

BMD AUMENTATA: CHE FARE?

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

INTRODUZIONE

Non è infrequente nella pratica clinica il riscontro incidentale di elevata BMD alla densitometria ossea: si configura in questo caso un quadro di sclerosi ossea che pone il metabolista dell'osso di fronte a una sfida diagnostica importante. In un'interessante revisione sull'argomento (1), su 335.115 DEXA eseguite in 15 centri nel Regno Unito, gli autori hanno rilevato una **prevalenza** di sclerosi ossea (utilizzando come *cut-off* $Z\text{-score} \geq +4$ alla colonna o al femore) di **5/1000**, con il 50% dei casi riconducibili a malattie degenerative del rachide. **Non esiste attualmente un consenso unanime sulla definizione densitometrica di aumentata massa ossea**: in attesa di una validazione, gli autori consigliano di utilizzare un *cut-off* di $Z\text{-score}/T\text{-score} \geq +2$ presente sia alla colonna sia al femore.

SISTEMATICA

Artefatti o patologie responsabili di un aumento focale della BMD possono determinarne una sovrastima (tabella 1).

Tabella 1 Artefatti e cause di aumento focale della BMD	
Artefatti	Malattie degenerative della colonna con/senza scoliosi (50% dei casi) Spondilite anchilosante con sindesmofiti DISH (malattia di Forestier) Calcificazioni vascolari dell'aorta addominale Esiti di vertebro-plastica Protesi vascolari
Aumento focale della BMD	Segno della vertebra d'avorio a uno o più livelli: <ul style="list-style-type: none"> • morbo di Paget • sindrome SAPHO • sarcoidosi • linfomi • displasia fibrosa Metastasi osteo-addensanti (k mammella e prostata) Sindrome POEMS

La **DISH** (iperostosi scheletrica idiopatica diffusa o malattia di Forestier) è una rara forma di spondilosi idiopatica, nel 50% dei casi presente in soggetti diabetici/obesi e/o con iperuricemia e/o dislipidemia, associata a calcificazioni tendinee.

La **sindrome SAPHO** (acronimo che sta per sinovite, acne, pustolosi, iperostosi e osteite) è una malattia auto-infiammatoria, caratterizzata dall'associazione di interessamento dei neutrofili della cute e osteomielite cronica.

La **sindrome POEMS** è una rara patologia multi-sistemica, definita dalla coesistenza di polineuropatia (P) e gammopatia monoclonale (M) e dalla loro associazione con altre alterazioni, tra cui le più importanti che contribuiscono alla definizione della sindrome sono organomegalia (O) (epatomegalia, splenomegalia, linfadenopatia), endocrinopatia (E) (ipotiroidismo, insufficienza surrenalica) e alterazioni cutanee (*skin*) (S) (iperpigmentazione, ipertricosi, emangiomi cutanei, acro-cianosi).

Le cause di **aumento generalizzato della BMD** possono essere **genetiche o acquisite** (tabella 2).



Tabella 2 Cause di aumento generalizzato della BMD		
Genetiche	Difetto di riassorbimento osseo	Basso rimodellamento, quindi ridotta elasticità dell'osso con fragilità scheletrica e aumentato rischio fratturativo : <ul style="list-style-type: none"> • osteopetrosi • picnodisostosi
	Aumento della neoformazione ossea	Aumento dello spessore delle trabecole, quindi senza fragilità scheletrica, con ridotto rischio fratturativo : <ul style="list-style-type: none"> • da mutazione dei geni del sistema Wnt-βcatenina: <ul style="list-style-type: none"> ○ sclerosteosi e malattia di Van Buchem ○ sindrome di Worth (iperostosi endostale) • da mutazione dei geni della via TGF-β (via BMP, <i>bone morphogenetic proteins</i>) <ul style="list-style-type: none"> ○ displasia diafisaria progressiva (malattia di Camurati-Engelmann) ○ meloreosteosi e osteopoichilosi
Acquisite		Fluorosi scheletrica Osteodistrofia renale Endocrinopatie: <ul style="list-style-type: none"> • acromegalia • ipoparatiroidismo cronico • pseudo-ipoparatiroidismo Malattie ematologiche: <ul style="list-style-type: none"> • mastocitosi sistemica • sindromi mielo-proliferative (mielofibrosi idiopatica) • leucemie • linfomi • mieloma multiplo sclerotizzante Metastasi osteo-addensanti diffuse Epatite C Osteomalacia assiale Obesità

Osteopetrosi

L'**osteopetrosi autosomica recessiva** è rara (incidenza 1/250.000 nella popolazione generale), con esordio in età neonatale/infantile ed è in genere molto grave sul piano clinico (forma maligna). Dipende da mutazioni inattivanti di RANKL e RANK, responsabili della maturazione dei pre-osteoclasti a osteoclasti maturi (forme "con scarsità di osteoclasti") o da mutazioni inattivanti dei geni che codificano per l'anidrasi carbonica, il canale del cloro e la pompa protonica degli osteoclasti, necessari per l'acidificazione della lacuna di riassorbimento e la degradazione della componente inorganica della matrice osteoide (forme "ricche di osteoclasti"). L'unica terapia possibile per le forme maligne infantili è il trapianto di midollo osseo (2).

La **sindrome di Albers-Schonberg** è più frequente (incidenza 1/20.000 nella popolazione generale), viene diagnosticata in genere nel soggetto adulto e dipende da una mutazione eterozigote con perdita di funzione del gene CLCN7 (canale del cloro della membrana degli osteoclasti). Lo spettro clinico è molto variabile: dalla scoperta incidentale di anomalie radiologiche in un paziente asintomatico, fino a multiple fratture ossee condizionanti grave disabilità motoria (2).

La tabella 3 riporta classificazione e principali caratteristiche fenotipiche delle diverse forme di osteopetrosi.

Tabella 3 Classificazione delle osteopetrosi		
Trasmissione	Fenotipo	Gene mutato
Autosomica recessiva	Tipo 1 neonatale o infantile maligna Osteosclerosi, fratture, pancitopenia, infezioni, epato-splenomegalia, manifestazioni neurologiche	TCIRG1 (<i>T-cell immune regulator 1 ATPasi H+ transporting lysosomal V0 subunit A3</i>)/pompa protonica
	Tipo 2 intermedia Basso numero di osteoclasti, bassa statura, fratture	RANKL o TNFSF 11 (<i>tumor necrosis factor ligand superfamily member 11</i>)
	Tipo 3 intermedia Acidosi tubulare renale, bassa statura, ritardo mentale, anomalie dentali, calcificazioni dei gangli della base	CAII (anidrase carbonica II)
	Tipo 4 infantile maligna Fratture, interessamento del midollo osseo	CLCN7 (canale 7 del cloro)
	Tipo 5 infantile maligna Fratture, interessamento del midollo osseo	OSTM1 (<i>osteopetrosis associated transmembrane protein 1</i>)/proteina associata al canale del cloro
	Tipo 6 intermedia	PLEKHM1 (<i>pleckstrin homology domain containing family M member 1</i>)/gene con funzione non nota
	Tipo 7 severa Basso numero di osteoclasti, ipogammaglobulinemia	RANK o TNFRSF11A (<i>tumor necrosis factor receptor superfamily member 11a NFKB activator</i>)
Autosomica dominante	Sindrome di Albers-Schonberg Vertebre a <i>sandwich</i> , aspetto di osso nell'osso (bacino), fratture, ascessi dentali	CLCN7 (canale 7 del cloro)
X-linked	Displasia ectodermica anidrotica, immunodeficienza, linfedema, anomalie dentali, infezioni	NEMO o IκBκG (<i>inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells kinase gamma</i>)

Picnodisostosi

Si tratta di una patologia lisosomiale autosomica recessiva, che dipende da una mutazione del gene della catepsina K (enzima osteoclastico necessario per la degradazione della componente organica della matrice osteoide). Dal punto di vista clinico i pazienti presentano osteosclerosi diffusa, bassa statura e fratture. Sono stati descritti circa 100 casi (3).

Sclerosteosi e malattia di van Buchem

La **sclerosteosi** dipende da una mutazione con perdita di funzione del gene SOST (sclerostina, fisiologico inibitore della via di segnale Wnt-βcatenina). Sono noti meno di 100 casi. Colpisce lo scheletro in *toto*, con un caratteristico aumento volumetrico alla pubertà delle ossa mascellari/mandibolari e cranio-facciali (malocclusione). La sclerosi ossea può determinare compressione di strutture nervose, con sintomatologia neurologica (paralisi del nervo facciale, sordità, atrofia ottica, ipertensione endocranica); sono inoltre presenti alta statura (gigantismo) e sindattilia. Alla densitometria si rilevano alti valori di Z-score (da +5.4 a +14.4 a livello

lombare e da +5.2 a +12.1 al collo femorale), con aumento della massa e della resistenza ossea e riduzione del rischio di frattura.

La **malattia di van Buchem** è causata da una delezione *downstream* di 52 Kb del gene SOST. Sono noti 30 casi. Le manifestazioni cliniche sono più lievi rispetto a quelle della sclerosteosi, senza alta statura e sindattilia (4).

Sindrome di Worth (iperostosi endostale)

Dipende da una mutazione attivante del gene LRP5 (*low-density lipoprotein receptor-related protein 5*), che è il co-recettore della via di segnale Wnt- β catenina, e si trasmette con modalità autosomica dominante (sono note meno di 10 famiglie). Dal punto di vista clinico si caratterizza per la comparsa in adolescenza di modificazioni cranio-facciali, fra cui la prominenza della fronte, l'ingrossamento della mascella/mandibola, l'allargamento della radice del naso e l'esostosi del palato. L'esecuzione della DEXA ogni 2 anni permette di valutare nel tempo la progressione della malattia (5).

Displasia diafisaria progressiva (malattia di Camurati-Engelmann)

Dipende da una mutazione del gene TGF- β 1, che ne causa l'attivazione prematura. Sono noti più di 300 casi. Dal punto di vista clinico è caratterizzata da iperostosi diffusa (ossa lunghe, cranio, colonna, pelvi), con apposizione di nuovo osso sulla superficie sia endostale sia periostale, disabilità motoria che mima la distrofia muscolare, paralisi dei nervi cranici ed estrema variabilità nella progressione clinica. Può essere efficace la terapia steroidea (6).

Meloreosteosi e osteopoichilosi

La **meloreosteosi** è una forma sporadica, con meccanismo molecolare non noto. Dal punto di vista clinico, si caratterizza per la comparsa di iperostosi periostale e del canale midollare adiacente, con lesioni singole o multiple, spesso dolorose e ipercaptanti alla scintigrafia ossea (7).

L'**osteopoichilosi** dipende da una mutazione inattivante del gene LEMD3, codificante una proteina che fisiologicamente antagonizza il segnale del TGF- β . Dal punto di vista clinico, si caratterizza per la comparsa di piccole aree di osteosclerosi ovalari ben delimitate (*spotted bones*), di riscontro radiologico incidentale, che possono mimare lesioni metastatiche ma non sono captanti alla scintigrafia ossea (8).

Fluorosi scheletrica

Dipende da un eccessivo apporto di fluoro tramite alimenti (pesce, frutti di mare, latte, carne, formaggio e alimenti di origine vegetale, il cui contenuto di fluoro varia a seconda delle caratteristiche del terreno su cui sono stati coltivati e dell'eventuale uso di fertilizzanti), tè, acqua potabile e fluorizzata, dentifricio e farmaci. È caratterizzata da un indurimento anomalo delle ossa, associato a dolori e rigidità delle articolazioni, debolezza, danni al sistema nervoso e paralisi.

Osteodistrofia renale

Nella sua variante istomorfometrica denominata osteite fibrosa determina sclerosi ossea, che colpisce prevalentemente lo scheletro assiale, con le caratteristiche bande sclerotiche delle limitanti vertebrali (vertebre a *sandwich*).

Malattie endocrine

Sono ben noti gli effetti anabolici del GH e del suo mediatore IGF-I sul tessuto scheletrico, con azione positiva sulla formazione ossea e positiva/neutra sul riassorbimento osseo. Ciò rende ragione del fatto che l'**acromegalia** si può accompagnare a sclerosi ossea, tuttavia il quadro osseo di questi pazienti risente di molte variabili, fra cui l'ipogonadismo, spesso coesistente, e l'iperparatiroidismo secondario.

Nell'**ipoparatiroidismo cronico** e nello **pseudo-ipoparatiroidismo** è carente, per ridotta produzione o per resistenza dell'osso, l'azione del PTH sul rimodellamento osseo: i pazienti presentano caratteristicamente un'aumentata BMD alla densitometria ossea, a fronte di un aumentato rischio di fratture.

Malattie ematologiche

Nella **mastocitosi sistemica** si può avere una riduzione grave e veloce della BMD, che colpisce le ossa lunghe e la colonna, in relazione all'effetto osteoclastogenetico di numerose citochine (TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-17) liberate in eccesso dai mastociti, con conseguente osteopenia/osteoporosi e lesioni osteolitiche; valori molto elevati di triptasi possono paradossalmente stimolare l'attività osteoblastica ed essere responsabili di una forma di osteosclerosi che interessa lo scheletro assiale.

Le **sindromi mielo-proliferative**, in particolare la mielofibrosi idiopatica, possono dare forme di osteosclerosi. Il **mieloma multiplo sclerotizzante** è molto raro.

Epatite C

L'HCV ha un'azione diretta sull'osso, determinando un'aumentata attività osteoclastica attraverso l'aumentata produzione di citochine pro-infiammatorie: il quadro che ne deriva è rappresentato da osteopenia e osteoporosi. Sono tuttavia noti casi molto rari di osteosclerosi associata ad HCV, a patogenesi non completamente chiara, forse mediata da anomalie della secrezione di IGF-I e II (9).

Osteomalacia assiale

Si tratta di una forma molto rara (descritti 20 casi in letteratura), caratterizzata da un interessamento dello scheletro assiale, con normali valori densitometrici al sito femorale; l'istomorfometria documenta un aumentato spessore delle trabecole, con ridotta mineralizzazione e normale contenuto di fluoro; i parametri biochimici del metabolismo fosfo-calcico sono nella norma (10).

Obesità

L'obesità severa (BMI > 40) può determinare una sovrastima della BMD, per cui in questi pazienti può essere utile la DEXA del terzo distale del radio.

APPROCCIO DIAGNOSTICO AL PAZIENTE CON AUMENTATA MASSA OSSEA

Di fronte al dato densitometrico di aumentata massa ossea, la prima cosa da fare è **escludere** l'evenienza più frequente nella pratica clinica, cioè **la presenza di un artefatto o di una patologia responsabile di un aumento focale della BMD**, che possono determinarne una sovrastima.

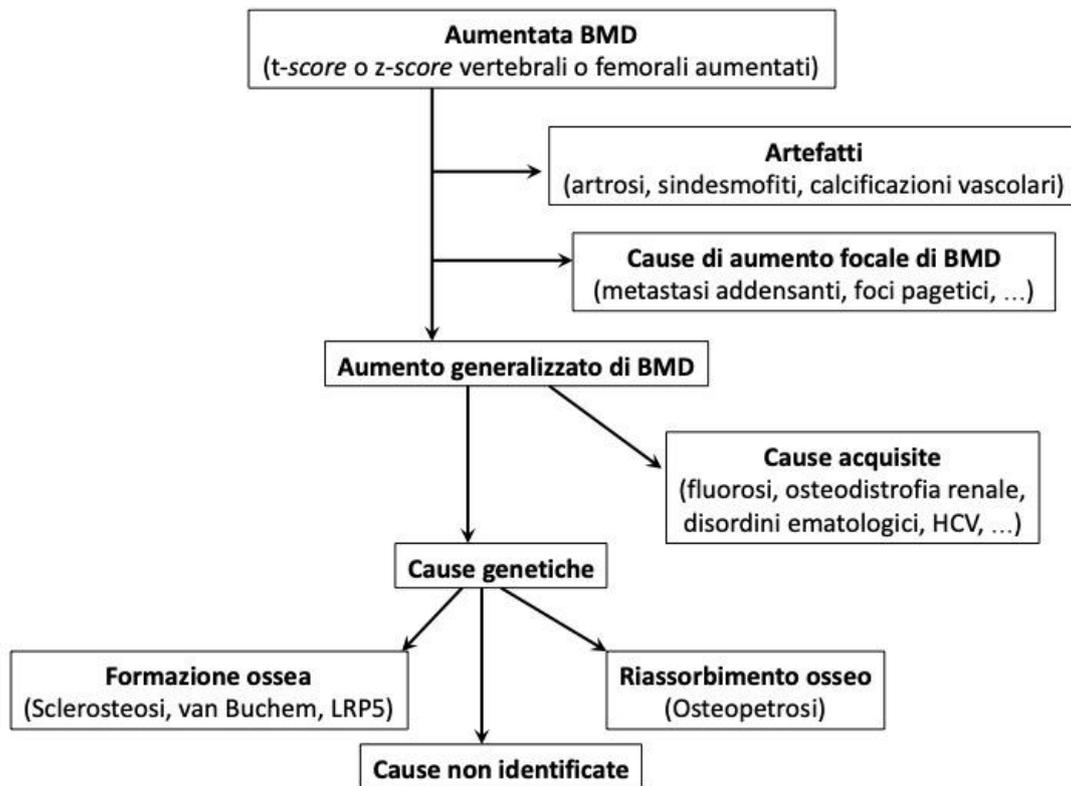
Dopo tale esclusione e in presenza di aumentata BMD sia a livello lombare sia a livello femorale, è necessario **indagare le cause di aumento generalizzato della BMD**, evenienza meno frequente nella pratica clinica ma di più difficile valutazione in considerazione delle numerose patologie coinvolte.

L'approccio al paziente con sclerosi ossea diffusa prevede:

1. **anamnesi** accurata per valutare la familiarità per malattie genetiche e/o fratture da fragilità, pregresse fratture ossee, la presenza di dolore osseo, una storia di epatite C, un apporto eccessivo di fluoro;
2. attento **esame obiettivo** per valutare esiti di paralisi di nervi cranici (paralisi facciale), ipoacusia, *ipovisus*, splenomegalia, decadimento delle condizioni generali, lesioni cutanee, dismorfismo mascellare/facciale e anomalie dentali;
3. **esami biochimici** relativi allo stato di salute generale del paziente (emocromo, elettroforesi proteica, funzione renale ed epatica, indici di flogosi), al metabolismo fosfo-calcico (calcio, fosforo, 25OH-D, fosfatasi alcalina, CTX sierico, PTH) e allo specifico sospetto diagnostico (Ab anti-HCV, fluoro sierico, triptasi);
4. **radiogrammi** per evidenziare la sclerosi ossea diffusa (Rx rachide lombare e dorsale, Rx bacino, Rx cranio) e in casi selezionati TC/RM di segmenti ossei e scintigrafia ossea;
5. **consulenza genetica** nel caso di mutazione genetica identificata.

Qualora tutti gli accertamenti risultino negativi, è necessario ricordare che nella determinazione del quadro clinico del paziente possono essere coinvolte molte malattie mono o poligeniche al momento non conosciute.

La figura riporta una *flow-chart* per la diagnosi differenziale dell'aumentata massa ossea.



Diagnosi differenziale dell'aumentata massa ossea

BIBLIOGRAFIA

1. Paccou J, Michou L, Kolta S, et al. High bone mass in adults. *Joint Bone Spine* [2018, 85: 693-9](#).
2. Yaga U, Panta P. Osteopetrosis. *N Engl J Med* [2017, 376: e34](#).
3. Gelb BD, Shi GP, Chapman HA, et al. Pycnodysostosis, a lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency. *Science* [1996, 273: 1236-8](#).
4. Van Lierop AH, Hamdy NA, van Egmond ME, et al. Van Buchem disease: clinical, biochemical, and densitometric features of patients and disease carriers. *J Bone Miner Res* [2013, 28: 848-54](#).
5. Worth HM, Wollin DG. Hyperostosis corticalis generalista congenita. *J Canad Assoc Radiol* 1966, 17: 67-74.
6. Bhadada SK, Sridhar S, Steenackers E, et al. Camurati-Engelmann disease (progressive diaphyseal dysplasia): reports of an Indian kindred. *Calcif Tissue Int* [2014, 94: 240-7](#).
7. Freyschmidt J. Melorheostosis: a review of 23 cases. *Eur Radiol* [2001, 11: 474-9](#).
8. Hellemans J, Preobrazhenska O, Willaert A, et al. Loss-of-function mutations in *LEMD3* result in osteopoikilosis, Buschke-Ollendorff syndrome and melorheostosis. *Nat Genet* [2004, 36: 1213-8](#).
9. Khosla S, Hassoun AA, Baker BK, et al. Insulin-like growth factor system abnormalities in hepatitis C-associated osteosclerosis. Potential insights into increasing bone mass in adults. *J Clin Invest* [1998, 101: 2165-73](#).
10. Demiaux-Domenech B, Bonjour JP, Rizzoli R. Axial osteomalacia: report of a new case with selective increase in axial bone mineral density. *Bone* [1996, 18: 633-7](#).