

Efficacia di risedronato in una donna in post-menopausa affetta da osteoporosi e malattia infiammatoria intestinale

Caso clinico

Stefano Palomba¹, Morena Rocca¹, Angela Falbo¹

Abstract

Post-menopausal osteoporosis is a skeletal disease that can be asymptomatic and is sometimes underdiagnosed and undertreated. Post-menopausal osteoporosis can be associated with fractures and consequent impaired quality of life and increase of health care costs. Bisphosphonates are a therapeutic choice, because they proved to be effective in preventing bone loss. The current case report shows the efficacy of six-month risedronate administration in a post-menopausal woman affected by osteoporosis and inflammatory bowel disease in reducing biochemical bone turnover markers and increasing bone mineral density.

Keywords: *inflammatory bowel disease, menopause, osteoporosis, risedronate*
Efficacy of risedronate in a post-menopausal woman affected by osteoporosis and inflammatory bowel disease
CMI 2010; 4(2): 71-76

¹ Cattedra di Ginecologia e Ostetricia, Università degli Studi di Catanzaro "Magna Graecia"

DESCRIZIONE DEL CASO

Paziente

Donna di 57 anni, normopeso [indice di massa corporea (IMC) = 24 kg/m²], in post-menopausa spontanea affetta da osteoporosi. La diagnosi di osteoporosi era stata in precedenza stabilita, presso un diverso Centro di riferimento, in base al riscontro di una densità minerale ossea (DMO) di almeno 2,5 deviazioni standard (DS) al di sotto della media di un soggetto normale giovane (T-score < -2,5) dopo aver effettuato una DEXA della colonna lombare in scansione postero-anteriore.

La paziente era affetta, inoltre, da malattia infiammatoria intestinale (MII) da circa 30 anni in remissione da oltre sei mesi. Dall'esame delle precedenti cartelle cliniche era emerso come, a seguito di visita gastroenterologica, sulla base di un sospetto clinico per MII, lo specialista avesse indirizzato la paziente all'esecuzione di un clisma del tenue e di indagini endoscopiche accurate. In particolare,

furono eseguite esofagogastroduodenoscopia (EGDS), endoscopia del tenue, colonscopia con endoscopio flessibile, e proctosigmoido-

Perché descriviamo questo caso?

L'osteoporosi post-menopausale ha ingenti ripercussioni cliniche ed elevati costi diretti e indiretti.

Nella stessa epoca della vita, un fattore di rischio aggiuntivo è oggi rappresentato dalla coesistenza di malattie intestinali infiammatorie (MII), per le quali la somministrazione a lungo termine di glucocorticoidi induce un ulteriore incremento del rischio di osteoporosi e quindi di frattura patologica. Il caso clinico qui descritto mette in luce gli specifici aspetti diagnostici e terapeutici evidenziando l'efficacia e la sicurezza della somministrazione di un bisfosfonato di terza generazione, risedronato, in una paziente in post-menopausa affetta da osteoporosi e MII in remissione

Corresponding author
 Dott. Stefano Palomba
 stefanopalomba@tin.it

scopia con endoscopia rigido. Durante ogni esame sono state eseguite biopsie multiple. Il referto del clisma del tenue con doppio contrasto riportava: «Attraverso una sonda con punta nella terza porzione duodenale si iniettano i mezzi di contrasto. La terza porzione duodenale riceve evidente impronta aortica. Anse digiunali e anse ileali regolari fino alla fossa iliaca destra. L'ultima ansa ileale, che è plastica, appare dilatata per una lunghezza di circa 10 cm fino alla valvola ileocecale che è stenotica e ha calibro di 2 mm. Sulla superficie mucosa dell'ultima ansa ileale sono presenti numerose ulcere aftoidi». Al fine di valutare l'estensione della malattia ileale, la paziente era stata successivamente sottoposta a Rx tenue, il cui referto riportava «la regolare progressione della sospensione baritata attraverso le anse del tenue digiunale e ileale. Rappresentata l'ultima ansa del tenue ileale rivolta verso la valvola ileo-cecale. Cieco e porzione prossimale del colon ascendente in sede pelvica e medializzato». Dalla lettura della documentazione portata dalla paziente non era emerso alcun ulteriore reperto rilevante a carico degli altri segmenti gastrointestinali.

La paziente aveva, inoltre, portato alla nostra attenzione i risultati degli esami istologici. In particolare, a livello duodenale erano stati rinvenuti frammenti di mucosa duodenale con minima flogosi linfomonocitaria del chorion e lieve e focale aumento dei linfociti intraepiteliali. A livello del grosso intestino, l'esame biptico aveva riportato la presenza di frammenti di mucosa ileale con discreta flogosi linfomonocitaria estesa in profondità, con emperipolesi e distorsione ghiandolare; era stato inoltre rilevato un frammento necrotico flogistico.

La diagnosi definitiva posta era, pertanto, di malattia di Crohn (valvola ileo-cecale).

Anamnesi ed esame obiettivo

Attraverso la raccolta dell'anamnesi e dopo accurato esame obiettivo sono state escluse artrite reumatoide attiva, malattie epatiche, patologie metaboliche, neoplastiche o endocrine.

Nella paziente, inoltre, non sono state riscontrate altre possibili concause di osteoporosi come iperparatiroidismo, osteomalacia, morbo di Paget delle ossa, osteodistrofia renale.

In anamnesi familiare veniva riportata familiarità materna per frattura di femore non traumatica. Per quanto riguarda l'anamnesi farmacologica, la paziente riferisce che, a seguito di diagnosi di MII, è stata sottoposta a terapia con mesalazina ad alte dosi (4 g/die). A causa, però, della mancata risposta al trattamento, lo specialista le ha successivamente prescritto prednisolone 40 mg/die, la cui dose è stata ridotta gradualmente dopo 8 settimane di trattamento.

Durante la valutazione clinica iniziale, la paziente non riferiva uso di diuretici tiazidici o di altri farmaci interferenti con il metabolismo osseo. Negava, inoltre, l'assunzione di glucocorticoidi e/o farmaci antiosteoporotici (bisfosfonati, calcitonina, estroprogestinici, steroidi anabolizzanti) negli ultimi 12 mesi. Allo stesso modo, non riferiva l'utilizzo di farmaci ad azione lesiva sul tratto gastrointestinale e/o inibenti la secrezione gastrica.

Per quanto riguarda le abitudini di vita, la donna riferiva di essere una fumatrice (circa tre sigarette/die) e di assumere modiche quantità giornaliere di alcol (meno di due bicchieri di vino al giorno).

Durante la stessa visita è stato nuovamente calcolato il valore di *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI), che è risultato < 120, confermando lo stato di quiescenza di malattia [1].

Indagini di laboratorio

In corso di valutazione basale è stato effettuato un prelievo ematico per confermare lo stato di post-menopausa della paziente, per escludere patologie endocrino-metaboliche a impatto osseo e per valutare i principali marker del metabolismo osseo. Gli esiti delle rilevazioni dei principali parametri di laboratorio sono riportati in Tabella I.

Per quanto concerne i marker biochimici di *turnover* osseo, sono stati dosati i livelli

Tabella I
Principali parametri di laboratorio

Parametro	Livelli rilevati nella paziente	Livelli normali
Ormone follicolo-stimolante (FSH)	55 mIU/ml	5-20 mIU/ml
Estradiolo	15 pg/ml	20-400 pg/ml
Calcio	2,4 mmol/l	2,2-2,6 mmol/l
Fosforo	1,1 mmol/l	1,0-1,4 mmol/l
Paratormone	42,3 ng/l	10-65 ng/l
Vitamina D attivata	3,7 ng/ml	2-5 ng/ml

plasmatici di osteocalcina e le concentrazioni urinarie di deossipiridinolina, espressione rispettivamente di deposizione e riassorbimento osseo.

Esami strumentali

Al fine di confermare la remissione di malattia, al momento della valutazione basale sono state ripetute una EGDS e una pancolonscopia. Dalle indagini è stata evidenziata l'assenza di lesioni caratteristiche di malattia di Crohn. In particolare, la EGDS ha escluso la presenza di lesioni infiammatorie della mucosa esofagea, reperto importante per la successiva programmazione del trattamento con risedronato. È stata, inoltre, eseguita un'indagine radiografica della colonna dorso-lombare con lo scopo di escludere la presenza di deformità vertebrali.

Prima dell'inizio del trattamento la DMO è stata nuovamente valutata mediante DEXA (Hologic QDR 1000, Waltham, MA) a livello della colonna lombare antero-posteriore (vertebre L2-4) e dell'anca. Il coefficiente di variazione (CV) del densitometro per determinazioni ripetute della DMO è risultato dello 0,42% su fantoccio, mentre *in vivo* è risultato di 1,1% e 1,0% per la colonna lombare e il collo femorale, rispettivamente. Il T-score della nostra paziente valutato a livello della colonna lombare e del collo del femore è risultato di -3,2 e -2,9 DS, rispettivamente.

Il rischio assoluto di frattura stimato a 10 anni secondo l'algoritmo FRAX [2] risultava pertanto del 14% per le principali fratture e del 3,6% per la frattura di femore, superando a tale livello la cosiddetta soglia di intervento farmacologico.

Terapia

La paziente è stata trattata con risedronato alla dose di 35 mg settimanali per dodici mesi. Le è stato consigliato di assumere il farmaco per os, al mattino a digiuno, con abbondante acqua, con successivo mantenimento del digiuno e della stazione eretta per almeno i trenta minuti successivi.

Non sono state fornite alla paziente restrizioni dietetiche, ma le è stata prescritta una supplementazione con 1.500 mg/die di calcio e 800 UI/die di colecalciferolo (vitamina D3). È stato, inoltre, suggerito alla donna di smettere di fumare, di praticare una regolare attività fisica quotidiana e di segnalare l'insorgenza di ogni evento avverso potenzialmente correlato al trattamento.

Decorso clinico

A dodici mesi di follow-up non è stata evidenziata alcuna riacutizzazione della malattia del Crohn. Al momento della rivalutazione, infatti, il CDAI è risultato < 120, a conferma dello stato quiescenza della MII.

La paziente ha ridotto il numero di sigarette fumate giornalmente, non assume più alcolici, sebbene non sia riuscita a incrementare e regolarizzare la propria attività fisica quotidiana. La *compliance* al trattamento è risultata ottimale. La paziente non ha presentato alcun effetto collaterale relativo all'assunzione del farmaco.

Dopo dodici mesi di trattamento, è stata rilevata una riduzione dei valori di osteocalcina sierica (1,18 nmol/l *vs* 1,79 nmol/l al basale) e delle concentrazioni urinarie di deossipiridinolina (4,17 nmol/mmol *vs* 6,02 nmol/mmol al basale).

I controlli DEXA sono stati eseguiti con lo stesso strumento da parte dello stesso tecnico di radiologia. Le variazioni di DMO dopo dodici mesi di trattamento sono state espresse come percentuale rispetto ai valori registrati al basale in g/cm². In particolare, è stata riscontrata una DMO significativamente più alta rispetto al valore basale, sia a livello della colonna lombare (0,579 *vs* 0,563 al basale), sia a livello del collo femorale (0,521 *vs* 0,483 al basale). Il T-score della colonna lombare e del collo femorale è risultato, rispettivamente, di -2,9 e -2,7 DS.

Il rischio assoluto di frattura stimato a 10 anni secondo l'algoritmo FRAX [2] è risultato quindi del 13% per le principali fratture e del 2,9% per la frattura di femore.

Complessivamente, a dodici mesi di trattamento la DMO ha subito un incremento del 7% rispetto ai valori basali; tale trend positivo è stato successivamente confermato dall'esecuzione di una DEXA dopo 48 mesi di terapia, in cui è stato evidenziato un aumento di DMO dell'11% rispetto al basale.

Non sono state riportate fratture patologiche durante il periodo di follow-up.

Conclusioni diagnostiche

La somministrazione di risedronato alla dose di 35 mg settimanali è risultata efficace nella riduzione dei marker di *turnover* osseo e nel miglioramento della densità ossea in una donna in post-menopausa con osteoporosi e MII in remissione. La paziente non ha subito fratture da fragilità e il trattamento non ha causato alcun effetto collaterale.

Domande da porsi

- Quali sono i rischi della terapia steroidea a lungo termine?
- Qual è il rischio di frattura in una paziente con MII?
- Possono i bisfosfonati ridurre la probabilità di frattura in post-menopausa?
- Vi sono potenziali controindicazioni all'uso dei bisfosfonati?
- Come deve essere monitorizzata nel tempo la paziente?

DISCUSSIONE

Il caso clinico qui esposto evidenzia l'efficacia dei bisfosfonati e in particolare di

risedronato nel trattamento della perdita di massa ossea in una paziente in post-menopausa con osteoporosi e con MII in remissione da più di sei mesi.

La menopausa ha un impatto negativo sul metabolismo osseo secondario alle modifiche dell'assetto endocrinologico, caratterizzato da uno stato di fisiologico ipogonadismo [3]. La ridotta concentrazione di estrogeni circolanti, infatti, determina una mancata inibizione dell'azione degli osteoclasti, che a livello osseo inducono quindi un elevato turnover, determinando una riduzione totale della DMO.

Numerosi dati in letteratura dimostrano come le pazienti affette da MII abbiano, a parità di età, una minore DMO rispetto alla popolazione generale [4-6], con conseguente maggiore rischio di frattura [7-9]. Le ipote-

Raccomandazioni

Diagnosi

- È necessario, prima di intraprendere un qualsiasi intervento per osteoporosi, attuare una diagnosi corretta della patologia attraverso la densitometria ossea con tecnica DEXA, anamnesi ed esame obiettivo accurati, l'esclusione dei più importanti fattori di rischio e l'esecuzione di esami ematochimici di I ed eventualmente di II livello volti a escludere le principali cause di osteoporosi secondaria.
- La diagnosi di MII e di osteoporosi deve essere formulata esclusivamente secondo i criteri diagnostici approvati dall'OMS, garantendo una valutazione combinata clinica, biochimica e strumentale. In particolare, la diagnosi di osteoporosi viene posta a seguito del rilievo di un T-score di almeno 2,5 DS al di sotto del valore medio dei giovani adulti sani dello stesso sesso e della stessa razza, mentre la diagnosi di MII deve essere posta dopo un esame clinico approfondito, seguito da indagine endoscopica con esame istologico da biopsia.

Terapia

- È importante prestare molta cautela nell'impiego prolungato dei corticosteroidi in menopausa. Tali farmaci, infatti, influiscono negativamente sul turnover osseo, aggravando ulteriormente la riduzione di densità minerale ossea indotta dal deficit di estrogeni.
- In un qualsiasi programma terapeutico, le modifiche dello stile di vita con riduzione o eliminazione di fattori di rischio, quali sedentarietà, fumo di sigaretta e uso di alcolici, assumono un ruolo fondamentale in associazione alla terapia farmacologica.
- Le indicazioni a una terapia farmacologica dell'osteoporosi devono essere poste in base a un profilo globale di rischio di frattura.
- In caso di utilizzo di un bisfosfonato orale, per favorirne il transito esofageo è bene assumerlo con un bicchiere di acqua semplice (≥ 120 ml) mantenendo il busto in posizione eretta. Una volta ingerita la compressa, è necessario che i pazienti evitino di coricarsi per 30 minuti (al fine di prevenire il reflusso gastroesofageo). La supplementazione di calcio e vitamina D deve essere presa in considerazione in caso di un loro apporto dietetico inadeguato.
- Risedronato, se somministrato nella paziente priva di patologia gastroesofagea, è associato a un bassissimo tasso di effetti collaterali. Nonostante ciò, i bisfosfonati in generale sono stati associati ad esofagiti, gastriti, ulcere esofagee e ulcere gastroduodenali. Si deve quindi prestare cautela:
 - nei pazienti con anamnesi positiva per disturbi all'esofago che provocano un ritardo del transito esofageo o dello svuotamento gastrico, come restringimento o acalasia;
 - nei pazienti incapaci di mantenere il busto eretto per almeno 30 minuti dal momento in cui assumono la compressa;
 - se risedronato viene somministrato a pazienti con disturbi in corso, o di recente insorgenza, a carico dell'esofago o dell'apparato gastrointestinale superiore.
- Controindicazioni: ipocalcemia; gravidanza e allattamento; grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min).

si più accreditate sostengono l'intervento di fattori sia dipendenti sia indipendenti nella patogenesi di tale riduzione di massa ossea, in particolare vengono annoverati l'elevata attività infiammatoria presente in corso di patologia intestinale [10] e la somministrazione abituale di glucocorticoidi [5,6]; in aggiunta, vengono considerati numerosi altri fattori, tra cui si ricordano malassorbimento, malnutrizione e deficit vitaminici (calcio, vitamina D, fosfato) [7,8,11-13].

Per i suddetti motivi, la MII viene oggi considerata un fattore di rischio aggiuntivo di frattura osteoporotica nelle donne in post-menopausa [6].

Diverse terapie hanno dimostrato un certo grado di efficacia nel miglioramento della massa ossea nelle pazienti affette da MII in post-menopausa [14-17]. A tale riguardo, i bisfosfonati [17-20] rappresentano farmaci alquanto efficaci nell'indurre un incremento della massa ossea in questa tipologia di pazienti. Dalla letteratura è emersa, in particolare, la capacità di risedronato, bisfosfonato di terza generazione, di ridurre il reclutamento degli osteoclasti e di aumentarne l'apoptosi [19], ricostituendo l'integrità istologica del tessuto osseo. Tali effetti biologici si ripercuotono positivamente sulla qualità ossea e sulla densità minerale, con successiva diminuzione del rischio di frattura [20-23].

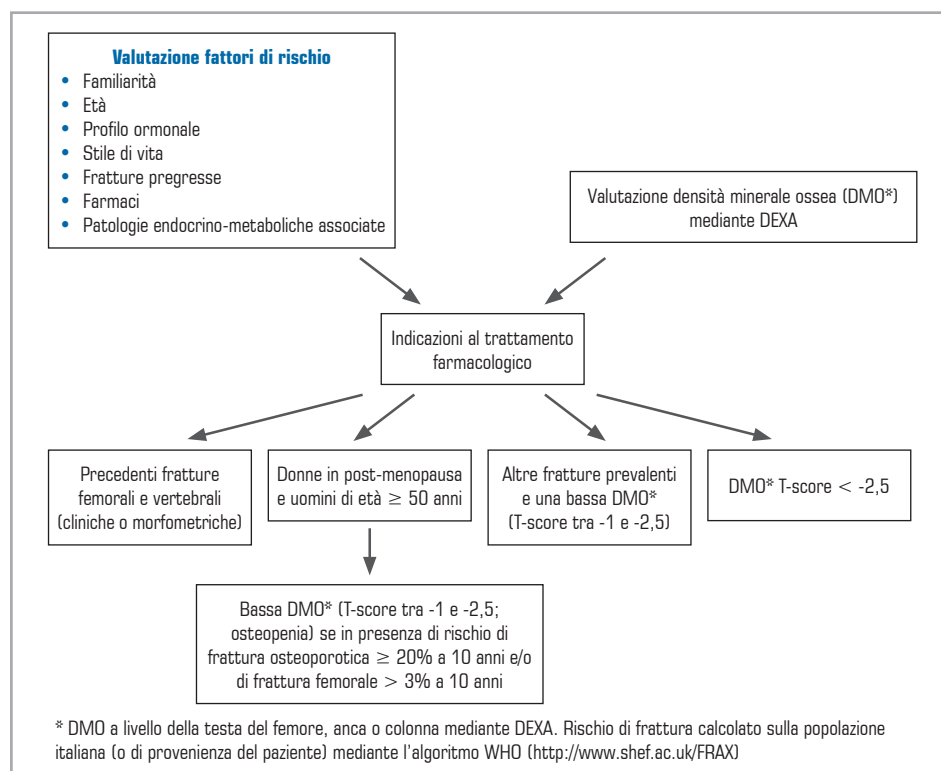
A conferma dei dati riportati in letteratura, il presente caso clinico descrive gli effetti benefici della somministrazione di 35 mg settimanali di risedronato nell'indurre un incremento significativo della DMO lombare, oltre che un considerevole miglioramento in termini di riduzione dei marker di *turnover* osseo.

Di importanza fondamentale per tali trattamenti di lunga durata è la *compliance* del paziente alla terapia stessa. Risedronato, infatti, presenta un tasso di effetti collaterali significativamente inferiore rispetto ai bisfosfonati di prima generazione, quali clodronato ed etidronato. In accordo con la scheda tecnica, si consiglia la somministrazione con abbondante acqua e a stazione eretta, ma il rischio della comparsa di effetti collaterali a livello gastrico è risultato comunque basso, anche dopo un follow-up di tre anni [20]. Nonostante l'elevata maneggevolezza del farmaco, è sempre necessario prima di intraprendere il trattamento escludere, clinicamente o eventualmente endoscopicamente, la presenza di esofagite, controindicazione assoluta al suo impiego.

DISCLOSURE

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria.

ALGORITMO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO [24]



BIBLIOGRAFIA

1. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index: National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70: 439-44
2. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 385-97
3. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and man. *Lancet* 2002; 359: 1841-50
4. Bischoff SC, Herrmann A, Goke M, Manns MP, von zur Muhlen A, Brabant G. Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1157-63
5. Vestergaard P. Bone loss associated with gastrointestinal disease: prevalence and pathogenesis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 851-6
6. Lichtenstein GR. Evaluation of bone mineral density in inflammatory bowel disease: current safety focus. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: S24-S30
7. van Staa TP, Cooper C, Brusse LS, Leufkens H, Javaid MK, Arden NK. Inflammatory bowel disease and the risk of fracture. *Gastroenterology* 2003; 125: 1591-7
8. Bernstein CN, Blanchard JF, Metge C, Yogendran M. The association between corticosteroid use and development of fractures among IBD patients in a population-based database. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1797-801
9. Klaus J, Armbrecht G, Steinkamp M, Bruckel J, Rieber A, Adler G et al. High prevalence of osteoporotic vertebral fractures in patients with Crohn's disease. *Gut* 2002; 51: 654-8
10. Lamb EJ, Wong T, Smith DJ, Simpson DE, Coakley AJ, Moniz C et al. Metabolic bone disease is present at diagnosis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1895-902
11. Nishimura J, Ikuyama S. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *J Bone Miner Metab* 2000; 18: 350-2
12. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Horm Res* 2003; 60: S77-S79
13. Boling EP. Secondary osteoporosis: underlying disease and the risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Clin Ther* 2004; 26: 1-14
14. Clements D, Compston JE, Evans WD, Rhodes J. Hormone replacement therapy prevents bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1993; 34: 1543-6
15. Vogelsang H, Ferenci P, Resch H, Kiss A, Gangl A. Prevention of bone mineral loss in patients with Crohn's disease by long-term oral vitamin D supplementation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 609-14
16. Cranney A, Welch V, Adachi JD, Homik J, Shea B, Suarez-Almazor ME et al. Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD001983
17. Bernstein CN, Seeger LL, Anton PA, Artinian L, Geoffrey S, Goodman W et al. A randomized, placebocontrolled trial of calcium supplementation for decreased bone density in corticosteroid-using patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 777-86
18. Haderslev KV, Tjellesen L, Sorensen HA, Staun M. Alendronate increases lumbar spine bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 639-46
19. Dunn CJ, Goa KL. Risedronate: a review of its pharmacological properties and clinical use in resorptive bone disease. *J Bone Miner Metab* 2004; 22: 111-9
20. Palomba S, Manguso F, Orio F, Russo T, Oppedisano R, Sacchinelli A et al. Effectiveness of risedronate in osteoporotic postmenopausal women with inflammatory bowel disease: a prospective, parallel, open-label, two-year extension study. *Menopause* 2008; 15: 730-6
21. von Tirpitz C, Klaus J, Steinkamp M, Hofbauer LC, Kratzer W, Mason R et al. Therapy of osteoporosis in patients with Crohn's disease: a randomized study comparing sodium fluoride and ibandronate. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 807-16
22. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282: 1344-52
23. Dufresne TE, Chmielewski PA, Manhart MD, Johnson TD, Borah B. Risedronate preserves bone architecture in early postmenopausal women in 1 year as measured by three dimensional microcomputed tomography. *Calcif Tissue Int* 2003; 73: 423-4
24. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2008