

## *Newsletter GISMO*

### *Comitato Editoriale*

*Giovanni Minisola (Coordinatore)*

*Agostino Gaudio  
Daniela Merlotti  
Ombretta Viapiana  
Raffaele Zicolella*

*Anno X – Numero XXXIX – 2022*

## **STUDIO CLINICO PAGEMI – VALUTAZIONE OSSERVAZIONALE SULLA MALATTIA OSSEA DI PAGET IN UNA CASISTICA AMBULATORIALE**

S. Testa, S. Ortolani, A. Falchetti, I. Chiodini

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO; ISTITUTO AUXOLOGICO ITALIANO, IRCCS, MILANO

### **Introduzione e razionale**

La malattia ossea di Paget (Paget's disease of bone, PDB, OMIM 602080), descritta per la prima volta da Sir James Paget nel 1877, è una patologia cronica e focale del rimodellamento osseo<sup>1</sup>. Il PDB è il secondo disturbo metabolico osseo per frequenza tra gli individui caucasici di età superiore ai 55 anni<sup>2,3</sup>. Per questo e altri motivi è una patologia meritevole di attenzione, nonostante le considerevoli differenze etnico-geografiche e i cambiamenti epidemiologici e clinici osservati negli ultimi anni<sup>4-6</sup>. Attualmente, sono più frequenti i pazienti con PDB monostotico asintomatico, mentre le forme poliostotiche sono sempre più rare<sup>7</sup>. Le manifestazioni cliniche del PDB sono però molto varie e diversificate<sup>8</sup>. Considerando invece il trattamento d'elezione del PDB, è ben nota la sua utilità nel controllo della biochimica e della sintomatologia pagetica, mentre gli effetti terapeutici riguardanti le complicanze pagetiche sono invece ancora poco documentati e quindi indimostrati<sup>7,9</sup>. Nonostante la pubblicazione delle linee guida della US Endocrine Society e della UK Paget's Association, sono ancora presenti dei dubbi nell'ambito della valutazione e della gestione dei pazienti pagetici<sup>10,11</sup>. Queste premesse hanno ispirato il seguente studio clinico osservazionale retrospettivo, denominato "Studio clinico PageMI".

### **Obiettivi**

Gli scopi che sono stati posti per questo studio sono due, ovvero:

- I. Valutare le differenze in ambito di epidemiologia, presentazione clinica e risposta al trattamento anti-riassorbitivo tra pazienti con PDB monostotico e con PDB poliostotico;
- II. Valutare le differenze negli stessi ambiti tra pazienti con terapia normale ( $\leq 1$  ciclo con zoledronato o  $\leq 2$  cicli con neridronato) e con terapia elevata ( $> 1$  ciclo con zoledronato e/o  $> 2$  cicli con neridronato).

### **Materiali e metodi**

La popolazione osservata è rappresentata da 66 pazienti con diagnosi di malattia ossea di Paget, di sesso maschile e femminile, afferenti ai nostri ambulatori dal 1996 al 2022. I dati esaminati sono stati ottenuti attraverso la consultazione delle cartelle cliniche e l'analisi degli archivi e portali digitali dell'Istituto Auxologico Italiano.

Sulla base dei criteri di inclusione ed esclusione definiti, si sono considerati 65 pazienti in totale per la valutazione dell'obiettivo primario. Di tutti i pazienti sono stati documentati i dati epidemiologici, clinici,

diagnostici, biochimici e di trattamento. Successivamente, i pazienti sono stati divisi in un primo gruppo caratterizzato da PDB monostotico e in un altro gruppo presentante PDB poliostotico.

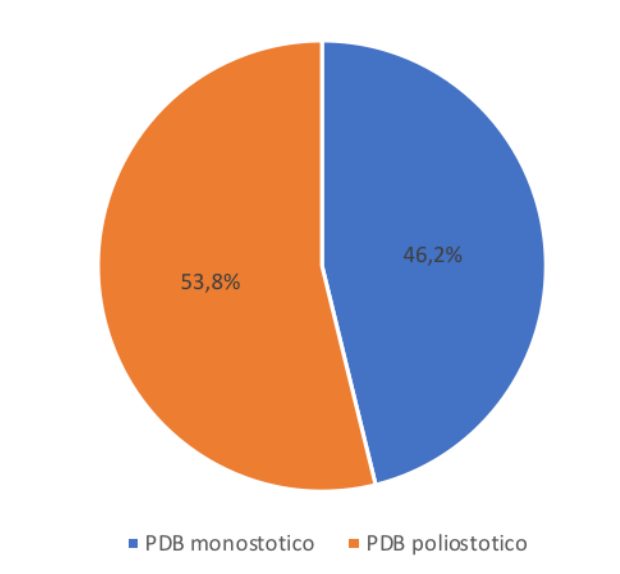
Per l'obiettivo secondario sono stati inclusi tutti e 66 i pazienti analizzati e sono state esaminate le stesse variabili dell'obiettivo primario. I pazienti sono stati poi divisi in un primo gruppo caratterizzato da una terapia normale ( $\leq 1$  ciclo di zoledronato o  $\leq 2$  cicli di neridronato) e in un secondo gruppo con una terapia elevata ( $> 1$  ciclo di zoledronato e/o  $> 2$  cicli di neridronato).

L'analisi statistica è stata eseguita mediante il software SPSS versione 24.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). La normalità di distribuzione è stata verificata mediante il test Kolmogorov-Smirnov. I risultati sono espressi come media  $\pm$  DS e range per le variabili continue, mentre come numerosità e relativa percentuale per le variabili categoriche. Il confronto delle variabili continue, tra i pazienti con PDB monostotico e poliostotico per l'obiettivo primario, o tra i soggetti con terapia normale ed elevata per l'obiettivo secondario, è stato effettuato utilizzando il test ANOVA a una via. Invece, le variabili categoriche sono state messe a confronto utilizzando il test del  $\chi^2$  di Pearson o il test esatto di Fisher a seconda della numerosità dei pazienti. Sono stati considerati significativi valori di  $P < 0.05$ .

## Risultati

### PDB monostotico vs PDB poliostotico

*Gruppi considerati per l'obiettivo primario:*

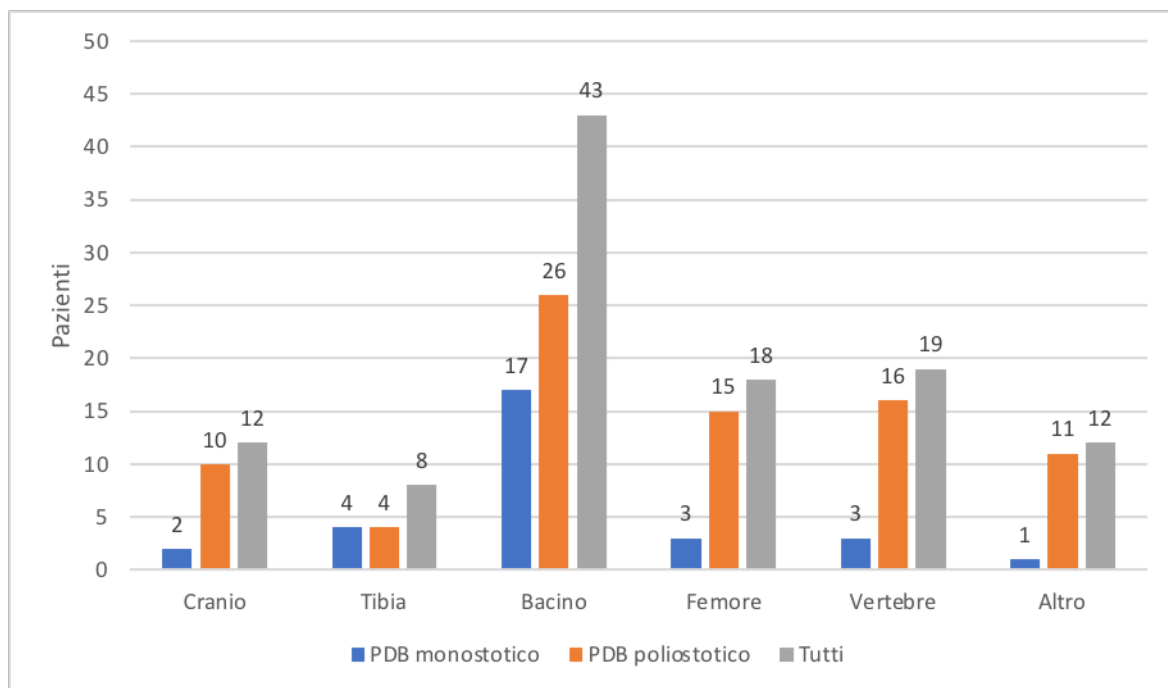


	TUTTI 65	MONOSTOTICI 30	POLIOTOTICI 35	p-value
<b>Femmine/maschi</b>	31/34	14/16	17/18	0,878

	(47,7/52,3)	(46,7/53,3)	(48,6/51,4)	
<b>Età alla diagnosi (anni)</b>	68,2 ± 10,2 (38-85)	68,9 ± 10,1 (46-82)	67,6 ± 10,4 (38-85)	0,634
<b>Durata del follow-up (mesi)</b>	61,7 ± 47,1 (3-179)	53,1 ± 44,0 (4-147)	68,5 ± 49,4 (3-179)	0,349
<b>Peso (kg)</b>	74,7 ± 14,1 (48,5-100,0)	81,5 ± 7,2 (74,0-92,0)	69,4 ± 16,1 (48,5-100,0)	0,088

*Dati epidemiologici e generici: i dati sono espressi come: Variabili continue: media ± DS (range); Variabili categoriche: valore assoluto (percentuale).*

### Tipologia dei siti scheletrici colpiti da PDB:



	<b>TUTTI</b> <b>65</b>	<b>MONOSTOTICI</b> <b>30</b>	<b>POLIOTOTICI</b> <b>35</b>	<b>p-value</b>
<b>Asintomatici/sintomatici</b>	15/50 (23,1/76,9)	9/21 (30,0/70,0)	6/29 (17,1/82,9)	0,220
<b>N° sedi (1/2/3/&gt; 3)</b>	30/18/4/13 (46,2/27,7/6,2/20,0)	30/0/0/0 (100,0/0,0/0,0/0,0)	0/18/4/13 (0,0/51,4/11,4/37,1)	<b>0,000</b>
<b>Tipologia sedi</b>	12/8/43/18/19/12	2/4/17/3/3/1	10/4/26/15/16/11	<b>0,023/</b>

<b>(cranio/tibia/bacino/ femore/vertebre/altro)</b>	(18,5/12,3/66,2/ 27,7/29,2/18,5)	(6,7/13,3/56,7/ 10,0/10,0/3,3)	(28,6/11,4/74,3/ 42,9/45,7/31,4)	0,816/ 0,135/ <b>0,003/ 0,002/ 0,004</b>
<b>No deformità/deformità</b>	61/4 (93,8/6,2)	29/1 (96,7/3,3)	32/3 (91,4/8,6)	0,381
<b>No fratture/fratture</b>	58/7 (89,2/10,8)	27/3 (90,0/10,0)	31/4 (88,6/11,4)	0,853
<b>No tumori/ tumori</b>	51/14 (78,5/21,5)	24/6 (80,0/20,0)	27/8 (77,1/22,9)	0,780
<b>HPT (assente/primario/ secondario)</b>	36/5/24 (55,4/7,7/36,9)	15/3/12 (50,0/10,0/40,0)	21/2/12 (60,0/5,7/34,3)	0,664
<b>No CVD/CVD</b>	23/42 (35,4/64,6)	10/20 (33,3/66,7)	13/22 (37,1/62,9)	0,749

*Dati riguardanti la presentazione clinica: i dati sono espressi come: Variabili continue: media  $\pm$  DS (range); Variabili categoriche: valore assoluto (percentuale). Legenda: N° = numero; HPT = iperparatiroidismo; CVD = malattie cardiovascolari.*

	<b>TUTTI 65</b>	<b>MONOSTOTICI 30</b>	<b>POLIOTOTICI 35</b>	<b>p-value</b>
<b>25OHD (ng/ml)</b>	30,8 $\pm$ 15,7 (11,0-75,0)	30,4 $\pm$ 15,7 (11,0-75,0)	31,0 $\pm$ 15,9 (12,0-61,0)	0,895
<b>ALP (UI/L)</b>	144,6 $\pm$ 86,4 (55,0-429,0)	146,9 $\pm$ 90,4 (55,0-429,0)	142,9 $\pm$ 84,6 (64,0-425,0)	0,865
<b>bAP (<math>\mu</math>g/L)</b>	39,1 $\pm$ 30,9 (7,1-119,0)	41,9 $\pm$ 33,8 (8,4-119,0)	35,5 $\pm$ 27,6 (7,1-112,0)	0,534
<b>CTX (pg/ml)</b>	623,9 $\pm$ 356,3 (132,0-1405,0)	588,2 $\pm$ 261,8 (215,0-1005,0)	651,2 $\pm$ 420,6 (132,0-1405,0)	0,639
<b>Crea (mg/dl)</b>	1,0 $\pm$ 0,3 (0,5-1,8)	1,0 $\pm$ 0,3 (0,6-1,8)	0,9 $\pm$ 0,2 (0,5-1,2)	0,239
<b>eGFR (ml/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	68,4 $\pm$ 18,8	64,1 $\pm$ 18,9	73,5 $\pm$ 18,3	0,230

	(36,3-107,3)	(36,3-91,8)	(41,2-107,3)	
--	--------------	-------------	--------------	--

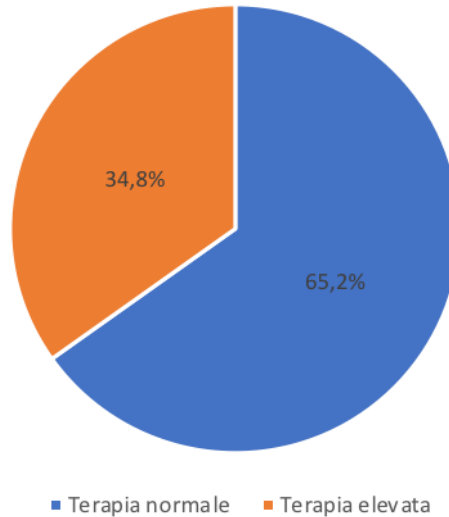
**Dati riguardanti i parametri biochimici:** i dati sono espressi come: Variabili continue: media  $\pm$  DS (range); Variabili categoriche: valore assoluto (percentuale). Legenda: 25OHD = 25-idrossivitamina D; ALP = fosfatasi alcalina totale (v.n. 35-105); bAP = fosfatasi alcalina ossea (v.n. 5-25); CTX = telopeptide C-terminale del collagene di tipo I; Crea = creatinemia; eGFR = velocità di filtrazione glomerulare stimata).

	<b>TUTTI</b> <b>65</b>	<b>MONOSTOTICI</b> <b>30</b>	<b>POLIOTOTICI</b> <b>35</b>	<b>p-value</b>
<b>N° cicli totali</b>	2,6 $\pm$ 2,4 (0-10)	2,9 $\pm$ 2,8 (0-10)	2,3 $\pm$ 2,1 (0-9)	0,323
<b>N° cicli zoledronato ev</b> <b>(0/1/2/3/5/9)</b>	43/13/4/3/1/1 (66,2/20,0/6,2/ 4,6/1,5/1,5)	20/7/0/1/1/1 (66,7/23,3/0,0/ 3,3/3,3/3,3)	23/6/4/2/0/0 (65,7/17,1/11,4 5,7/0,0/0,0)	0,281
<b>N° cicli neridronato ev</b> <b>(0/1/2/3/4/5/6/7/8/10)</b>	23/17/10/ 2/6/2/1/ 2/1/1 (35,4/26,2/15,4/ 3,1/9,2/3,1/1,5/ 3,1/1,5/1,5)	12/5/5/ 1/3/2/1/ 0/0/1 (40,0/16,7/16,7/ 3,3/10,0/6,7/3,3/ 0,0/0,0/3,3)	11/12/5/ 1/3/0/0/ 2/1/0 (31,4/34,3/14,3/ 2,9/8,6/0,0/0,0/ 5,7/2,9/0,0)	0,384
<b>N° cicli neridronato im</b> <b>(0/1)</b>	59/6 (90,8/9,2)	26/4 (86,7/13,3)	33/2 (94,3/5,7)	0,290
<b>Dose cumulativa</b> <b>neridronato (mg)</b>	466,7 $\pm$ 626,8 (0-2600)	482,7 $\pm$ 605,0 (0-2075)	451,3 $\pm$ 658,2 (0-2600)	0,857
<b>Terapia normale/ terapia elevata</b>	42/23 (64,6-35,4)	21/9 (70,0/30,0)	21/14 (60,0-40,0)	0,401
<b>No protesi/protesi</b>	53/12 (81,5/18,5)	23/7 (76,7/23,3)	30/5 (85,7/14,3)	0,349

**Dati riguardanti il trattamento:** i dati sono espressi come: Variabili continue: media  $\pm$  DS (range); Variabili categoriche: valore assoluto (percentuale). Legenda: N° = numero; ev = endovena; im = intramuscolo; terapia normale =  $\leq$  1 ciclo di zoledronato o  $\leq$  2 cicli di neridronato; terapia elevata =  $>$  1 ciclo di zoledronato e/o  $>$  2 cicli di neridronato.

### Terapia normale vs terapia elevata

*Gruppi considerati per l'obiettivo secondario:*



	<b>TUTTI</b>	<b>TERAPIA NORMALE</b>	<b>TERAPIA ELEVATA</b>	<b>p-value</b>
	<b>66</b>	<b>43</b>	<b>23</b>	
<b>Femmine/maschi</b>	32/34 (48,5/51,5)	20/23 (46,5/53,5)	12/11 (52,2/47,8)	0,661
<b>Età alla diagnosi (anni)</b>	68,2 ± 10,2 (38-85)	69,8 ± 9,7 (38-85)	65,4 ± 10,6 (42-81)	0,095
<b>Durata del follow-up (mesi)</b>	60,5 ± 46,9 (3-179)	43,4 ± 32,5 (3-108)	89,3 ± 54,4 (28-179)	<b>0,004</b>
<b>Peso (kg)</b>	74,7 ± 14,1 (48,5-100,0)	81,8 ± 10,6 (65,0-100,0)	62,8 ± 11,1 (48,5-80,4)	<b>0,004</b>

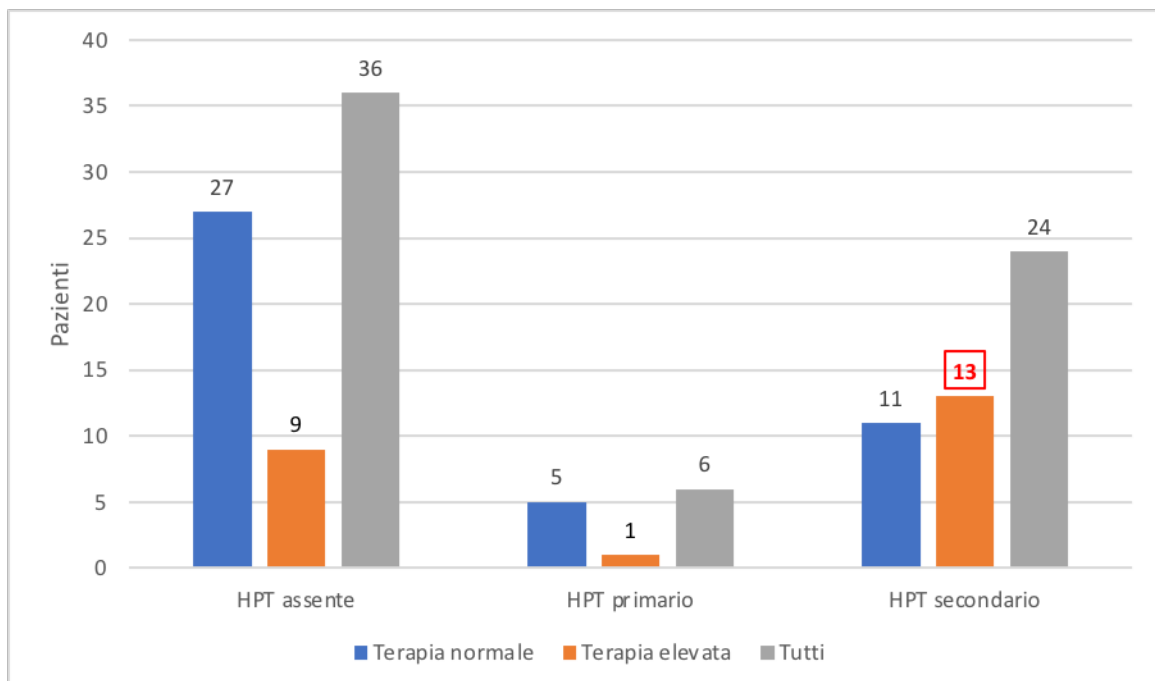
*Dati epidemiologici e generici: i dati sono espressi come: Variabili continue: media ± DS (range), Variabili categoriche: valore assoluto (percentuale).*

	<b>TUTTI</b>	<b>TERAPIA NORMALE</b>	<b>TERAPIA ELEVATA</b>	<b>p-value</b>
	<b>65</b>	<b>42</b>	<b>23</b>	
<b>Monostotici/poliostotici</b>	30/35 (46,2/53,8)	21/21 (50,0/50,0)	9/14 (39,1/60,9)	0,401
<b>Asintomatici/sintomatici</b>	15/50	11/31	4/19	0,421

	(23,1/76,9)	(26,2/73,8)	(17,4/82,6)	
<b>N° sedi (1/2/3/&gt; 3)</b>	30/18/4/13 (46,2/27,7/6,2/20,0)	21/11/4/6 (50,0/26,2/9,5/14,3)	9/7/0/7 (39,1/30,4/0,0/30,4)	0,203
<b>Tipologia sedi (cranio/tibia/bacino/ femore/vertebre/altro)</b>	12/8/43/18/19/12 (18,5/12,3/66,2/ 27,7/29,2/18,5)	4/4/28/14/12/8 (9,5/9,5/66,7/ 33,3/28,6/19,0)	8/4/15/4/7/4 (34,8/17,4/65,2/ 17,4/30,4/17,4)	<b>0,012/</b> 0,356/ 0,906/ 0,170/ 0,875/ 0,869
<b>No deformità/deformità</b>	61/4 (93,8/6,2)	41/1 (97,6/2,4)	20/3 (87,0/13,0)	0,087
<b>No fratture/fratture</b>	58/7 (89,2/10,8)	37/5 (88,1/11,9)	21/2 (91,3/8,7)	0,690
<b>No tumori/ tumori</b>	51/14 (78,5/21,5)	30/12 (71,4/28,6)	21/2 (91,3/8,7)	0,062

*Dati riguardanti la presentazione clinica: i dati sono espressi come: Variabili continue: media  $\pm$  DS (range); Variabili categoriche: valore assoluto (percentuale). Legenda: N° = numero.*

**Prevalenza dell'HPT nella popolazione in studio:**





	<b>TUTTI</b>  <b>66</b>	<b>TERAPIA NORMALE</b>  <b>43</b>	<b>TERAPIA ELEVATA</b>  <b>23</b>	<b>p- value</b>
<b>HPT</b> <b>(assente/primario/ secondario)</b>	36/6/24 (54,5/9,1/36,4)	27/5/11 (62,8/11,6/25,6)	9/1/13 (39,1/4,3/56,5)	<b>0,042</b>
<b>No CVD/CVD</b>	24/42 (36,4/63,6)	17/26 (39,5/60,5)	7/16 (30,4/69,6)	0,464

*Dati riguardanti la prevalenza di HPT e CVD: i dati sono espressi come: Variabili continue: media  $\pm$  DS (range), Variabili categoriche: valore assoluto (percentuale). Legenda: HPT = iperparatiroidismo; CVD = malattie cardiovascolari.*

	<b>TUTTI</b>  <b>66</b>	<b>TERAPIA NORMALE</b>  <b>43</b>	<b>TERAPIA ELEVATA</b>  <b>23</b>	<b>p-value</b>
<b>25OHD (ng/ml)</b>	30,2 $\pm$ 16,0 (4,0-75,0)	34,3 $\pm$ 16,5 (4,0-75,0)	24,0 $\pm$ 13,3 (11,0-56,0)	<b>0,033</b>
<b>ALP (UI/L)</b>	144,6 $\pm$ 86,4 (55,0-429,0)	151,4 $\pm$ 94,5 (55,0-429,0)	132,2 $\pm$ 69,5 (60,0-343,0)	0,429
<b>bAP (<math>\mu</math>g/L)</b>	47,1 $\pm$ 58,6 (7,1-351,2)	57,2 $\pm$ 73,5 (7,1-351,2)	32,5 $\pm$ 19,8 (11,0-85,37)	0,200
<b>CTX (pg/ml)</b>	644,7 $\pm$ 369,1 (132,0-1405,0)	653,9 $\pm$ 354,2 (162,0-1327,0)	630,2 $\pm$ 407,4 (132,0-1405,0)	0,865
<b>Crea (mg/dl)</b>	1,0 $\pm$ 0,3 (0,5-1,8)	1,0 $\pm$ 0,3 (0,6-1,8)	0,9 $\pm$ 0,2 (0,5-1,2)	0,420
<b>eGFR (ml/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	68,0 $\pm$ 18,6 (36,3-107,3)	67,2 $\pm$ 17,5 (36,3-96,0)	70,5 $\pm$ 23,4 (41,2-107,3)	0,707

*Dati riguardanti i parametri biochimici: i dati sono espressi come: Variabili continue: media  $\pm$  DS (range); Variabili categoriche: valore assoluto (percentuale). Legenda: 25OHD = 25-idrossivitamina D; ALP = fosfatasi alcalina totale (v.n. 35-105); bAP = fosfatasi alcalina ossea (v.n. 5-25); CTX = telopeptide C-terminale del collagene di tipo I; Crea = creatininemia; eGFR = velocità di filtrazione glomerulare stimata).*

	<b>TUTTI</b>	<b>TERAPIA NORMALE</b>	<b>TERAPIA ELEVATA</b>	<b>p-value</b>
	<b>66</b>	<b>43</b>	<b>23</b>	
<b>N° cicli totali</b>	2,6 ± 2,4 (0-10)	1,3 ± 1,0 (0-5)	4,9 ± 2,4 (2-10)	<b>0,000</b>
<b>Dose cumulativa neridronato (mg)</b>	466,7 ± 626,8 (0-2600)	246,2 ± 320,0 (0-1375)	976,6 ± 847,9 (0-2600)	<b>0,000</b>

*Tabella 1 – Dati riguardanti il trattamento antiassorbitivo: i dati sono espressi come: Variabili continue: media ± DS (range); Variabili categoriche: valore assoluto (percentuale). Legenda: N° = numero.*

	<b>TUTTI</b>	<b>TERAPIA NORMALE</b>	<b>TERAPIA ELEVATA</b>	<b>p-value</b>
	<b>65</b>	<b>42</b>	<b>23</b>	
<b>No protesi/protesi</b>	53/12 (81,5/18,5)	35/7 (83,3/16,7)	18/5 (78,3/21,7)	0,614

*Tabella 2 – Dati riguardanti la prevalenza degli interventi di artroprotesi: i dati sono espressi come: Variabili continue: media ± DS (range); Variabili categoriche: valore assoluto (percentuale).*

## Discussione

In relazione alla prima parte dello studio, non si sono dimostrate differenze statisticamente significative per tutti i dati osservati, ad eccezione per il numero e per la tipologia delle sedi pagetiche. Il nostro studio conferma che il PDB è tipicamente presentato da individui anziani di sesso maschile<sup>12,13</sup>. Per quanto riguarda la presenza di sintomatologia pagetica, si è rilevata una prevalenza di PDB sintomatico pari al 76,9%. Questo dato non è conforme con quanto descritto in letteratura<sup>7</sup>. Bisogna però considerare che la popolazione esaminata nel nostro studio è composta esclusivamente da pazienti con diagnosi di PDB conclamata, i quali presentano una probabilità a priori più elevata di presentare problematiche cliniche. Come previsto, relativamente al numero di sedi interessate da lesioni pagetiche, si è dimostrata una differenza statisticamente rilevante tra i due gruppi in studio ( $p = 0,000$ ). Dal momento che per definizione le due forme cliniche si distinguono in base alla quantità dei siti scheletrici colpiti<sup>7</sup>. Le percentuali relative ai principali siti scheletrici pagetici sono comparabili con i dati osservati in un'ampia coorte di 893 pazienti dell'Italian PDB Registry (dati non pubblicati)<sup>7</sup>. I risultati da noi rilevati dimostrano una differenza significativa tra i pazienti monostotici e poliostotici relativamente al coinvolgimento cranico ( $p = 0,023$ ), femorale ( $p = 0,003$ ), vertebrale ( $p = 0,002$ ) e di altri segmenti ossei ( $p = 0,004$ ). Nello specifico, queste localizzazioni sono state coinvolte prevalentemente nel gruppo caratterizzato da PDB poliostotico. In relazione alle complicanze pagetiche da noi indagate, si sono evidenziate delle prevalenze

poco rilevanti, riconducibili alla nota riduzione della gravità clinica del PDB<sup>3-5</sup>. Nel campione considerato non si è osservata alcuna neoplasia tipicamente associata al PDB, come l'osteosarcoma e/o i tumori a cellule giganti<sup>8,14,15</sup>. Invece, si sono riscontrati numerosi casi di iperparatiroidismo, soprattutto secondario, con nessuna differenza rilevante tra i pazienti monostotici e poliestotici.

Relativamente all'obiettivo secondario, non si sono dimostrate differenze statisticamente significative per i seguenti dati: genere, età alla diagnosi, forma clinica del PDB, sintomaticità, numero di sedi interessate, deformità ossee, fratture pagetiche, neoplasie, malattie cardiovascolari, parametri biochimici ad eccezione della 25OHD e protesi articolari. Invece, si è rilevata una durata media del follow-up maggiore in caso di terapia elevata ( $p = 0,004$ ). Questo è presumibilmente dovuto al fatto che i pazienti con recidive frequenti necessitano di controlli intensivi. Un altro dato significativo che si è dimostrato è la presenza di un peso medio maggiore in caso di terapia normale e minore nei soggetti presentanti terapia elevata ( $p = 0,004$ ). Si è riscontrato che le localizzazioni craniche sono prevalenti nei soggetti con terapia elevata ( $p = 0,012$ ). Questo è caratteristico, in quanto le lesioni craniche necessitano notoriamente di una terapia più aggressiva<sup>8</sup>. Nel corso della nostra analisi si è evidenziato poi un dato estremamente rilevante. Infatti, nei pazienti con terapia elevata si è riscontrata una prevalenza di iperparatiroidismo maggiore ( $p = 0,042$ ). In particolare, in oltre la metà di questi soggetti si è osservata una condizione di iperparatiroidismo secondario. Inoltre, in questi stessi individui si è anche misurato un valore medio di vitamina D deficitario. A tal punto che è emersa una differenza significativa tra i due gruppi in studio in relazione alla 25OHD ( $p = 0,033$ ). Infine, per quanto riguarda l'analisi del trattamento antiriassorbitivo, si è rilevata una prevedibile differenza relativamente al numero medio di cicli totali ( $p = 0,000$ ) e alla dose cumulativa media di neridronato ( $p = 0,000$ ). Infatti, per definizione, i pazienti con terapia elevata sono caratterizzati da un quantitativo maggiore di cicli terapeutici. Conseguentemente, anche il dosaggio cumulativo è maggiore.

## **Conclusioni e prospettive future**

Il dato più significativo emerso dal nostro studio clinico è che nei pazienti con terapia elevata ( $> 1$  ciclo con zoledronato e/o  $> 2$  cicli con neridronato) si è riscontrata una maggiore prevalenza di iperparatiroidismo secondario e di ipovitaminosi D. Dunque, la nostra analisi corrobora una già nota coesistenza tra PDB e iperparatiroidismo secondario<sup>16</sup>. Le ipotesi alla base di questa osservazione sono diverse. In primo luogo, le potenziali cause esogene della sindrome iperparatiroidea pagetica sono: il deficit di vitamina D, il basso apporto di calcio e diversi trattamenti antiriassorbitivi; come descritto in altri studi<sup>16</sup>. Inoltre, l'alterazione del metabolismo osteocalcico dovuta all'ipovitaminosi D potrebbe essere sporadicamente confusa con una recidiva biochimica del PDB. Ognuna di queste ipotesi potrebbe contribuire in maniera più o meno rilevante a determinare questa particolare condizione. Si conferma quindi l'importanza di ricercare l'iperparatiroidismo secondario nei pazienti pagetici, valutandoli con esami routinari dell'asse calcio/fosfato/paratiroidi. Inoltre, un'adeguata integrazione di calcio e vitamina D è fortemente raccomandata nei pazienti pagetici carenti<sup>17,18</sup>. La

coesistenza tra iperparatiroidismo secondario e PDB è una questione attuale e ancora poco divulgata. Si spera quindi che in futuro sia maggiormente conosciuta anche da medici non esperti, al fine di una gestione adeguata e corretta. Tutte le evidenze analizzate corrispondono ad aspetti utili da considerare per la gestione clinica dei pazienti pagetici. È opportuno che si definiscano dei protocolli standardizzati per un approccio omnicomprensivo al PDB. È inoltre indubbia la necessità di approfondire ulteriormente l'attuale comprensione di questa patologia. Infatti, il PDB è una malattia metabolica ossea estremamente importante, la quale presenta delle problematiche ancora da chiarire. La speranza è che gli avanzamenti nel campo della biologia molecolare possano permettere di conoscere meglio i meccanismi fisiopatologici. Inoltre, è auspicabile un potenziamento delle competenze inerenti alla diagnosi e al trattamento del PDB. In conclusione, sarebbe necessaria una collaborazione più stretta tra endocrinologi ed altri specialisti, al fine di attuare un'appropriata gestione multidisciplinare del PDB.

## Bibliografia

1. Paget J. *On a Form of Chronic Inflammation of Bones (Osteitis Deformans)*. (1877).
2. Staa, T. P. van *et al.* *Incidence and Natural History of Paget's Disease of Bone in England and Wales*. (2002).
3. Poór, G., Donáth, J., Fornet, B. & Cooper, C. Epidemiology of Paget's disease in Europe: The prevalence is decreasing. *Journal of Bone and Mineral Research* **21**, 1545–1549 (2006).
4. Cundy, T. *et al.* *Evidence for Secular Change in Paget's Disease*. *Bone* vol. 20 (1997).
5. Cooper, C. *et al.* *The Epidemiology of Paget's Disease in Britain: Is the Prevalence Decreasing?* (1999).
6. Cook MJ *et al.* Incidence of Paget's disease of bone in the UK: evidence of a continuing decline. (2021).
7. Gennari, L., Rendina, D., Falchetti, A. & Merlotti, D. Paget's Disease of Bone. *Calcif Tissue Int* **104**, 483–500 (2019).
8. Falchetti, A., Masi, L. & Brandi, M. L. Paget's disease of bone: There's more than the affected skeletal-a clinical review and suggestions for the clinical practice. *Current Opinion in Rheumatology* vol. 22 410–423 Preprint at <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32833af61e> (2010).
9. Corral-Gudino L, Tan AJ, del Pino-Montes J & Ralston SH. Bisphosphonates for Paget's disease of bone in adults. *Cochrane Database Syst Rev* **12**, (2017).
10. Singer FR *et al.* Paget's disease of bone: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* **99**, 4408–4422 (2014).
11. Ralston, S. H. *et al.* Diagnosis and Management of Paget's Disease of Bone in Adults: A Clinical Guideline. *Journal of Bone and Mineral Research* **34**, 579–604 (2019).
12. Cooper, C., Harvey, N. C., Dennison, E. M. & van Staa, T. P. Update on the epidemiology of Paget's disease of bone. *Journal of Bone and Mineral Research* **22**, (2006).

13. Gennari, L. *et al.* Paget's disease of bone: an update on epidemiology, pathogenesis and pharmacotherapy. (2018).
14. Hansen, M. F., Seton, M. & Merchant, A. Osteosarcoma in Paget's Disease of Bone. (2006) doi:10.1359/JBMR.06S211.
15. Rendina, D. *et al.* Clinical Characteristics and Evolution of Giant Cell Tumor Occurring in Paget's Disease of Bone. (2015) doi:10.1002/jbmr.2349.
16. Brandi, M. L. & Falchetti, A. What is the relationship between Paget's disease of bone and hyperparathyroidism? *Journal of Bone and Mineral Research* **22**, (2007).
17. Rosen, C. J. & Brown, S. Severe Hypocalcemia after Intravenous Bisphosphonate Therapy in Occult Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine* **348**, 1503–1504 (2003).
18. Evans RA, Dunstan CR, Wong SY & Hills E. Long-term experience with a calcium-thiazide treatment for Paget's disease of bone. *Miner Electrolyte Metab* **8**, 325–333 (1982).