

FLUOROSI SCHELETRICA: UNA DIAGNOSI SPESSO MANCATA

Coordinatori

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Nella pratica clinica non è infrequente il riscontro alla densitometria ossea di BMD (*bone mineral density*) aumentata. Anche se non esiste attualmente un consenso unanime sulla definizione densitometrica di aumentata massa ossea, si consiglia di utilizzare come *cut-off* un valore di **Z-score/T-score** $\geq +2$. Quando il valore di BMD è aumentato alla colonna ma non al femore, è necessario escludere un artefatto o una patologia responsabile di aumento focale della BMD a livello lombare: spondilosi della colonna, spondilite anchilosante con sindesmofiti, iperostosi scheletrica idiopatica diffusa (DISH), calcificazioni vascolari dell'aorta addominale, esiti di vertebroplastica, protesi vascolari. Quando invece la BMD è aumentata **sia alla colonna sia al femore**, ci si trova di fronte ad un aumento reale e generalizzato della BMD, le cui cause possono essere molteplici: fluorosi scheletrica, osteodistrofia renale, malattie endocrine, malattie ematologiche, metastasi osteo-addensanti, epatite C, osteomalacia assiale, obesità (1,2).

Metabolismo del fluoro

Il fluoro è fisiologicamente essenziale per il normale sviluppo dell'organismo, in particolare ai fini della mineralizzazione dello scheletro e dello smalto dei denti. Il fluoro ingerito con l'acqua e gli alimenti viene assorbito per il 70-90% nel piccolo intestino; dal torrente circolatorio viene per il 50% incorporato nello scheletro e nei denti (sali di fluoruro di calcio, fluoroidrossiapatite) e per il 50% eliminato per via renale. Il 99% del fluoro dell'organismo è contenuto nello scheletro e nei denti (3).

Il fabbisogno alimentare di fluoro nell'adulto è di circa 1.5-4 mg/die, che si soddisfa attraverso l'assunzione di alimenti ricchi in fluoro (pesce, carne, latticini) e dell'acqua potabile, nella quale la presenza dell'elemento varia in base al contenuto di fluoro nel suolo di estrazione. Ai fini della prevenzione della fluorosi scheletrica, l'OMS ha stabilito un **contenuto ottimale nell'acqua non > 1.5 mg/L**.

Per i soggetti che vivono in aree con contenuto di fluoro nell'acqua di circa 1 mg/L, valore ritenuto benefico secondo la normativa italiana, il **valore normale di concentrazione di fluoro** è di 19-28 $\mu\text{g/L}$ nel sangue e di 100-2000 μg nelle urine delle 24 ore (4).

Fluorosi scheletrica

La **prevalenza** mondiale è molto variabile, fra il 4.8% e il 47.5%. La fluorosi rappresenta un problema di sanità pubblica in 25 paesi dell'Asia e dell'Africa, è una malattia endemica in India (dove il suolo è ricco di roccia fluorata), mentre è poco comune in Europa e Nord America. La prevalenza è maggiore fra i 30-40 anni e fra i 50-60 anni e i maschi sono più colpiti delle femmine.

La fluorosi deriva da un **eccesso di assunzione cronica di fluoro con la dieta** (acqua che eccede il limite OMS di 1.5 mg/L, alimenti ricchi in fluoro, infuso di tè), dall'utilizzo di dentifrici o colluttori ad alto contenuto di fluoro o di farmaci contenenti fluoro (FANS, anti-micotici come il voriconazolo), di diclorodifluorometano - gas impiegato come propellente nelle bombolette *spray* e soprattutto come fluido refrigerante (fino agli anni '90, poi gradualmente vietato). Esiste anche una **predisposizione genetica**, legata alla presenza di polimorfismi di alcuni geni (metallo-peptidasi-2, glutatione-transferasi, recettore della vitamina D, mielo-perossidasi) (5).

L'eccesso di fluoro assunto con la dieta viene incorporato a livello osseo nei cristalli di idrossiapatite (fluoroidrossiapatite, fluoroapatite), in sostituzione dei sali di carbonato e fosfato di calcio (idrossiapatite); ciò determina un'alterazione delle dimensioni e della struttura dei cristalli, che risultano meno solubili; ne conseguono **osteoaddensamento/osteosclerosi** (aumento della BMD) a fronte di un **osso malacico** (istomorfometria) con ridotta elasticità e **aumentato rischio di frattura**.

L'eccesso di fluoro, inoltre, modifica l'espressione di osteocalcina e osteoprotegerina, causando un incremento dell'attività degli osteoblasti e conseguente aumento del *turn-over* osseo.

La calcificazione/ossificazione di tendini, legamenti e muscoli rende ragione delle **manifestazioni extra-scheletriche** della malattia (5).



Gregorio Guabello (gregorio.guabello@gmail.com)

Ambulatorio di Patologia Osteo-Metabolica, UO Reumatologia, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano
Ambulatorio di Endocrinologia Oncologica, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Diagnosi

Il sospetto diagnostico deriva in genere dal riscontro occasionale alla densitometria ossea di valori di Z/T-score $\geq +2$ sia alla colonna sia al femore (anche valori più bassi devono attirare la nostra attenzione). L'iter diagnostico prosegue con il dosaggio sierico e urinario del fluoro e con la ricerca delle manifestazioni clinico-radiologiche della malattia. Il *gold standard* per la diagnosi di certezza rimane la biopsia ossea (5).

I valori di **calcemia** e **fosfatemia** sono in genere nella norma, la **fosfatasi alcalina ossea** è elevata o ai limiti alti (in ragione dell'aumentato *turn-over* osseo - osteomalacia) e il **PTH** è normale o lievemente aumentato (l'osso con eccesso di sali di fluoro può diventare parzialmente resistente all'azione del PTH).

Il **rischio di fluorosi** è moderato per valori compresi fra 50 e 200 $\mu\text{g/L}$, **elevato per fluoremia $> 200 \mu\text{g/L}$** .
Concomita **aumento della fluoruria delle 24 ore**.

I principali **sintomi/segni della malattia** comprendono artralgia alle mani/piedi (osteo-artrite) e al rachide (cifosi con ridotta mobilità) e debolezza/dolore muscolare. I casi di malattia prolungata e severa possono essere caratterizzati da radicolo-mielopatia (stenosi del canale vertebrale e dei forami inter-vertebrali, con compressione delle radici nervose, sclerosi del canale uditivo), con conseguenti sintomi neurologici (neuropatia sensitivo-motoria agli arti inferiori, ipoacusia da paralisi del nervo acustico).

La fluorosi scheletrica determina un **aumento della BMD sia alla colonna sia al femore** (maggiore alla colonna). Nei pazienti giovani e nelle fasi iniziali della malattia può essere presente osteopenia.

La **radiologia tradizionale** è di grande utilità diagnostica per la presenza dei seguenti segni:

- rachide: addensamento osseo (osteosclerosi) diffuso dei somi vertebrali, calcificazione del legamento longitudinale posteriore, osteofitosi vertebrale;
- ossa lunghe (radio-ulna, tibia-perone): calcificazione delle membrane interossee, ispessimento della corticale;
- bacino: calcificazione del legamento posteriore sacro-iliaco, delle entesi, delle capsule articolari con coxartrosi bilaterale.

La **TC** e la **RM** mirate consentono il rilievo dei segni radiologici suddetti.

La **scintigrafia ossea** dimostra una diffusa fissazione nello scheletro assiale e appendicolare, espressione dell'aumentato *turn-over* osseo (5).

Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale radiologica si pone con molte altre patologie che causano aumento della massa ossea, attraverso la valutazione di 3 parametri: osteo-addensamento, ossificazione dei legamenti, osteofitosi vertebrale (tabella).

Diagnosi differenziale della fluorosi scheletrica con patologie che causano aumento della massa ossea			
	Osteo-addensamento	Ossificazione dei legamenti	Osteofitosi vertebrale
Fluorosi	Diffuso	Diffusa	Presente
M. di Paget	Localizzato	Diffusa	Assente
Ossificazione idiopatica del legamento longitudinale posteriore	Assente	Diffusa	Assente
DISH	Assente	Diffusa	Importante
Anemia falciforme	Localizzato/diffuso	Assente	Assente
Osteopetrosi	Localizzata (sedi multiple)	Assente	Assente
Osteodistrofia renale	Diffuso	Assente	Assente
Metastasi osteoblastiche/linfomi	Localizzato (sedi multiple)	Assente	Assente
Acromegalia	Assente	Entesi	Importante
Ipoparatiroidismo	Localizzato	Assente	Assente
Mielofibrosi	Diffuso	Assente	Presente
Displasia diafisaria progressiva	Diffuso	Assente	Assente
M. di Van Buchem	Diffuso	Assente	Assente
Sarcoidosi	Diffuso	Assente	Assente

La **biopsia ossea** dimostra un incremento significativo del volume osseo trabecolare e dei parametri di osteoformazione, con osteoblasti aumentati di numero (ma poco attivi e funzionali) e consensuale aumento numerico degli osteoclasti. Lo sbilanciamento quantitativo e qualitativo dei cristalli di idrossiapatite determina un quadro di pseudo-osteomalacia. Il *gold standard* per la diagnosi è la determinazione quantitativa del fluoro osseo, che in condizioni normali è < 1 mg/kg.

Terapia

Il cardine della terapia consiste nell'**eliminazione di tutte le possibili fonti esogene di fluoro** (alimenti ricchi di fluoro, acqua ad aumentato contenuto di fluoro, dentifrici/colluttori fluorati, farmaci).

È necessario porre attenzione al contenuto in fluoro dell'acqua calcica che consigliamo ai nostri pazienti in terapia con farmaci per osteoporosi: **nelle acque minerali le concentrazioni sono molto variabili**, tendenzialmente vicine allo zero nelle oligominerali, più elevate in quelle fluorate, dove il tenore dell'elemento può essere anche > 1 mg/L.

Utile il **trattamento antalgico e la laminectomia decompressiva** per le forme di mielopatia grave (5).

Bibliografia

1. Paccou J, Michou L, Kolta S, et al. High bone mass in adults. *Joint Bone Spine* [2018, 85: 693-9.](#)
2. Guabello G. BMD aumentata: che fare? *AME Flash* [3/2019.](#)
3. Dhar V, Bhatnagar M. Physiology and toxicity of fluoride. *Indian J Dent Res* [2009, 20: 350-5.](#)
4. Gupta N, Gupta N, Chhabra P. Image diagnosis: dental and skeletal fluorosis. *Perm J Winter* [2016, 20: e105-6.](#)
5. Sellami M, Riahi H, Maatallah K, et al. Skeletal fluorosis: don't miss the diagnosis! *Skeletal Radiol* [2020, 49: 345-57.](#)