

La diagnosi di osteoporosi si basa sul riscontro di una frattura da fragilità o sul dato di ridotta densità minerale ossea con T-score $< -2,5$ SD.

4.1 Diagnosi strumentale

4.1.1 Radiologia tradizionale

La presenza di una frattura da fragilità ossea (vertebrale, non-vertebrale e femorale) configura (secondo la definizione dell'OMS) una condizione di "osteoporosi severa".

Il riconoscimento delle fratture vertebrali è di estrema importanza e la valutazione delle Rx del rachide dorsale e lombare rappresenta la prima e irrinunciabile tappa nella valutazione del paziente con osteoporosi [7].

Il ricorso alla radiologia convenzionale rappresenta l'indagine più disponibile e frequentemente utilizzata per studiare l'osso. Con questa metodica è possibile ottenere alcune informazioni sulla struttura, qualità e quantità ossea.

La presenza di una frattura vertebrale, anche di grado lieve, aumenta di 5 volte il rischio di una nuova frattura vertebrale [8] e raddoppia il rischio di frattura del collo femorale indipendentemente dall'età e dalla massa ossea [9–11]. La presenza di una frattura vertebrale aumenta il rischio di una nuova frattura vertebrale del 20% nei 12 mesi successivi [12].

Il numero e la gravità delle fratture vertebrali preesistenti contribuiscono ad aumentare il rischio per ulteriori fratture non solo a carico del rachide, ma anche di altri siti scheletrici [13].

La conferma radiologica delle fratture cliniche è fondamentale per la diagnosi,

tuttavia l'esame radiografico standard non sempre rileva la presenza di una frattura. La difficoltà della diagnosi radiologica di frattura vertebrale deriva principalmente dall'aspetto anatomico-patologico di queste fratture che si presentano come deformazioni del corpo vertebrale in assenza di un'evidente rima di frattura [14].

È indispensabile escludere cause congenite o acquisite di deformità vertebrali o artefatti di natura tecnica. Inoltre, per giungere alla diagnosi di deformità vertebrale di natura osteoporotica si devono poter escludere le deformità dovute ad altre patologie [15].

Per definire come fratture le deformità vertebrali è necessaria una valutazione quantitativa che si ottiene con la morfometria vertebrale. A tale scopo Genant [16] ha proposto di utilizzare la morfometria, metodica semi-quantitativa che misura l'altezza anteriore, posteriore e media dei corpi vertebrali dei tratti dorsale e lombare del rachide. Se una delle tre misure risulta del 15% o di 4 mm inferiore a quella delle vertebre adiacenti, allora la frattura risulta essere morfometricamente documentata. La morfometria vertebrale consente, pertanto, di diagnosticare in modo quantitativo, oggettivo e riproducibile la frattura vertebrale.

Il metodo semiquantitativo di Genant considera in primo luogo necessario procedere a un esame visivo dei radiogrammi effettuato da un radiologo esperto. La gravità delle deformità vertebrali viene identificata dall'indice semiquantitativo (ISQ) e dall'entità in gradi della riduzione delle altezze (Figura 4.1, Appendice A punto 3). La morfometria vertebrale può essere eseguita manualmente con l'ausilio di un righello, oppure in modo computerizzato su immagini radiografiche in proiezione laterale dei tratti dorsale e lombare del rachide. La misura manuale offre il vantaggio di essere facilmente applicabile nella pratica clinica quotidiana, ma non può essere, ovviamente, precisa.












			Definizione	Deformità	ISQ
			normale	assente	0
			incerta	borderline	0,5
			lieve	riduzione del 20-25% di una delle altezze	1
			moderata	riduzione del 25-40% di una delle altezze	2
			severa	riduzione >40% di una delle altezze	3

Fig. 4.1 Valutazione semiquantitativa delle fratture vertebrali secondo Genant (modificata da [16])

4.1.2

Morfometria radiologica

La morfometria radiologica (MRX), utilizza indici quantitativi che mediante l'analisi dei rapporti tra le altezze dei corpi vertebrali permette di valutare con maggiore precisione le deformità vertebrali [17].

La metodica richiede la digitalizzazione dei radiogrammi convenzionali eseguiti in condizioni standardizzate. Sono necessari due radiogrammi, uno del tratto toracico, centrato su T7, e uno del tratto lombare, centrato su L3. La tecnica prevede il posizionamento di sei punti di repere in corrispondenza dei 4 angoli e dei punti medi dei piatti vertebrali superiori ed inferiori (Figura 4.2).

Successivamente, mediante l'utilizzo di un software appropriato vengono calcolate le altezze anteriori (Ha), le altezze medie (Hm) e le altezze posteriori (Hp) delle vertebre da T4 a L4. Il riconoscimento delle deformità vertebrali viene eseguito mediante il calcolo dei rapporti fra le altezze del corpo vertebrale:

1. deformità a cuneo (diminuzione del rapporto ha/hp);
2. deformità biconcava (diminuzione del rapporto hm/hp);
3. crollo (diminuzione del rapporto tra altezza posteriore, o anteriore, e altezza anteriore, o posteriore, della vertebra sopra e/o sottostante ($hp/hp\pm 1$) ($ha/ha\pm 1$)).

La morfometria può essere effettuata anche con alcuni macchinari DXA, che acquisiscono immagini della colonna vertebrale in proiezione laterale.

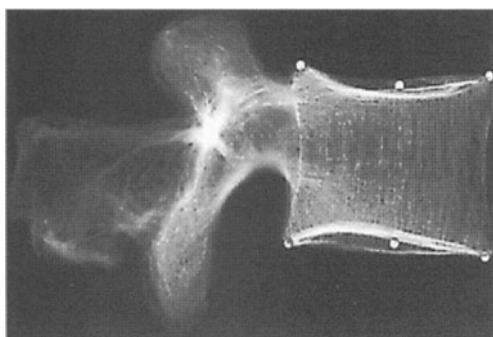


Fig. 4.2 Valutazione morfometrica delle fratture vertebrali: individuazione dei sei punti di riferimento

4.1.3

Risonanza magnetica nucleare

Recentemente la risonanza magnetica (RM) è stata utilizzata per la determinazione della struttura ossea e dell'osteoporosi. La RM offre, infatti, la capacità di valutare in modo non invasivo il sistema muscolo-scheletrico, la struttura ossea e la composizione del midollo osseo.

La RM offre un valido contributo nella diagnosi differenziale tra fratture vertebrali recenti o datate e tra fratture vertebrali di natura benigna o maligna. La RM mostra non soltanto i cambiamenti morfologici della vertebra ma anche le altera-

zioni chimico-fisiche dovute all'evento fratturativo facilitando la diagnosi differenziale tra frattura acuta da osteoporosi e deformità vertebrale congenita o acquisita. In tali casi la RM unisce la sensibilità della medicina nucleare con la specificità della tomografia computerizzata ad alta risoluzione e le supera entrambe per quanto riguarda l'accuratezza diagnostica [18].

Nelle fratture vertebrali recenti l'alterato segnale dovuto all'edema midollare è riconoscibile alla RM per alcuni mesi poi residua soltanto la deformazione ossea.

Nelle fratture vertebrali di origine metastatica, oltre alla deformità, spesso associata a una convessità dei bordi anteriori e posteriori, si ha un'alterazione del segnale che coinvolge l'intera vertebra, così come in altre vertebre, sebbene non fratturate ma sede di localizzazioni secondarie, si possono riconoscere identiche alterazioni del segnale. Nelle fratture vertebrali osteoporotiche, invece, l'alterazione del segnale rimane parallela alle limitanti somatiche fratturate e non coinvolge le porzioni rimaste integre [19].

4.1.4

Densitometria ossea computerizzata a raggi X

In accordo con la World Health Organization (WHO), la metodica "gold-standard" per la diagnosi di osteoporosi è la *dual-energy x-ray absorptiometry* (DXA). Con la DXA si ottiene la densità minerale ossea (BMD) e quindi la misura della massa ossea (Appendice A punto 4).

La BMD è un indicatore clinico della resistenza meccanica dell'osso ed è responsabile del 60-80% dell'intera forza dell'osso stesso.

La DXA analizza in modo integrale sia l'osso corticale che l'osso trabecolare e il valore ottenuto è una misura proiettiva bidimensionale normalizzata per le dimensioni della porzione ossea su cui viene eseguita la scansione. I valori ottenuti sono il contenuto minerale osseo (BMC) in g/cm e la BMD in g/cm², che costituisce il parametro utilizzato ai fini diagnostici.

La BMD è funzione del picco di massa osseo raggiunto da un individuo e dell'ammontare della successiva perdita di massa ossea. Il picco di massa ossea generalmente si raggiunge tra i 20 e i 30 anni e decresce più rapidamente nella donna nel periodo peri- e post-menopausale. In media una donna in post-menopausa riduce da un terzo a metà del suo picco di massa ossea e la BMD viene quindi raffrontata a quella media di soggetti adulti sani dello stesso sesso (picco di massa ossea).

L'unità di misura è rappresentata dalla deviazione standard (SD) rispetto al picco di massa ossea (T-score). Il rischio di frattura inizia ad aumentare in modo esponenziale con valori densitometrici di T-score < -2,5 SD, che secondo il WHO, rappresenta la soglia per la diagnosi di osteoporosi. Tuttavia, il numero maggiore di fratture non è stato osservato nei soggetti con T-score ≤ -2,5 bensì in quelli, secondo la definizione del WHO, con T-score non riferibile ad osteoporosi. Questo dato suggerisce che la demineralizzazione non rappresenta il principale fattore di rischio per frattura e che esistono altri fattori causali sui quali finora l'attenzione non si è sufficientemente focalizzata [20].

Tabella 4.1 Criteri WHO per l'interpretazione dei risultati della BMD

T-score	Diagnosi
≤ 1 SD	normale
da -1 a -2,5 SD	osteopenia
$< -2,5$ SD	osteoporosi
$< -2,5$ SD con una o più fratture	osteoporosi severa

Secondo il WHO, nell'interpretare i risultati della BMD si conviene adottare le definizioni indicate in Tabella 4.1.

I criteri WHO servono per facilitare la diagnosi e non vanno considerati alla pari di linee guida per decidere se e quale trattamento farmacologico sia necessario. Il trattamento dovrebbe essere più aggressivo nei soggetti che hanno già riportato una frattura da fragilità per il maggior rischio di nuove fratture indipendentemente dalla BMD.

Le sedi routinariamente studiate con la DXA sono il rachide lombare, l'estremità prossimale del femore in toto o singole regioni (collo femorale, regione trocantERICA, triangolo di Ward) e il total body. La misurazione DXA total body, tuttavia, non è stata ancora validata per la diagnosi e per la valutazione del rischio di frattura.

In sede lombare l'esame viene eseguito in proiezione antero-posteriore da L1 a L4 con una precisione pari all'1% e un'accuratezza che varia dal 4 al 10%. Ogni metamerico può essere analizzato separatamente e le vertebre fratturate devono essere escluse dall'analisi. La misurazione in sede lombare nella proiezione arteroposteriore (AP) può presentare alcuni limiti. L'errore prevalente è rappresentato dalla presenza di calcificazioni dei tessuti molli circostanti e di alterazioni spondiloartrosiche. Infine, la sovrapposizione delle diverse strutture anatomiche posteriori ai corpi vertebrali interessate da processi di natura artrosica, presenti soprattutto nelle persone anziane, portano a sovrastimare la BMD [21] e, per questo motivo, l'esame a livello vertebrale viene sconsigliato nelle persone con più di 65 anni.

La Società Internazionale di Densitometria Clinica (International Society for Clinical Densitometry, ISCD) raccomanda la rilevazione della BMD a livello sia vertebrale che femorale in tutti i pazienti riservando la rilevazione alla porzione distale dell'avambraccio nei soli casi in cui non sia possibile l'esecuzione dell'esame nelle altre due sedi. La ISCD raccomanda, inoltre, che la diagnosi di osteoporosi sia effettuata sulla base del valore di T-score più basso rilevato in sede vertebrale e/o del femore prossimale totale (*total proximal femur*), del collo o della regione trocantERICA (*neck or trochanter*) [22].

Nell'interpretazione del dato densitometrico è importante osservare che non è sempre agevole il confronto dei risultati ottenuti con apparecchiature diverse; il T-score, infatti, risente della differenza nei valori di riferimento utilizzati dai diversi produttori e ricavati da diverse popolazioni di soggetti normali. Sono da paragonare solo le indagini densitometriche DXA eseguite con lo stesso apparecchio, che deve essere provvisto di certificazione FK510FDA e sottoposto a periodici controlli di qualità.

4.1.5

Ultrasonografia ossea quantitativa (QUS)

Questa metodica per lo studio del tessuto osseo è stata introdotta nella pratica clinica in un'epoca relativamente recente; per quanto concerne l'osteoporosi postmenopausale, in particolare, essa consente di individuare i cambiamenti qualitativi del tessuto osseo (struttura, orientamento trabecolare, microarchitettura, distribuzione spaziale, ecc.) [23].

I parametri QUS sono significativamente correlati con l'aumento della fragilità ossea e di conseguenza con il rischio di frattura [24].

I parametri utilizzati per caratterizzare il tessuto osseo sono la velocità di propagazione del Suono (SOS, *Speed of Sound*), determinata dal modulo elastico e

dalla densità ossea, e l'attenuazione dell'onda a larga banda (BUA, *Broadband Ultrasound Attenuation*), che è direttamente proporzionale al numero di trabecole presenti nel tessuto osseo [25]. Sono stati sviluppati anche altri parametri più complessi che risultano dalla combinazione dei primi: *Amplitude Dependent Speed of Sound* (AD-SOS), *Stiffness*, *Quantitative Ultrasound Index* (QUI).

Attualmente i siti scheletrici maggiormente indagati mediante tecniche QUS sono la metafisi distale della falange e il calcagno.

La precisione standardizzata (Coefficiente di variazione/variazioni attese) delle tecniche ultrasonografiche ossee è attualmente inferiore a quella della DXA, per cui queste metodiche risultano meno utili per misurare nel singolo individuo le variazioni nel tempo, sia spontanee che indotte da farmaci. Un problema aggiuntivo deriva dalla notevole varietà degli strumenti commercializzati, con caratteristiche tecniche e prestazioni assai differenti, che hanno reso finora impossibile standardizzare i valori di riferimento e applicarli nella comune pratica clinica.

4.1.6

Tomografia computerizzata quantitativa (QCT)

La QCT può essere utilizzata in modo quantitativo ed è l'unica tecnica non invasiva che misura la reale densità di tessuto osseo in un determinato volume, in g/cm^3 , senza la sovrapposizione di altri tessuti e consente l'analisi separata della componente trabecolare e di quella corticale, o di entrambe.

La QCT è una tecnica accettata per la determinazione del rischio di frattura vertebrale e per la diagnosi e il follow-up dell'osteoporosi e di altre malattie metaboliche dell'osso, ma presenta alcuni vantaggi e alcune limitazioni rispetto alla DXA. Il principale vantaggio è costituito dalla mancanza di interferenza dei processi artrosici, che possono portare a sovrastimare la densità ossea vertebrale misurata con tecnica DXA. Le limitazioni principali sono rappresentate dalla dose nettamente più elevata di radiazioni cui viene sottoposto il paziente, dalla minore precisione e accuratezza e dai costi nettamente più elevati [26].

Punti chiave - Diagnosi strumentale

- › La diagnosi di osteoporosi si basa sul riscontro di una frattura da fragilità o su un dato di ridotta densità minerale ossea con T-score $< -2,5$ SD.
- › Il riconoscimento delle fratture vertebrali è di fondamentale importanza e la valutazione delle Rx del rachide dorso-lombare rappresenta la prima e irrinunciabile tappa nell'iter diagnostico del paziente con osteoporosi.
- › Per definire come fratture le deformità dei corpi vertebrali, Genant ha proposto di utilizzare la morfometria, metodica semi-quantitativa, basata sulla misurazione dell'altezza anteriore, posteriore e media dei corpi vertebrali nel tratto compreso tra T4 e L4.
- › La RMN offre un valido contributo nella diagnosi differenziale tra fratture vertebrali recenti o datate e tra fratture vertebrali da fragilità o di natura maligna.
- › La metodica *gold-standard* per la diagnosi di osteoporosi è la *dual-energy x-ray absorptiometry* (DXA).
- › La densità minerale ossea (BMD) è un indicatore clinico della resistenza meccanica dell'osso che è pari al 60-80% dell'intera forza dell'osso stesso.

4.2

Diagnosi bioumorale

4.2.1

Esami di laboratorio

Svariate condizioni possono causare osteoporosi. Stabilita la presenza di osteoporosi, prima di prescrivere una terapia è sempre importante discriminare le forme primarie (post-menopausale e senile) dalle forme secondarie.

È un errore intraprendere una terapia per l'osteoporosi senza averne indagato l'eziologia. Una iniziale valutazione ematochimica è, quindi, fortemente raccomandata in tutti i pazienti che presentano osteopenia e osteoporosi.

Gli esami di laboratorio sono indispensabili nell'iter diagnostico e devono essere eseguiti in tutti i pazienti per i quali c'è evidenza clinica, radiografica e/o densitometrica di osteoporosi o di fragilità ossea.

Il laboratorio consente la diagnosi differenziale con altre patologie che possono determinare un quadro clinico o densitometrico simile all'osteoporosi. Inoltre, il laboratorio può individuare possibili fattori causali consentendo la diagnosi di osteoporosi secondaria e quindi, dove possibile, un trattamento mirato.

La normalità degli esami bioumorali di I livello è sufficiente ad escludere nel 90% dei casi forme di osteoporosi secondaria (Tabella 4.2, Appendice A punto 5).

Tabella 4.2 Esami biomorali di I e II livello

Esami I Livello	Esami II Livello
VES	Transaminasi
Emocromo completo	TSH, FT4
Protidemia frazionata	PTH (Paratormone intatto)
Calcemia	25 OH vitamina D3
Fosforemia	Cortisoloria 24 ore
Fosfatasi alcalina totale	Testosterone libero
Creatininemia	Elettroferesi proteine urinarie
Calciuria 24 ore	Esami specifici per patologie associate
	Anticorpi anti-gliadina o anti-endomisio o anti-transglutaminasi
	Markers specifici per il turnover osseo

4.2.2

Markers biochimici del turnover osseo (BTMs)

Identificare i soggetti ad elevato rischio di frattura è uno dei principali obiettivi del management clinico dell'osteoporosi.

La DXA rappresenta il miglior strumento disponibile per la misura della BMD e per la valutazione del rischio di frattura. Tuttavia, solo il 40% delle fratture è presente nelle donne con T-score $<-2,5$ [27]. La resistenza meccanica dell'osso riflette principalmente l'integrazione tra quantità e qualità dell'osso [1]. Quindi, per eseguire un'adeguata valutazione del rischio di frattura da fragilità, oltre alla determinazione della BMD, è necessario poter valutare anche la qualità dell'osso.

Attualmente, la sola potenziale misura della qualità dell'osso nella pratica clinica è quella del dosaggio dei markers biochimici del turnover osseo (BTMs).

Il turnover osseo aumenta rapidamente dopo la menopausa. Nelle donne in post-menopausa, la BMD è inversamente correlata con i BTM [28, 29].

Dopo la menopausa, tutti i BTMs sono elevati e la perdita di massa ossea è rapida [30]. Un elevato turnover osseo rappresenta un importante fattore di rischio per frattura in quanto aumenta la perdita di massa ossea causando un deterioramento microarchitetturale del tessuto osseo [31, 32].

Elevati valori dei BTMs sono stati riconosciuti come predittivi di frattura del collo femore, di fratture vertebrali e di fratture non vertebrali. Nelle donne anziane con frattura di collo femore il valore del Telo peptide CTx sierico (marcatore del riassorbimento osseo) è cinque volte più elevato rispetto al range di normalità [33].

Nel corso del rimodellamento osseo (ciclo riassorbimento/neoformazione) vengono prodotte sostanze che, se dosate nel sangue o nelle urine, rappresentano degli indicatori dell'entità del metabolismo osseo. I BTMs misurano l'attività enzimatica di osteoblasti e osteoclasti e dei componenti rilasciati dalla matrice ossea. I livelli dei BTMs nel siero e/o nelle urine sono, pertanto, proporzionali all'entità del rimodellamento osseo.

I BTMs si dividono in markers della neoformazione e in markers di riassorbimento osseo (Tabella 4.3).

Tabella 4.3 Markers biochimici del turnover osseo

Markers di neoformazione	Markers di riassorbimento
Siero	Plasma/siero
- Osteocalcina (BGP)	- Teloptide Carbossi-terminale del collagene di tipo I (CTx)
- Fosfatasi alcalina totale e ossea (ALP e BALP)	- Teloptide Amino-terminale del collagene di tipo I (NTx)
	Urine
	- Piridinolina (PYR) e deossipiridinolina (DPD)

Nei soggetti adulti valori dei BTMs al di sopra del limite di normalità sono indicativi di una perdita accelerata di massa ossea oppure della presenza di altre osteopatie primitive o secondarie.

Quando sono alterati entrambi BTMs e BMD, il rischio di frattura è maggiore rispetto a quello considerato per ogni singolo fattore.

La rapida discesa dei livelli di BTMs in corso di trattamento con antiriassorbitivi permette di predire un incremento della BMD e, di conseguenza, la riduzione del rischio di frattura.

Vi sono evidenze che dimostrano l'utilità dell'utilizzo dei BTMs per verificare la risposta alla terapia farmacologica e la compliance al trattamento. La correlazione fra BMD e livelli dei BTMs è statisticamente significativa [34].

Punti chiave - Diagnosi bioumorale

- › Svariate condizioni possono causare osteoporosi.
- › È di regola un errore intraprendere una terapia per l'osteoporosi senza averne prima indagata l'eziologia.
- › La normalità di semplici esami bioumorali di I livello esclude nel 90% dei casi altre forme di osteoporosi secondaria.
- › Il turnover osseo aumenta rapidamente dopo la menopausa.
- › Un elevato turnover osseo rappresenta un notevole fattore di rischio per fratture da osteoporosi perché aumenta la perdita di massa ossea e causa deterioramento microarchitetturale del tessuto osseo.