Other/unknown	11
OTHER NEUROLOGICAL	23
Myasthenia gravis	3
Other/unknown	20
Other/unknown/missing	17
Courtesy of D. Farge, AD WP, March 2009.	

Table 2

Disease	Acronym and web site	Design	Status: no. patients randomised	End point comment	Principle investigator
Systemic sclerosis	ASTIS astistrial.com	HSCT (CY+ ATG; CD34 selected) Control: Monthly Cy	150	Survival without organ failure at 2 years No unexpected toxicity	J. van Laar D. Farge A. Tyndall
Multiple sclerosis	ASTIM astim.org	HSCT (BEAM + ATG; unselected graft) Control: mitoxantrone	21	MRI lesional load (surrogate end point). No TRM	G. Mancardi
Crohns disease	ASTIC xxx	All mobilised. Randomised to immediate <i>versus</i> late HSCT (CY+ATG; unselected graft)	X No TRM	XX	C. Hawkey
SLE	ASTIL xxx	HSCT (CY+ATG; unselected graft Control; rituximab	0	On hold- rituximab recently shown to be ineffective in 2 trials	D. Farge

sue protective properties and apparent minimal acute toxicity (5).

REFERENCES

- Marmont A TA, Gratwohl A, Vischer T, A Tyndall. Haemopoietic precursor-cell transplants for autoimmune diseases. *Lancet*. 1995; 345: 978.
- Tyndall A, Gratwohl A. Blood and marrow stem cell transplants in autoimmune disease. A consensus report written on behalf of the European League Against Rheumatism (EULAR) and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Rheumatol*. 1997; 36 (3): 390-2.
- Aschwanden M, Daikeler T, Jaeger KA, Thalhammer C, Gratwohl A, Matucci-Cerinic M, et al. Rapid improvement of nailfold capillaroscopy after intense immunosuppression for systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67 (7): 1057-9.
- Gratwohl A, Passweg J, Bocelli-Tyndall C, Fassas A, van Laar JM, Farge D, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 35 (9): 869-79.
- Tyndall A, Uccelli A. Multipotent mesenchymal stromal cells for autoimmune diseases: teaching new dogs old tricks. *Bone Marrow Transplant*. 2009; 23.

CELLULE STAMINALI NELL'ARTROSI

F. BENAZZO

Policlinico S. Matteo IRCCS, Università degli Studi di Pavia

Non pervenuto

CELLULE MESENCHIMALI E AUTOIMMUNITÀ

F. LOCATELLI

Pavia

Non pervenuto

