

CASO CLINICO

La terapia anabolica nella osteoporosi indotta da β -talassemia major: caso clinico e revisione della letteratura

Anabolic therapy in β -thalassaemia major induced osteoporosis: case report and literature review

A. Trotta, A. Corrado, F.P. Cantatore

Clinica Reumatologica "Mario Carrozzo", Ospedali Riuniti di Foggia, Presidio "Col. D'Avanzo", Foggia

SUMMARY

Transfusion program and chelating therapy treatment has extended the life expectancy of thalassaemic patient; osteoporosis is considered an important cause of morbidity in adult patients who display increased fracture risk.

This is a case report is about a thalassaemic young female with multiple spine fractures (D11, D12 e L2) and lumbar spine DEXA - Tscore = -3,1 and femoral = -3,4.

This was in spite of therapy with alendronate 70 mg/week from January 2006 to September 2007. The patient was subsequently treated for 18 months with 1-34 recombinant human parathyroid hormone and colecalciferol (100.000 U/monthly).

After 4 months of therapy, the patient showed a decrease in spinal pain (Roland and Morris Disability Questionnaire) and an improvement of quality of life (Qualeffo) with normalization of osteocalcin and 25-OHcolecalciferol haematic levels after 6 months.

Lumbar spine and femoral DEXA - Tscore, at 18 months, rose respectively to -2,5 and -2,4. Thalassaemia-induced osteoporosis is multifactorial and its management is very difficult.

Bone marrow expansion, endocrine dysfunction, iron overload and genetic factors all seem to play important roles in the development of low bone mass in these patients.

Bisphosphonates have been used in the management of thalassaemia induced osteoporosis but there is no data about fracture risk. Anabolic therapy for thalassaemic patients requests additional study on a large scale.

Reumatismo, 2010; 62(2):119-126

INTRODUZIONE

Le sindromi talassemiche (ST), descritte da Cooley e Lee nel 1935 (1), sono patologie genetiche in cui si ha l'abolizione/riduzione della sintesi di una o più catene globiniche, costituendo i più frequenti disordini monogenici al mondo (2, 3).

Le ST, oltre alla riduzione della sintesi emoglobinica con conseguente anemia, manifestano un ec-

cesso di catene globiniche libere nel citosol degli eritroblasti ed eritropoiesi inefficace (morte intramidollare dell'eritroblasto) (4).

Sulla base della catena mancante si distinguono diverse forme di ST; in Italia prevale nettamente la β -talassemia (BT) (5).

Tra le BT ricordiamo: la talassemia major (Morbo di Cooley) (TM) nella quale la malattia trova piena espressione clinica (anemia grave post-natale, espansione midollare, fabbisogno trasfusionale sistematico, interessamento multi-organo con eritropoiesi extra-midollare a livello splenico ed epatico) (5); la talassemia intermedia (TI) con espressione clinica meno spiccata (esordio tardivo, assenza per lunghi periodi di fabbisogno trasfusionale) (6).

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Antonello Trotta

Presidio Ospedaliero "Col. D'Avanzo"

V.le degli Aviatori, 1 - 71100 Foggia

E-mail: atrotta@ospedaliriunitifoggia.it

Aspetti fisiopatologici e clinica

La terapia trasfusionale e quella chelante il ferro hanno, negli ultimi decenni, drammaticamente aumentato l'aspettativa di vita dei Talassemici (T) (7, 8) e ciò ha permesso la estrinsecazione di complicanze croniche quali l'osteoporosi (OP) (9-13), l'ipogonadismo (12), l'ipoparatiroidismo (14), l'ipopituitarismo (9), l'ipotiroidismo (15-18).

La stessa ferro-chelazione con deferoxamina (DF), inoltre, determina deficit di sintesi del collagene ed inibizione dell'attività osteoblastica (19) con peggioramento della densità minerale ossea (DMO) (20).

Molto frequenti sono diventate alcune alterazioni delle vertebre quali la platispondilia (vertebre appiattite cranio-caudalmente ed allungate anteriormente) con ipercifosi toracica (21), correlate alla durata del trattamento ferro-chelante con deferoxamina oltre che alla sua dose cumulativa (22); più rare a vedersi l'assottigliamento dell'osso corticale e trabecolare (bacino a tela di ragno), l'ampliamento della diploe con ispessimento della lamina interna ed assottigliamento di quella esterna con trabecolature perpendicolari radio-opache che attraversano il tavolato esterno e si continuano come spine ossee periostali (cranio a spazzola), la scomparsa dei seni paranasali e le calcificazioni delle mastoidi (23).

Osteoporosi e sindromi talassemiche

L'OP è la più comune malattia metabolica dell'osso, caratterizzata da una riduzione della massa ossea per unità di volume e da un deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo a cui consegue un aumento della fragilità e del rischio di fratture (24).

In corso di ST, l'OP rappresenta un'importante comorbidità (25) potendo manifestarsi con una prevalenza stimata tra il 50 ed il 70% (15, 26) anche nei pazienti puntualmente trasfusi e con ottima ferro-chelazione (10, 16, 18).

La popolazione T manifesta, a livello del femore e del rachide lombare, livelli di DMO nettamente ridotti rispetto alla popolazione generale (27).

Nella prima descrizione Cooley (1) associava le peculiari modificazioni del tessuto osseo alla "leukoblastic hyperplasia"; più recentemente si è dimostrato che, oltre alla espansione o iperattività midollare causata dalla eritropoiesi inefficace (26), molteplici sono i fattori che determinano la precoce insorgenza di OP: l'ipogonadismo per deficit di somatotropina-somatomedina (9, 12, 27-30), la pubertà ritardata (17), l'ipotiroidismo e

l'ipoparatiroidismo (25), i depositi di ferro (emosiderosi secondaria) (17, 18), l'epatite (31), la ridotta attività fisica (32), il deficit di vitamina D (33, 34); dati contrastanti sono presenti in letteratura riguardo alla influenza dell'assetto genico (32, 35).

Nonostante la correzione di molti di questi fattori, spesso si osserva il mancato bilanciamento del turnover osseo con incremento dei markers di riassorbimento, diminuzione della DMO ed una più elevata incidenza di fratture spontanee, o da traumi minimi, rispetto alla popolazione generale (36, 37).

Vogiatzi et al. hanno segnalato in adolescenti T una DMO bassa (Z score ≤ -2) nel 61,3 % dei casi e ridotta (Z score compreso tra -1 e -2) nel 22,6%; il progredire dell'età, inoltre, correla strettamente con un decremento della DMO (38). La riduzione della DMO sembra essere simile nei due sessi, così come le fratture ossee (12, 13).

Una bassa DMO è associata, nei T, alla cardiomiopatia, al diabete, all'epatite cronica, all'incremento delle transaminasi, all'amenorrea (31) ed alla mancata terapia ormonale sostitutiva nei casi di ipogonadismo ipogonadotropo (29-31).

A carico del tessuto osseo, in corso di ST si determina:

- basso valore del rapporto osteoprotegerina (OPG)/RANKL con (a) livelli di OPG sovrapponibili (39) o diminuiti (40, 41) e (b) netto aumento del RANKL rispetto alla popolazione generale (39);
- alti livelli di cross-links del piridinio e di N-telopeptidi urinari (39, 41-43);
- livelli diminuiti di osteocalcina, fosfatasi alcalina ossea e C telopeptide del procollagene I (40, 43);
- riduzione della attività osteoblastica a causa dei depositi di ferro (44);
- ridotta 25-idrossilazione della vitamina D a causa della emosiderosi epatica e della possibile presenza di epatite post-trasfusionale (33, 34);
- ridotta secrezione di GH con conseguente ridotta proliferazione degli OB (9, 45) e, da parte di questi ultimi, ridotta secrezione di insulin-like growth factor I (IGF-I) (39) e di Insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) (29);
- correlazione statisticamente significativa dei diminuiti livelli di IGF-I con la diminuzione della DMO (41);
- correlazione inversa tra l'aumento del RANKL ed i livelli di testosterone libero e 17- β -estradiolo (39).

La terapia dell'osteoporosi in pazienti talassemici

Terapia ormonale sostitutiva

Uno dei primi approcci, soprattutto in passato ed oggi abbandonato, era costituito dalla terapia ormonale sostitutiva con risultati contrastanti e più incoraggianti in soggetti giovani (11), oltre che correlati al tipo ed alle dosi dei preparati somministrati (29).

Bisfosfonati

I bisfosfonati (BF) costituiscono delle molecole con effetto inibente gli osteoclasti e sono i farmaci di prima linea per il trattamento dell'OP postmenopausale e steroide-indotta (46).

In considerazione dell'elevato turn-over osseo osservato nei T, soprattutto gli amino-BF quali l'alendronato (A), il pamidronato (P) e lo zoledronato (Z) hanno mostrato buoni risultati nell'aumentare la DMO (37, 40, 47), al contrario del clodronato (43).

Il P riduce notevolmente i livelli dei markers di riassorbimento osseo (N-telopeptide) (40).

L'infusione trimestrale di Z in pazienti con ST ed almeno una frattura ossea da fragilità (47) mostra un significativo incremento della DMO vertebrale (non altrettanto a livello del collo del femore), riduce il dolore osseo ed i livelli dei markers di riassorbimento.

Un trial randomizzato placebo controllato (48), ha valutato la sicurezza e gli effetti dello Z sulla DMO, sul dolore osseo, sul rischio di fratture ed i markers di riassorbimento e rimodellamento osseo.

Anche in questo caso i risultati migliori riguardavano la infusione trimestrale con: netto miglioramento della DMO vertebrale (15,2%); riduzione del telopeptide C del collagene I, della fosfatasi alcalina ossea, del telopeptide C del procollagene I e della osteocalcina; lieve riduzione del RANKL; stretta correlazione tra aumento della DMO vertebrale e diminuzione dei livelli di telopeptide C del collagene I e della fosfatasi alcalina ossea; miglioramento della sintomatologia dolorosa rispetto al placebo senza influire sui livelli di ferritina ed emoglobina.

Agenti anabolizzanti

Non vi sono studi o segnalazioni riguardo all'utilizzo del paratormone (frammento 1-34 ricombinante o molecola completa) e del ranelato di stronzio nelle ST (quest'ultimo peraltro noto anche per il suo effetto antiriassorbitivo).

La terapia dell'osteoporosi con l'ormone paratiroideo

Una terapia anabolica per l'OP deve portare a formazione di nuovo tessuto osseo attraverso l'incremento del modellamento e del rimodellamento osseo (49).

Il benefico effetto del frammento ricombinante umano 1-34 del paratormone (1-34 P) o della intera molecola (1-84 P), a somministrazione sottocutanea giornaliera per un periodo di 18 mesi (finestra anabolica), è ormai riconosciuto (50, 51). Gli effetti sono essenzialmente legati all'aumento della DMO, della microarchitettura, della geometria ossea soprattutto a carico dell'osso trabecolare (incremento del volume osseo e del numero delle trabecole) ed all'aumentata apposizione periostale con lieve incremento della porosità, senza che ciò porti ad un decremento della resistenza (52, 53).

Le fratture, sia vertebrali che non vertebrali, sono ridotte in pazienti con precedenti fratture da fragilità paragonando l'1-34 P al BF (alendronato) (54), al placebo ed agli estrogeni (55).

Al termine del ciclo terapeutico si nota, nel tempo, il declino della DMO con mancata mineralizzazione della matrice più recentemente sintetizzata, a rischio quindi di rapido riassorbimento se non si instaura una prosecuzione terapeutica con un farmaco antiriassorbitivo (56).

A tal proposito, i BF (57) si sono dimostrati capaci di conservare il guadagno densitometrico ottenuto con la terapia anabolica e talora di incrementarlo come nello studio PaTH (58).

CASO CLINICO

C.M.M., femmina di 43 anni affetta da T, menarca a 15 e menopausa a 40 anni.

Nel gennaio 2006, per l'insorgenza di lombalgia improvvisa, effettuava una radiografia che mostrava la cuneizzazione delle limitanti anteriori dei somi vertebrali di D12 e L2 (6 e 5 mm); la DEXA rilevava un Tscore lombare di -2,9 e femorale di -3,1.

Esegueva terapia a base di alendronato 70 mg/settimana fino al settembre 2007, epoca in cui giungeva alla nostra osservazione per l'aggravarsi della dorsalgia; la radiografia rivelava, oltre alle alterazioni già note, la riduzione in altezza della limitante anteriore del soma di D11 (6 mm).

La DEXA segnalava un Tscore lombare di -3,1 con densità minerale ossea (DMO) di 0,705 e Tscore

femorale di -3,4 con DMO di 0,590. Agli esami ematochimici: calcemia 9 mg/dl (v.n. 8,4-10,2); paratormone 77 pg/ml (v.n. 10-65); 25OH-D 11 ng/ml (v.n. 10-68).

Veniva impostata terapia con 1-34 P e Colecalciferolo (100.000 U/mese).

Avviata a controlli periodici, si segnala riduzione della rachialgia già dopo 4 mesi di terapia (valutazione mediante il Roland and Morris Disability Questionnaire-versione italiana) e della qualità di vita (valutata con Qualeffo).

Tra i marcatori del metabolismo osseo si registrava il progressivo aumento della osteocalcina (18,7 ng/ml al tempo 0; 98,8 al XVIII mese), la stabilità della fosfatasi alcalina, la normalizzazione del 25-OH-colecalciferolo dopo 6 mesi (51 ng/ml) e la riduzione dei cross-links del piridinio da 164,3 a 40 pmol/μmol creat (v.n.= 62-100) al XVIII mese.

La DEXA, al XVIII mese, segnalava: Tscore colonna = -2,5 con DMO = 0,820; Tscore femore = -2,4 con DMO = 0,770; la radiografia non mostrava ulteriori fratture vertebrali.

Nel periodo di effettuazione della terapia anabolica non si registrava ipercalcemia, ipercalciuria, aumenti della creatininemia neanche in maniera transitoria.

DISCUSSIONE

L'OP in corso di T, spesso sottodiagnosticata e sottotrattata (9-13), costituisce una entità clinica unica con una eziopatogenesi multifattoriale ed alquanto complessa, chiamando in causa:

- l'espansione midollare causata dalla eritropoiesi inefficace (26) e dalla anemia (ipossia cronica), con conseguente elevazione dei livelli di eritropoietina (EPO) ed iperstimolazione dell'attività osteoclastica, essendo stata dimostrata una correlazione inversa tra emoglobina e RANKL ed una correlazione diretta tra EPO e RANKL (39);
- l'ipogonadismo e la pubertà ritardata (deficit di somatotropina-somatomedina) (9, 12, 17, 27-30) che influiscono negativamente sulla proliferazione degli OB (9, 45) con questi ultimi che riducono la secrezione di insulin-like growth factor I (IGF-I) (39);
- l'ipotiroidismo e l'ipoparatiroidismo (25);
- l'emosiderosi con la sua azione inibente gli osteoblasti (17, 18, 44);
- l'epatite emosiderosica e/o post-trasfusionale con

conseguente ridotta 25-idrossilazione della vitamina D (31, 33, 34);

- la ridotta attività fisica (32).

Il sistema OPG/RANK/RANKL è ormai riconosciuto come il mediatore finale della osteoclastogenesi, avendo un ruolo importante nella patogenesi della OP post-menopausale (59), secondaria ad artrite reumatoide (60), a emopatie maligne (61) ed anche nelle ST (39).

Morabito (39) e Lasco (29) hanno dimostrato, nei T, un netto aumento dei livelli di RANKL (iperattività osteoclastica) che correla con l'aumento dei cross-links del piridinio (incrementato riassorbimento osseo) e la diminuzione del rapporto OPG/RANKL; infatti, i livelli di OPG permangono simili rispetto alla popolazione sana e ciò si discosta dai dati che riguardano altre forme di OP ad elevato turn-over (62).

La mancata risposta del versante anabolico del tessuto osseo in T è stata dimostrata rilevando, oltre la già segnalata mancata elevazione di OPG, ridotti livelli di osteocalcina (38, 39).

L'azione fisiologica del paratormone (PTH) consiste essenzialmente nell'avere un effetto ipercalcemizzante mediante il riassorbimento osseo. Nel 2001 Ma et al. hanno dimostrato, in vivo, che l'infusione continua di PTH determina rispettivamente l'incremento e la diminuzione di mRNA codificante il RANKL ed OPG con effetto dose e tempo dipendente, oltre a diminuire l'espressione di geni associati al fenotipo osteoblastico (osteocalcina, COLIA 1) (63).

L'azione terapeutica del PTH la si ottiene, invece, mediante infusione intermittente a basse dosi, sfruttando i seguenti effetti:

- lieve e transitorio aumento di RANKL, al solo scopo di preparare la superficie ossea (soprattutto quella trabecolare) alla deposizione di nuova matrice (63) mediante stimolazione delle lining-cells a riprodurre matrice ossea (64);
- ridotta apoptosi osteoblastica (effetto cAMP mediato) aumentando il tempo in cui tali cellule depongono matrice (65);
- aumento dei livelli di osteocalcina (66);
- assetto genico in senso pro-osteoblastico presente già dopo poche ore dalla infusione (67).

Forti di questi elementi e del fatto che, nel caso clinico descritto, la presenza di molteplici fratture vertebrali unite a bassi Tscore e DMO si erano manifestate durante la esecuzione di terapia anti-riassorbitiva, si è deciso di utilizzare un farmaco ad attività anabolica ossea (1-34 P), pur non essendoci segnalazioni in tal senso in letteratura.

I BF costituiscono ancora oggi la pietra miliare su cui fondare la terapia della OP e ciò vale anche per l'OP in corso di T.

Gli studi eseguiti per vagliare l'efficacia dei BF nelle ST hanno considerato quale parametro di riferimento la densità minerale ossea, mentre non esistono in letteratura dati sull'efficacia nel prevenire o ridurre l'incidenza di fratture. Il problema è che spesso, anche in età relativamente giovane, i T presentano già fratture da fragilità.

Tra i BF la molecola con i risultati più incoraggianti è sicuramente lo Z (46, 47), amino-bisfosfonato di terza generazione che, oltre ad inibire l'azione della farnesil-difosfato sintetasi ed avere una elevatissima affinità per i cristalli di idrossiapatite (68), sembrerebbe influenzare l'incremento del volume osseo trabecolare, il numero delle trabecole stesse e lo spessore osseo corticale (69), cosa che lo differenzerebbe rispetto agli altri amino-BF.

Tali caratteristiche porrebbero Z in prima linea per la continuazione terapeutica al termine della somministrazione della terapia anabolica.

La riduzione della massa ossea si conferma uno dei problemi emergenti nei T e spesso ci si trova di

fronte a quadri clinici molto gravi in cui non è pensabile che una terapia anti-riassorbitiva possa prevenire o limitare l'insorgenza di fratture da fragilità. D'altra parte, un numero crescente di evidenze indica che fattori diversi dalla massa ossea, come la geometria e la microarchitettura ossea, contribuiscono in maniera considerevole alla fragilità ossea degli individui affetti da OP (70).

I fattori di rischio genetico ipotizzati non sono, ad oggi, concordemente confermati, pertanto l'attenzione del clinico deve concentrarsi sulla correzione di quei fattori modificabili collegati alla malattia e in grado di innescare e/o aggravare l'OP. I trattamenti devono essere diretti, oltre al mantenimento di un buon metabolismo calcio-fosforo, alla correzione dell'ipogonadismo e dell'emosiderosi, ad impedire il riassorbimento e generare nuova matrice ossea.

Crediamo, alla luce dei dati disponibili, che la terapia anabolica della OP in corso di T meriti un approfondimento mediante studi su ampi numeri, trattandosi di una condizione che spesso non si avvale in modo significativo della terapia antirassorbitiva.

RIASSUNTO

L'osteoporosi è una frequente e temibile complicanza in corso di ST, anche perché la terapia trasfusionale e ferro-chelante hanno aumentato l'aspettativa di vita di tali pazienti.

Prendendo spunto dal caso clinico di una giovane donna talassemica con fratture vertebrali multiple, malgrado la esecuzione di terapia anti-riassorbitiva e successivamente da noi trattata con il frammento 1-34 del paratormone per 18 mesi, la revisione sistematica della letteratura dimostra che non vi sono studi su serie di pazienti T, per i quali spesso la terapia anti-riassorbitiva non sortisce i risultati attesi.

Parole chiave - Talassemia, osteoporosi, paratormone, fratture vertebrali.

Key words - *Thalassaemia, osteoporosis, parathyroid hormone, spinal fractures.*

BIBLIOGRAFIA

1. Cooley TB, Lee P. A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. *Trans Am Pediatr Soc* 1925; 37: 29-34.
2. Weatherall DJ, Clegg JB. *The Thalassaemia Syndromes*. 4th ed. "Oxford": Blackwell Science 2001.
3. Thein SL. Genetic insights into the clinical diversity of β -thalassemia. *Br J Haematol* 2004; 124: 264-74.
4. Swee LT. Genetic modifiers of β -thalassemia. *Haematol J* 2005; 90: 649-60.
5. Schrier SL. Pathophysiology of thalassaemia. *Curr Opin Haematol* 2002; 9: 123-6.
6. Thein SL, Al-Hakim I, Hoffbrand AV. Thalassaemia intermedia: a new molecular basis. *Br J Haematol* 1984; 56: 333-7.
7. Saka N, Sukur M, Bundak R, Anak S, Neyzi O, Gedikoglu G. Growth and puberty in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1995; 8: 181-6.
8. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Survival and complications in thalassaemia. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1054: 40-7.
9. Scacchi M, Danesi L, Cattaneo A, Valassi E, Giraldi FP, Argento C, et al. Bone demineralization in adult thalassaemic patients. Contribution of growth hormone and insulin-like growth factor I at different sites. *Clin Endocrinol* 2008; 69: 202-7.

10. Soliman A, Banna N, Abdel Fattah M, El Zalabani MM, Ansari BM. Bone mineral density in prepubertal children with β -thalassemia: correlation with growth and hormonal data. *Metabol* 1998; 47: 541-8.
11. Voskaridou E, Kyrtonis MC, Terpos E, Skordili M, Theodoropoulos I, Bergele A, et al. Bone resorption is increased in young adults with thalassemia major. *Br J Haematol* 2001; 112: 36-41.
12. Anapliotou ML, Kastanias IT, Psara P, Evangelou EA, Liparaki M, Dimitriou P. The contribution of hypogonadism to the development of osteoporosis in thalassemia major: new therapeutic approaches. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 279-87.
13. Garofalo F, Piga A, Lala R, Chiabotto S, Di Stefano M, Isaia GC. Bone metabolism in thalassemia. *Ann NY Acad Sci* 1998; 850: 475-8.
14. Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-Endocrine Disease. Multicenter study on prevalence of endocrine complication in thalassemia major. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 581-6.
15. Jensen CE, Tuck SM, Agnew JE, Koneru S, Morris RW, Yardumian A, et al. High prevalence of low bone mass in thalassemia major. *Br J Haematol* 1998; 103: 911-5.
16. Wonke B. Bone disease in β -thalassemia major. *Br J Haematol* 1998; 103: 897-901.
17. Toumba M, Sergis A, Kanaris C, Skordis N. Endocrine complications in patients with thalassemia major. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007; 5: 642-8.
18. Kidson-Gerber GL, Francis S, Lindeman R. Management and clinical outcomes of transfusion-dependent thalassemia major in an Australian tertiary referral clinic. *Med J Aust* 2008; 188: 72-5.
19. De Virgili S, Congia M, Frau F, Argioli F, Diana G, Cucca F, et al. Deferoxamine-induced growth retardation in patients with thalassemia major. *J Pediatr* 1988; 113: 661-9.
20. Rossi F, Perrotta S, Falcone E, Gimignano F, Iodice M, Vetrella S, et al. Idiopathic and secondary osteoporosis in childhood. *Minerva Pediatr* 2005; 57: 203-11.
21. De Sanctis V, Pinamonti A, Di Palma A, Sprocati M, Atti G, Gamberini MR, et al. Growth and development in thalassemia major patients with severe bone lesions due to desferrioxamine. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 368-72.
22. Chan YL, Li CK, Pang LM, Chik KW. Desferrioxamine-induced long bone changes in thalassaemic patient - radiographic features, prevalence and relations with growth. *Clin Radiol* 2000; 55: 610-14.
23. Resnik D. Diagnosis of bone and joint disorders. In Saunders P (ed). 2002: 2167-76.
24. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-50.
25. Voskaridou E, Terpos E. New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with thalassaemia major. *Br J Haematol* 2004; 127: 127-39.
26. Di Stefano M, Chiabotto P, Roggia C, Garofalo F, Lala R, Piga A, et al. Bone mass and metabolism in thalassaemic children and adolescents treated with different iron-chelating drugs. *J Bone Miner Metab* 2004; 22: 53-7.
27. Jensen CE, Tuck SM, Agnew JE, Koneru S, Morris RW, Yardumian A, et al. High incidence of osteoporosis in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11: 975-7.
28. Carmina E, Di Fede G, Napoli N, Renda G, Vitale G, Lo Pinto C, et al. Hypogonadism and hormone replacement therapy on bone mass of adult women with thalassemia major. *Calcif Tissue Int* 2004; 74: 68-71.
29. Lasco A, Morabito N, Gaudio A, Crisafulli A, Meo A, Denuzzo G, et al. Osteoporosis and β -thalassaemia major: role of the IGF-I/IGFBP-III axis. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 338-44.
30. Wonke B, Jensen C, Hanslip JJ, Prescott E, Lalloz M, Layton M, et al. genetic and acquired predisposing factors and treatment of osteoporosis in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11: 795-801.
31. Origa R, Fiumana E, Gamberoni MR, Armari S, Mottes M, Sangalli A, et al. Osteoporosis in β -thalassaemia: Clinical and genetic aspects. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1054: 451-6.
32. Borgna-Pignatti C. Thalassaemia. A few new titles in a large mosaic. *Hematol J* 2006; 91: 1159-62.
33. Pratico G, Di Gregorio F, Caltabiano L, Palano GM, Caruso-Nicoletti M. Calcium phosphate metabolism in thalassemia. *Pediatr Med Chir* 1998; 20: 265-8.
34. Napoli M, Carmina E, Bucchieri S, Sferrazza C, Rini GB, Di Fede G. Low serum levels of 25-hydroxy vitamin D in adults affected by thalassemia major or intermedia. *Bone* 2006; 38: 888-92.
35. Perrotta S, Cappellini MD, Bertoldo F, Servedio V, Iolascon G, D'Agruma L, et al. Osteoporosis in β -thalassaemia major patients: analysis of the genetic background. *Br J Haematol* 2000; 111: 461-6.
36. Michelson J, Cohen A. Incidence and treatment of fractures in thalassemia. *J Orthop Trauma* 1988; 2: 29-32.
37. Vogiatzi MG, Macklin EA, Fung EB, Vichinsky E, Olivieri N, Kwiatkowski J, et al. Prevalence of fractures among the Thalassaemia syndromes in North America. *Bone* 2006; 38: 571-5.
38. Vogiatzi MG, Autio K, Mait JE, Schneider R, Lesser M, Giardina PJ. Low bone mineral density in adolescents with β -thalassaemia. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1054: 462-6.
39. Morabito N, Gaudio A, Lasco A, Atteritano M, Pizzoleo MA, Cincotta M, et al. Osteoprotegerin and RANKL in the pathogenesis of Thalassaemia-induced osteoporosis: new pieces of the puzzle. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 722-7.
40. Voskaridou E, Terpos E, Spina G, Palermo J, Rahemtulla A, Loutradi A, et al. Pamidronate is an effective treatment for osteoporosis in patient with β -thalassaemia. *Br J Haematol* 2003; 123: 730-7.
41. Angelopoulos NG, Goula A, Katounda E, Rombopoulos G, Kaltzidou V, Kaltzas D, et al. Circulat-

- ing osteoprotegerin and receptor activator of NF- κ B ligand system in patient with β -thalassaemia major. *J Bone Miner Metab* 2007; 25: 60-7.
42. Morabito N, Russo GT, Gaudio A, Lasco A, Catalano A, Morini E, et al. The "lively" cytochines network in β -thalassaemia major-related osteoporosis. *Bone* 2007; 40: 1588-94.
 43. Morabito N, Lasco A, Gaudio A, Crisafulli A, Di Pietro C, Meo A, et al. Bisphosphonates in the treatment of thalassaemia-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 644-9.
 44. Weinberg ED. Iron loading: a risk factor for osteoporosis. *Biometals* 2006; 19: 633-5.
 45. Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG, Andreassen TT, Słotweg MC. Growth hormone and bone. *Endocrine Rev* 1998; 19: 55-79.
 46. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002; 167 (Suppl 10): S1-34.
 47. Perifanis V, Vyzantiadis T, Vakalopoulou S, Tziomalos K, Garypidou V, Athanassiou-Metaxa M, et al. Treatment of β -thalassaemia-associated osteoporosis with zoledronic acid. *Br J Haematol* 2004; 125: 91-2.
 48. Voskaridou E, Anagnostopoulos A, Konstantopoulos K, Stoupa E, Spyropoulou E, Kiamouris C, et al. Zoledronic acid for the treatment of osteoporosis in patient with β -thalassaemia: results from a single-center, randomised, placebo-controlled trial. *Haematologica*. 2006; 91: 1193-2002.
 49. Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodelling. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 177-84.
 50. Bilezikian JP. Combination anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis: opening the anabolic window. *Curr Osteoporos Rep* 2008; 6: 24-30.
 51. Hodsman AB, Hanley DA, Ettinger MP, Bolognese MA, Fox J, Metcalfe AJ, et al. Efficacy and safety of human parathyroid hormone (1-84) in increasing bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5212-20.
 52. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, Wang O, Genant HK, Eriksen EF. Recombinant human parathyroid hormone (1-34)[teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1932-41.
 53. Fox J, Miller MA, Newman MK, Metcalfe AF, Turner CH, Recker RR, et al. Treatment of skeletally mature ovariectomized rats with human parathyroid hormone (1-84) for 16 months increases bone formation and density and improves trabecular architecture and biomechanical properties at the lumbar spine. *J Bone Min Res* 2007; 22: 260-73.
 54. McClung M, Miller P, Civitelli R. Differential effects of teriparatide and alendronato on markers of bone remodelling and areal and volumetric bone density in women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1762-8.
 55. Cosman F, Nieves J, Woelfert L. Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 925-31.
 56. Misof BM, Roschger P, Cosman F, Kurland ES, Tesch W, Messmer P, et al. Effects of intermittent parathyroid hormone administration on bone mineralization density in iliac crest biopsies from patients with osteoporosis: a paired study before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1150-6.
 57. Lindsay R, Scheele WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2024-30.
 58. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 555-65.
 59. Eghbali FG, Khosla S, Sanyal A, Boyle WJ, Lacey DL, Riggs BL. Role of RANKL in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest* 2003; 111: 1221-30.
 60. Haynes DR, Crotti TN, Loric M, Bain GI, Atkins GJ, Findlay DM. Osteoprotegerin and receptor activator of RANKL regulate osteoclast formation by cells in the human rheumatoid arthritic joint. *Rheumatology* 2001; 40: 623-30.
 61. Terpos E, Szydło R, Apperley JF, Hatjiharissi E, Politou M, Meletis J, et al. Soluble receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL)/osteoprotegerin (OPG) ratio predicts survival in multiple myeloma. Proposal for a novel prognostic index. *Blood* 2003; 102: 1064-9.
 62. Yano K, Tsuda E, Washida N, Kobayashi F, Goto M, Harada A, et al. Immunological characterization of circulating osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor: increased serum concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 518-27.
 63. Ma YL, Cain RL, Halladay DL, Yang X, Zeng Q, Miles RR, et al. Catabolic effects of continuous Human PTH (1-38) in vivo is associated with sustained stimulation of RANKL and inhibition of osteoprotegerin and gene-associated bone formation. *Endocrinology* 2001; 142: 4047-54.
 64. Dobnig H, Turner RT. Evidence that intermittent treatment with parathyroid hormone increases bone formation in adult rats by activation of bone lining cells. *Endocrinology* 1995; 136: 3632-8.
 65. Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Robertson P, Parfitt AM, Manolagas SC. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1999; 104: 439-446.
 66. Lindsay R, Nieves J, Formica C, Henneman E, Woelfert L, Shen V, et al. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral

- bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet* 1997; 350: 550-5.
67. Onyia JE, Gelbert L, Zhang M. Analysis of gene expression by DANN microarray reveals novel clues to the mechanism of the catabolic and anabolic actions of PTH in bone (abstract). 23rd Annual Meeting of the ASBMR 2001: F482.
 68. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Treschel U, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone density. *N Engl J Med* 2002; 346: 653-61.
 69. Recker RR, Delmas PD, Halse J, Reid IR, Boonen S, Garcia Hernandez PA, et al. The effects of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodelling and bone structure. *J Bone Miner Res* 2007; 23: 6-16.
 70. Garnero P. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk. *Osteoporos Int* 2000; 11 (Suppl 6): S55-S65.