

Sezione III: Procedure per la diagnostica

15. Diagnostica di laboratorio: utilizzo, vantaggi e limiti dei diversi dosaggi

Andrea Frasoldati & Michele Zini

15a. PTH

(per fisiologia cfr cap 4a, per laboratorio cfr cap 23a)

15a.1 PTH circolante

Tra le condizioni che possono determinare **l'incremento dei livelli circolanti** di PTH occorre distinguere due fondamentali ambiti:

- iperfunzione autonoma, svincolata dai fisiologici meccanismi di regolazione, di una o più paratiroidi (iperparatiroidismo primitivo, cfr cap 8), in cui nella maggior parte dei casi l'aumento dei livelli di PTH si associa a calcemia elevata o ai limiti alti dell'intervallo di normalità (cfr cap 15b);
- quadri in cui l'aumento di PTH costituisce la risposta fisiopatologica a diverse condizioni (carenziali, iatrogene, o più raramente genetiche), in presenza di una sostanziale integrità anatomica e funzionale delle paratiroidi, in cui i livelli di calcemia sono il più delle volte normali o ridotti (cfr cap 9). Nell'insufficienza renale cronica più fattori contribuiscono all'aumento dei livelli di PTH: in fase iniziale, calcemia e fosforemia possono mantenersi ancora nei limiti di norma; successivamente, si verifica la tipica associazione di ipocalcemia, iperfosforemia e livelli elevati di PTH, in genere assai più alti di quanto osservato nel pHPT (> 500-1000 pg/mL).

Le condizioni che si associano ad una **riduzione dei livelli circolanti** di PTH comprendono quadri:

- caratterizzati da una compromissione anatomica o funzionale delle paratiroidi, di natura primitiva o secondaria (ipoparatiroidismi, cfr cap 11a);
- in cui la secrezione di PTH è inibita per effetto di meccanismi fisiopatologici o per l'azione di farmaci, in presenza di una sostanziale integrità anatomo-funzionale delle paratiroidi.

Indicazioni al dosaggio

- Diagnostica differenziale tra ipercalcemie (cfr cap 10a) PTH-dipendenti (cioè associate a livelli elevati di PTH) e PTH-indipendenti (associate a livelli di PTH ridotti/normali).
- Diagnostica differenziale delle ipocalcemie (cfr cap 12): la determinazione dei livelli di PTH consente di distinguere tra quadri di iperparatiroidismo secondario (cfr cap 9) a deficit assorbitivi.
- Inquadramento diagnostico dell'osteoporosi (cfr cap 5,6,7).
- Caratterizzazione del deficit di vitamina D e monitoraggio del suo trattamento (cfr cap 13a).

Tabella 15a.1
Inquadramento laboratoristico di base della patologia paratiroidea

PTH	Calcemia	Quadro clinico
Normale	Normale	Omeostasi del calcio regolare
Elevato	Normale	Iperparatiroidismo secondario (cfr cap 9) (ipercalciuria idiopatica? cfr cap 10b) pHPT normocalcemico (cfr cap 8)
Elevato	Ridotta	Iperparatiroidismo secondario (cfr cap 9)
Normale/Ridotto	Ridotta	Ipoparatiroidismo (cfr cap 11a)
Ridotto	Elevata	Ipercalcemia non PTH-dipendente (PTH-rP o altre cause) (cfr cap 10a)
Normale	Elevata	pHPT (cfr cap 8) o ipercalcemia non PTH-dipendente (cfr cap 10a)
Elevato	Elevata	pHPT (cfr cap 8)

- ☞: la determinazione dei livelli sierici di **PTH non ha alcun significato clinico senza** la determinazione contemporanea di **calcemia** (tab 15a.1).
- ☞: nei soggetti anziani il riscontro di livelli di PTH ai limiti superiori del *range* di normalità il più delle volte non ha un significato patologico.
- ☞: un'esigua minoranza di pazienti con pHPT possono presentare valori di PTH nel *range* di normalità: l'associazione di ipercalcemia e di livelli di PTH normali ma > 30 pg/mL può essere ritenuta suggestiva per pHPT (*cfr cap 8*).

Range di normalità PTH intatto

(i valori normali variano molto a seconda dei laboratori di analisi e quindi vanno preventivamente controllati prima di interpretare i risultati)

Adulto: 10-55 pg/mL

Nascita (sangue funicolare): 2-4 pg/mL

(sangue periferico): 5-15 pg/mL

2 mesi-12 anni: 15-40 pg/mL

Adolescente: 20-60 pg/mL

Bibliografia

- Savazzi GM, Allegri L. *The hungry bone syndrome: clinical problems and therapeutic approaches following parathyroidectomy*. *Eur J Med* 1993, 2: 363-8.
- Downs RW. *Hypoparathyroidism in the differential diagnosis of hypocalcemia*. In: Bilezikian JP, Marcus R, Levine AM (Eds). *The parathyroids: basic and clinical concepts*, 2nd Ed. Academic Press, UK, 2001: pp 755-62.
- Schwartz SR, Futran ND. *Hypercalcemic hypocalciuria: a critical differential diagnosis for hyperparathyroidism*. *Otolaryngol Clin North Am* 2004, 37: 887-96.
- Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, et al. *Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake*. *JAMA* 2005, 294: 2336-41.
- Potts JT. *Parathyroid hormone: past and present*. *J Endocrinol* 2005, 187: 311-25.
- Younes NA, Shafagoj Y, Khatib F, Ababneh M. *Laboratory screening for hyperparathyroidism*. *Clin Chim Acta* 2005, 353: 1-12.
- Rejnmark L, Vestergaard P, Brot C, Mosekilde L. *Parathyroid response to vitamin D insufficiency: relations to bone, body composition and to lifestyle characteristics*. *Clin Endocrinol* 2008, 69: 29-35.
- Sneve M, Emaus N, Joakimsen RM, Jorde R. *The association between serum parathyroid hormone and bone mineral density, and the impact of smoking: the Tromso Study*. *Eur J Endocrinol* 2008, 158: 401-9.
- Potts JT. *Diseases of the parathyroid gland and other hyper- and hypocalcemic disorders*. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al (Eds). *Harrison's Principle of Internal Medicine*, 17th Ed. McGraw-Hill, 2008: pp 2377-96.
- Bringinghurst F, Demay M, Kronenberg H. *Hormones and disorders of mineral metabolism*. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR (Eds). *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th Ed, Philadelphia, 2008.
- Raisz L, Kream B, Lorenzo J. *Metabolic Bone Disease*. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR (Eds). *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th Ed, Philadelphia, 2008.
- Eastell R, Arnold A, Brandi ML, et al. *Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop*. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 340-50.
- Björkman M, Sorva A, Tilvis R. *Responses of parathyroid hormone to vitamin D supplementation: a systematic review of clinical trials*. *Arch Gerontol Geriatr* 2009, 48: 160-6.

15a.2 PTH intra-operatorio (iPTH)

Scopo e meccanismo d'azione	Confermare il successo dell'exeresi chirurgica in caso di iperparatiroidismo primario (<i>cf cap 8</i>).
Indicazioni	Consigliato in ogni intervento di paratiroidectomia nei pazienti con pHPT, ma fortemente raccomandato nelle seguenti situazioni: <ul style="list-style-type: none"> • <i>imaging</i> di localizzazione non dirimente o discordante; • scelta di approccio chirurgico mirato/selettivo in presenza di un unico studio di localizzazione; • seconda chirurgia per pazienti con primo intervento non risolutivo. Sono ancora insufficienti le evidenze disponibili circa l'utilità del suo impiego sistematico nei pazienti con MEN o nei casi di carcinoma paratiroideo.
Precauzioni	Non esistono evidenze significative a favore della superiorità di una specifica metodica di dosaggio tra le diverse disponibili. Non viene ritenuta indispensabile l'esecuzione del test nelle immediate adiacenze della sala operatoria. La sede del prelievo venoso (centrale vs. periferica) non è ritenuta critica per l'efficacia della metodica, ma è indispensabile che nel singolo paziente si utilizzi la medesima sede per i 2 prelievi.
Esecuzione	Il PTH viene misurato al tempo 0 e dopo 5 e 10 min dall'escissione chirurgica della lesione. Per aumentare l'accuratezza della rilevazione basale, vengono solitamente eseguiti due prelievi basali, un primo pre-incisione chirurgica e un secondo successivo all'incisione chirurgica, precedente l'exeresi della lesione: quello più elevato tra i due valori viene utilizzato per il calcolo della caduta dei livelli di PTH.
Valutazione risultati	Viene ritenuta indicativa di exeresi efficace una caduta dei livelli di PTH $\geq 50\%$ rispetto al valore basale all'inizio dell'intervento (tempo 0).
Attendibilità e ripetibilità dei risultati	È consigliabile che la procedura sia standardizzata presso ogni <i>equipe</i> che ne fa uso, in modo da assicurare la massima riproducibilità dei risultati.
Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	La metodica costituisce un utile complemento alla procedura di exeresi chirurgica di adenoma paratiroideo. Il suo impiego è raccomandato in tutti i Centri che praticano chirurgia paratiroidea.

Bibliografia

- Sokoll LJ, Remaley AT, Sena SF, et al. Intraoperative parathyroid hormone. In: *Laboratory medicine practice guidelines: evidence-based practice for point-of-care testing*. Washington (DC): National Academy of Clinical Biochemistry (NACB), 2006: pp 105-19.
- Udelsman R, Pasiaka JL, Sturgeon C, et al. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 366-72.
- Seybt MW, Loftus KA, Mulloy AL, Terris DJ. Optimal use of intraoperative PTH levels in parathyroidectomy. *Laryngoscope* 2009, 119: 1331-3.

15a.3 PTH intra-lesionale (FNA-PTH)

Scopo e meccanismo d'azione	Dosaggio di PTH sul liquido di lavaggio dell'ago in corso di ago-biopsia delle paratiroidi. Localizzazione prechirurgica della lesione a conferma della presunta identificazione ecografica.
Indicazioni	Conferma della natura paratiroidea di lesione identificata con esame ecografico.
Precauzioni	Quelle di qualsiasi biopsia: coagulazione, ecc. In considerazione della sede anatomica spesso profonda dell'adenoma paratiroideo e della facilità al sanguinamento, è opportuno che la manovra sia condotta da un operatore con adeguata esperienza.
Esecuzione	Il materiale presente nel cono dell'ago viene risciacquato in un volume noto di soluzione fisiologica (in genere 2 mL) e quindi raccolto in una provetta da inviare al laboratorio.
Possibili effetti collaterali	Il sanguinamento indotto dall'ago-biopsia può determinare fibrosi, causa di potenziale difficoltà nell'exeresi chirurgica e nella valutazione istopatologica della lesione. Il rischio di paratiromatosi appare limitato alle lesioni maligne (<i>cf cap 18c</i>).
Valutazione risultati	I dosaggi di FNA-PTH che si ottengono quando l'ago-biopsia viene condotta su tessuto paratiroideo sono nettamente più elevati rispetto a quelli osservati quando il bersaglio dell'ago-biopsia sia costituito da tessuto tiroideo o linfonodale (in media 10.000-50.000 pg/mL vs. 10-50 pg/mL).
Attendibilità e ripetibilità dei risultati	In genere il risultato non pone problemi interpretativi, ma il dosaggio di FNA-PTH ha un significato semi-quantitativo , poiché il volume di materiale campionato mediante ago-biopsia è una variabile non conosciuta: a parità di volume di diluizione, due ago-biopsie condotte in successione sulla medesima ghiandola paratiroidea dallo stesso operatore possono dare luogo a dosaggi di FNA-PTH sensibilmente differenti, in relazione alla diversa quota di materiale presente nel cono dell'ago. Inoltre, il volume di diluizione utilizzato presso diversi laboratori costituisce un'ulteriore variabile. Non esistono pertanto <i>cut-off</i> diagnostici <i>standard</i> ed è consigliabile che ogni operatore costruisca un appropriato <i>standard</i> analitico in collaborazione col proprio laboratorio. Utilizzando un volume di diluizione di 2 mL, in oltre il 90% degli adenomi si ottengono valori ≥ 1000 pg/mL (> 10.000 pg/mL nel 30-35% dei casi). La possibilità di ottenere valori < 1000 pg/mL (talora decisamente più bassi) è legata alla presenza di componenti cistiche dell'adenoma paratiroideo, a volumi di diluizione maggiori, o più raramente ad artefatti laboratoristici come il cosiddetto "effetto gancio".
Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	La facilità di esecuzione della procedura e la sua accuratezza (la specificità raggiunge il 100%), unitamente alla ridotta attendibilità della citologia paratiroidea (<i>cf cap 18c</i>), la stanno rendendo molto diffusa.

Bibliografia

- Marcocci C, Mazzeo S, Bruno-Bossio G, et al. Preoperative localization of suspicious parathyroid adenomas by assay of parathyroid hormone in needle aspirates. *Eur J Endocrinol* 1998, 139: 72-7.
- Kibbut NK, Cussac, JF, Soudan B, et al. Fine needle aspiration and intraparathyroid intact parathyroid hormone measurement for reoperative parathyroid surgery. *World J Surg* 2004, 28: 1143-7.
- Stephen AE, Milas M, Garner CN, et al. Use of surgeon performed ultrasound and parathyroid fine needle aspiration for complex parathyroid localization. *Surgery* 2005, 138: 1143-51.
- Barczynski M, Golkowski F, Konturek A, et al. Technetium-99m-sestamibi subtraction scintigraphy vs. ultrasonography combined with a rapid parathyroid hormone assay in parathyroid aspirates in pre-operative localization of parathyroid adenomas and in directing surgical approach. *Clin Endocrinol* 2006, 65: 106-13.
- Maser C, Dovan P, Santos F, et al. Sographically guided fine needle aspiration with rapid parathyroid hormone assay. *Ann Surg Oncol* 2006, 13: 1690-5.

15a.4 PTH-rP

(per fisiopatologia cfr cap 4a, per laboratorio cfr cap 23j)

Gli elevati livelli circolanti di PTH-rP possono determinare la comparsa di ipercalcemia (cfr cap 10a) con meccanismi analoghi a quanto avviene nel caso del PTH (aumentato riassorbimento di calcio a livello dell'osso e del tubulo renale). Il PTH-rP rappresenta perciò uno dei fattori causali della cosiddetta *humoral hypercalcemia of malignancy* (HHM). Si calcola che dal 50 al 70% dei pazienti con HHM abbiano livelli circolanti elevati di PTH-rP, potendo così manifestare alterazioni biochimiche affini a quelle che si osservano in corso di pHPT (ipofosfatemia, ipercalciuria, iperfosfaturia) (cfr cap 8).

Livelli di PTH-rP > 1 pmol/L sono altamente suggestivi di HHM, in quanto non presenti nei soggetti normali. Nei pazienti con HHM, i livelli di PTH sono in genere < 20-30 pg/mL e talora del tutto indosabili.

☞: il PTH-rP può essere prodotto in misura significativa anche in quadri non oncologici. I livelli possono infatti risultare elevati:

- durante la gravidanza e l'allattamento e/o in presenza di iperplasia della ghiandola mammaria;
- in pazienti affetti da LES;
- in pazienti con linfadenopatia associata a HIV;
- in pazienti con linfedema della cavità toracica/pleurica;
- in pazienti con neoplasie benigne neuroendocrine, ovariche e renali.

☞: considerare la diagnosi di HHM nei pazienti con ipercalcemia associata a valori di PTH normali o ridotti, specie se anziani e con anamnesi positiva per neoplasia. Il riscontro di elevati livelli di PTH-rP assume in questi casi valore diagnostico.

☞: la determinazione dei livelli di PTH-rP non deve essere utilizzata come *screening* per la diagnosi di neoplasie, nè per individuare i pazienti oncologici a potenziale rischio di HHM.

A causa dell'ampio numero e dell'eterogenità delle diverse isoforme di PTH-rP, l'accuratezza diagnostica delle diverse metodiche di dosaggio disponibili può risultare difficilmente valutabile. Sono descritti casi di falsa negatività da "hook effect".

Bibliografia

- Fiaschi-Taesch NM, Stewart AF. Parathyroid hormone related protein as an intracrine factor – trafficking mechanisms and functional consequences. *Endocrinology* 2003, 144: 407-11.
- Bisello A, Horowitz MJ, Stewart AF. Parathyroid Hormone related protein: an essential physiological regulator of adult bone mass. *Endocrinology* 2004, 145: 3551-3.
- Jacobs TP, Bilezikian JP. Rare causes of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 6316-22.
- Martin TJ. Osteoblast-derived PTHrP is a physiological regulator of bone formation. *J Clin Invest* 2005, 115: 2322-4.
- Mundy GR, Edwards JR. PTH-related peptide (PTHrP) in hypercalcemia. *J Am Soc Nephrol* 2008, 19: 262-75.
- Sato K. Hypercalcemia during pregnancy, puerperium and lactation: review and a case report of hypercalcemic crisis after delivery due to excessive production of PTH-related protein (PTHrP) without malignancy (Humoral Hypercalcemia of pregnancy). *Endocr J* 2008, 55: 959-66.

15b. Calcemia

(per fisiologia cfr cap 4b, per laboratorio cfr cap 23b)

15b.1 Calcemia totale

La sua misurazione costituisce normalmente un ottimo indicatore della disponibilità del calcio libero, con cui si trova in equilibrio ed è pertanto il test di primo livello cui ricorrere nella maggior parte delle situazioni.

I livelli di calcemia possono presentare **fluttuazioni** fisiologiche. È bene quindi eseguire il prelievo a digiuno e ricorrere a più determinazioni: vengono raccomandate 3 determinazioni in giornate successive, associate ad almeno una determinazione dei livelli di PTH circolante (cfr cap 15a1).

In presenza di patologie che causino profonde alterazioni della protidemia, o in condizioni di alterato equilibrio acido-base, l'equilibrio tra calcio ionizzato e calcio legato si altera. In tali condizioni può essere utile procedere alla determinazione del **calcio ionizzato** (cfr cap 15b2) o, in alternativa, correggere i livelli di calcemia sulla base dei livelli in eccesso o in difetto dell'albumina sierica, utilizzando l'apposita formula (cfr cap 25):

$$\text{calcemia corretta} = \text{calcemia misurata} + [0.8 \times (4 - \text{albuminemia})]$$

Una formula alternativa è la seguente:

$$\text{calcemia corretta} = \frac{\text{calcemia misurata}}{0.6 + (\text{protidemia totale} / 8.5)}$$

Indicazioni per il dosaggio

- *Screening* laboratoristico di *routine*
- *Follow-up* post-chirurgico dei pazienti tiroidectomizzati
- Segni e/o sintomi suggestivi di ipercalcemia (astenia, ipopressia, vomito, stipsi, poliuria, polidipsia) (cfr cap 10a)
- Segni e/o sintomi suggestivi di ipocalcemia (crampi, parestesie) (cfr cap 12)
- Osteoporosi (cfr cap 5,6,7)
- Sospetto clinico/biumorale di pHPT (cfr cap 8)
- Nefropatie
- Neoplasie
- *Follow-up* di patologie osteometaboliche: deficit di vitamina D (cfr cap 13a), iperparatiroidismo (cfr cap 8), ecc.

Range di normalità

Adulto:	8.5-10.2 mg/dL; 2.12-2.55 mmol/L
Bambino:	9-11 mg/dL; 2.25-2.75 mmol/L
Sangue cordonale:	9.3-12.2 mg/dL; 2.32-3.05 mmol/L
Prima settimana di vita (allattamento materno):	8.2-12.2 mg/dL; 2.05-3.05 mmol/L
(allattamento artificiale):	7.4-11 mg/dL; 1.85-2.75 mmol/L

15b.2 Calcemia ionizzata

La determinazione è utile nella diagnostica differenziale dei quadri di iper- ed ipocalcemia:

- tra le varie condizioni che possono causare ipocalcemia (*cf*r cap 12), come ipoparatiroidismo (*cf*r cap 11a), ipovitaminosi D (*cf*r cap 13a) e rachitismo vitamina D-dipendente (*cf*r cap 13b), insufficienza renale, ipoalbuminemia, **solo ipoparatiroidismo e alcalosi possono determinare riduzione del calcio ionizzato**;
- analogamente, mentre diverse patologie possono causare ipercalcemia (*cf*r cap 10a), **solo iperparatiroidismo primitivo (*cf*r cap 8), neoplasie maligne e/o acidosi possono causare aumento del calcio ionizzato**.

Range di normalità

Adulto:	4.1-5.3 mg/dL; 1.02-1.32 mmol/L
Sangue ombelicale:	5-6 mg/dL; 1.25-1.50 mmol/L
Neonato 3-24 ore:	4.3-5.1 mg/dL; 1.07-1.27 mmol/L
Neonato 24-48 ore:	4.0-4.7 mg/dL; 1.0-1.17 mmol/L
Bambino:	4.8-4.92 mg/dL; 1.2-1.23 mmol/L

Bibliografia

- Lafferty FW. Differential diagnosis of hypercalcemia. *J Bone Min Res* 1991, 6 (suppl 2): S51-9.
- Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiol Rev* 2001, 81: 239-97.
- Downs RW. Hypoparathyroidism in the differential diagnosis of hypocalcemia. In: Bilezikian JP, Marcus R, Levine AM (Eds). *The parathyroids: basic and clinical concepts*, 2nd Ed. Academic Press, UK, 2001: pp 755-62.
- Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician* 2003, 67: 1959-66.
- Body JJ, Bouillon R. Emergencies of calcium homeostasis. *Rev Endocr Metab Disord* 2003, 4: 167-75.
- Schwartz SR, Futran ND. Hypercalcemic hypocalciuria: a critical differential diagnosis for hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am* 2004, 37: 887-96.
- Sarko J. Bone and mineral metabolism. *Emerg Med Clin N Amer* 2005, 23: 703-21.
- Khoslain S. Hypercalcemia and hypocalcemia. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al (Eds). *Harrison's Principle of Internal Medicine*, 17th Ed. Mc Graw-Hill, 2008: pp 85-6.
- Potts JT, Jr. Diseases of the parathyroid gland and other hyper- and hypocalcemic disorders. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al (Eds). *Harrison's Principle of Internal Medicine*, 17th Ed. Mc Graw-Hill, 2008: pp 2377-96.
- Moe SM. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. *Prim Care* 2008, 35: 215-37.
- Fukumoto S, Namba N, Ozono K, et al. Causes and differential diagnoses of hypocalcemia. *Endocr J* 2008, 55: 787-94.
- Bringham F, Demay M, Kronenberg H. Hormones and disorders of mineral metabolism. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR (Eds). *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th Ed. Philadelphia, 2008.
- Raisz L, Kream B, Lorenzo J. Metabolic Bone Disease. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR (Eds). *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th Ed. Philadelphia, 2008.
- Medarov BI. Milk-alkali syndrome. *Mayo Clin Proc* 2009, 84: 261-7.
- Kacprowicz RF, Lloyd JD. Electrolyte complications of malignancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010, 24: 553-65.

15c. Calciuria

(per fisiologia cfr cap 4b, per scheda infermieristica cfr cap 22a, per laboratorio cfr cap 23c)

Il dosaggio viene eseguito raccogliendo le urine per 24 ore, con l'accortezza di **controllare l'introito di calcio** per 2-3 giorni prima dell'esame. La determinazione della calciuria delle 24 ore non ha grande significato se effettuata durante ricovero ospedaliero o subito dopo un episodio di colica renale, vista la presumibile variazione nella dieta legata all'ospedalizzazione. È auspicabile la sua **determinazione ambulatoriale**, mentre il paziente svolge la sua vita routinaria in corso di dieta *standard*. I valori di riferimento possono variare leggermente da laboratorio a laboratorio, anche in relazione al contenuto in calcio della dieta.

Indicazioni al dosaggio

- Diagnosi differenziale delle ipercalcemie (cfr cap 10a) e ipocalcemie (cfr cap 12)
- Inquadramento del paziente con pHPT (cfr cap 8)
- Inquadramento del paziente con osteoporosi/osteopenia (cfr cap 5,6,7)
- Caratterizzazione del paziente con uro-nefrolitiasi
- Sospetta tubulopatia
- Esame dell'assorbimento intestinale

Oltre ai problemi tecnici che limitano il dosaggio della calciuria (cfr cap 23c), spesso la raccolta della diuresi non è ottimale, per cui è indicato fornire al paziente adeguate istruzioni sulle modalità di raccolta delle urine. Un parziale correttivo nella determinazione della calciuria può essere rapportarla alla creatinuria: un grande scostamento dal valore di creatinuria di 22.1 mg/kg per gli uomini e 17.2 mg/kg per le donne è suggestivo di una raccolta non adeguata.

Una modalità alternativa di valutare l'escrezione urinaria di calcio è quella di calcolare sulle prime urine del mattino il rapporto tra le concentrazioni urinarie di calcio e di creatinina (espresse in mg/dL): se tale rapporto è > 0.11 , si fa diagnosi di ipercalcemia (cfr cap 10b).

Per la diagnosi differenziale fra ipercalcemia ipocalciurica familiare (FHH), rara condizione su base genetica, e iperparatiroidismo primitivo è utile valutare il rapporto fra *clearance* del calcio (ClCa) e *clearance* della creatinina (ClCr):

- $ClCa/ClCr < 0.01$ = FHH;
- $ClCa/ClCr > 0.02$ = pHPT.

Range di normalità

A dieta libera:	< 4 mg/kg/24 ore
Dopo dieta ipocalcica (400 mg/die con apporto sodico 100 mEq/die per almeno 7 giorni):	< 3 mg/kg/24 ore
Donne:	100-250 mg/24 ore
Uomini:	100-300 mg/24 ore
Neonato 1 settimana:	< 2 mg/24 ore
Lattante:	< 40 mg/24 ore
Bambino:	30-150 mg/24 ore

Bibliografia

- Audran M, Legrand E. Hypercalciuria. *Joint Bone Spine* 2000, 67, 509-15.
- Watanabe T. Gitelman syndrome with hypocalciuria and normomagnesemia. *Clin Experim Nephrol* 2000, 4: 271-8.
- Périmenis P, Wémeau JL, Vantghem MC. Hypercalciuria. *Ann Endocrinol* 2005, 66: 532-9.
- Liebman SE, Taylor JG, Bushinsky DA. Idiopathic hypercalciuria. *Curr Rheumatol Rep* 2006, 8: 70-5.
- Zerwekh JE. Bone disease and idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol* 2008, 28: 133-42.
- Vezzoli G, Soldati L, Gambaro G. Update on primary hypercalciuria from a genetic perspective. *J Urol* 2008, 179: 1676-82.

15d. Fosforo

(per fisiologia cfr cap 4c, per scheda infermieristica cfr cap 22a, per laboratorio cfr cap 23d)

Indicazioni al dosaggio

- Sospetto iperparatiroidismo primitivo (cfr cap 8)
- Diagnosi differenziali delle ipocalcemie (cfr cap 12)
- Sospetta patologia del tubulo renale
- Monitoraggio del paziente con insufficienza renale
- Patologie gastrointestinali croniche con malassorbimento
- Turbe dell'equilibrio acido-base
- Monitoraggio alimentazione parenterale

L'**ipofosforemia** (livelli < 2.5 mg/dL) viene comunemente ritenuta un indicatore poco sensibile e specifico di iperparatiroidismo (cfr cap 8): infatti, una quota rilevante di pazienti (50-60%) presenta valori nei limiti di norma o solo modicamente ridotti. Tuttavia, l'aumento della secrezione di PTH determina significativi effetti di inibizione sul riassorbimento dei fosfati a livello di tubulo prossimale, ansa di Henle e tubulo contorto distale. La *clearance* del fosfato, normalmente compresa tra 3 e 15 mL/min, in corso di iperparatiroidismo raggiunge valori > 18 mL/min, potendo costituire un parametro diagnostico, la cui accuratezza è comunque limitata dalle possibili interferenze della dieta e dalla concomitante presenza di patologia renale. Si può pertanto ricorrere al calcolo del rapporto tra *clearance* dei fosfati e *clearance* della creatinina, utilizzando dati ricavati da un prelievo ematico e dalla raccolta urinaria di 2 ore:

$$\frac{\text{clearance fosfati}}{\text{clearance creatinina}} = \frac{\text{fosfaturia}}{\text{fosfatemia}} \times \frac{\text{creatininemia}}{\text{creatininuria}}$$

In condizioni fisiologiche, questo rapporto è compreso tra 0.05 e 0.15. Tale valore può essere espresso in forma percentuale (**riassorbimento tubulare del fosfato** = TRP), il cui *range* di normalità corrisponde pertanto a 85—95% (cfr formula al cap 25). Valori di TRP < 85% suggeriscono la diagnosi di iperparatiroidismo.

L'accuratezza di queste determinazioni aumenta se, prima di procedere al prelievo per la determinazione di creatininemia e fosfatemia e alla raccolta del campione di urine per creatininuria e fosfaturia, il paziente segue per almeno 3 giorni una **dieta ipofosforica** (< 700 mg/die):

- evitare alimenti ricchi in fosforo: formaggi, legumi, frutta secca, tuorlo d'uovo, farine, crusca, cacao e cioccolato, pesce e crostacei, carne ed insaccati;
- consentiti in quantità moderata: latte e yogurth, pasta, riso e carni magre (es. bresaola);
- possono essere assunti liberamente: frutta e verdura fresche, patate, zucchero, miele e marmellata, albume d'uovo, olio, burro, margarina, birra e bibite.

Conoscendo fosforemia e TRP, è possibile mediante appositi nomogrammi (es. nomogramma di Walton e Bijvoet, fig 15d.1) risalire alla **soglia renale teorica del fosfato**, corrispondente alla quantità di fosforo in milligrammi riassorbita dal tubulo nell'unità di tempo, per un filtrato glomerulare di 100 mL. Il *range* di normalità di tale parametro corrisponde a 2.5-4.2 mg/dL, mentre valori < 2.5 mg/dL sono indicativi di iperparatiroidismo.

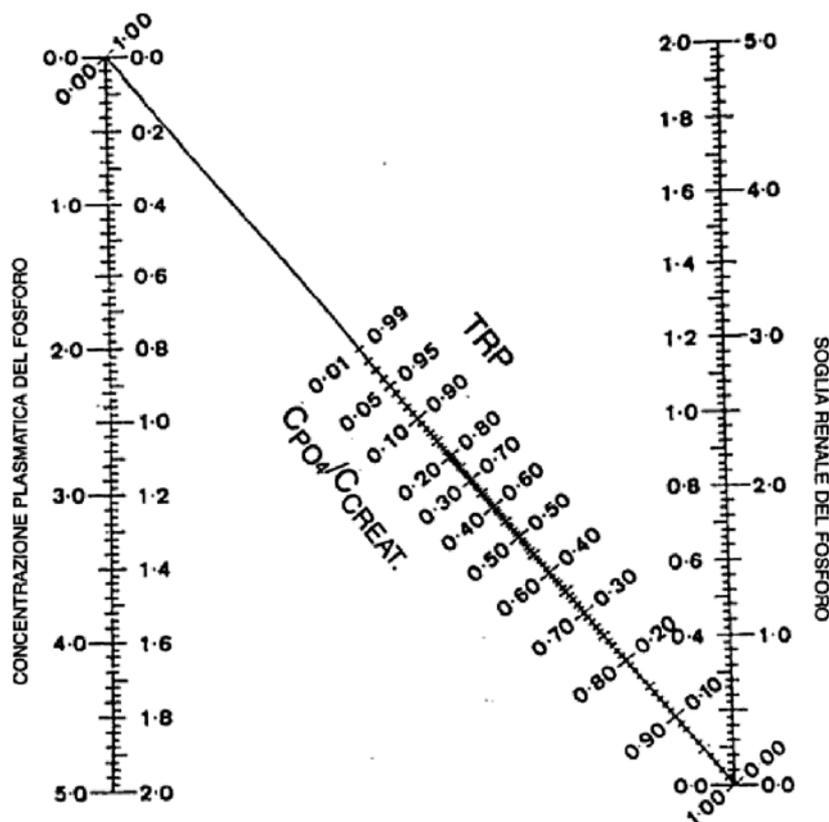


Figura 15d.1
Nomogramma di Walton e Bijovet per il calcolo della soglia renale per il fosfato (Lancet 1975)

Range di normalità fosfemia

Adulto:	2.5-4.1 mg/dL
Pretermine alla nascita:	5.6-8 mg/dL
6-10 giorni:	6.1-11.7 mg/dL
20-25 giorni:	6.6-9.4 mg/dL
Neonato a termine alla nascita:	5-7.8 mg/dL
3 giorni:	5.9-9 mg/dL
6-12 giorni:	4.9-8.9 mg/dL
Bambino a 4 mesi:	4.8-8.1 mg/dL
a 1 anno:	3.8-6.2 mg/dL
età successive:	3.5-5.6 mg/dL
Adolescente:	3.1-5.1 mg/dL

Range di normalità fosfaturia

Adulto:	400-1000 mg/24 ore
Neonato:	< 0.07 mg/Kg/24 ore
Lattante (allattamento materno):	< 200 mg/24 ore
Bambino:	500-840 mg/24 ore

Bibliografia

- Peppers MB, Geheb M, Desai T. Endocrine crises. Hypophosphatemia and hyperphosphatemia. *Crit Care Clin* 1991, 7: 201-14.
- Crook M. Importance of plasma phosphate determination. *J Int Fed Clin Chem* 1997, 9: 110-3, 116-7.
- Subramanian R, Khardori R. Severe hypophosphatemia. Pathophysiologic implications, clinical presentations, and treatment. *Medicine* 2000, 79: 1-8.
- DiMeglio LA, White KE, Econs MJ. Disorders of phosphate metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000, 29: 591-609.
- Shiber JR, Mattu A. Serum phosphate abnormalities in the emergency department. *J Emerg Med* 2002, 23: 395-400.
- Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Med* 2005, 118: 1094-101.
- Khardori R. Refeeding syndrome and hypophosphatemia. *J Intens Care Med* 2005, 20: 174-5.
- Steckman DA, Marks JL, Liang MK. Severe hypophosphatemia associated with gallstone pancreatitis: a case report and review of the literature. *Dig Dis Sci* 2006, 51: 926-30.
- Amanzadeh J, Reilly RF, Jr. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006, 2: 136-48.
- Kerr S, Kindt J, Daram SR. Hypophosphatemia associated with paraproteinemia: a case report and review of the literature. *WMJ* 2007, 106: 490-3.
- Quarles LD. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest* 2008, 118: 3820-8.
- Doyle ME, Jan de Beur SM. The skeleton: endocrine regulator of phosphate homeostasis. *Curr Osteoporos Rep* 2008, 6: 134-41.
- Shaikh A, Berndt T, Kumar R. Regulation of phosphate homeostasis by the phosphatonins and other novel mediators. *Pediatr Nephrol* 2008, 23: 1203-10.
- Prié D, Friedlander G. Genetic disorders of renal phosphate transport. *N Engl J Med* 2010, 362: 2399-409.

15e. Metaboliti della Vitamina D

(per fisiologia cfr cap 3 e 4d, per laboratorio cfr cap 23e)

15e.1 25-OH-vitamina D

Rappresenta il parametro più attendibile della disponibilità di vitamina D nell'organismo, e riflette l'insieme della quota assorbita con la dieta e di quella di derivazione cutanea. I livelli di 25-OH-D mostrano una correlazione inversa a quelli di PTH; tuttavia, al di sopra di un valore soglia di 25-OH-D corrispondente a 30 ng/mL (= 75 nmol/L), i livelli di PTH si mantengono sostanzialmente stabili e tendono a non ridursi ulteriormente.

L'idea che una carenza di vitamina D possa aumentare significativamente il rischio di contrarre malattie neoplastiche, come il cancro del colon, ha portato alla convinzione che fosse indispensabile effettuare *screening* di massa per i livelli ematici della vitamina. In realtà, poiché una carenza di vitamina D esiste nella maggior parte della popolazione, **non esiste alcuna necessità di un dosaggio generalizzato di 25-OH-D su tutta la popolazione**. È molto più logico e conveniente programmare un intervento capillare e strutturato per la supplementazione di vitamina D negli alimenti, tenendo anche conto dell'effettiva difficoltà geografica di ottenere un'adeguata esposizione solare a determinate latitudini, come pure della fisiologica resistenza alla produzione cutanea di vitamina dovuta alla pigmentazione e anche alla naturale resistenza all'azione della vitamina da parte di soggetti obesi.

Indicazioni al dosaggio

- *Screening* dell'ipovitaminosi D (cfr cap 13a) nelle categorie di soggetti a rischio:
 - anziani;
 - patologie croniche;
 - epatopatie;
 - nefropatie;
 - malassorbimenti (malattie intestinali croniche, fibrosi cistica, *by-pass* gastrico, ecc);
 - iperparatiroidismo primitivo (cfr cap 8);
 - forme granulomatose croniche;
 - terapia con anti-convulsivanti e anti-retrovirali;
- Ipocalcemia (cfr cap 12)
- Sospetto clinico di rachitismo o osteomalacia (cfr cap 13b)
- Osteoporosi/osteopenia (cfr cap 5)
- Nota patologia osteometabolica (es. iperparatiroidismo primitivo, cfr cap 8) per un più completo inquadramento fisiopatologico e una più corretta gestione terapeutica
- Monitoraggio del trattamento con vitamina D

Non esiste un sostanziale problema di tossicità della vitamina D, ma i soggetti trattati andrebbero monitorati più frequentemente per il rischio di ipercalcemia e ipercalciuria che si verifica per concentrazioni plasmatiche di 25-OH-D > 100-150 ng/mL (= 250-375 nmol/L).

Tabella 15e.1
Classificazione clinica dei livelli di 25-OH-vitamina D

Livello	Interpretazione
< 5 ng/mL (12.5 nmol/L)	Carenza di grado severo
< 10 ng/mL (< 25 nmol/L)	Deficit moderato: ridotta mineralizzazione ossea e aumentato rischio di frattura
10-30 ng/mL (25-50 nmol/L)	Ipovitaminosi D di grado lieve: aumento del PTH e del <i>turn-over</i> osseo
30-100 ng/mL (50-250 nmol/L)	Stato adeguato
> 100 ng/mL (> 250 nmol/L)	Tossicità

☞: nelle etnie di origine indo-asiatica non sono rari individui con aumentata attività 24-idrossilasica, potenziale causa di ridotti livelli di 25-OH-D.

Range di normalità

Adulto: 30-100 ng/mL

Neonato: 5-42 ng/mL

Bambino: 10-55 ng/mL

15e.2 1,25(OH)₂-vitamina D

Il dosaggio del calcitriolo ha un **ruolo clinico decisamente più limitato** rispetto a quello della 25-OH-D. In primo luogo, il dosaggio presenta maggiori problemi di accuratezza e riproducibilità (*cf*r cap 23i); inoltre, i livelli di calcitriolo non costituiscono un indicatore sensibile dello stato di sufficienza o carenza dell'ormone: in presenza di livelli ridotti di 25-OH-D, il PTH aumenta e ciò comporta effetti di stimolazione sull'idrossilazione renale con conseguente aumento del calcitriolo; questi si ridurranno soltanto in presenza di carenza severa e prolungata di vitamina D, a causa dell'indisponibilità di substrato.

Indicazioni al dosaggio

- Alterata funzionalità renale/IRC/trapianto renale
- Rachitismo/osteomalacia su sospetta base eredo-genetica (*cf*r cap 13b)
- Tubulopatie renali
- Sospetto di ipercalciuria idiopatica (*cf*r cap 10b)
- Ipercalcemia di n.d.d. (da sarcoidosi?, linfoma?, neoplasia?) (*cf*r cap 10a)
- Monitoraggio della terapia con metaboliti attivi della vitamina D (es. calcitriolo)
- (**Non** è indicata nel sospetto di stati carenziali di vitamina D)

Nel pHPT (*cf*r cap 8), l'aumento dell'1 α -idrossilasi determina riduzione del substrato (25-OH-D) e aumento del prodotto finale (calcitriolo); naturalmente pHPT e deficit di vitamina D possono associarsi nello stesso paziente, influenzando l'entità delle alterazioni della calcemia e il quadro clinico.

Range di normalità

Adulto: 20-60 pg/mL

Neonato: 8-72 pg/mL

Bambino: 15-90 pg/mL

Bibliografia

- Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington, DC: National Academy Press, 1997.*
- Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich, A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003, 22: 142-6.
- Lips P. Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004, 89-90: 611-4.
- Carter GD, Carter R, Jones J, Berry J. How accurate are assays for 25-hydroxyvitamin D? Data from the international vitamin D external quality assessment scheme. *Clin Chem* 2004, 50: 2195-7.
- Whiting SJ, Calvo MS. Dietary recommendations for vitamin D: a critical need for functional end points to establish an estimated average requirement. *J Nutr* 2005, 135: 304-9.
- The working group of Australia and New Zealand bone society: vitamin and bone health in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Austl* 2005, 182: 281-5.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007, 357: 266-81.
- Cashman KD, Hill TR, Lucey AJ, et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in healthy adults. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88: 1535-42.
- Kandil E, Tufaro AP, Carson KA, et al. Correlation of plasma 25-hydroxyvitamin D levels with severity of primary hyperparathyroidism and likelihood of parathyroid adenoma localization on sestamibi scan. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008, 134: 1071-5.
- Prentice G, Goldberg R, Schoenmakers I. Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers. *Am J Clin Nutr* 2008, 88: S500-6.
- Binkley N, Krueger D, Gemar D, Drezner MK. Correlation among 25-hydroxy-vitamin D assays. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 1804-8.
- Cashman, KD, Hill, TR, Lucey, AJ, et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 2008, 88: 1535-42.
- Seamans KM, Cashman KD. Existing and potentially novel functional markers of vitamin D status: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2009, 89: S1997-2008.
- Orwoll E, Nielson CM, Marshall LM, et al. Vitamin D deficiency in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 1214-22.

15f. Magnesio

(per fisiologia cfr cap 4e, per laboratorio cfr cap 23f)

La determinazione della magnesemia avviene in genere nel contesto di una valutazione complessiva dell'equilibrio elettrolitico, di fatto mai disgiunta da quella di sodio, potassio, cloro, bicarbonato, calcio e fosforo. Poiché le alterazioni dei livelli di magnesio si accompagnano spesso ad alterazioni della calcemia e della potassiemia di segno analogo, la valutazione del magnesio è di potenziale utilità nell'inquadramento del paziente con patologia che coinvolga l'omeostasi calcio-fosforica.

L'interesse clinico della determinazione del magnesio risiede soprattutto nell'elevata frequenza del **deficit**: studi epidemiologici indicano una prevalenza del 5-15% quando si consideri come limite inferiore di normalità un valore di 0.75 mmol/L (= 1.8 mg/dL), e del 2-2.5% quando il *cut-off* scende a 0.70 mmol/L (= 1.7 mg/dL). Si ritiene che il deficit di magnesio giunga a interessare il 20-50% della popolazione ospedalizzata.

Il deficit di magnesio è causato da due **meccanismi** fondamentali:

- ridotto assorbimento intestinale (diarrea, malassorbimenti, diete);
- aumentata perdita renale (alcool, glicosuria, diuretici).

Le categorie a maggior **rischio di ipomagnesiemia** sono i pazienti con patologia cardiovascolare in terapia farmacologica con anti-ipertensivi e diuretici, i diabetici anziani e i portatori di patologia gastrointestinale cronica causa di malassorbimento. Livelli di magnesemia < 0.5 mmol/L (= 1.2 mg/dL) si associano a *ictus* ed aritmie potenzialmente letali, mentre livelli compresi tra 0.5 e 0.7 mmol/L sono potenzialmente pericolosi in pazienti con predisposizione ad eventi aritmici, come quando una causa acuta si sovrappone ad una condizione di carenza cronica (es. correzione della chetoacidosi diabetica, oppure alcolista con vomito e diarrea). La scarsa disponibilità intra-cellulare di magnesio determina uno *shift* di calcio dall'ambiente extra-cellulare a quello intra-cellulare, potenzialmente responsabile di ipertensione, tachicardia e tetania; livelli ridotti di magnesemia possono quindi accompagnarsi ad ipocalcemia (cfr cap 12), o aggravarla.

☞: vista la prevalente distribuzione intra-cellulare del magnesio, la misurazione della concentrazione ematica totale non è da ritenersi un indicatore di assoluta attendibilità della disponibilità di magnesio nell'organismo. Un indicatore più attendibile sarebbe la determinazione del magnesio ionizzato (raramente disponibile).

Indicazioni al dosaggio

- Sospetto clinico di deficit di magnesio
- Ipoparatiroidismo post-chirurgico (cfr cap 11a) con ipocalcemia di non facile compenso
- Sintomatologia neuromuscolare (es. astenia cronica, crampi e/o contratture ricorrenti) o altri sintomi e segni neurologici di incerta interpretazione
- Sindromi malassorbitive, diarrea cronica
- Diabete con problematico compenso
- Assunzione cronica di diuretici
- Nefropatie (indicatore di funzionalità renale e monitoraggio della terapia)
- Aritmie cardiache in terapia diuretica cronica
- Pazienti critici e defedati, anziani istituzionalizzati

Range di normalità

Adulto:	1.7-2.1 mg/dL; 0.69-0.86 mmol/L
Cordone ombelicale:	1.5-2.5 mg/dL; 0.62-1.03 mmol/L
Neonato:	1.5-2.1 mg/dL; 0.62-0.86 mmol/L
Bambino:	1.5-3.1 mg/dL; 0.62-1.27 mmol/L

Bibliografia

- Nadler JL, Rude RK. Disorders of magnesium metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995, 24: 623-41.
- Sarko J. Bone and mineral metabolism. *Emerg Med Clin North Am* 2005, 23: 703-21.
- Rude RK. Magnesium deficiency in parathyroid function. In: Bilezikian JP, Marcus R, Levine AM (Eds). *The parathyroids: basic and clinical concepts*, 2nd Ed. Academic Press, UK, 2001: pp 763-77.
- Liebscher DH, Liebscher DE. About the misdiagnosis of magnesium deficiency. *J Am Coll Nutr* 2004, S730-1.
- Moe SM. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. *Prim Care* 2008, 35: 215-37.

15g. Indicatori di *turn-over* osseo

15g.1 Generalità

Il ruolo clinico preminente degli indici di *turn-over* osseo (*Bone Turn-over Markers* = BTM) è quello di fornire informazioni sullo stato metabolico corrente del tessuto osseo. Mentre la densitometria (*cfr cap 17c*) fornisce una valutazione statica della quota di tessuto osseo presente nell'organismo, i BTM forniscono una misura dinamica dello stato di attività del tessuto osseo e della velocità del suo rimodellamento. Rispetto alla densitometria ed alle metodiche radiologiche, i BTM offrono pertanto il vantaggio di una **valutazione precoce degli effetti** prodotti sul tessuto osseo da un **processo patologico** in fase attiva e/o dell'**impatto delle terapie** tese a contrastarlo.

Indicazioni al dosaggio

- Monitorare la *compliance* alla terapia e i suoi effetti
- Fornire un parametro complementare alla studio densitometrico, utile ad una stima più accurata del rischio di frattura
- Ottimizzare la scelta terapeutica
- Predire la perdita di tessuto osseo nelle donne in età post-menopausale attraverso l'identificazione dei soggetti cosiddetti *slow-* e *fast-losers*

Limitazioni

- Non sono indicatori diretti dello stato densitometrico osseo, né possono essere utilizzati singolarmente come marcatori predittivi del rischio di frattura
- La loro alterazione non è patognomonica di una determinata patologia
- Non sono indicatori specifici della funzione di un determinato tipo cellulare
- Alcuni marcatori possono fungere sia da indici di riassorbimento sia da indici di formazione ossea
- La misurazione presenta una discreta variabilità individuale, cui concorrono numerosi fattori di carattere fisiologico (età, sesso, etnia, gravidanza e allattamento, alimentazione e stile di vita, ritmicità circadiana e stagionale, ecc.) o patologico (alterata funzionalità renale od epatica, allattamento prolungato e ipomobilità, farmaci)
- La misurazione può essere influenzata in misura significativa dalle metodiche di dosaggio impiegate

15g.2 Marcatori di formazione ossea

Fosfatasi alcalina (*per fisiologia cfr cap 4f, per dosaggio cfr cap 23f*)

Enzima sintetizzato dagli osteoblasti, rappresenta probabilmente il più utilizzato marcatore di formazione ossea. Si dosa su prelievo ematico.

Presenta ridotte sensibilità e specificità, in particolare nei pazienti affetti da osteoporosi (*cfr cap 5,6,7*). Quadri di insufficienza epatica possono comprometterne la *clearance* e portare ad un innalzamento dei suoi livelli ematici. L'accuratezza aumenta qualora venga misurato l'**isoenzima osseo**.

L'utilità maggiore dell'ALP si rileva quando l'isoenzima osseo è eccezionalmente elevato (come nella malattia di Paget, *cfr cap 14a*) e la produzione da altri organi non è aumentata e rimane stabile. Le numerose fonti dell'enzima ed il mancato aumento dell'ALP nell'osteoporosi ed in altre malattie metaboliche ne hanno limitato l'impiego come indicatore di rimodellamento osseo.

Osteocalcina (*per fisiologia cfr cap 4f, per dosaggio cfr cap 23g*)

Anche se non è specifica in assoluto del tessuto osseo, la quasi totalità dell'osteocalcina circolante è di derivazione ossea e la sua concentrazione sierica correla bene con la velocità di formazione dell'osso determinata con tecniche istomorfometriche.

L'origine complessa dell'osteocalcina (sintesi nel corso della formazione ossea e liberazione nel corso del riassorbimento, *cfr cap 2*) complica l'interpretazione del suo significato come indicatore di attività osteoblastica o di *turn-over* osseo. Poiché OC è sintetizzata esclusivamente da osteoblasti, odontoblasti e condrociti ipertrofici, è considerata utile per il monitoraggio di processi di formazione/riassorbimento strettamente accoppiati, mentre è considerata indice di attività osteoblastica quando questo accoppiamento manca. Si tratta quindi di un **indicatore di *turn-over* osseo**.

I livelli circolanti aumentano in corso di osteoporosi (*cfr cap 5,6,7*), iperparatiroidismo primitivo (*cfr cap 8*) e secondario (*cfr cap 9*), morbo di Paget (*cfr cap 14a*).

I problemi della misurazione dell'osteocalcina (*cfr cap 23g*) derivano dalla non comparabilità dei test utilizzati nei diversi laboratori, dalla fisiologica oscillazione dei livelli circolanti, quantificabile in un 10-15%, e dalla quota variabile della componente non decarbossilata. L'osteocalcina viene comunque proposta come parametro **utile per monitorare l'efficacia delle terapie anti-riassorbitive**.

Peptidi terminali del procollagene di tipo 1 (*per fisiologia cfr cap 4f, per dosaggio cfr cap 23h*)

La loro specificità come indicatori di formazione ossea è limitata essenzialmente da due fattori:

- l'esistenza di una produzione extra-ossea del collagene di tipo 1 (es. nella cute);
- la presenza di patologie epatiche in grado di interferire con la fisiologica degradazione epatica dei peptidi.

In questo senso, il PNIP presenta probabilmente una maggiore accuratezza, in quanto eliminato da *scavenger* epatici meno influenzati da fattori ormonali e metabolici rispetto al PCIP.

15g.3 Marcatori di riassorbimento osseo

Idrossiprolina (*per fisiologia cfr cap 4f, per dosaggio cfr cap 23h*)

L'idrossiprolinuria è stata per molto tempo il marcatore di riassorbimento osseo maggiormente impiegato. Alcuni fattori ne limitano tuttavia l'affidabilità:

- nel fattore del complemento C_{1q} c'è una regione la cui struttura è simile al collagene con un'elevata quantità di IP (stati infiammatori possono quindi aumentarne in modo drammatico l'escrezione);
- il fatto che il peptide PNIP, che deriva dal procollagene nel corso della formazione dell'osso, contiene una regione che viene degradata a IP e che riflette più la formazione che il riassorbimento dell'osso;
- l'esistenza di una quota di metabolizzazione epatica predominante rispetto a quella urinaria;
- l'influenza della dieta: sarebbe opportuno evitare nelle 24 ore precedenti la raccolta delle urine l'assunzione di cibi ricchi in collagene o in sostanze che ne stimolano la produzione o ne riducono la degradazione, come gli alimenti a base di soia, i vegetali e frutta ricchi in

vitamina C, vegetali e frutta rossa (ricchi in anti-ossidanti come i licopeni), olive, cetrioli e sedano (ricchi di zolfo), pesci ricchi in acidi grassi omega-3, noci e mandorle. La raccolta delle urine nella seconda minzione a digiuno limita comunque questo problema.

Anche se nella maggior parte dei casi l'aumentato riassorbimento osseo si accompagna ad aumentati livelli di idrossiprolinuria, tale indice oggi viene ritenuto **obsoleto**: oggi si può semplicemente affermare che concentrazioni diminuite di IP escludono virtualmente un aumento del *turn-over* osseo.

Cross-links del collagene: piridinolina e drossipiridinolina (per fisiologia cfr cap 4f, per dosaggio cfr cap 23h)

PYD e DPD sono marcatori relativamente specifici, in quanto non presenti nella cute e non influenzati dalla dieta, che possono essere misurati nel sangue e nelle urine. La misurazione urinaria è soggetta ad una maggiore variabilità. Inoltre, l'escrezione urinaria ha un ritmo circadiano con livelli massimi al mattino.

Telopeptidi del collagene (cross-laps) (per fisiologia cfr cap 4f, per dosaggio cfr cap 23h)

I telopeptidi C- e N-terminali risultano elevati nei pazienti con elevato riassorbimento osseo e tendono a normalizzarsi per effetto delle terapie che inibiscono il riassorbimento. Il dosaggio di ITCP sembra più sensibile al riassorbimento osseo patologico presente, per esempio, nel mieloma multiplo, nella malattia ossea metastatica ed in altri processi di riassorbimento.

Calciuria (cfr cap 15c)

La calciuria è un indice di riassorbimento osseo caratterizzato da ridotta sensibilità e specificità, perchè fortemente condizionato dalla dieta, e influenzato da tutte le condizioni che alterano l'eliminazione urinaria del calcio. Una ridotta escrezione urinaria di calcio tende ad escludere una condizione di aumentato riassorbimento osseo, a meno di non essere in presenza di un quadro densitometrico osseo decisamente deficitario.

Fosfatasi acida tartrato-resistente (TRAP) (per fisiologia cfr cap 4f, per dosaggio cfr cap 23h)

Con metodiche elettroforetiche è possibile identificare nel sangue l'**isoenzima osseo**, in particolare l'isoforma 5b, prodotta durante la fase di riassorbimento e coinvolta nella degradazione della matrice ossea. Si possono trovare valori elevati in diverse malattie metaboliche dell'osso, in cui il *turn-over* è aumentato e nell'osteoporosi vertebrale. Tuttavia, la scarsa specificità della TRAP plasmatica per l'attività osteoclastica, la sua instabilità in campioni congelati e la presenza di enzimi inibitori nel siero, ne hanno notevolmente limitato l'utilizzo clinico.

Idrossilisina e derivati glicosidici (per fisiologia cfr cap 4f, per dosaggio cfr cap 23h)

Si tratta di un tipo di marcatore caratterizzato da una buona specificità (non è influenzato dalla dieta), anche se al momento è poco diffuso nella pratica clinica.

15g.4 Conclusioni

Vi sono solide evidenze cliniche che testimoniano la validità del dosaggio dei marcatori ossei nel singolo paziente in corso di terapia con farmaci anti-riassorbitivi o anabolizzanti. Infatti, **il dosaggio dei marcatori dopo circa 3 mesi dall'inizio della terapia consente di predire con buona accuratezza la risposta del singolo individuo alla terapia farmacologica**, in anticipo rispetto alla densitometria ossea. Si ritiene indice di efficacia terapeutica la diminuzione di almeno il 50% del livello di un marcatore di riassorbimento (come CTX o NTX) rispetto ai valori determinati prima dell'inizio della terapia. Tuttavia, a causa dell'estrema variabilità

analitica dei marcatori ossei, sarebbe corretto disporre sia del valore del LSC (*least significant change*) sia del valore della risposta alla terapia (*expected therapeutic response*, ETR) per lo specifico marcatore analizzato. Attualmente vi sono a disposizione apposite formule utili per valutare LSC e ETR, differenti per ciascun marcatore osseo, sia in relazione al tipo di campione biologico da analizzare (siero o urina), che alle modalità di raccolta e conservazione del campione (variabilità pre-analitica), che alla variabilità analitica. In base a queste valutazioni, i pazienti che dopo la terapia hanno una variazione dei livelli del marcatore maggiori dell'LSC sono definiti *responder* a quella terapia.

A conferma di ciò, le recenti linee guida NOF 2010 riportano che i marcatori ossei possono essere predittivi di riduzione del rischio di frattura, quando ripetuti dopo 3-6 mesi dall'inizio di un trattamento farmacologico adeguato.

Bibliografia

- Hannon R, Eastell R. Preanalytical variability of biochemical markers of bone turnover. *Osteoporos Int* 2000, 11 (Suppl 6): S30-44.
- Kleerekoper M. Biochemical markers of bone turnover: why theory, research, and clinical practice are still in conflict. *Clin Chem* 2001, 47: 1347-9.
- Pagani F, Francucci CM, Moro L. Markers of bone turnover: biochemical and clinical perspectives. *J Endocrinol Invest* 2005, 28(10 Suppl): 8-13.
- Barnes MS, Robson PJ, Bonham MB, et al. Effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and bone turnover markers in young adults. *Eur J Clin Nutr* 2006, 60: 727-33.
- Cremers S, Garnero P. Biochemical markers of bone turnover in the clinical development of drugs for osteoporosis and metastatic bone disease: potential uses and pitfalls. *Drugs* 2006, 66: 2031-58.
- Leeming DJ, Alexandersen P, Karsdal MA, et al. An update on biomarkers of bone turnover and their utility in biomedical research and clinical practice. *Eur J Clin Pharmacol* 2006, 62: 781-92.
- Need AG. Bone resorption markers in vitamin D insufficiency. *Clin Chim Acta* 2006, 368: 48-52.
- Reginster JY, Collette J, Neuprez A, et al. Role of biochemical markers of bone turnover as prognostic indicator of successful osteoporosis therapy. *Bone* 2008, 42: 832-6.
- Seamans KM, Hill TR, Wallace JMW, et al. Cholecalciferol supplementation throughout Winter does not affect markers of bone turnover in healthy young and elderly adults. *J Nutr* 2010, 140: 454-60.

16. Test dinamici

Andrea Frasoldati & Laura Gianotti

16a. Test di Ellsworth Howard (test al PTH)

Scopo e meccanismo d'azione	Verificare l'integrità delle tappe che seguono il legame del PTH al suo recettore di membrana: la prima tappa è rappresentata dall'aumento di cAMP e una delle ultime dall'aumento dell'escrezione urinaria di fosfati.
Indicazioni	Sospetto clinico di pseudoipoparatiroidismo (<i>cf</i> cap 11b), per la diagnosi differenziale tra il tipo 1 e il tipo 2.
Controindicazioni	No
Condizioni preliminari	Evitare somministrazione di preparati contenenti fosfato nei 7 giorni precedenti il test.
Relazione con età, sesso, peso corporeo, gravidanza, ecc.	Dose di PTH da somministrare: <ul style="list-style-type: none"> • adulto: 100 UI; • bambino: 100 UI/m²
Esecuzione	Somministrazione ev in 5 min di PTH (1-34) con misurazione dei livelli urinari di cAMP, fosfati e creatinina ai tempi -120', -60', + 60', + 120'.
Possibili effetti collaterali	Test ben tollerato, con solo occasionali reazioni allergiche lievi.
Scheda infermieristica	<i>Cfr cap 22b</i>
Valutazione risultati	Risposta fisiologica (presente anche nell'ipoparatiroidismo, <i>cf</i> cap 11a): <ul style="list-style-type: none"> • l'escrezione di cAMP aumenta > 10 volte nel primo campione raccolto dopo la somministrazione di PTH rispetto al campione precedente ($\text{UcAMP}_{+60'}/\text{UcAMP}_{-60'} \geq 10$), o la differenza assoluta tra i due campioni ($\text{UcAMP}_{+60'} - \text{UcAMP}_{-60'}$) è > 1 $\mu\text{mol/h}$; • l'incremento complessivo della fosfaturia è > 35 mg nei campioni raccolti nelle due ore successive alla somministrazione di PTH rispetto al valore osservato nelle due ore precedenti: $(\text{Ufosfato}_{+60'} + \text{Ufosfato}_{+120'}) - (\text{Ufosfato}_{-60'} + \text{Ufosfato}_{-120'}) > 35 \text{ mg}$.
Interpretazione	Risposte patologiche: <ul style="list-style-type: none"> • PHP di tipo 1: risposta scarsa o assente sia di cAMP che di fosfaturia; • PHP di tipo 2: risposta normale o addirittura aumentata di cAMP e risposta insufficiente di fosfaturia (< 35).
Attendibilità e ripetibilità dei risultati	Perché tali valutazioni siano accurate occorre siano rispettati alcuni criteri: <ul style="list-style-type: none"> • il paziente deve presentare ipocalcemia e iperfosfatemia; • assenza di deficit di fosfati (fosfaturia basale > 10 mg/2 ore); • accuratezza della raccolta urinaria (documentata da un rapporto tra creatinuria basale e creatinuria dopo PTH compreso fra 0.8 e 1.2); • assenza di fluttuazioni marcate (> 17.5 mg/ora) nei campioni di fosfaturia prima della somministrazione di PTH.
Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	Oltre ai problemi inerenti la standardizzazione (sussistono in letteratura protocolli caratterizzati da alcune differenze), il test presenta diverse limitazioni: <ul style="list-style-type: none"> • la distinzione tra le risposte che si osservano nel PHP di tipo 1 e 2 non è sempre netta (può esserci un certo grado di sovrapposizione); • i pazienti con deficit di vitamina D possono presentare risposte che si avvicinano a quelle dei soggetti con PHP di tipo 1 e 2; • la risposta della fosfaturia al PTH può essere legata a fluttuazioni erratiche e/o alle diverse abitudini alimentari (funzione di diverse etnie/zone geografiche, ecc.). Inoltre, tutti i valori sono stati ricavati con l'utilizzo di PTH bovino che non è più in commercio. Il teriparatide non è autorizzato per l'uso ev e non esiste un'equivalenza di dosaggio fra le U del PTH bovino e i μg del teriparatide.

Bibliografia

- Mallette LE, Kirkland JL, Gagel RF, et al. Synthetic human parathyroid hormone-(1-34) for the study of pseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, 67: 964-72.
- Miura R, Yumita S, Yoshinaga K, Furukawa Y. Response of plasma 1,25-dihydroxyvitamin D in the human PTH(1-34) infusion test: An improved index for the diagnosis of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Calcif Tissue Int* 1990, 46: 309-13.
- Stirling HF, Darling JA, Barr DG. Plasma cyclic AMP response to intravenous parathyroid hormone in pseudohypoparathyroidism. *Acta Paediatr Scand* 1991, 80: 333-8.
- Lindsay R, Nieves J, Henneman E, et al. Subcutaneous administration of the amino-terminal fragment of human parathyroid hormone-(1-34): Kinetics and biochemical response in estrogenized osteoporotic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, 77: 1535-9.
- Levine MA, Germain-Lee E, Jan de Beur S. Genetic basis for resistance to parathyroid hormone. *Horm Res* 2003, 60 (Suppl 3): 87-95.

16b. Test da carico di calcio per PTH

Scopo e meccanismo d'azione	Nei soggetti normali la somministrazione di calcio determina una soppressione dei livelli di PTH, mentre nel pHPT la caduta del PTH è assente o inadeguata (<i>cf</i> cap 8).
Indicazioni	<ul style="list-style-type: none"> • Individuazione di pHPT normocalcemico. • Il test è stato anche proposto per differenziare i casi di pHPT sostenuti da adenoma da quelli sostenuti da iperplasia multighiandolare.
Controindicazioni	Aritmie cardiache, intossicazione digitalica, IRC avanzata, gravidanza.
Condizioni preliminari	Sospendere per almeno 2 settimane i farmaci che possono influire sul metabolismo calcio-fosforico (diuretici, sali di calcio e/o fosforo, vitamina D, bisfosfonati, estrogeni, raloxifene, calcitonina). Mantenere il digiuno nel caso del test da carico orale di calcio; non necessario per il test ev.
Precauzioni	Esecuzione preliminare di calcemia, creatininemia, ECG.
Esecuzione	Misurazione di calcemia totale (e ionizzata), fosfatemia e PTH prima e dopo la somministrazione di calcio. <ul style="list-style-type: none"> • Test orale: somministrazione di 1 g di calcio lattato/gluconato e carbonato, con dosaggi ai tempi 0, 60', 120' e 180'. • Test ev: somministrazione ev in infusione lenta (3 ore) di 20 mL di calcio gluconato al 10% in 500 mL di fisiologica, con dosaggi ai tempi 0, 3h e 6h.
Possibili effetti collaterali	Nausea
Scheda infermieristica	<i>Cfr cap 22c</i>
Valutazione risultati	Per il test orale viene definito un parametro, il prodotto P, dalla moltiplicazione del nadir del PTH circolante (pg/mL) per il picco di calcemia (mg/dL). Nel soggetto normale il valore di P è < 260. Nel test ev i livelli di PTH vengono soppressi < 14 pg/mL al tempo 3h e < 23 pg/mL al tempo 6h.
Interpretazione	<p>Test orale</p> <p>I dati disponibili sono a tutt'oggi limitati. L'interpretazione del test per la diagnosi di pHPT normocalcemico non è stata standardizzata in modo univoco. In letteratura sono proposti i seguenti criteri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prodotto P, come sopra definito, > 260; • livelli di PTH che permangono a valori ≥ 70% dei valori pre-test. <p>Test ev</p> <p>Nei pazienti con pHPT normocalcemico i livelli di PTH non si sopprimono (i valori PTH rimangono > 14 pg/mL a 3h e > 23 pg/mL a 6h).</p>
Attendibilità e ripetibilità dei risultati	Nessuno di tali criteri si associa comunque ad una sensibilità ed una specificità del 100%.
Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	I test da carico orale ed ev di calcio non costituiscono a tutt'oggi una metodica universalmente adottata per la diagnostica dei pazienti con pHPT normocalcemico, a causa di risultati non univoci.

Bibliografia

- Monchik JM, Lamberton RP, Roth U. Role of the oral calcium-loading test with measurement of intact parathyroid hormone in the diagnosis of symptomatic subtle primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1992, 112: 1103-9.
- Hagag P, Revet-Zak I, Hod N, et al. Diagnosis of normocalcemic hyperparathyroidism by oral calcium loading test. *J Endocrinol Invest* 2003, 26: 327-32.
- Titon I, Cailleux-Bounacer A, Basuyau JP, et al. Evaluation of a standardized short-time calcium suppression test in healthy subjects: interest for the diagnosis of primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2007, 157: 351-7.
- Hagag P, Kummer E, Weiss M. Primary hyperparathyroidism: role of the preoperative oral calcium loading test in the differential diagnosis between adenoma and hyperplasia. *Calcif Tissue Int* 2008, 83: 404-13.

16c. Test da carico di calcio per calciuria

Scopo e meccanismo d'azione	Dopo carico di calcio, l'ipercalciuria aumenta in caso di forme assorbitive e non si modifica in caso di perdita renale di calcio.
Indicazioni	Diagnosi differenziale dei sottotipi di ipercalciuria.
Controindicazioni	No
Precauzioni	Nessuna
Relazione con età, sesso, peso corporeo, gravidanza, ecc.	Non attendibile la determinazione durante la gravidanza.
Esecuzione	<ol style="list-style-type: none"> 1. Due diverse determinazioni del rapporto calciuria/creatininuria delle 24 ore in corso di dieta libera. 2. Dieta a basso contenuto calcico (400 mg/die di calcio), normosodica (100 mEq/die di sodio) e normoproteica (1 g/kg/die) per una settimana (giorni 1-7). 3. Nell'ultimo giorno della settimana di dieta (giorno 7) viene nuovamente determinato il rapporto calciuria/creatininuria nelle urine delle 24 ore. 4. Digiuno di 12 ore (giorno 8) in cui viene determinato nuovamente il rapporto calciuria/creatininuria. 5. Al termine viene somministrato un carico orale di 1 g di calcio carbonato, misurando calciuria e creatininuria nelle urine raccolte nelle 4 ore successive al carico.
Possibili effetti collaterali	Possibile scarsa tolleranza gastroenterica del calcio (pirosi, nausea, stipsi).
Scheda infermieristica	<i>Cfr cap 22d</i>
Valutazione risultati	<p>La calciuria a dieta libera è aumentata per definizione in tutte le forme. Dopo restrizione dietetica di calcio diminuisce fino alla norma nelle forme assorbitive di tipo II.</p> <p>In corso di digiuno diminuisce fino alla norma anche nelle forme assorbitive di tipo I.</p> <p>Dopo carico orale di calcio il limite superiore di norma è < 0.20 mg Ca/mg creatinina, ma non c'è distinzione fra i diversi sottotipi patologici.</p>
Attendibilità e ripetibilità dei risultati	Esecuzione complessa, costosa e di non facile esecuzione, da effettuarsi in centri specialistici di secondo e terzo livello con grossa esperienza.
Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	La classica distinzione delle diverse forme nella pratica clinica non è così netta e spesso non modifica l'approccio terapeutico.

Bibliografia

eMedicine Specialties > Urology > Stones Hypercalciuria.

Vezzoli G, Soldati L, Gambaro G. Update on primary hypercalciuria from a genetic perspective. *J Urol* 2008, 179: 1676-82.

Sella S, Catellan C, Reali G, Giannini S. Bone disease in primary hypercalciuria. *Clin Cas Bone Mineral Metab* 2008, 5: 118-26.

17. Metodiche strumentali

Michele Zini

17a. Ecografia delle paratiroidi

Andrea Frasoldati, Michele Zini

Indicazioni

L'iperparatiroidismo primitivo (*cf* cap 8) è caratterizzato dall'associazione tra valori elevati di PTH e ipercalcemia. La diagnosi della malattia è quindi in primo luogo biochimica, mentre la finalità tradizionale dello studio di immagine è la **localizzazione della paratiroide patologica**.

L'*imaging* paratiroideo si esegue anche nei pazienti con **diagnosi certa o sospetta di MEN** e con **riscontro casuale di formazioni di sospetta pertinenza paratiroidea** nel corso di indagini radiologiche o medico-nucleari.

Tecnica

Per eseguire un corretto studio ecografico delle paratiroidi è necessario rispettare le seguenti condizioni.

- **Posizione del paziente:** possibilmente con il capo iperesteso, con un cuscino dietro alle spalle.
- **Sonde:** utilizzare sonde lineari multi-frequenza, partendo con frequenze elevate (10-13 MHz), adatte allo studio dei tessuti superficiali, e utilizzando frequenze più basse (es. 7.5 MHz) quando l'esplorazione si sposta ai piani più profondi.
- **Scansioni:** utilizzare come scansione di **approccio** quella **trasversale** (assiale), concentrando inizialmente l'attenzione sull'area delimitata anteriormente dal margine posteriore del lobo tiroideo e della carotide, medialmente dalla parete tracheale, posteriormente dall'esofago e dal muscolo lungo del collo. Nella maggior parte dei casi in cui l'adenoma è accessibile alla visualizzazione ecografica, l'identificazione avviene in tale sede ed è estremamente rapida, quasi immediata. Nei casi di non immediata visualizzazione, l'indagine deve essere estesa a tutto il distretto cervicale e mediastinico superiore. È inoltre opportuno ricorrere ad accorgimenti di tipo "dinamico", invitando il paziente a ruotare il capo, a deglutire o ad eseguire la manovra di Valsalva. Quest'ultimo accorgimento può consentire l'affioramento della lesione in prossimità del margine tracheale nei casi di localizzazioni retro-tracheali. La scansione **longitudinale** (sagittale) è utile a definire profilo, dimensioni e rapporti anatomici della lesione.
- **Siti da indagare:** l'esplorazione deve essere sistematicamente estesa al VII livello cervicale, alla regione timica e al compartimento laterale del collo (localizzazioni peri-carotidiche, perivagali o all'angolo mandibolare). Non dimenticare la possibilità di rare localizzazioni intra-tiroidee. Le paratiroidi superiori si situano al passaggio tra III medio e III superiore del lobo tiroideo; quelle inferiori al polo tiroideo inferiore o in posizione ad esso caudale. Inoltre, le paratiroidi superiori assumono una localizzazione generalmente più profonda, mentre quelle inferiori giungono spesso a contatto con il piano muscolare superficiale.
- **Color- e power-doppler:** si utilizzano per valutare la vascolarizzazione delle lesioni e/o delle aree su cui concentriamo la nostra attenzione.

Risultati

L'**adenoma paratiroideo** tipico si presenta solitamente come una **formazione ovoidale**, omogeneamente **ipoecogena**, **a margini netti**, **separata dal lobo tiroideo**, caratterizzata da un diametro longitudinale il più delle volte compreso tra 8 e 20 mm e da un'organizzazione vascolare di tipo polare (o ilare) o diffuso (a reticolo o canestro).

Nell'80-90% dei casi, l'adenoma presenta una precisa **organizzazione vascolare**, costituita da un vaso arterioso afferente situato in corrispondenza di uno dei due poli della formazione. Da tale vaso origina spesso una sorta di reticolo vascolare che circonda a canestro l'adenoma, realizzando una diffusa captazione di colore alla periferia e all'interno della lesione. In altri casi, il vaso polare resta per così dire isolato (*pattern* "ilare"), causando in questo modo maggiori problemi di diagnosi differenziale con la vascolarizzazione caratteristica dei linfonodi. Nel 5-10% degli adenomi è possibile l'assenza di un'evidente vascolarizzazione: in tali casi, viene raccomandato da alcuni autori l'impiego dell'ecografia con mezzo di contrasto. Nel caso di localizzazione difficoltosa dell'adenoma, devono essere valutate con la massima attenzione quelle aree nella regione peri-tiroidea caratterizzate da un'accentuazione della vascolarizzazione: un'evidente asimmetria nella vascolarizzazione di un polo tiroideo rispetto a quello controlaterale può infatti guidare la localizzazione dell'adenoma.

Vantaggi dell'ecografia

- Fornisce una dettagliata caratterizzazione della sede della lesione e dei suoi rapporti con le altre strutture cervicali, nonché del quadro morfo-strutturale tiroideo. L'ecografia è oggi strumento irrinunciabile prima di ogni cervicotomia, in particolare nel caso di una paratiroidectomia selettiva, specie se basata su procedura mini-invasiva.
- Non richiede impiego di sostanze radioattive.
- È utilizzabile direttamente da parte del clinico, con abbattimento di costi e tempi.
- Può dare accesso alla successiva conferma citologica (*cf. cap 18c*) e al dosaggio intra-lesionale di PTH mediante ago-biopsia eco-guidata (*cf. cap 15a3*).

Limiti dell'ecografia

- Non può mostrare le paratiroidi normali.
- Non può esplorare alcuni distretti: retro-tracheale, retro-esofageo, mediastinico.
- L'aspetto ecografico tipico di un adenoma paratiroideo può essere molto suggestivo, ma non è specifico in assoluto.
- Non esistono criteri ecografici utili a caratterizzare con sicurezza il profilo istologico di una lesione paratiroidea. In generale, le paratiroidi iperplastiche presentano dimensioni più ridotte (diametro longitudinale < 6-7 mm), ma non è una regola assoluta. Il carcinoma paratiroideo (estremamente raro) è di solito una lesione di grosse dimensioni (> 30-40 mm), caratterizzata da margini irregolari, ma tali caratteristiche possono appartenere a voluminosi adenomi. Pertanto, il carcinoma paratiroideo può essere talora sospettato sul piano ecografico e citologico, ma non identificato con sicurezza in fase prechirurgica, a meno della presenza di metastasi documentate.

Falsi negativi

Esistono alcuni fattori che possono compromettere l'identificazione ecografica di un adenoma paratiroideo.

- **Anomalie di sede anatomica** dell'adenoma: il 20-30% degli adenomi paratiroidi inferiori e il 10-15% degli adenomi superiori presentano anomalie di sede di vario grado. L'anomalia

topografica dell'adenoma non significa automaticamente che la localizzazione ecografica sia difficile o impossibile, poiché la maggior parte delle anomalie di sede cade in aree esplorabili dall'ecografia. Le sedi problematiche sono quelle retro-tracheale e retro-esofagea e le localizzazioni mediastiniche più caudali e profonde (posteriori). In altri casi, meno frequenti, di ectopia (es. ioidea, sotto-mandibolare, intra-vagale, latero-cervicale, intra-tiroidea) il problema non risiede tanto nella mancata visualizzazione ecografica della lesione (che viene "vista" dall'operatore!), quanto nel suo corretto riconoscimento.

- **Patologia paratiroidea multighiandolare:** i quadri sostenuti da iperplasia, probabilmente causa di non più del 5% dei casi di pHPT, tendono a sfuggire alla diagnosi ecografica e scintigrafica. Ne deriva che il paziente con pHPT che presenti ecografia e scintigrafia negative, presenta con maggiore probabilità un quadro di patologia multighiandolare.
- **Aspetto ecografico atipico** dell'adenoma paratiroideo: una quota significativa (~ 20-30%) di adenomi presenta una morfologia inconsueta, con profilo allungato di tipo tubulare o bilobato. Anche ecogenicità ed ecostruttura non sono sempre quelle tipiche: gli adenomi possono avere una componente cistica, talora dominante o in altri casi avere una struttura parenchimale solida ma disomogenea, con ecogenicità più affine a quella del tessuto paratiroideo. In questi casi assume un ruolo critico l'esperienza dell'operatore e il ricorso all'ago-biopsia.

Falsi positivi (tab 17a.1)

Altrettanto importante rispetto al problema dei limiti di sensibilità dello studio ecografico, è quello inerente i limiti di specificità, cioè i "falsi positivi". L'immagine ecografica caratteristica di un adenoma paratiroideo (fig 17a.1) è infatti simile a quella di un nodulo (o pseudo-nodulo) tiroideo (fig 17a.2) o di un linfonodo (fig 17a.3).

Tabella 17a.1
Falsi positivi ecografici

Noduli/pseudo-noduli tiroidei
Linfonodi del compartimento centrale
Schwannomi
Neuromi post-chirurgici
Anomalie vascolari
Muscolo lungo del collo
Altre masse cervicali

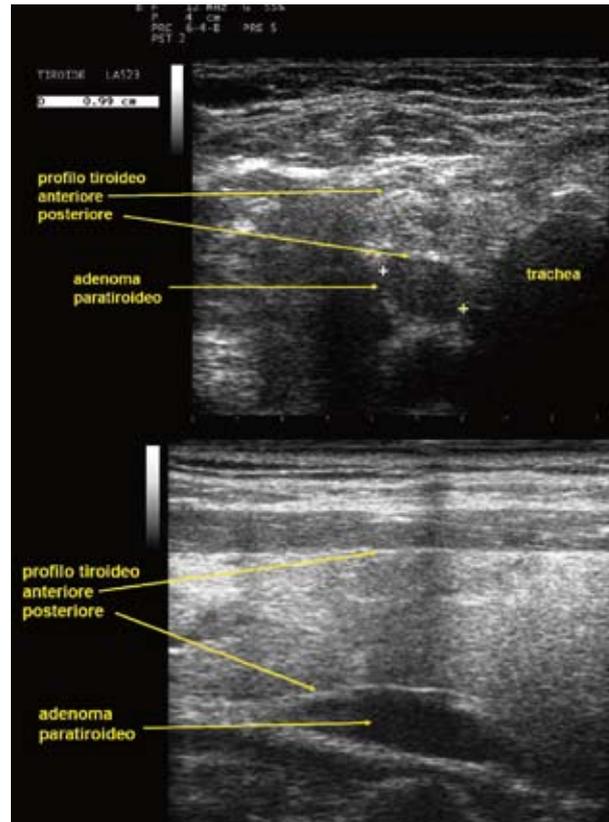


Figura 17a.1
Adenoma paratiroidi destro.

L'adenoma in scansione trasversa (sopra) appare addossato alla capsula tiroidea posteriore, che rappresenta un piano di clivaggio con il parenchima tiroideo. In scansione longitudinale (sotto) è collocato posteriormente alla capsula tiroidea posteriore, e si apprezza bene la sua posizione esterna rispetto alla tiroide (è rara l'ectopia intra-tiroidea dell'adenoma paratiroidi). La posizione è quella dell'adenoma superiore, che topograficamente si colloca spesso circa a metà del lobo tiroideo, o al passaggio tra III medio e III superiore. La forma è in questo caso semilunare; a volte gli adenomi paratiroidi sono tondeggianti od ovalari, ma spesso si riscontrano forme bizzarre (reniforme, a bisaccia, a clessidra, tubulare, immagini schiacciate, ecc.). L'ecogenicità è fortemente ridotta, e il contenuto perlopiù omogeneo. Con esame color-doppler è a volte possibile apprezzare la presenza di un ilo vascolare.

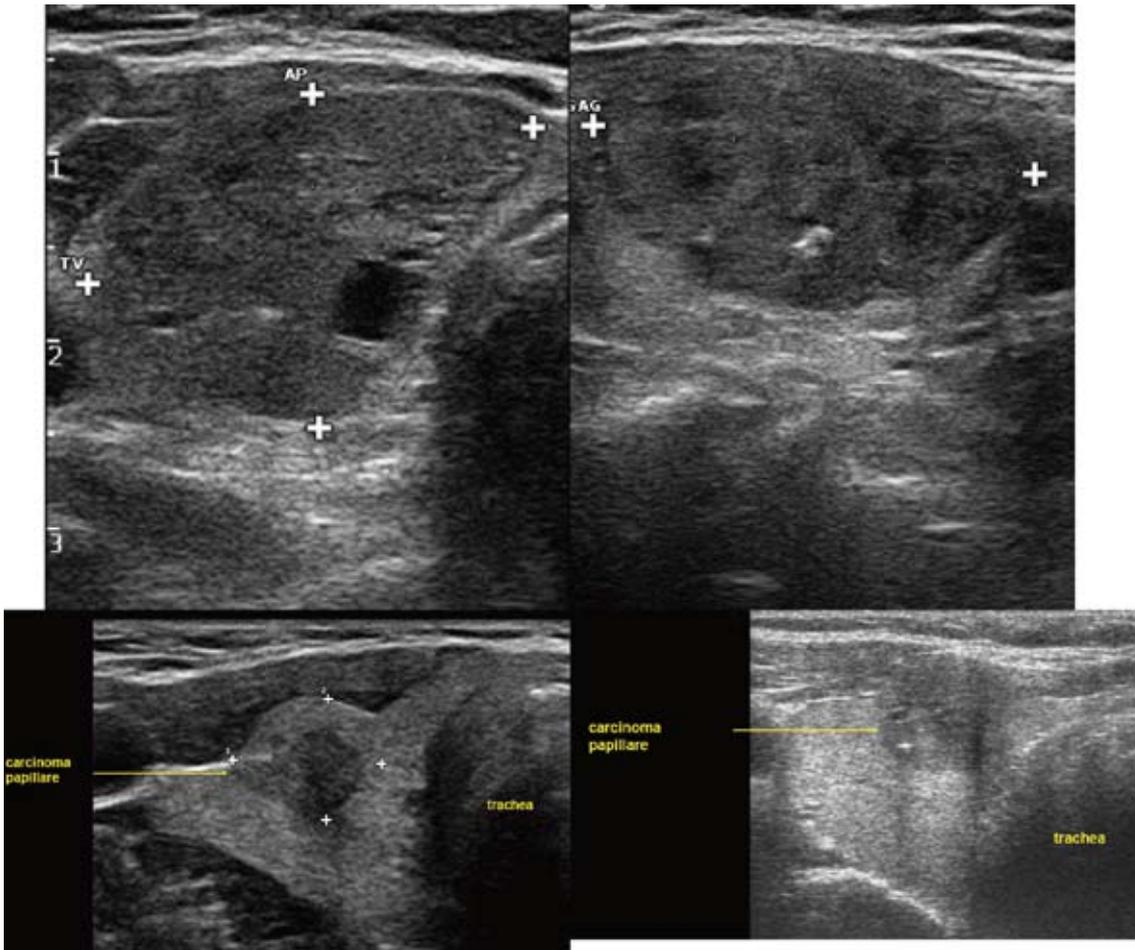


Figura 17a.2

Nodulo tiroideo destro benigno (in alto) in scansione trasversa (sinistra) e longitudinale (destra): i margini sono netti e regolari; il contenuto in questo caso è disomogeneo per la presenza di raccolte colloidali. I profili capsulari tiroidei sono regolari.

Carcinoma papillare del lobo tiroideo destro (in basso), visto in scansione trasversa (sinistra) e longitudinale (destra): l'immagine è ipoecogena, a contenuto omogeneo, con margini irregolari; si noti la salienza del profilo capsulare tiroideo anteriore; sono visibili in questo caso immagini intra-nodulari iperecogene, a volte raccolte in gragnuole microcalcifiche, che rappresentano uno degli elementi di sospetto ecografico.

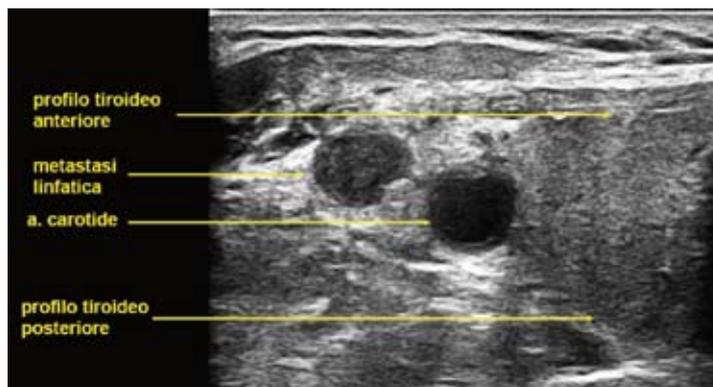


Figura 17a.3

Metastasi linfonodale latero-cervicale destra di carcinoma papillare tiroideo (quest'ultimo non visibile nella scansione): l'immagine appare ipoecogena a contenuto disomogeneo, ma a volte assume lo stesso aspetto del tessuto tiroideo; i margini sono irregolari, ma spesso netti. Le metastasi possono essere associate in pacchetti, od avere aspetto cistico o misto.

Pazienti affetti da tiroidite cronica autoimmune possono presentare linfonodi reattivi in sede peri-tiroidea e/o para-tracheale, assolutamente indistinguibili sul piano ecografico da un adenoma paratiroidi. Sempre nei casi di tiroidite cronica, l'accentuazione della trama connettivale e il caratteristico profilo lobulato, assunto in tale condizione dal margine posteriore della tiroide, danno spesso origine ad aspetti pseudo-nodulari a carico delle porzioni più profonde del parenchima tiroideo, che in scansione trasversale possono essere scambiati con formazioni extra-tiroidee, quali appunto le paratiroidi. Analogo discorso vale per noduli tiroidei ipoecogeni localizzati in sede posteriore: è del tutto concreta la possibilità di un'erronea interpretazione in chiave paratiroidi di tali reperti, specie se si tratta di noduli unici. Meno frequente, ma possibile anche da parte di operatori estremamente esperti, è l'erronea attribuzione paratiroidi di altre lesioni cervicali, quali ad es. gli schwannomi. In tutte queste condizioni, il ricorso all'ago-biopsia assume valore dirimente (*cf* cap 18c).

Bibliografia

- Barczynski M, Golkowski F, Konturek A, et al. Technetium-99m-sestamibi subtraction scintigraphy vs. ultrasonography combined with a rapid parathyroid hormone assay in parathyroid aspirates in pre-operative localization of parathyroid adenomas and in directing surgical approach. *Clin Endocrinol* 2006, 65: 106-13.
- Berri Rn, Lloyd LR. Detection of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism: the use of office-based ultrasound in preoperative localization. *Am J Surg* 2006, 19: 311-4.
- Dimashkieh H, Krishnamurthy S. Ultrasound guided fine needle aspiration biopsy of parathyroid gland and lesions. *Cytojournal* 2006, 3: 6-12.
- Haber RS, Kim CK, Inabnet WB. Ultrasonography for preoperative localization of enlarged parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: comparison with 99 technetium sestamibi scintigraphy. *Clin Endocrinol* 2002, 57:241-9.
- Kairys JC, Daskalakis C, Weigel RJ. Surgeon-performed ultrasound for preoperative localization of abnormal parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surgery* 2006, 30: 1658-63.
- Marcocci C, Mazzeo S, Bruno-Bossio G, et al. Preoperative localization of suspicious parathyroid adenomas by assay of parathyroid hormone in needle aspirates. *Eur J Endocrinol* 1998, 139: 72-7.
- Maser C, Donovan P, Santos F, et al. Sonographically guided fine needle aspiration with rapid parathyroid hormone assay. *Ann Surg Oncol* 2006, 13: 1690-5.
- Phitajakorn R, McHenry CR. Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands. *Am J Surg* 2006, 19: 418-23.
- Udelsman R, Pasieka JL, Sturgeon C, et al. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 366-72.

17b. Metodiche scintigrafiche e PET

Annibale Versari

17b.1 Studio delle paratiroidi

Nozioni di base

A tutt'oggi **non disponiamo di traccianti specifici per il tessuto paratiroideo**: quelli comunemente impiegati (^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -2-metossi-isobutil-isonitrile [SestaMIBI]) vengono captati anche dal tessuto tiroideo. In particolare, il sestaMIBI, la sostanza di prevalente utilizzo, è un indicatore di cellularità e l'entità della sua captazione dipende principalmente dal numero di cellule metabolicamente attive e dal flusso ematico parenchimale. Di qui la proprietà del tracciante di concentrarsi elettivamente nella paratiroide "iperfunzionante", il cui profilo deve tuttavia essere differenziato dal parenchima tiroideo limitrofo. Vengono tradizionalmente utilizzate due modalità di indagine (1,2).

Scintigrafia a sottrazione di immagine con doppio tracciante

La **procedura** è basata sul confronto delle immagini ottenute con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Pertecnetato o ^{123}I , che si accumulano solo nel parenchima tiroideo, con quelle ottenute sequenzialmente con SestaMIBI o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin (che si fissano in entrambi i parenchimi). La procedura può essere diversa, sia in rapporto ai radiofarmaci impiegati che a motivi organizzativi. In ogni caso si basa sulla rilevazione della distribuzione dei 2 traccianti somministrati in modo sequenziale (SestaMIBI dopo $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertecnetato o viceversa) o simultaneo (SestaMIBI + ^{123}I), con paziente nella stessa posizione per un'ottimale sottrazione di immagini. La distribuzione dei due traccianti viene prima comparata visivamente e poi mediante sottrazione digitale dell'immagine tiroidea ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertecnetato o ^{123}I) da quella "tiroide+paratiroidi" (SestaMIBI) con il risultato di migliorare nettamente la visualizzazione del tessuto paratiroideo patologico. Le **paratiroidi normali non vengono visualizzate**, in quanto inferiori ai limiti di risoluzione della metodica.

È richiesta una **preparazione** per evitare la saturazione del *pool* iodico: astenersi dalla somministrazione di mezzi di contrasto iodati per 4-6 settimane, sospendere eventuale terapia sostitutiva tiroidea per 2-3 settimane e terapia con anti-tiroidei per 1 settimana.

Indicazioni (2):

- diagnosi di recidiva o persistenza di malattia nell'iperparatiroidismo, sia primitivo (*cfr cap 8*) che secondario (*cfr cap 9*);
- maggiori informazioni per la chirurgia iniziale nell'iperparatiroidismo primitivo;
- selezione dei pazienti con iperparatiroidismo primitivo candidati alla chirurgia unilaterale o mirata, invece della convenzionale esplorazione bilaterale del collo (alta sensibilità nella rilevazione di patologia paratiroidea multighiandola).

Risultati. Sostanzialmente, tale procedura porta a due diverse tipologie di risultato:

- aree di elevata captazione del SestaMIBI corrispondenti ad aree di captazione normale, aumentata o ridotta del tecnezio o dello iodio. Le **aree focali che persistono dopo sottrazione sono sospette per adenomi paratiroidi**. La valutazione dell'immagine tiroidea può essere molto utile nella diagnosi differenziale fra nodulo tiroideo e adenoma paratiroideo: il tipico **falso positivo** è infatti rappresentato da noduli tiroidei funzionalmente autonomi ("caldi") o da noduli tiroidei neoplastici;

- captazione di Sestamibi in aree chiaramente delimitabili dal profilo tiroideo o decisamente ectopiche rispetto alla regione paratiroidi. In questa eventualità, la positività scintigrafica può considerarsi sufficientemente specifica. Tuttavia, è bene sottolineare che anche strutture extra-tiroidee, come i linfonodi o il tessuto timico, possono dar luogo a falsi positivi, specie nel caso di patologia flogistica o linfoproliferativa.

Scintigrafia a doppia fase

L'indagine prevede l'iniezione ev di un solo tracciante, sfruttando il più rapido *wash-out* del SestaMIBI nella tiroide (5-10') rispetto alle paratiroidi (2-3 ore).

Procedura: vengono eseguite una rilevazione precoce (10-15 minuti dopo l'iniezione) e una tardiva (1.5-2.5 ore); in caso di lento *wash-out* tiroideo, può essere utile anche una rilevazione più tardiva (4 ore).

Indicazioni. Pazienti con iperparatiroidismo primitivo (*cf. cap 8*) o secondario (*cf. cap 9*) per:

- localizzazione di paratiroidi iperfunzionanti in fase preoperatoria;
- diagnosi di recidiva o persistenza di malattia.

Risultati. Per la diagnosi di iperfunzione paratiroidi patologica il *wash-out* del tracciante dalla/e paratiroidi/i deve essere più lento rispetto a quello dal tessuto tiroideo: la paratiroidi patologica si presenta come un'area (o aree) di aumentata captazione a relativo progressivo incremento nel tempo oppure come ipercaptazione fissa persistente nella rilevazione tardiva (2).

La metodica offre alcuni **vantaggi**: maggiore semplicità ed economicità, minore dose di radioattività impiegata, possibilità di impiego anche in quadri di alterata funzionalità tiroidea, nessuna preparazione del paziente.

SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*)

L'impiego della SPECT, oggi sempre più diffuso, è in grado di aumentare la sensibilità della scintigrafia paratiroidi e soprattutto di fornire una più accurata localizzazione topografica della lesione, mediante la ricostruzione di immagini tridimensionali e una miglior demarcazione delle lesioni ectopiche.

Lo studio SPECT dovrebbe essere eseguito subito dopo le acquisizioni planari precoci, per evitare false negatività in caso di adenomi paratiroidi a rapido *wash-out*.

L'uso di un collimatore "pinhole" anziché di un collimatore a fori paralleli, sia in planare che in SPECT, migliora la sensibilità, specialmente in caso di adenomi di piccole dimensioni o poco attivi.

SPECT/CT

La recente introduzione di apparecchiature ibride come la SPECT/CT permette la perfetta fusione delle immagini tomo-scintigrafiche con quelle CT e quindi di collocare l'informazione metabolica in un contesto morfologico, che facilita l'interpretazione delle immagini ed è di particolare utilità nella pianificazione chirurgica (4) (fig 17b.1). Questa innovazione sembra migliorare gli scarsi risultati ottenuti finora nella diagnosi di patologia iperplastica multighiandola (5), ma per un giudizio più preciso bisogna attendere dati più consistenti.

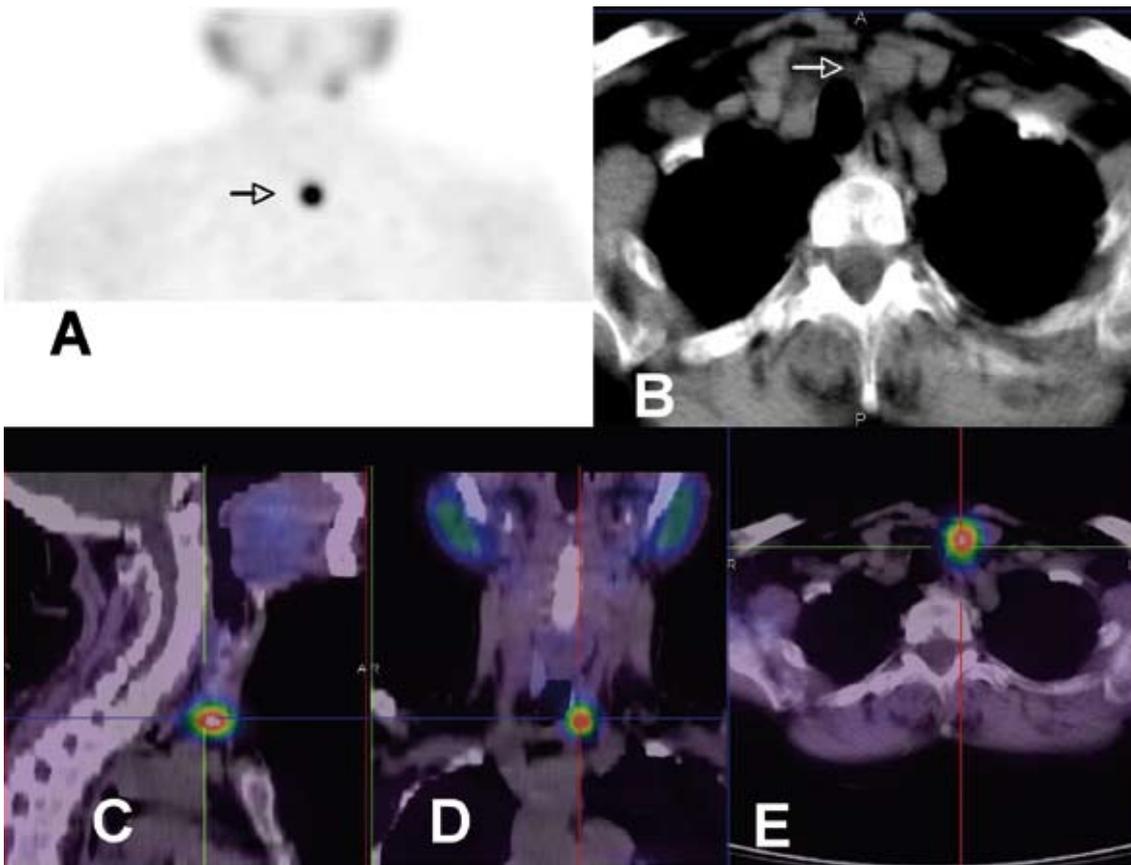


Figura 17b.1

Studio SPECT/CT: adenoma della paratiroide inferiore sinistra.

A - immagine tridimensionale; B - immagine TC; C, D, E – immagini di fusione SPECT/CT rispettivamente in sagittale, coronale e trans-assiale

PET/CT

L'uso della PET e PET/CT nello studio dell'iperparatiroidismo risulta ancora sporadico e poco definito.

Sono stati descritti studi con ^{11}C -Metionina, ma i risultati non sono particolarmente soddisfacenti (6).

Anche con ^{18}F -FDG sono stati identificati adenomi paratiroidei, sia intra- che extra-tiroidei (7), ma il numero di pazienti studiati è esiguo ed è impossibile trarre conclusioni. La sensibilità di tale indagine appare in linea generale inferiore a quella dello studio scintigrafico. Non mancano tuttavia segnalazioni di adenomi paratiroidei, per lo più ectopici, individuati mediante FDG-PET dopo una scintigrafia con SestaMIBI del tutto negativa. Naturalmente, la possibilità di una positività alla FDG-PET è più elevata nei pazienti con iperparatiroidismo severo, in cui si presume che l'attività metabolica dell'adenoma sia maggiormente elevata. In ogni caso la PET può essere utile in presenza di problemi nell'identificazione di paratiroidi patologiche all'*imaging* convenzionale, specialmente quando si tratti di pazienti già operati.

Nel futuro prossimo, prospettive promettenti sono quelle aperte dall'impiego di traccianti più specifici (es. ^{18}F -DOPA).

Applicazioni cliniche

Perché ricorrere alla scintigrafia quando l'ecografia è positiva?

Qualora si adotti l'ecografia come studio di primo approccio (*cf. cap 17a*), riservando alla scintigrafia un ruolo complementare, lo studio scintigrafico può fornire alcune importanti indicazioni:

- in caso di presunta localizzazione ecografica (ago-biopsia non eseguita), per confermare la localizzazione;
- se la localizzazione ecografica è certa (conferma mediante ago-biopsia o quadro ecografico assolutamente tipico), per escludere un quadro di patologia multighiandolare (es. doppio adenoma); ciò è particolarmente utile in un'ottica di pianificazione dell'intervento, specie qualora non sia disponibile la misurazione intra-operatoria del PTH (*cf. cap 15a2*);
- infine, se la prima valutazione ecografica è negativa, può guidare un successivo studio ecografico e/o mediante TC o RM (*cf. cap 17e1*) nel caso di captazioni ectopiche.

Falsi negativi

Possibili fattori limitanti l'individuazione scintigrafica di un adenoma paratiroideo sono:

- quadri di iperplasia paratiroidea multighiandolare;
- ridotte dimensioni della lesione (adenomi < 5 mm, corrispondenti al grammo di peso, non sono in genere rilevabili);
- istologia "a cellule principali" dell'adenoma (30-40% di falsi negativi);
- ridotto indice di proliferazione cellulare;
- ridotta attività dell'adenoma, rispecchiata da un quadro biochimico di pHPT meno severo;
- sviluppo dell'adenoma dalle paratiroidi superiori, peggio visualizzate alla scintigrafia rispetto alle paratiroidi inferiori;
- ridotta esperienza dell'operatore.

L'uso della SPECT/CT migliora la specificità, ma sfortunatamente non la sensibilità.

Chirurgia radioguidata dell'iperparatiroidismo

La paratiroidectomia mini-invasiva è una tecnica chirurgica che permette di effettuare la paratiroidectomia mediante una incisione più piccola (meno di 2-3 cm). Tale tecnica è possibile dopo una chiara identificazione preoperatoria dell'adenoma paratiroideo mediante *imaging*, soprattutto scintigrafia con SestaMIBI o ecografia. Il successo della metodica può essere migliorato con l'uso di una sonda intra-operatoria che facilita l'esplorazione chirurgica e l'identificazione della lesione mediante la rilevazione della radioattività captata dalla lesione stessa (8).

Conclusioni

Nell'iperparatiroidismo, l'*imaging*, sia morfologico che funzionale, usualmente non è eseguito a scopo diagnostico ma per la localizzazione di paratiroidi patologiche.

Sia pure in minor misura rispetto all'ecografia, l'accuratezza diagnostica della scintigrafia paratiroidea dipende certamente dalla strumentazione disponibile, ma anche dalla presenza di operatori esperti e dedicati. È molto importante il grado di attenzione riservata al posizionamento del paziente ed ai suoi movimenti, allo stretto rispetto dei tempi di somministrazione e di rilevazione, alle tecniche di elaborazione e interpretazione delle immagini.

17b.2 Ruolo della Medicina Nucleare nello studio delle malattie osteometaboliche

Introduzione

La definizione “malattie osteometaboliche” comprende un insieme complesso ed eterogeneo di malattie dello scheletro, con la caratteristica comune di determinare alterazioni del metabolismo osseo che si esprimono in modificazioni biochimiche emorfologiche (che seguono, anche di molti mesi, le precedenti).

La medicina nucleare è per natura un sistema di *imaging* metabolico e lo studio dello scheletro rappresenta una delle sue applicazioni più consolidate. Peraltro, l'evoluzione tecnologica, che ha associato alla tradizionale scintigrafia ossea planare la possibilità di studi tomografici SPECT e, più recentemente, anche di valutazione metabolico-morfologica mediante le apparecchiature ibride SPECT/CT, ha permesso alla medicina nucleare di conservare un ruolo significativo (9).

Recentemente sta destando interesse anche la PET/CT con ^{18}F -fluoruro, un tracciante specifico per il metabolismo osseo.

Metodiche

Scintigrafia scheletrica

Preparazione: nessuna.

Radiofarmaci. I traccianti impiegati sono difosfonati marcati con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e il più diffuso è il $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Metilen-difosfonato (MDP). La somministrazione avviene per via ev (per un adulto di 70 Kg la dose è di 740 MBq = 20 mCi). L'**accumulo a livello scheletrico** è espressione del flusso sanguigno e dell'attività osteoblastica e quindi **del *turn-over* osseo**. Siccome la maggior parte delle patologie dello scheletro determina un aumento focale o diffuso del *turn-over* osseo, ancor prima che modificazioni morfologiche, la scintigrafia offre la possibilità di una diagnosi precoce e, grazie alla rilevazione *total-body*, un quadro preciso dell'estensione.

Metodiche di acquisizione.

• Scintigrafia ossea trifasica:

- 1° fase (dinamica, al momento dell'iniezione) è espressione del flusso arterioso (immagine segmentaria);
- 2° fase (statica, immediatamente successiva alla rilevazione dinamica) è espressione del “*blood pool*” (immagine segmentaria);
- 3° fase (2 ore dopo l'iniezione) è espressione del metabolismo osseo (immagine segmentaria e/o *total-body*).

• **Scintigrafia ossea *total-body*:** rilevazione a 2 ore dall'iniezione del tracciante.

Nello studio della patologia osteometabolica viene impiegata quasi esclusivamente la rilevazione *total-body*.

SPECT e SPECT/CT

Sia la scintigrafia trifasica che quella *total-body* possono essere completate da rilevazioni tomoscintigrafiche SPECT o SPECT/CT su determinati segmenti, per una più precisa definizione morfo-metabolica.

PET/CT

La PET con tracciante osteo-specifico (^{18}F -fluoruro di sodio) rappresenta una metodica di *imaging* ancora poco impiegata, ma che desta un interesse crescente, sia per l'elevata qualità delle immagini che per le informazioni quantitative sul metabolismo osseo. La valutazione

di questi parametri del *turn-over* osseo potrebbe essere utile, sia in fase diagnostica che di monitoraggio delle malattie osteometaboliche. Per un'estensione all'uso clinico è comunque necessario attendere dati di letteratura più consistenti.

La PET/CT con ^{18}F -FDG viene impiegata saltuariamente ed in casi selezionati nella diagnosi differenziale fra patologia osteometabolica e interessamento neoplastico (diagnosi, ricerca di eventuale lesione primitiva, estensione).

Applicazioni cliniche

Osteoporosi (cfr cap 5,6,7)

La scintigrafia scheletrica con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP **non ha un ruolo clinico routinario nella diagnosi** di osteoporosi, in quanto, in assenza di complicanze, il quadro risulta sostanzialmente normale. Essa è invece molto **utile nella rilevazione di fratture**, specialmente in sedi difficili da studiare con le indagini radiografiche come l'osso sacro. Un impiego particolarmente importante è nella valutazione delle fratture vertebrali, sia in fase diagnostica che di **definizione dell'età delle fratture** stesse. L'aspetto scintigrafico tipico della frattura vertebrale è un'intensa captazione del radiofarmaco, lineare, che interessa l'intera vertebra (fig 17b.2). La **positivizzazione** avviene precocemente (**entro 2 settimane** dalla frattura) e si **normalizza** in media **dopo 9-12 mesi**. Nei pazienti con osteoporosi, in cui è frequente la presenza di crolli vertebrali multipli, è molto importante stabilire se si tratta di eventi recenti o di vecchia data (spesso coesistenti), soprattutto ai fini di valutare in modo corretto la causa di eventuali rachialgie.

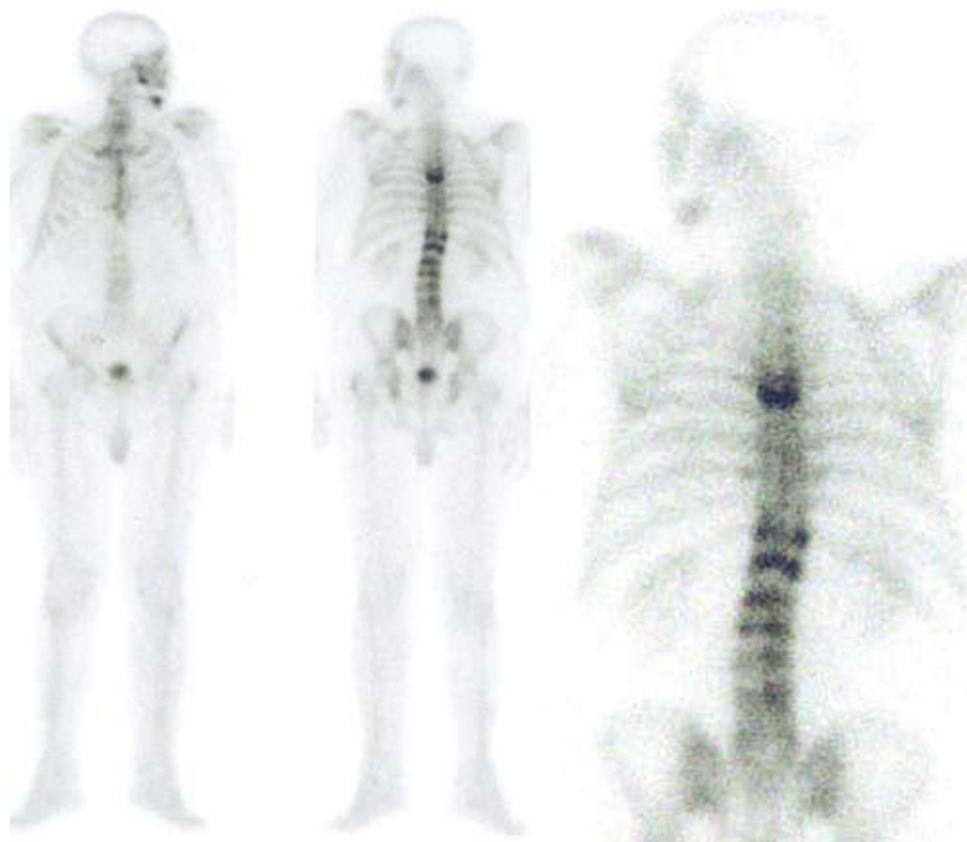


Figura 17b.2

Osteoporosi con fratture vertebrali multiple

La scintigrafia scheletrica con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP mostra ipercaptazione lineare del radiofarmaco a livello di alcuni metameri vertebrali, con intensità diverse (meglio evidenti nel particolare, a destra), indicative di età differenti delle fratture.

Il completamento dell'indagine con SPECT o SPECT/CT è spesso essenziale nella diagnosi differenziale con alterazioni delle faccette articolari.

L'elevata sensibilità della scintigrafia ossea unita all'immagine *total body* rendono questa metodica molto utile anche nella ricerca di fratture non sospettate in altre sedi, come il bacino, le coste e il femore, oppure di altre patologie, come metastasi, infezioni e malattia di Paget (*cfr cap 14a*).

La PET con ^{18}F -fluoruro ha dimostrato un'elevata accuratezza nella valutazione quantitativa del metabolismo scheletrico in pazienti con osteoporosi, con possibilità di identificare anche differenze regionali (es. rachide lombare) rispetto al *turn-over* osseo globale (10). Per quanto promettente, il suo impiego risulta comunque al momento solo in ambito di ricerca.

Iperparatiroidismo (*cfr cap 8*)

La scintigrafia ossea **non ha** normalmente **un ruolo nella diagnosi** di iperparatiroidismo primitivo, che viene effettuata tramite indagini biochimiche.

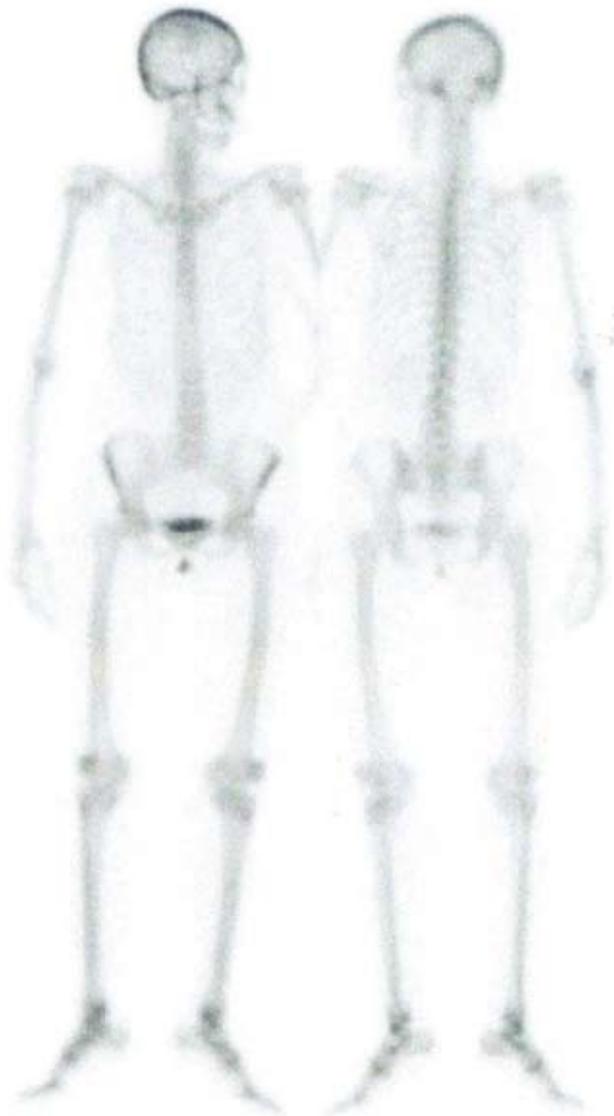


Figura 17b.3
Iperparatiroidismo

La scintigrafia con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP evidenzia una diffusa ipercaptazione del radiofarmaco a carico di tutto lo scheletro.

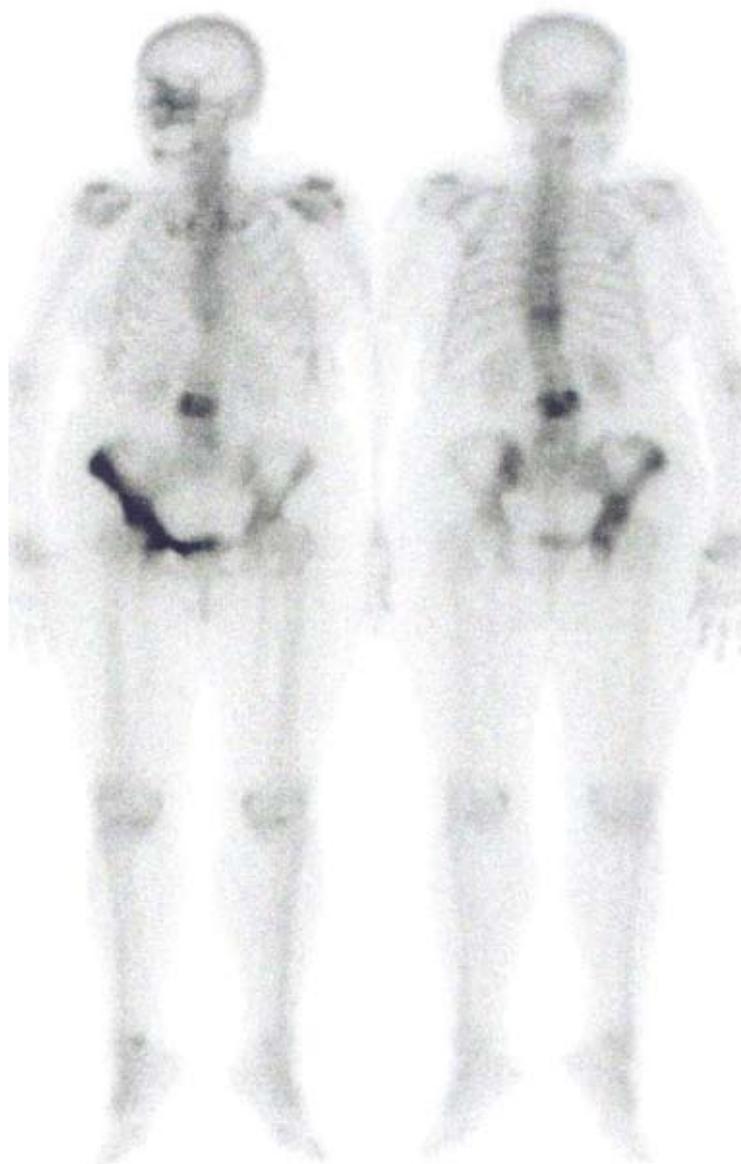


Figura 17b.4
Malattia di Paget

La scintigrafia scheletrica con ^{99m}Tc -MDP evidenzia marcata ipercaptazione del radiofarmaco, indicativa di interessamento pagetico, a livello dell'emibacino destro, di L3 e, meno intensa, di D10.

La scintigrafia scheletrica viene di solito impiegata nella valutazione dell'ipercalcemia (*cfr cap 10a*), per una diagnosi differenziale fra iperparatiroidismo e localizzazioni neoplastiche dello scheletro.

Il quadro scintigrafico tipico dell'iperparatiroidismo consiste in una diffusa ipercaptazione del radiofarmaco a livello scheletrico, con scarsa o assente visualizzazione dei tessuti molli e delle vie di eliminazione (reni e vescica) (*fig 17b.3*).

In forme di iperparatiroidismo particolarmente gravi possono visualizzarsi anche calcificazioni ectopiche nei tessuti molli, come, ad esempio, i polmoni.

Malattia di Paget (*cfr cap 14a*)

Come intuibile in base alle caratteristiche fisiopatologiche della malattia (marcato aumento del *turn-over* osseo nei segmenti interessati), la scintigrafia scheletrica, che di questo è l'espres-

sione, assume un **ruolo di primaria importanza**, sia in fase diagnostica che di valutazione dell'estensione.

Il quadro scintigrafico è molto caratteristico, con intensa ipercaptazione del radiofarmaco, che di solito interessa estesamente o completamente uno o più elementi ossei (fig 17b.4).

L'attuale possibilità di efficaci trattamenti della malattia rende più importante una diagnosi precoce, che permetta una terapia preventiva delle complicanze, piuttosto che trattare i casi già sintomatici. Ciò richiede delle metodiche diagnostiche accurate nella definizione dell'estensione della malattia, ma anche nel monitoraggio della terapia. La scintigrafia ossea risulta molto valida per entrambi i quesiti. In **fase diagnostica** presenta un'elevata sensibilità, superiore alle tecniche radiografiche, e, grazie alla rilevazione *total-body*, permette di valutare accuratamente l'estensione della malattia. Nella **valutazione della risposta alla terapia** è in grado di discriminare con alta precisione la possibilità di risposte disomogenee, anche nello stesso paziente, permettendo di selezionare pazienti con malattia ancora attiva che necessitano di terapia più aggressiva.

Occasionalmente può essere utile nell'identificazione di complicanze della malattia.

L'uso della PET, sia con ^{18}F -fluoruro che con ^{18}F -FDG, è stato descritto nella valutazione dell'attività di malattia e della risposta alla terapia, ma non risulta tuttora un suo impiego clinico (11).

Osteodistrofia renale (cfr cap 9)

Il quadro scintigrafico più comune è simile a quello dell'iperparatiroidismo primitivo, con diffusa ipercaptazione scheletrica del tracciante e possibilità di calcificazioni eterotopiche. In alcuni casi, come nell'osso adinamico, la captazione ossea del tracciante può essere invece ridotta.

Osteomalacia (cfr cap 13b)

Il quadro scintigrafico è caratterizzato da una diffusa ipercaptazione dello scheletro, alla quale possono aggiungersi aree focali più captanti, indicative della presenza di fratture o pseudo-fratture.

Conclusioni

Il ruolo della medicina nucleare nelle malattie osteometaboliche è legato alla valutazione del metabolismo osseo tramite la scintigrafia scheletrica, soprattutto *total-body*.

Significativo il contributo nello studio della malattia di Paget (diagnosi, estensione e monitoraggio della terapia) e nell'osteoporosi (valutazione delle complicanze).

Talvolta è molto utile il completamento dell'indagine con SPECT/CT.

L'uso della PET/CT risulta sporadico (^{18}F -FDG) o di ricerca (^{18}F -fluoruro).

Bibliografia

- 1 Patel CN, Salahudeen HM, Lansdown M, Scarsbrook AF. Clinical utility of ultrasound and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sestamibi SPECT/CT for preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Radiol* 2010, 65: 278-87.
- 2 Hindíe E, Ugur O, Fuster D, et al; Parathyroid Task Group of the EANM. 2009 EANM parathyroid guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009, 36: 1201-16.
- 3 Spanu A, Falchi A, Manca A, et al. The usefulness of neck pinhole SPECT as a complementary tool to planar scintigraphy in primary and secondary hyperparathyroidism. *J Nucl Med* 2004, 45: 40-8.
- 4 Pata G, Casella C, Besuzio S, et al. Clinical appraisal of ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)Technetium-Sestamibi SPECT/CT compared to conventional SPECT in patients with primary hyperparathyroidism and concomitant nodular goiter. *Thyroid* 2010 Jul 8.
- 5 Wimmer G, Profanter C, Kovacs P, et al. CT-MIBI-SPECT image fusion predicts multiglandular disease in hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 2010, 395: 73-80.

- 6 Herrmann K, Takei T, Kanegae K, et al. Clinical value and limitations of [11C]-methionine PET for detection and localization of suspected parathyroid adenomas. *Mol Imaging Biol* 2009, 11: 356-63.
- 7 Kim MK, Kim GS, Kim SY, et al. F-18 FDG-avid intrathyroidal parathyroid adenoma mimicking follicular neoplasm. *Clin Nucl Med* 2009, 34: 178-9.
- 8 Rubello D, Massaro A, Cittadin S, et al. Role of ^{99m}Tc-sestamibi SPECT in accurate selection of primary hyperparathyroid patients for minimally invasive radio-guided surgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006, 33: 1091-4.
- 9 Cook GJ, Gnanasegaran G, Chua S. Miscellaneous indications in bone scintigraphy: metabolic bone diseases and malignant bone tumors. *Semin Nucl Med* 2010, 40: 52-61.
- 10 Frost ML, Cook GJ, Blake GM, et al. A prospective study of risedronate on regional bone metabolism and blood flow at the lumbar spine measured by ¹⁸F-fluoride positron emission tomography. *J Bone Miner Res* 2003, 18: 2215-22.
- 11 Installé J, Nzeusseu A, Bol A, et al. (¹⁸F)-fluoride PET for monitoring therapeutic response in Paget's disease of bone. *J Nucl Med* 2005, 46: 1650-8.

17c. Densitometria ossea

Miles Barbieri

Introduzione

La Mineralometria Ossea Computerizzata (MOC) è una tecnica diagnostica che permette l'accertamento del grado di mineralizzazione delle ossa. Costituisce la metodica principale per la diagnosi di osteoporosi (*cf. cap 5, 6, 7*).

Principi di funzionamento

Da un punto di vista tecnico la MOC può essere effettuata con varie metodiche:

- **raggi X:** QCT (*Quantitative Computed Tomography*) e DEXA (*Double Energy X-ray Absorptiometry*);
- **ultrasuoni:** QUS (*Quantitative UltraSound*).

Al momento la più diffusa è la DEXA, perchè la QCT (*cf. cap 17e2*) comporta un'elevata dose di radiazioni assorbita dal paziente, mentre la QUS risulterebbe, ad oggi, meno precisa. Il principio di funzionamento della **DEXA** si basa sulla legge dell'attenuazione fotonica: un fascio di raggi X perde energia quando attraversa un corpo. Tale principio consente di analizzare le caratteristiche del materiale attraversato e di determinarne la densità. In particolare, la tecnica DEXA utilizza un'apparecchiatura che genera due fasci di fotoni a 40 e 100 KeV: la più elevata serve per lo studio del tessuto osseo e la più bassa serve per tener conto dell'attenuazione dovuta ai tessuti molli che circondano le strutture ossee oggetto della misura. Infatti, è possibile calcolare la densità della componente minerale dell'osso nell'area oggetto della misura, conoscendo il coefficiente di attenuazione dell'osso stesso e dei tessuti molli che lo circondano e l'intensità del fascio di raggi X attenuato e non attenuato. La dose di radiazione assorbita dal paziente è minima ($\frac{3}{4}$ µGy).

Tecnica

(le immagini sono state gentilmente fornite dalla Technologic srl - Hologic Italia)

Controllo di qualità

Prima di procedere all'esecuzione dell'esame è necessario ottenere una serie di misure effettuate su un fantoccio di riferimento, che simula la colonna vertebrale. Il fantoccio deve dare un riferimento relativo alla BMD il più possibile aderente alla situazione anatomica da controllare. Tale controllo di qualità ha una scadenza temporale (di 24 ore nella nostra apparecchiatura), trascorsa la quale è necessario rieseguire la calibratura.

Segmenti scheletrici maggiormente studiati

L'analisi della densità ossea può essere effettuata su diversi segmenti scheletrici: rachide lombare, femore, polso/avambraccio o, anche, *total body* (più usata per determinare massa grassa e massa magra).

I segmenti maggiormente studiati, ritenuti oggi lo *standard* per la diagnosi di osteoporosi

sono la colonna lombo-sacrale (tratto L₁-L₄) e il collo femorale con le sue sottoregioni (triangolo di Ward, trocantere, ecc.).

Preparazione del paziente

Non è richiesta alcuna preparazione e non è necessario il digiuno. L'esame va procrastinato di alcuni giorni qualora siano state effettuate indagini diagnostiche con mezzi di contrasto baritato.

Come in tutti gli esami radiologici è necessario far togliere gli indumenti con accessori metallici (reggiseno, cinture e cerniere metalliche). Il paziente deve rimanere immobile per tutta la durata della scansione (circa 40" per ogni segmento da studiare).

Tecnica di studio del tratto lombare

Il paziente è posto in decubito supino sul tavolo radiologico, con gli arti inferiori sollevati per distendere la colonna. Il tubo a raggi X è posto sotto il lettino di esame, solidale tramite un braccio con un rilevatore a cristallo (ioduro di tallio), posto al di sopra del paziente (fig 17c.1 e 17c.2). Si esegue proiezione in antero-posteriore (AP) con centratura a livello del passaggio lombo-sacrale.

Tecnica di studio del femore

Il paziente è posto sul tavolo radiologico in decubito supino, con capo e colonna in asse, centratura sul terzo prossimale del femore (fig 17c.3). Importante usare il dispositivo in dotazione all'apparecchio che permette l'inclinazione del piede, in modo tale che collo femorale, grande e piccolo trocantere siano ben distinguibili e quindi misurabili.

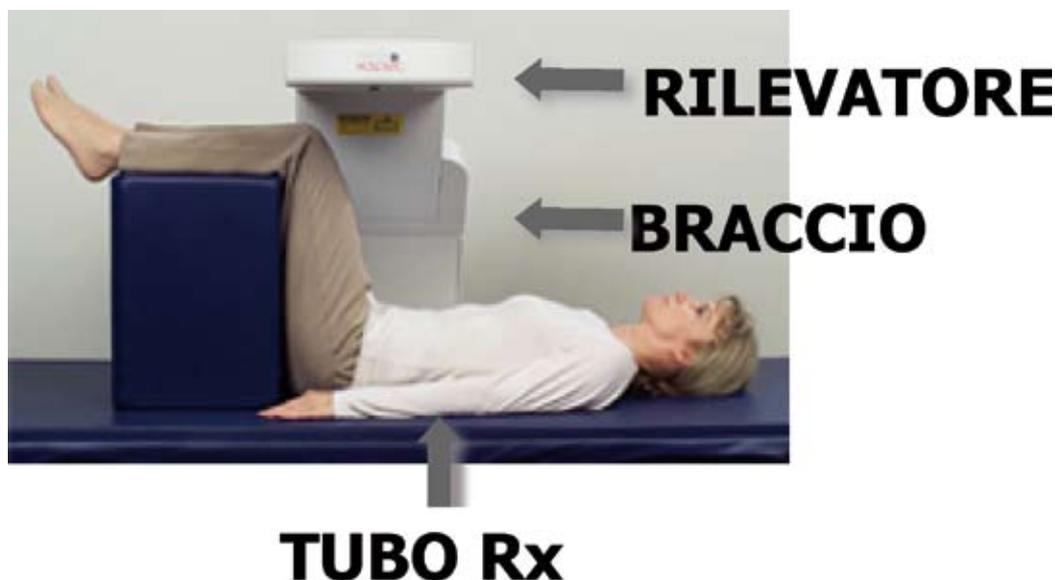


Figura 17c.1
Posizionamento del paziente e componenti dell'apparecchiatura DEXA



Figura 17c.2
Centratare
lombare



Figura 17c.3
Posizionamento
del paziente
e centratura
per lo studio
femorale



Elaborazione dei dati

Le matrici contenenti tutti i punti di scansione, vengono elaborate da un *computer*, che, attraverso un apposito programma, provvede a fornire sia l'immagine dell'area in studio, sia la BMD (*Bone Mineral Density*), il cui risultato è espresso in g/cm^2 . Tale risultato è completato dai confronti con curve di normalità, dalle quali si ricava il *T-score* (confronto con la BMD di giovani adulti dello stesso sesso) e lo *Z-score* (confronto con coetanei dello stesso sesso). Importante è la comparazione con precedenti effettuati con lo stesso apparecchio e anche tenendo ben presente i coefficienti di accuratezza dell'operatore tecnico che dovrebbe essere "certificato".

Elaborazione del tratto lombare della colonna (fig 17c.4)

L'elaborato su cui verrà effettuata la valutazione del grado di mineralizzazione del tratto L₁–L₄ è diviso in 4 parti.

- In alto troviamo, evidenziati da banda gialla, i dati anagrafici del paziente, con i riferimenti di peso, altezza, età anagrafica e età menopausale.
- Al centro l'evidenza radiologica del tratto scheletrico esaminato e, a fianco, alcune informazioni relative alla scansione effettuata: data, operatore, eventuale indicazione tecnica relativa alla modalità di scansione effettuata (*low*, *fast*, *turbo*) a seconda della conformazione fisica del paziente, tipo di apparecchiatura usata.
- In un riquadro evidenziato il risultato della scansione con indicazione relative a:
 - area analizzata (in cm^2);
 - BMC (in g);
 - BMD (in g/cm^2);
 - *T-score*;
 - *Z-score*.
- Infine, un ulteriore riquadro indica la curva di riferimento per la BMD, con specifico riferimento ad una determinata etnia. È importante, infatti, evidenziare che la curva azzurra di riferimento cambia (anche notevolmente) a seconda delle etnie (bianca/caucasica, nera, asiatica, spagnola). Nel nostro centro abbiamo inserito anche una curva di riferimento specifica per bambini.

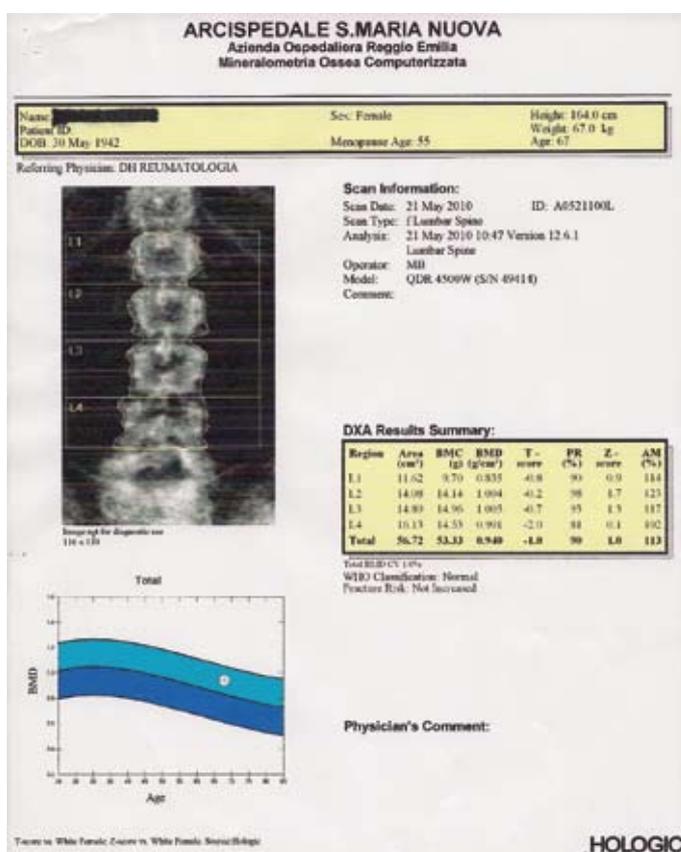


Figura 17c.4:
Referto DEXA relativo al tratto lombare della colonna

Elaborazione del tratto femorale (fig 17c.5)

In questa sede vengono analizzate le regioni: *Neck* (collo femorale), *Troch* (gran trocantere), *Inter* (regione intertrocanterica), triangolo di Ward. Lo studio del tratto femorale tecnicamente è impostato come quello della colonna: area, BMC, BMD, T-score, Z-score.

Interpretazione dei risultati

Le apparecchiature DEXA recenti, se usate correttamente, hanno una precisione molto elevata, ma richiedono alcune importanti raccomandazioni al fine di ottenere risultati validi e attendibili. In sostanza **l'esame DEXA ha un alto grado di precisione e di riproducibilità, ma è altamente dipendente dall'apparecchio usato, dall'esperienza degli operatori e dalle modalità di esecuzione.** È pertanto di estrema

importanza che i controlli densitometrici siano eseguiti con grande precisione. In particolare, poiché la conformazione dei tessuti scheletrici è diversa da area ad area, il confronto di due esami seriati ha significato solo se eseguito esattamente sulla stessa area. Attualmente si ritiene che **non sia significativo confrontare esami eseguiti con apparecchi differenti o anche con apparecchi simili ma in centri differenti** (1). Questo è particolarmente importante soprattutto nel caso della densitometria vertebrale, dove spostamenti anche piccoli della zona analizzata possono determinare rilevanti variazioni di densità.

La refertazione dell'esame, ed in particolare l'analisi comparativa di esami seriati, dovrebbe tener conto anche della variazione minima significativa (LSC) specifica del Centro stesso. In pratica tutti i tecnici dovrebbero testare singolarmente l'errore di precisione della valutazione e la media dei dati ottenuti definisce l'errore di precisione del Centro.

La metodica di stima della precisione è standardizzata da tempo dalle linee guida (1,2). Si esegue in vivo su un campione di soggetti rappresentativo della popolazione che accede al centro, riposizionando il paziente (deve scendere dal lettino e risalirvi) e ripetendo l'esame (3 volte su 15 pazienti o 2 volte su 30 per ogni tecnico). L'LSC è il 95% dell'intervallo di confidenza del quadrato della deviazione *standard* delle misure ripetute (2).

Utilizzo nei pazienti pediatrici

Studi trasversali e longitudinali durante l'età evolutiva hanno dimostrato che BMC e BMD regionale o corporea totale, misurati con DEXA, dipendono dall'età e dalle dimensioni corporee e che esiste una forte correlazione fra BMD e, rispettivamente, statura, peso, indice di massa corporea (BMI), superficie corporea, età ossea e stadio puberale.

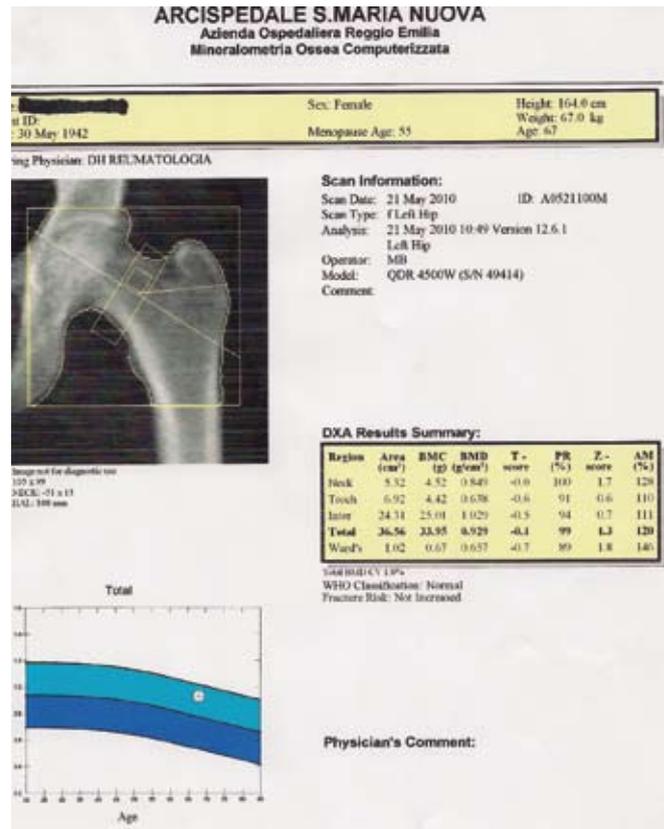


Figura 17c.5:
Referto DEXA relativo al femore

La valutazione della BMD in età pediatrica presenta ancora alcune difficoltà tecniche, legate alla metodica, che possono determinare false interpretazioni dei risultati:

- i parametri auxologici (statura e peso) possono influire sulla valutazione della BMD: un osso più piccolo può infatti avere una densità (g/cm^2) falsamente ridotta, perché l'apparecchiatura non è in grado di considerarne lo spessore. Questo è valido soprattutto quando si valuta un soggetto con statura e peso molto inferiori ai parametri normali per la sua età;
- lo sviluppo puberale condiziona il picco di massa ossea. Per questo motivo una riduzione di BMD in un soggetto con ritardo puberale deve essere valutata con cautela e rivalutata nel tempo in relazione all'evoluzione clinica.

Durante tutta l'età pediatrica ed adolescenziale **si utilizza l'indice Z-score**, che rappresenta il numero di DS al di sopra o al di sotto del valore atteso, in base all'età, all'etnia ed al sesso del paziente.

Nel soggetto in età evolutiva **non** è mai stata definita una **correlazione tra riduzione della massa ossea** ed entità del **rischio di frattura**. Per tale motivo, nel 2007 l'*International Society for Clinical Densitometry* (ISCD) ha stabilito che la diagnosi di osteoporosi nei bambini e negli adolescenti non può e non deve essere fatta esclusivamente su criteri densitometrici, che non devono essere usati i termini di osteopenia ed osteoporosi, utilizzando invece, quando lo Z-score risulti < -2.0 , la definizione di riduzione della densità ossea in base all'età cronologica. Nel referto deve essere citato il *database* pediatrico di riferimento per l'interpretazione dello Z-score.

Per il **follow-up** di una condizione che si associa ad riduzione della densità ossea, è sufficiente una valutazione DEXA **ogni 12 mesi**. La valutazione ogni sei mesi è indicata nelle forme rapidamente ingravescenti, come quelle derivanti dall'uso di corticosteroidi o chemioterapici ad alte dosi, nei malassorbimenti intestinali o in situazioni di grave malnutrizione; oppure per valutare l'effetto a breve termine sulla mineralizzazione ossea di trattamenti farmacologici. Poiché un ciclo di rimodellamento osseo richiede un periodo di 4-6 mesi, dal suo inizio al suo completamento, la valutazione della densità ossea ad intervalli < 6 mesi ha scarso significato clinico.

Bibliografia

- 1 Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. *J Clin Densitom* 2008, 11: 75-91.
- 2 Baim S, Wilson CR, Lewiecki EM, et al. Precision assessment and radiation safety for dual-energy X-ray absorptiometry: position paper of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom* 2005, 8: 371-8.

17d. Radiologia tradizionale e morfometria vertebrale

Roberto Cesareo

Radiologia tradizionale

La diagnosi di **fratture vertebrali** di grado moderato o grave è relativamente semplice, mentre ben più complesso è l'accertamento di una frattura **di grado lieve**. Questo avviene perché la valutazione della radiografia tradizionale della colonna può essere soggetta ad una serie di errori generati da una non perfetta tecnica di acquisizione, da una alterazione morfo-strutturale delle vertebre dovute all'età, da una condizione di scoliosi che non consente un perfetto allineamento dei corpi vertebrali nella proiezione radiografica. Inoltre, a differenza delle fratture dello scheletro appendicolare che si presentano secondo la regola "tutto o niente", i crolli vertebrali variano considerevolmente in severità e spesso sono in progressione, senza interruzioni della corticale discernibili alla radiografia, addirittura in molti casi in totale assenza di trauma o dolore riferito dal paziente. Se la diagnosi di frattura vertebrale è in dubbio, dovrebbero essere controllate le precedenti indagini eventualmente effettuate dal paziente, si dovrebbe procedere ad un *second look* da parte di un radiologo con più esperienza oppure, se indicato, procedere ad una metodica diagnostica addizionale come la risonanza magnetica (*cfr cap 17e2*).

La **determinazione dell'età di una frattura** durante una nuova diagnosi può essere ulteriore elemento di difficoltà per il diagnosta. Possono essere indagate alcune caratteristiche radiografiche, come la mancanza di interruzione della corticale (molto rara anche in fratture molto recenti di entità lieve-moderata), una densità vertebrale paragonabile ai metameri adiacenti e modificazioni da rimodellamento, come l'ispessimento della corticale. Comunque spesso questi segni possono non essere presenti e la migliore metodica per indagare se una frattura sia recente o meno è la RM (*cfr cap 17e2*).

L'utilizzo della radiologia tradizionale nello **studio delle sindromi osteopeniche** presenta delle limitazioni, soprattutto nelle fasi iniziali di tali patologie. Infatti, per poter apprezzare **radiograficamente** i segni di **riduzione della densità ossea** occorre che vi sia **almeno una perdita della quantità di osso mineralizzato del 30-40%**. I metodi di valutazione semi-quantitativi, utilizzati nella radiologia tradizionale, hanno inoltre un'elevata variabilità intra-operativa, che ne limitano l'utilizzo nella pratica clinica. In questo paragrafo elenchiamo i principali aspetti radiologici indicativi di osteopenia/osteoporosi presenti a livello del rachide ed in sede femorale, sedi ossee che, qualora interessate, costituiscono la maggiore causa di morbilità e mortalità nel paziente osteoporotico (*cfr cap 5*).

Scheletro assile

A tale livello si assiste inizialmente ad una scomparsa delle trabecole orizzontali, al conseguente risalto delle trabecole verticali che, insieme ad un maggior rilievo delle limitanti vertebrali, danno alla vertebra l'aspetto di una scatola vuota (fig 17d.1). Successivamente, l'avvallamento delle limitanti, che assumono una forma concava, e la possibile penetrazione di materiale discale nel corpo vertebrale (ernie di Schmorl) costituiscono gli iniziali segni anatomici delle fratture vertebrali ossee da fragilità. Tuttavia, una morfologia a cuneo non è sempre specifica di frattura vertebrale, ma può essere dovuta ad altre cause, quali in particolare una banale dismorfia, cifo-scoliosi o esiti di osteocondrite giovanile (m. di Scheuermann).

Un metodo semiquantitativo, anche se inficiato dalla qualità di emissione del radiogramma e dalla valutazione dell'operatore, è il **metodo di Faville**, che applicato alle 5 vertebre lombari valuta la gravità dell'osteopenia secondo indici numerici progressivi:

- grado I: struttura normale;
- grado II: maggiore densità delle limitanti vertebrali;
- grado III: rinforzo delle trabecole vertebrali;
- grado IV: indebolimento delle trabecole, limitanti somatiche sottili, distorsioni del corpo vertebrale;
- grado V: assenza di disegno osseo, densità vertebrale pari a quella delle parti molli.



Figura 17d.1.
Vertebra con aspetto a "scatola vuota"

Anca

Il segmento osseo più studiato a questo livello è il femore prossimale. Di norma sono riconoscibili 5 sistemi o fasci trabecolari: gruppi compressivi principale e secondario, gruppi tensivi principale e secondario, gruppo del grande trocantere. La progressiva scomparsa di questi gruppi viene graduata in modo semiquantitativo dall'**indice di Singh**: i gradi VI, V e IV vengono considerati come normali; i gradi III, II, I indicano la presenza di un'osteopenia progressivamente più grave, con aumento del rischio di frattura a livello del collo del femore (fig 17d.2).



Figura 17d.2
Diffusa osteopenia con rarefazione dei fasci trabecolari compressivi e tensivi in sede femorale

Morfometria vertebrale

La frattura vertebrale si manifesta come una deformazione del corpo vertebrale, con riduzione di una delle sue altezze oltre un certo valore soglia, senza, tuttavia, il riscontro di discontinuità del tessuto osseo come avviene tipicamente in corso di altre lesioni fratturative. Da un esame qualitativo del radiogramma possiamo così definire le fratture vertebrali come fratture "a cuneo anteriore", "biconcave" e "da compressione", a seconda del numero delle altezze vertebrali coinvolte.

I metodi per una corretta valutazione dell'entità delle deformazioni vertebrali sono semiquantitativi e quantitativi. La **metodica semiquantitativa** consiste in una prima fase di valutazione visiva delle immagini radiografiche del rachide per la diagnosi differenziale delle deformità vertebrali e, quindi, sulla gradazione visiva della frattura vertebrale osteoporotica in lieve, moderata e grave secondo la **classificazione di Genant** (fig 17d.3).

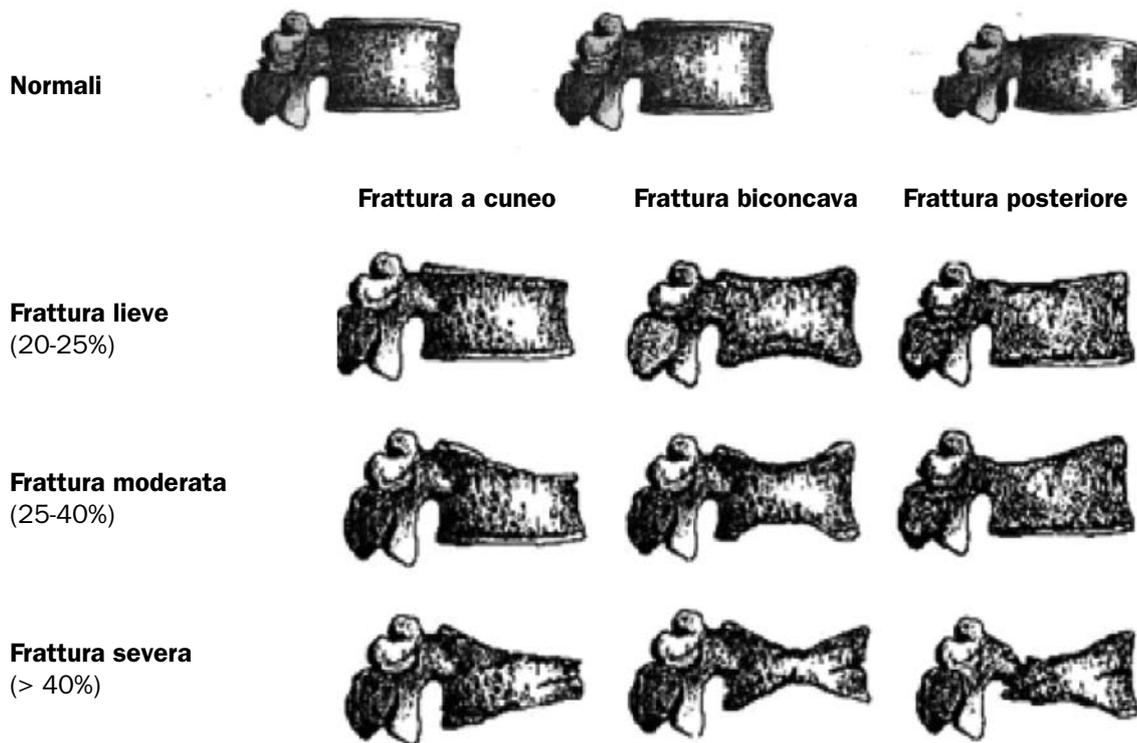


Figura 17d.3
Metodo semiquantitativo secondo Genant
per la classificazione delle fratture vertebrali

La **morfometria vertebrale**, invece, è un **metodo quantitativo**, che consiste nella misurazione dell'altezza anteriore, media e posteriore dei corpi vertebrali, che può essere eseguita manualmente o computerizzata tramite l'utilizzo di appositi *software* (morfometri). Tale metodica consiste nel posizionamento di 6 punti vertebrali individuati, secondo i criteri descritti da Hurxthel, sui radiogrammi del rachide lombare e dorsale, ottenuti con la radiologia tradizionale (MRX) o con la metodica DEXA (MXA). In base a tale esame, una **nuova frattura vertebrale viene definita sulla base della riduzione di una delle altezze del corpo vertebrale del valore soglia di 4 mm o del 15%**.

Per quanto concerne l'esecuzione della **metodica MRX**, per una corretta valutazione è importante che il paziente venga posto in posizione laterale, in modo che per ciascuna vertebra sia visibile una sola limitante superiore ed inferiore. È importante inoltre che T12 risulti visualizzabile sia sulla radiografia del tratto toracico che di quello lombare.

Per quanto concerne, invece, la **metodica MXA**, l'esame si lascia preferire per il minor contenuto di dose radiante rispetto all'esame tradizionale, mentre i limiti sono correlati alla ridotta risoluzione spaziale rispetto alle immagini radiologiche tradizionali ed all'incapacità di poter distinguere le fratture vertebrali vere rispetto a deformità vertebrali non correlate a lesioni fratturative (scoliosi, ernie di Schmorl, m. di Scheuermann), perchè l'esame consente la visualizzazione della colonna nella sola proiezione laterale con il paziente in posizione supina. Inoltre, spesso non è ben visualizzabile la parte superiore del rachide toracico, per la sovrapposizione di tessuti molli ed osso. Per tali motivi l'esame eseguito con metodica MXA non può essere utilizzato nella diagnosi di frattura vertebrale, anche se potrebbe, in futuro, trovare una sua collocazione nel *follow-up* delle lesioni vertebrali inizialmente diagnosticate con MRX (tab 17d.1).

Tabella 17d.1
Performance diagnostica delle diverse tecniche morfometriche

Metodica	Sensibilità	Specificità	Livello evidenza per l'impiego	
			Diagnosi	Follow-up
Rx semiquantitativa	+++	+++	A*	A*
DEXA semiquantitativa	++	±	C***	C***
Morfometria Rx	+++	±	B**	A*
Morfometria DEXA	++	±	B**	B**

* raccomandazione derivante da studi randomizzati e controllati concordanti o da revisioni sistematiche

** raccomandazione derivante da 1-2 studi randomizzati e controllati

*** raccomandazione derivante da *consensus* e/o raccomandazioni di esperti

Tuttavia, entrambe le metodiche MRX e MXA risultano meno accurate rispetto all'esame semiquantitativo valutato secondo Genant, soprattutto perché si prestano al riscontro di un numero maggiore di falsi positivi. Nella diagnosi definitiva di frattura vertebrale da fragilità sarebbe comunque **importante** non tanto e non solo il riscontro della riduzione in altezza dei corpi vertebrali, ma anche e soprattutto la consensuale **depressione centrale del piatto vertebrale**, dato anatomico scarsamente rilevabile nelle deformazioni vertebrali di tipo non fratturativo. Inoltre, un problema ancora irrisolto con i metodi sia quantitativi che semiquantitativi è la ridotta accuratezza nella diagnosi delle fratture lievi, per le quali la valutazione corretta andrà effettuata sulla base di un insieme complessivo di dati (anamnestici, clinici, strumentali), prima di iniziare un eventuale trattamento farmacologico.

Bibliografia

Grampp S, et al. Radiological diagnosis of osteoporosis. *Eur Radiol* 1997, S2: S11-9.

Guglielmi G, et al. Diagnostica radiologica e densitometrica. *Riv It Ost Gin* 2004, 5: 259-65.

Saville PD. A quantitative approach to simple radiographic diagnosis of osteoporosis: its application to the osteoporosis of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1967, 10: 416-22.

Genant HK, et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993, 8: 1137-48.

Adami S, et al. Linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi SIOMMS 2009. *Reumatismo* 2009, 61: 1-25.

Ferrar L, et al. Is short vertebral height always an osteoporotic fracture? The osteoporotic and ultrasound study (Opus). *Bone* 2007, 41: 5-12.

17e. TC e RMN

17e.1 Del collo

Andrea Frasoldati & Michele Zini

La diagnostica radiologica “pesante” riveste un ruolo di secondo livello nella gestione del paziente affetto da iperparatiroidismo (*cf. cap 8*), perchè ecografia (*cf. cap 17a*) e scintigrafia (*cf. cap 17b1*), metodiche di largo accesso e di costo contenuto, garantiscono il successo della localizzazione nel 90-95% dei casi.

Nel caso di RM e TC, la maggior parte degli studi disponibili documenta valori di sensibilità (65-95%) e specificità (75-88%) non dissimili da quelli attribuiti ad ecografia e scintigrafia, con una lieve ma significativa superiorità della RM. Tuttavia, si tratta di casistiche limitate, la cui pubblicazione risale per lo più agli anni '80 (TC) e '90 (RM). Nell'odierna realtà clinica, l'accuratezza diagnostica di TC e RM risulta decisamente più limitata, anche perché si ricorre all'impiego di tali indagini nei casi con *imaging* di primo livello negativo o incerto. Da un lato, molti degli aspetti problematici nella diagnostica tradizionale (lesioni di piccole dimensioni, sedi ectopiche, coesistente patologia nodulare tiroidea, linfadenopatie, ecc.) costituiscono potenziali fonti di errore anche per TC e RM. Dall'altro, lo scarso impiego della diagnostica pesante nella *routine* limita di fatto anche l'esperienza stessa degli operatori: ciò è ben documentato da alcuni studi che riportano una maggiore sensibilità della TC quando le immagini vengano valutate dal radiologo in collaborazione con un chirurgo esperto in patologia paratiroidea.

L'impiego di TC e/o RM viene oggi essenzialmente riservato ai seguenti paradigmi clinici.

- Localizzazione ectopica dell'adenoma suggerita dall'*imaging* di primo livello (es. captazione scintigrafica in sedemediastinica): in questo caso il ruolo di TC e /o RM non è quello di fornire una prima localizzazione dell'adenoma, bensì di darne la conferma definitiva, caratterizzando aspetti morfo-strutturali e rapporti anatomico-topografici della lesione.
- *Imaging* di primo livello negativo: come abbiamo già sottolineato, la negatività ecografica e scintigrafica suggerisce in primo luogo la possibilità di una patologia multighiandola, verosimilmente di significato iperplastico. In questi casi, purtroppo, anche l'*imaging* “pesante” risulta gravata da una ridotta sensibilità (40-55%).
- *Imaging* di primo livello discordante: in questi casi, la conferma dell'identificazione ecografica è solitamente affidata all'esame citologico completato dal dosaggio intra-lesionale di PTH (*cf. cap 15a3*). Tuttavia, nei casi in cui la lesione non sia accessibile all'ago-biopsia, il contributo di TC e/o RM può assumere un rilevante significato diagnostico.
- Iperparatiroidismo recidivante o persistente dopo la prima chirurgia.

17e.2 Delle ossa

Dario Alberto Bartolucci, Roberto Cesareo, Matteo Mammucari,
Salvatore Masala, Giovanni Simonetti

Tomografia Computerizzata Quantitativa

Tecnica

La tecnica maggiormente utilizzata per la valutazione della densità minerale ossea (BMD) è la DEXA (*cf. cap 17c*), di semplice applicazione, semplice valutazione e validata da una vasta

coorte di studi internazionali. Il rilievo che molti individui con alta BMD presentano fratture, mentre altri con bassa BMD non presentano fratture nella loro vita, e che i cambiamenti nella BMD associati alla terapia medica non sembrano determinare significative variazioni nel rischio di frattura, hanno portato ad indagare altri fattori scheletrici non presi in considerazione dalla misurazione della BMD, come la valutazione della macro- e microarchitettura ossea.

La TC quantitativa (QCT, *Quantitative Computer Tomography*) è una assorbimetria a raggi-X tridimensionale, che sfrutta la capacità di calcolo dell'abbattimento della radiazione nei vari punti del corpo. La TC assegna un valore di densità ad ogni punto dell'immagine, utilizzando una particolare scala (unità Hounsfield, HU), che associa una determinata densità del tessuto con valori standardizzati (-1000 HU per l'aria, 0 HU per l'acqua, circa 30 per il muscolo e variabile da 300 a 3000 HU per l'osso). Un apposito *software* esegue una valutazione quantitativa dei dati, fornendo quindi una mappa di distribuzione della densità nei vari tessuti.

Poiché la dimensione del voxel, cioè del più piccolo volume di tessuto che la macchina è in grado di riconoscere, distinguere e analizzare (0.8-1 mm nell'immagine piana; 0.9-3 mm di spessore) è più grande della dimensione delle trabecole ossee, in questo volume verranno contenuti sia osso che costituenti del midollo (midollo rosso e midollo giallo). Per distinguere le tre frazioni (osso, midollo rosso e midollo giallo) è necessaria una **QCT a doppia energia** (perché quella a singola energia è in grado di distinguere due componenti, ma non tre), altrimenti il midollo giallo per la sua bassa densità determina una sottostima del valore di densità.

La QCT è l'unica tecnica non invasiva che **misura**, senza la sovrapposizione di altri tessuti, **la reale densità di tessuto osseo** in un determinato volume (in mg/cm^3), a differenza delle altre metodiche "proiettive" (come la DEXA), che misurano il contenuto osseo in una determinata area.

Per ottenere misurazioni affidabili della QCT, vengono in genere utilizzati **sistemi di calibrazione dell'immagine**, utilizzando come base fantocci che contengono materiali di densità nota oppure il tessuto adiposo sottocutaneo, che possiede una densità omogenea e costante tra i pazienti (fig 17e.1).

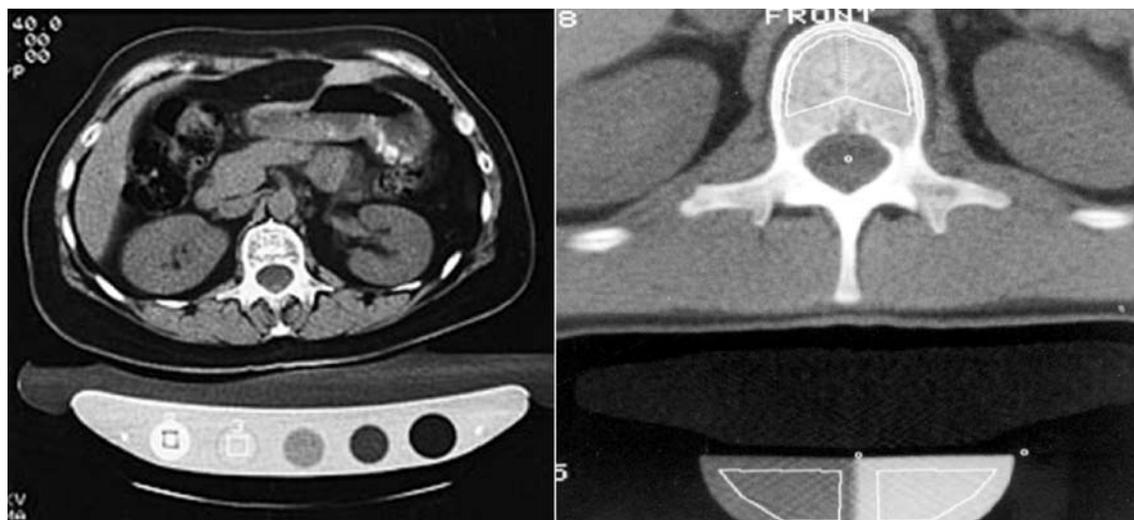


Figura 17e.1
Esame QCT

A sinistra scansione corporea con riferimenti di calibrazione inseriti nel tavolo paziente. A destra posizionamento della Regione di Interesse per il calcolo della densità ossea.

La **densità ossea** può essere **calcolata separatamente nella componente trabecolare, in quella corticale** o in entrambe, in tutto lo scheletro. Inoltre, poiché questo tipo di indagine comprende una fetta corporea ben più ampia di un segmento osseo, può essere usato anche per la valuta-

zione dello stato muscolare dei pazienti, che correla direttamente con il rischio di frattura. Oltre alla densità dell'osso, può fornire **informazioni sulla struttura** del segmento scheletrico esaminato. Infatti, la CT ad alta risoluzione (HRCT, *High Resolution CT* o μ CT), con la sua risoluzione spaziale < 1 mm, rappresenta il punto di partenza per studi di analisi strutturale, consentendo di quantificare i cambiamenti della microstruttura dell'osso trabecolare e la sua resistenza meccanica. In particolare, la metodica consente di rilevare la distanza tra le trabecole, la loro struttura e disposizione nello spazio ed il loro spessore.

Utilizzo clinico

La QCT è eseguita **generalmente a livello** del rachide **lombare** e richiede l'utilizzo dei comuni *scanner* TC in uso, purché dotati del *software* per la densitometria ossea. I densitometri TC **periferici** limitano, invece, l'analisi a segmenti scheletrici di dimensioni ridotte, come il radio ultradistale e la regione distale della tibia. La dose di esposizione è più bassa ed i valori relativi alla precisione in vitro e in vivo sono comparabili a quelli ottenuti con le altre tecniche densitometriche attualmente in uso. La QCT periferica ad elevata risoluzione spaziale (HR pQCT) permette anche la valutazione di altri parametri di tipo biomeccanico relativi all'architettura del tessuto osseo. Infatti, con la pQCT è possibile valutare in vivo la superficie della componente spongiosa, il numero delle trabecole per singola sezione, gli incroci tra le trabecole, la lunghezza del *network*, il momento di inerzia e la resistenza del tessuto osseo alla torsione, sfruttando anche particolari algoritmi presi in prestito dall'ingegneria dei materiali.

Tuttavia, sia per la **dose di radiazione assorbita** che per il costo per singolo esame, tali metodiche (QCT e pQCT) **non sono indicate né come esame di 1° livello** nel paziente con sospetta osteoporosi (*cf. cap 5,6,7*), né per il *follow-up* dei soggetti a rischio e sono pertanto destinate ai casi di sospetta osteoporosi secondaria (*cf. cap 6*) con fratture patologiche o per studi di ricerca.

Risonanza magnetica

Questo tipo di applicazione possiede molti vantaggi, in quanto modalità non invasiva che consente di studiare anche lo scheletro assiale o appendicolare prossimale, senza esposizione del paziente alle radiazioni ionizzanti.

Nella RM convenzionale il tessuto osseo ha una bassa intensità di segnale e appare "nero", a causa della relativa scarsità di protoni. Quindi per formare le immagini la RM sfrutta principalmente il segnale del grasso del midollo giallo e dei tessuti circostanti.

Tecnica

Sequenza T1 convenzionale. È efficace per lo studio osteomidollare grazie alla capacità di evidenziare la differente intensità di segnale del midollo rosso e giallo, alla capacità sufficientemente elevata di individuare la patologia osteomidollare, alla buona qualità di immagine ed ai tempi di acquisizioni relativamente brevi. Gli svantaggi di tale sequenza comprendono la bassa specificità, dal momento che la maggior parte delle patologie osteomidollari ha bassa intensità di segnale.

Sequenza T2 convenzionale. È di buona sensibilità nell'individuazione della patologia midollare e permette una buona individuazione della componente fluida delle lesioni. Tuttavia la qualità delle immagini è intermedia ed il tempo di acquisizione medio-lungo.

Sequenze *fast* T2. Hanno ampiamente rimpiazzato le T2 convenzionali, grazie alla notevole riduzione del tempo di esame. Tuttavia, nonostante questo vantaggio e la buona qualità di immagine, questa sequenza presenta uno svantaggio importante, rappresentato dall'elevato segnale proveniente dal grasso, che diminuisce il contrasto fra lesioni ed osso normale.

Sequenze a soppressione del grasso. Sono considerate le più sensibili ad individuare la patologia. Ne esistono 4 tipi principali: *short T1 inversion recovery* (STIR), saturazione selettiva, *chemical shift*, opposizione di fase. Le sequenze in soppressione del grasso eseguite sul piano sagittale consentono di apprezzare l'eventuale presenza di edema intra-spongioso, indice di frattura recente per i somi vertebrali crollati.

Sequenze in diffusione. I lavori pubblicati riportano che le sequenze in diffusione sono uno strumento addizionale per differenziare le fratture vertebrali dovute ad un crollo osteoporotico con edema midollare (immagine ipo- e iso-intensa) dal crollo metastatico per infiltrazione di cellule tumorali (immagine iperintensa).

High resolution Magnetic Resonance Imaging (HRMRI). Vengono utilizzate tecniche di *post-processing* delle immagini per estrapolare i tessuti a bassa intensità di segnale.

Utilizzo clinico

La RM è la sola tecnica capace di visualizzare direttamente il midollo osseo nelle sue componenti di midollo rosso e giallo:

- alla nascita, a causa dell'elevata richiesta di sangue del neonato, la maggior parte del midollo contiene cellule emopoietiche;
- entro la fine della terza decade si raggiunge la distribuzione del midollo di tipo adulto, in cui il midollo rosso si trova prevalentemente nelle ossa del cranio, della colonna vertebrale, delle ossa piatte e agli estremi prossimali del femore e dell'omero;
- l'evoluzione graduale del midollo osseo da rosso a giallo durante l'accrescimento può presentare una variabilità inter-individuale, particolarmente a livello vertebrale, ma anche a livello dello scheletro appendicolare.

La **diagnosi di fratture vertebrali** di grado moderato o grave è relativamente semplice, mentre ben più complesso è l'accertamento di una frattura di grado lieve (*cfr cap 17d*). Se la diagnosi è dubbia, occorre eseguire la risonanza magnetica (RM).

La migliore metodica **per indagare se una frattura sia recente** o meno è la sequenza T2 a soppressione del grasso (fig 17e.2). L'abbattimento del segnale del grasso, infatti, è in grado

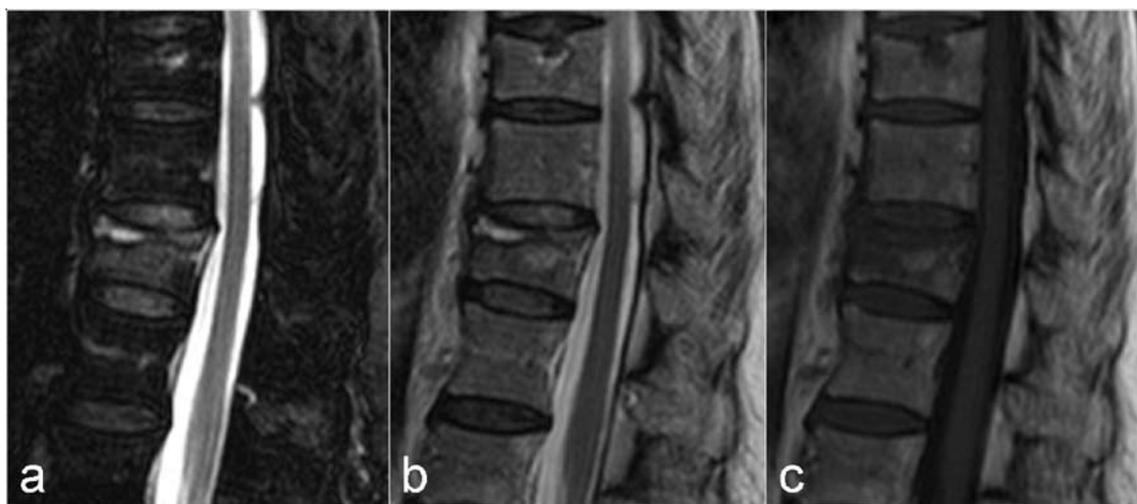


Figura 17e.2

Esame RM del rachide in paziente con frattura di D8

(a = sequenza T2 a soppressione del grasso, b = T2, c = T1).

L'indagine documenta un'area di *vacuum* nella regione antero-superiore della vertebra ripiena di liquido, che appare iperintensa nelle sequenze T2 e T2 a soppressione del grasso e ipointensa in T1. In (a) la vertebra mostra una diffusa iperintensità se paragonata con le altre vertebre, a causa dell'edema intra-spongioso.

di dimostrare la presenza di edema intra-spongioso all'interno della vertebra. L'edema intra-spongioso è un chiaro segno di frattura di recente insorgenza e non è reperibile in fratture di vecchia data, le quali non difficilmente possono essere la causa della sintomatologia per il paziente, né sono passibili di trattamento mediante vertebroplastica. **Il grado di edema riflette sia la severità che l'età della frattura.** La RM, è anche in grado di descrivere la distribuzione dell'edema all'interno della vertebra, con le eventuali cavitazioni che si possono creare durante una frattura.

Un'altra importante applicazione dell'indagine mediante RM è la **distinzione tra fratture osteoporotiche e neoplastiche**. Non è in genere difficile distinguere una vertebra con frattura osteoporotica cronica, riempita ormai di midollo grasso, rispetto ad una frattura di origine neoplastica. Più complesso può essere invece distinguere una frattura acuta osteoporotica, rispetto ad una patologica, perchè la forte disomogeneità generata dall'edema intra-spongioso può nascondere una neoplasia sottostante. Sia le fratture osteoporotiche che le lesioni neoplastiche sono molto frequenti nella colonna vertebrale, in pazienti adulti e anziani, anche se fino ad un terzo delle fratture che insorgono in pazienti con diagnosi di tumore, sono dovute ad osteoporosi. Un segnale di tipo grasso, riferibile a midollo giallo all'interno del corpo vertebrale, la preservazione dei peduncoli e della porzione posteriore del soma vertebrale, la presenza di aree di accumulo di fluido o gas all'interno della vertebra, l'assenza di masse di tessuto solido, sono tutti segni di benignità rilevabili con l'indagine RM. Rimane comunque obbligatoria la biopsia (*cf. cap 18e*) in tutti i casi di frattura in pazienti con neoplasie note che vadano incontro ad un trattamento di vertebroplastica.

In alcune condizioni la **RM** non è eseguibile per la presenza di alcune **controindicazioni** all'esposizione ai campi magnetici (*pace-maker*, mezzi di osteosintesi non RM-compatibili, ecc). In questi casi può essere utilizzata la TC (*cf. cap 17e1*) per la valutazione morfologica della vertebra, mentre una scintigrafia ossea con ⁹⁹Tecnezio (*cf. cap 17b2*) permette di accertare la condizione di "attività" della frattura e quindi etichettarne l'età di insorgenza.

Nuovi studi si stanno muovendo anche nella direzione della **valutazione qualitativa del complesso osso-midollo**, applicando gli studi spettroscopici di RM alla valutazione dello scheletro assiale. La correlazione tra midollo giallo e perdita di tessuto osseo sembra molto stretta. Studi recenti hanno documentato un progressivo e costante aumento del contenuto di grasso del midollo osseo con l'età. In particolare, è stato postulato che l'aumento dell'adipogenesi possa essere associato alla riduzione dell'osteoblastogenesi, in relazione al fatto che entrambi i tipi di cellule provengono dalla medesima cellula progenitrice (cellula staminale mesenchimale). Si pensa quindi che la qualità del midollo osseo giochi un ruolo fondamentale nella riduzione della resistenza meccanica mediata dall'influenza che il midollo giallo ha sulla resistenza ossea.

Bibliografia

- Babyn PS, Ranson M, McCarville ME. Normal bone marrow: signal characteristics and fatty conversion. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1998, 6: 473-95.
- Benito M, et al. Effect of testosterone replacement on trabecular architecture in hypogonadal men. *J Bone Miner Res* 2005, 20: 1785-91.
- Beresford JN, et al. Evidence for an inverse relationship between the differentiation of adipocytic and osteogenic cells in rat marrow stromal cell cultures. *J Cell Sci* 1992, 102: 341-51.
- Black DM, et al. Proximal femoral structure and the prediction of hip fracture in men: a large prospective study using QCT. *J Bone Miner Res* 2008, 23: 1326-33.
- Griffith JF, et al. Vertebral fracture. *Radiol Clin N Am* 2010, 48: 589-600.
- Guglielmi G, et al. Diagnostica radiologica e densitometrica. *Riv It Ost Gin* 2004, 5: 259-65.
- Guglielmi G, Schneider P, Lang TF, et al. Quantitative computed tomography at the axial and peripheral skeleton. *Eur Radiol* 1997, 7: 32-42.

- Hartman RP, Sundaram M, Okuno SH, Sim FH. Effect of granulocyte-stimulating factors on marrow of adult patients with musculoskeletal malignancies: incidence and MRI findings. *Am J Roentgenol* 2004, 183: 645-53.
- Krug R, et al. High-resolution imaging techniques for the assessment of osteoporosis. *Radiol Clin N Am* 2010, 48: 589-600.
- Lang TF. Quantitative computed tomography. *Radiol Clin N Am* 2010, 48: 589-600.
- Masala S, et al. Is 3T-MR spectroscopy a predictable selection tool in prophylactic vertebroplasty? *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010, e-pub.
- Ministero della Salute, Dipartimento della qualità. Direzione Generale della programmazione sanitaria, dei livelli di assistenza e dei principi etici di sistema. Individuazione dei criteri di accesso alla densitometria ossea. 2005, 1-62.
- Mirowitz SA, Apicella P, Reinus WR, Hammerman AM. MR imaging of bone marrow lesions: relative conspicuity on T1-weighted, fat-suppressed T2-weighted, and STIR images. *AJR* 1994, 162: 215-21.
- O'Neill TW, et al. The prevalence of vertebral deformity in European men and women; the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2004, 19: 1172-80.
- Park SW, Lee JH, Ehara S, et al. Single shot fast spin echo diffusion-weighted MR imaging of the spine; Is it useful in differentiating malignant metastatic tumor infiltration from benign fracture edema? *Clin Imaging* 2004, 28: 102-8.
- Vande Berg BC, Lecouvet FE, Michaux L, et al. Magnetic resonance imaging of the bone marrow in hematological malignancies. *Eur Radiol* 1998, 8: 1335-44.
- Verma S, et al. Adipocytic proportion of bone marrow is inversely related to bone formation in osteoporosis. *J Clin Pathol* 2002, 55: 693-8.
- Wehrli FW, et al. Digital topological analysis of in vivo magnetic resonance microimages of trabecular bone reveals structural implications of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001, 16: 1520-31.

18. Diagnostica invasiva e altre procedure

Alfredo Scillitani

18a. Esami genetici

(per la scheda infermieristica cfr cap 22e)

Considerazioni generali

Gli esami genetici devono essere **eseguiti se** comportano dei vantaggi in termini di certezza di diagnosi e/o precocità di diagnosi, cui **consegue una modificazione del comportamento diagnostico e/o terapeutico**.

Nelle **malattie poligeniche** (come l'osteoporosi) i geni coinvolti sono molti e ognuno contribuisce in minima parte, da solo ed interagendo con altri geni e con l'ambiente, a giustificare il livello di massa ossea o la presenza di fratture. Come ben evidenziato da recenti studi che utilizzano l'approccio del "Genome Wide Association", le varianti polimorfiche dei numerosissimi geni studiati predicono tutte insieme solo una piccolissima parte del valore di massa ossea e del rischio di frattura. Da ciò consegue che, almeno per ora, non ci sono indicatori genetici immediatamente fruibili da un punto di vista pratico per le malattie poligeniche.

Differente è la situazione per le più rare **malattie monogeniche**, ma anche in tal caso non c'è sempre indicazione alla ricerca delle mutazioni nei geni responsabili dello sviluppo di tali malattie.

Iperparatiroidismo

Circa il **10%** delle forme di iperparatiroidismo primitivo (cfr cap 8) è di tipo **familiare**.

Il **sospetto** di una forma familiare di pHPT si deve **porre** in presenza di età di insorgenza precoce, anamnesi familiare positiva per pHPT, coinvolgimento di più ghiandole paratiroidee anche in momenti differenti.

L'identificazione della mutazione nel probando consente di individuare i portatori della mutazione tra i suoi familiari, che saranno sottoposti a controlli biochimici e strumentali.

La tabella 18a.1 elenca le forme familiari e i rispettivi geni responsabili.

Tabella 18a.1
Forme genetiche di iperparatiroidismo

Sindrome	Gene responsabile	% di identificazione di mutazioni costituzionali
MEN 2A	<i>RET</i>	95%
MEN 1	<i>Menin</i>	80-90%
FHH (ipercalcemia ipocalciurica familiare) e NSHPT (iperparatiroidismo neonatale grave)	<i>CaSR</i>	70%
HPT-JT (sindrome iperparatiroidismo-tumore mascellare)	<i>HRPT2</i> (o <i>parafibromina</i>)	70%
FIHP (iperparatiroidismo familiare isolato)	Non è stato individuato alcun gene responsabile (diagnosi di esclusione)	

Per quanto riguarda la **MEN 2A**, c'è accordo per la ricerca di mutazioni del gene *RET*, perché in funzione del tipo di mutazione osservata si può ipotizzare il fenotipo di malattia (possibili organi coinvolti) e l'aggressività della stessa, pianificando di conseguenza l'età in cui eseguire

la chirurgia profilattica ed i tempi di organizzazione dei controlli ormonali e strumentali nel probando e nei portatori della mutazione.

Per quanto riguarda la **MEN 1**, non essendoci accordo sugli interventi profilattici per la gestione di tale sindrome, non c'è accordo neanche sull'utilità dello *screening* genetico. Si deve comunque osservare che la diagnosi genetica più precoce (fatta anche 20 anni prima che la malattia sia clinicamente manifesta) si associa ad una minore morbilità; inoltre, la diagnosi precoce di MEN 1 ha ridotto la mortalità per sindrome di Zollinger-Ellison.

Per quello che riguarda la ricerca di mutazioni del gene del **CaSR**, è necessaria nel sospetto di FHH, in particolare allorché un soggetto è stato sottoposto ad intervento di paratiroidectomia senza alcuna risoluzione dell'ipercalcemia.

L'identificazione di mutazioni del gene **HRPT2** è utile per l'identificazione dei portatori, che potrebbero sviluppare malattie gravi (carcinoma paratiroideo).

Tabella 18a.2
Indicazione per la ricerca di mutazioni in pazienti con forme familiari di iperparatiroidismo primitivo

Sindrome	Indicazione	Note
MEN 2A	Confermare la diagnosi nel probando ed individuare i portatori della mutazione tra i familiari	Evidente correlazione genotipo/ fenotipo. pHPT più spesso presente in soggetti con mutazione a livello del codone 634.
MEN 1	<ul style="list-style-type: none"> • Confermare il sospetto clinico di MEN 1 • Confermare la diagnosi, in particolare in presenza di una forma atipica* della sindrome • Individuare i familiari portatori della mutazione (che potranno sviluppare nel tempo la sindrome) • Nei bambini appartenenti a famiglie MEN 1, eseguire la ricerca di mutazioni entro i 10 anni 	<p>Diversa espressione clinica di malattia in soggetti della stessa famiglia o di famiglie diverse ma con la stessa mutazione.</p> <p>In caso non sia possibile effettuare lo <i>screening</i> genetico o la ricerca di mutazioni sia negativa, deve essere eseguito ogni anno lo <i>screening</i> biochimico/ormonale/strumentale nei parenti di I grado di pazienti con MEN 1. Comunque, in tali famiglie potrebbero essere eseguiti altri test genetici per confermare la diagnosi ed individuare lo stato di portatore.</p>
FHH/NSHPT	Confermare il sospetto clinico in famiglie con ipercalcemia ed eventuale mancata risoluzione della stessa dopo esplorazione chirurgica del collo	
HPT-JT	<ul style="list-style-type: none"> • Ricerca di mutazioni costituzionali in pHPT familiari senza identificazione di mutazioni MEN 1 e CaSR • Ricerca di mutazioni costituzionali in soggetti con carcinoma paratiroideo sporadico • Identificazione dei familiariportatori della mutazione e che quindi potranno sviluppare nel tempo la sindrome 	<p>In tale sindrome il 15% dei pHPT è imputabile ad un carcinoma paratiroideo.</p> <p>Il 30% dei pazienti con carcinoma paratiroideo apparentemente sporadico è portatore di mutazione costituzionale del gene HRPT2.</p>

* Forma atipica: tumori paratiroidi multipli prima dei 50 anni, pHPT ricorrente, FIHP, gastrinomi o altri tumori multipli delle isole pancreatiche

Altre malattie

Dal 1995 ad oggi sono stati pubblicati numerosi studi che hanno identificato **polimorfismi** in diversi geni correlati al metabolismo osseo. Dopo l'identificazione delle varianti polimor-

fiche si valuta se esse si associano alla massa ossea. Sino ad ora sono stati identificati ed analizzati diversi polimorfismi all'interno dei geni che codificano per il recettore della vitamina D (VDR), il collagene IA1 (*COL1A1*), il recettore della calcitonina (CTR) e il recettore degli estrogeni (ER). I risultati ottenuti da questi studi confermano che l'**osteoporosi è una malattia poligenica**, e la valutazione della predisposizione alla malattia richiederebbe l'analisi di moltissimi polimorfismi.

Tabella 18a.3
Geni e varianti genetiche studiati

Gene	Variante	Malattia
Collagene tipo 1 (<i>COL1A1</i>)	Mutazione	Osteogenesi imperfetta (<i>cfr cap 14b</i>)
	Polimorfismo	Osteoporosi
Recettore vitamina D	Polimorfismi <i>FokI</i> , <i>BsmI</i> e <i>TaqI</i>	Osteoporosi
Recettore della calcitonina	Polimorfismo Pro463Leu	Riduzione massa ossea
Recettore estrogenico 1	Polimorfismi <i>PvuII</i> (IVS1-397 T/C) e <i>XbaI</i> (IVS1-351 A/G)	Riduzione massa ossea
FGF-R3	Mutazione G380R	Osteocondrodisplasie
IGF-I	Polimorfismo	Osteoporosi
<i>CRTAP</i> (osteogenesi imperfetta tipo VII) <i>LRP5</i> (osteoporosi idiopatica giovanile - s. osteoporosi pseudo-glioma) <i>CYP 19</i> (aromatasi) TGF-β1 IL1 IL6 ApoE TNFR2	Potenzialmente responsabili di osteoporosi in età evolutiva	

La ricerca di mutazioni sul DNA costituzionale può essere utile per altre malattie del metabolismo minerale.

In pazienti affetti da **ipoparatiroidismo** autosomico dominante sono state identificate mutazioni del gene del CaSR (attivanti, a differenza di quelle inattivanti presenti nella FHH) ed è stato riportato che fino al 40% delle forme di ipoparatiroidismo idiopatico (*cfr cap 11a*) sono attribuibili a mutazioni attivanti di tale gene.

Altre malattie del metabolismo minerale relativamente frequenti, in cui sono stati identificati alcuni geni coinvolti, sono la malattia di Paget e l'osteogenesi imperfetta.

Nella **malattia di Paget** (*cfr cap 14a*) sono state identificate mutazioni di alcuni geni. Il gene più frequentemente coinvolto è il sequestosoma (*SQSTM1/p62*): mutazioni costituzionali di tale gene sono state riportate fino al 50% delle forme familiari e in circa il 5% di quelle sporadiche. Comunque, ad oggi non è indicata l'analisi molecolare per la ricerca di mutazioni in tale gene, perché questa informazione non modifica il decorso della malattia, né ne influenza il trattamento.

Riguardo le varie forme di **osteogenesi imperfetta** (*cfr cap 14b*), la diagnosi è sostanzialmente clinica: la storia familiare è spesso negativa, perché le mutazioni sono in genere *de novo* e in pochi casi dubbi è indicata la ricerca di mutazioni dei geni del collagene tipo I e altri possibili geni coinvolti.

Bibliografia

Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 7th Edition, Rosen CJ Ed, The American Society for Bone and Mineral Research, Washington 2008.

Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN Type 1 and Type 2. J Clin Endocrinol Metab 2001, 86: 5658-71.

Burgess J. How should the patient with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) be followed? Clin Endocrinol 2010, 72: 13-6.

18b. Algoritmi per la predizione del rischio fratturativo

FRAX

Le fratture rappresentano la complicanza principale dell'osteoporosi (*cf* cap 5,6,7) ed è di fondamentale importanza la loro prevenzione, così come l'identificazione dei soggetti a maggior rischio. Per i pazienti con osteoporosi e/o con fratture vertebrali o di femore è raccomandato il trattamento, mentre non sono previste terapie specifiche per i soggetti con osteopenia (T-score compreso tra -1 e -2.5).

Il FRAX è un algoritmo, patrocinato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), che permette di calcolare la probabilità che a 10 anni si verifichi una frattura di femore o altra osteoporotica maggiore (vertebrale clinica, dell'avambraccio, dell'omero), prendendo in considerazione alcuni fattori di rischio clinici (tab 18b.1), in associazione o meno con la BMD femorale. Il FRAX è nato dalla consapevolezza che, sebbene i valori di densità ossea (*cf* cap 17c) siano un buon predittore del rischio di frattura, molte fratture si verificano anche in persone con valori di densità ossea sopra la soglia di -2.5 T-score (valore di densità ossea che definisce l'osteoporosi). In questi soggetti osteopenici è possibile "calcolare" il peso dei fattori di rischio mediante il FRAX, selezionando gli individui a maggior rischio che potrebbero, pertanto, essere candidati al trattamento. **La stima del rischio fratturativo (e conseguentemente la soglia di intervento farmacologico) deve basarsi sia sul valore densitometrico che sui fattori di rischio clinico.** Tra questi, la storia di precedenti fratture osteoporotiche o la terapia cortisonica cronica a dosi > 5 mg/die di prednisone equivalenti sono associati ad un rischio di frattura così elevato, che la decisione di avviare una terapia farmacologica può prescindere dai valori densitometrici. Il FRAX (con le carte di rischio derivate) permette, quindi, di calcolare il rischio di frattura integrando anche gli altri fattori principali, riconosciuti come capaci di aumentare tale rischio. Per ciascuno dei fattori di rischio il FRAX fissa dei gradienti moltiplicativi per il calcolo complessivo del rischio.

Tabella 18b.1
Elenco dei fattori di rischio clinico inseriti nel FRAX

Variabili continue	Età (anni) Altezza (cm) Peso (kg) BMD collo femorale (T-score)
Variabili dicotomiche	Fumo Alcool Anamnesi familiare positiva per fratture di femore Precedenti fratture da fragilità Artrite reumatoide Terapia con glucocorticoidi Osteoporosi secondaria

Il FRAX è nato come mezzo per migliorare il rapporto costo-beneficio della terapia per l'osteoporosi, in modo da indirizzare le scarse risorse sanitarie proprio sulle persone più a rischio. **Non è uno strumento diagnostico**, ma semplicemente uno strumento di aiuto per il medico, per facilitare una decisione informata sul trattamento del paziente.

Il FRAX è “calibrato” sulla base dei dati epidemiologici della popolazione di riferimento. È disponibile per 12 paesi ed è utilizzato in alcune linee guida sull'osteoporosi (USA, Regno Unito, linee guida europee ESCEO). Il **modello per l'Italia** è disponibile *on line*, collegandosi al sito <http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.jsp?country=11> (*calculation tool*).

Vantaggi: la possibilità di eseguire il calcolo del FRAX anche in assenza del dato densitometrico potrebbe essere interessante per stabilire chi debba accedere alle valutazioni strumentali.

Limiti:

- nel calcolo sono considerate solo le fratture di femore e non quelle vertebrali;
- alcune variabili sono dicotomiche (es cortisone sì/no; fumo sì/no), mentre è nota l'importanza della dose;
- non valuta, nel caso delle fratture vertebrali, il peso, in termini di rischio fratturativo, del numero e del grado delle fratture vertebrali prevalenti;
- non prende in esame le cause secondarie di osteoporosi (*cf* cap 6), eccetto l'artrite reumatoide, ed, in particolare, non valuta il peso di altre cause note di osteoporosi (iperparatiroidismo primitivo – *cf* cap 8 -, connettiviti, s. di Cushing, ecc.);
- in Italia la nota AIFA 79 già identifica come soggetti ad alto rischio pazienti incorsi in precedenza in una frattura vertebrale o di femore o in terapia cortisonica. Pertanto, nell'algoritmo applicato alla popolazione italiana questi pazienti non dovrebbero essere inclusi. Si deve inoltre ribadire che in questi casi il rischio è sufficientemente elevato da poter prescindere da altri fattori di rischio, inclusa la BMD;
- è stato sviluppato su “*database*” di popolazioni nordeuropee e soprattutto basato su un algoritmo non accessibile e quindi non adattabile alle problematiche nazionali;
- non tiene conto che per alcuni fattori di rischio è importante il rapporto dose-risposta, né considera i fattori di rischio legati alle cadute;
- sovrastima alcuni dei fattori di rischio esaminati, ad esempio il BMI.

Derived Fracture Risk Assessment (DeFRA)

È un algoritmo elaborato da un gruppo di esperti italiani di osteoporosi per superare le limitazioni del FRAX, a cui sono stati apportati alcuni adattamenti. In particolare, sono stati identificati nuovi fattori di rischio, che includono variabili dicotomiche (pregresse fratture diverse da femore e colonna; presenza di artrite reumatoide o altre connettiviti) e graduate (fumo, dose di cortisonico), basandosi sui dati riportati nella letteratura.

Con il nuovo algoritmo si cerca di dettagliare meglio le situazioni cliniche e quindi i fattori di rischio, mantenendo una semplicità di calcolo.

Il DeFRA dovrà essere validato da uno studio di grandi dimensioni condotto sulla popolazione italiana e basato proprio sui dati raccolti in tutti i centri collaboranti tramite l'utilizzo di DeFRA.

Bibliografia

- Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008, 19: 385-97.
- Siris ES, Baim S, Nattiv A. Primary care use of FRAX: absolute fracture risk assessment in postmenopausal women and older men. *Postgrad Med* 2010, 122: 82-90.
- Adami S, Bertoldo F, Brandi ML, et al. Linee Guida SIOMMMS per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi. *Reumatismo* 2009, 61 - Supplemento X.

18c. Ago-aspirato e citologia paratiroidea

(per la scheda infermieristica *cf* cap 22f)

L'FNA su sospette lesioni paratiroidee trova **indicazioni**, in teoria, in caso di diagnosi biochimica di iperparatiroidismo primitivo (*cf* cap 8), le cui caratteristiche clinico-biochimiche prevedano l'indicazione all'intervento ed in cui l'esame scintigrafico non sia informativo e l'esame ecografico, eseguito da operatori esperti, mostri lesioni nodulari non attribuibili con sufficiente sicurezza a paratiroidi. Comunque, se per il paziente è previsto un intervento utilizzando la tecnica della cervicotomia classica, non c'è alcuna necessità di localizzare la lesione, cosa che è invece necessaria se si ricorre all'intervento con la tecnica mini-invasiva. È invece **sempre necessario** cercare di **localizzare la lesione paratiroidea in caso di reintervento** per pHPT, per la morbilità legata al reintervento stesso e l'elevato numero di ghiandole paratiroidee ectopiche. In tali casi quindi la FNA è utile.

Si deve osservare che alcuni Autori (Norman et al) hanno rilevato nelle lesioni paratiroidee sottoposte a FNA un certo grado di **fibrosi**, cui conseguiva un intervento più indaginoso rispetto a quelle non sottoposte a FNA. D'altra parte, nelle forme di pHPT persistente o recidivante il rischio di trovarsi di fronte ad un carcinoma paratiroideo è più alto e sono stati descritti casi di **diffusione neoplastica** del carcinoma paratiroideo dopo FNA (Spinelli et al). Comunque nell'ultimo *workshop* sul pHPT la FNA con dosaggio del PTH sull'aspirato è stato considerato utile e sicuro in caso di reintervento, ma non indicato nei casi di nuova diagnosi (Udelsman et al).

La **tecnica** utilizza aghi spinali, che hanno un calibro maggiore di quelli utilizzati per la citologia tiroidea, montati su una siringa contenente 1 mL di soluzione fisiologica. Dopo l'aspirazione, la soluzione salina versata nella provetta lava l'ago e su questa soluzione si dosa il PTH (*cf* cap 15a3). Non esiste un *cut-off* diagnostico ed ogni centro dovrebbe crearsi dei valori di riferimento. Comunque, con la tecnica sopra riportata sono diagnostici valori di PTH intatto > 1000 pg/mL o comunque maggiori di almeno 100 volte rispetto a quelli plasmatici. Alcuni Autori (Erbil et al) riportano una sensibilità del 100%.

Le **indicazioni** di FNA e **citologia** paratiroidea, se ci sono, sono **limitatissime**. Prima di tutto perché la determinazione della concentrazione di PTH dopo FNA è in grado, come sopradetto, di diagnosticare una lesione paratiroidea. Il secondo motivo è che la tecnica citologica classica non riesce a distinguere bene tra lesioni tiroidee e paratiroidee (il più importante errore diagnostico è quello di diagnosticare lesioni paratiroidee come neoplasie tiroidee follicolari). Per migliorare l'accuratezza diagnostica può essere necessario ricorrere all'**immunocitochimica**, che permette di identificare PTH e/o cromogranina A e/o sinaptosina nelle cellule paratiroidee, mentre tanto tireoglobulina quanto calcitonina sono assenti in tali tipi di cellule.

L'indagine è sicura e ben tollerata dal paziente, al punto da non richiedere alcuna preparazione anestetica. La maggior parte delle casistiche pubblicate non riporta complicanze di rilievo clinico; non è infrequente il verificarsi di una minima soffiatura emorragica peri-lesionale, a carattere autolimitante. Tale soffiatura può talora causare esiti cicatriziali fibrotici, i quali possono rendere più complicata l'escissione dell'adenoma, con significativo allungamento dei tempi chirurgici e con problemi interpretativi alla lettura istopatologica dei preparati (poiché il carcinoma paratiroideo si caratterizza per un'intensa reazione fibrotica). Nelle principali casistiche pubblicate (Kendrick et al) non è mai stata documentata la **paratiromatosi**, cioè

la dispersione di cellule paratiroidi con conseguente *seeding* cellulare nei tessuti circostanti, teoricamente favorita dalla FNA, che, ledendo la capsula della lesione, potrebbe favorire l'impianto delle cellule.

Bibliografia

- Udelsman R, Pasieka JL, Sturgeon C, et al. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 366-72.
- Maser C, Donovan P, Santos F, et al. Sonographically guided fine needle aspiration with rapid parathyroid hormone assay. *Ann Surg Oncol* 2006, 13: 1690-5.
- Spinelli C, Bonadio AG, Berti P, et al. Cutaneous spreading of parathyroid carcinoma after fine needle aspiration cytology. *J Endocrinol Invest* 2000, 23: 255-7.
- Kiblut NK, Cussac JF, Soudan B, et al. Fine needle aspiration and intraparathyroid intact parathyroid hormone measurement for reoperative parathyroid surgery. *World J Surg* 2004, 28: 1143-7.
- Erbil Y, Barbaros U, Salmaslioglu A, et al. Value of parathyroid hormone assay for preoperative sonographically guided parathyroid aspirates for minimally invasive parathyroidectomy. *J Clin Ultrasound* 2006, 34: 425-9.
- Norman J, Politz D, Browarsky I. Diagnostic aspiration of parathyroid adenomas causes severe fibrosis complicating surgery and final histologic diagnosis. *Thyroid* 2007, 17: 1251-5.
- Tseloni-Balafouta S, Gakiopoulou H, Kavantzias N, et al. Parathyroid proliferations: a source of diagnostic pitfalls in FNA of thyroid. *Cancer* 2007, 111: 130-6.
- Kendrick ML, Charboneau JW, Curlee KJ, et al. Risk of parathyromatosis after fine-needle aspiration. *Am Surg* 2001, 67: 290-3.

18d. Campionamento venoso selettivo per PTH

Ignazio Emmolo

Scopo e meccanismo d'azione	Localizzare, anche approssimativamente (regionalizzare), la sede della paratiroide ipersecernente (adenoma) o delle paratiroidi ipersecernenti (doppio adenoma/iperplasia), mediante il dosaggio del PTH su prelievi venosi praticati a vari livelli dei distretti cervicali e mediastinici: non viene pertanto fornita la visualizzazione diretta della lesione.
Indicazioni	È indicato nel paziente già operato che presenta iperparatiroidismo (<i>cf</i> cap 8) persistente o recidivo, nel quale le tecniche non invasive di localizzazione (<i>cf</i> cap 17a, 17b1, 17e1) hanno dato esito negativo, discordante o inconcludente, come può accadere più frequentemente in caso di paratiroidi iperfunzionanti di piccole dimensioni o ectopiche, di coinvolgimento multighiandolare, di coesistenza di patologia tiroidea multinodulare. Questa indagine può eventualmente trovare impiego anche nel paziente mai operato, qualora esista il sospetto di malattia multighiandolare o di ectopia ghiandolare, specie se mediastinica.
Controindicazioni	Allergia al mezzo di contrasto iodato, gravidanza.
Precauzioni	Correzione eventuali gravi turbe della coagulazione.
Relazione con età, sesso, peso corporeo, gravidanza, ecc.	Non di rilievo.
Esecuzione	È di norma praticato con accesso trans-femorale. Un catetere viene avanzato sotto controllo radioscopico nella vena cava inferiore, dove si preleva un campione ematico per il dosaggio del PTH basale; quindi, attraverso l'atrio destro, esso raggiunge il distretto cavale superiore. Seguendo uno schema ben preciso, vengono cateterizzate le vene cervicali e quelle mediastiniche, compresa la cava; se sono evidenziate branche accessorie o varianti anatomiche, esse vengono cateterizzate in maniera da esaminare tutti i siti accessibili. I campioni ematici (generalmente 18-25) sono accuratamente numerati in relazione alla sede del prelievo, messi in ghiaccio e subito inviati al laboratorio. Il PTH può essere dosato con metodo tradizionale o, più opportunamente, con metodo rapido: conoscere subito i valori ormonali può, se necessario, consentire una prosecuzione dell'esame.
Possibili effetti collaterali	Rari: reazione allergica al mezzo di contrasto iodato, sanguinamento da perforazione venosa; trombosi venosa.
Scheda infermieristica	<i>Cf</i> cap 22g
Interpretazione	È giudicato positivo il valore di PTH superiore di almeno 1.5-2 volte rispetto a quello del campione prelevato dalla vena cava inferiore. In base alla sede dei picchi ormonali, le ghiandole iperfunzionanti sono classificate in uno o due dei seguenti gruppi: cervicale destro, cervicale sinistro, timico, mediastinico. Nei pazienti già operati, non è facile localizzare il sito ghiandolare in maniera più precisa nell'ambito di queste sedi, per l'alterazione del deflusso venoso dovuta alle legature eseguite durante il precedente intervento chirurgico.
Attendibilità e ripetibilità dei risultati	Localizzacorrettamente circa $\frac{3}{4}$ delle lesioni (sensibilità del 60-90%, con circa 10% di falsi positivi), e pertanto offre risultati migliori rispetto a ecografia (<i>cf</i> cap 17a), risonanza magnetica e tomografia computerizzata (<i>cf</i> cap 17e1). Solo la scintigrafia con Tc^{99m} sestaMIBI (<i>cf</i> cap 17b1) presenta una sensibilità lievemente più elevata.

Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	<p>Pur presentando un'elevata sensibilità, resta un esame da riservare a pazienti selezionati (vedi indicazioni) per l'invasività, la non facile esecuzione (deve essere eseguito da un radiologo esperto, che ne influenza la riuscita), la possibilità di complicazioni, il costo comportato dalla metodica intrinseca e dal dosaggio dei numerosi campioni ematici (circa 500-600 euro). La sospetta localizzazione mediastinica, per la maggiore invasività dell'atto chirurgico e il più difficile reperimento intra-operatorio, costituisce una più estensiva indicazione all'esecuzione di tale esame.</p> <p>Infine, facilita l'eventuale esecuzione dell'arteriografia, che viene selettivamente mirata alla sede del picco ormonale, consentendo la visualizzazione diretta della lesione e il suo trattamento embolizzante, ove indicato.</p>
---	--

Bibliografia

- Cheng D, Jacob LA, Scoutt L. Parathyroid imaging. In: Oertli D, Udelsman R (Eds). *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2007: pp 254-6.
- Ogilvie CM, Brown PL, Matson M, et al. Selective parathyroid venous sampling in patients with complicated hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2006, 155: 813-21.

18e. Biopsia ossea e istomorfometria

<p>Scopo e meccanismo d'azione</p>	<p>Il processo di rimodellamento osseo nell'adulto, che dura normalmente circa 6 mesi (<i>cf</i> cap 2), consente di rinnovare continuamente l'osso in funzione delle sue necessità: formandolo ove è necessario e riassorbendolo ove non lo è più (si pensi alla riparazione di microdanni, oppure ad ossa sottoposte a carico, rispetto alle stesse successivamente non sottoposte a carico per sopraggiunte situazioni, come l'immobilizzazione). Tutte le malattie metaboliche dell'osso insorte in età adulta sono caratterizzate da un'alterazione del processo di rimodellamento.</p> <p>La biopsia consente di prelevare una "carota" di tessuto osseo, su cui viene poi eseguita l'analisi istomorfometrica, che comporta la valutazione di parametri statici e dinamici. Perché questi ultimi possano essere registrati, è necessario che l'osso venga "marcato" con tetracicline, che si depositano nel tessuto osseo a livello del fronte di mineralizzazione (giunzione tra osso mineralizzato ed osteoide) e possono essere evidenziate nelle sezioni ossee esaminate al microscopio a luce UV (perché fluorescenti ad una lunghezza d'onda di 350 nm). La biopsia e la successiva analisi istomorfometrica sul campione biopsiato consentono di studiare direttamente il <i>turn-over</i> scheletrico, permettendo di verificarne eventuali alterazioni, per confronto con gli stessi parametri misurati in una popolazione sana. In tal modo si comprende quale è la fase alterata del rimodellamento scheletrico.</p> <p>L'istomorfometria ossea è importantissima per capire meccanismo d'azione, sicurezza ed efficacia di nuovi farmaci osteotropi: infatti, a parte gli studi preclinici su modelli animali, ogni nuovo farmaco osteotropo deve essere testato anche in sottogruppi di pazienti.</p>
<p>Indicazioni</p>	<p>Eccessiva fragilità scheletrica in circostanze inusuali. Sospetto difetto di mineralizzazione. Valutazione dell'aderenza al trattamento in una sindrome malassorbitiva. Caratterizzazione delle lesioni ossee nell'osteodistrofia renale (<i>cf</i> cap 9). Diagnosi e valutazione della risposta alla terapia nell'osteomalacia vitamina D-resistente e in malattie simili (<i>cf</i> cap 13b). Sospetta malattia metabolica rara.</p>
<p>Controindicazioni</p>	<p>Nessuna.</p>
<p>Precauzioni</p>	<p>Quelle di qualsiasi biopsia: coagulazione, ecc.</p>
<p>Esecuzione</p>	<p>Doppia marcatura: tetraciclina cloridrato, cp 250 mg, 1 cp po x 4 volte/die (oppure 2 cp ogni 12 ore) per 3 giorni, da ripetere con le stesse modalità dopo 2 settimane di sospensione.</p> <p>Biopsia: dopo 5-14 giorni dalla fine dell'assunzione delle cp del II ciclo, si esegue la biopsia ossea, sulla cresta iliaca, facilmente accessibile, che consente di prelevare campioni con un'adeguata quantità di osso trabecolare. La procedura si esegue in anestesia locale, 2 cm dietro la spina iliaca antero-superiore e 2 cm sotto la cresta iliaca, con un ago il cui diametro interno è > 7.5 mm, per eseguire il prelievo di una "carota" di tessuto osseo. Il tessuto osseo viene conservato per 2 giorni in etanolo al 70%, quindi viene tagliato in sezioni di differente spessore, alcune delle quali sono colorate per la misurazione dei parametri istomorfometrici statici, mentre altre di più larga sezione sono osservate al microscopio UV per la valutazione dei parametri dinamici.</p>
<p>Possibili effetti collaterali</p>	<p>In genere rari e transitori: dolore per 2 giorni, ematoma nella zona del prelievo, più raramente infezione locale.</p>

Scheda infermieristica	<i>cf. cap 22b</i>
Valutazione risultati	In condizioni fisiologiche la doppia assunzione di tetraciclina può dare origine alla presenza su alcuni bordi trabecolari di marcatura, doppia, singola o assente, in relazione alla fase del rimodellamento scheletrico al momento dell'assunzione della tetraciclina nell'area che stiamo osservando. La tabella 18e.1 illustra i parametri che si possono valutare sulla biopsia.
Interpretazione	Tabella 18e.2
Attendibilità e ripetibilità dei risultati	L'adeguatezza del prelievo dipende anche dall'esperienza dell'operatore. La biopsia può eventualmente essere ripetuta nel tempo dal lato opposto (per vedere, ad esempio, la risposta o mancata risposta ad un trattamento).
Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	Nella pratica clinica lo scopo dell'istomorfometria ossea è ottenere informazioni (cioè fare una diagnosi, valutare l'aderenza e/o la risposta a una terapia, ecc.) in grado di orientare una successiva decisione clinica : essendo una procedura invasiva, rischio e spesa devono essere controbilanciati dalle informazioni che si possono ottenere. Di fatto, la maggior parte delle malattie metaboliche dell'osso possono essere gestite senza biopsia ossea , ma in alcune situazioni (poche) può essere indicata la biopsia dopo marcatura con tetraciclina.

Bibliografia

- Recker RR, Barger-Lux MJ. Transiliac bone biopsy. In: Bilezikian JP, Raisz L, Rodan GA (Eds). *Principles of bone biology*, 2nd Ed. Academic Press, San Diego, USA, 2001: pp 1625-34.
- Rao DS, Matkovic V, Duncan H. Transiliac bone biopsy: complications and diagnostic value. *Henry Ford Hosp Med J* 1980, 28: 112-8.
- Recker RR. Bone biopsy and histomorphometry in clinical practice. In: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 7th Ed. American Society for Bone and Mineral Research, Washington, 2008: pp 180-6.
- Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, et al. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. *J Bone Miner Res* 1987, 2: 595-610.

Tabella 18e.1

Principali indici misurabili con l'esame istomorfometrico

(☞: non esistono parametri di riferimento universalmente accettati e i pochi laboratori in cui queste metodiche vengono eseguite ne utilizzano di propri)

STATICI	
Volume Osseo Totale	Quantità di tessuto osseo (mineralizzato + osteoide), espresso in percentuale rispetto all'area totale dei campi esaminati al microscopio.
Porosità Corticale (Ct.Po)	Area dei fori intra-corticali, come percentuale dell'area corticale totale.
Volume Osseo Trabecolare (BV/TV)	Percentuale dell'area totale occupata da osso trabecolare.
Volume Osteoide	Quantità di matrice ossea non calcificata, espressa come percentuale rispetto al volume osseo totale.
Superficie Osteoide (OS/BS)	Percentuale di superficie trabecolare con osteoide non mineralizzata, rispetto alla superficie trabecolare totale. Può essere distinta in: <ul style="list-style-type: none"> • attiva, se sulla superficie sono presenti osteoblasti cuboidali, indicatori di osteogenesi attiva, oppure altri tipi di cellule e se gli osteoclasti sono a contatto con la superficie ossea, indicatori di riassorbimento; • inattiva, se le lacune di Howship sono vuote.
Superficie di riassorbimento	Superficie interessata da processi di erosione, rispetto alla superficie trabecolare totale (distinzione fra attiva e inattiva come sopra).
Spessore Medio dell'Osteoide (O.Th)	Rapporto tra Volume Osteoide e Superficie Osteoide.
Diametro Medio Trabecolare	$(\text{Volume Osseo Totale} / \text{Superficie trabecolare Totale}) \times 2$
Indice Osteoclasti	Numero di osteoclasti nell'unità di superficie di tessuto esaminata al microscopio.
DINAMICI (misurano eventuali alterazioni della mineralizzazione)	
Superficie Mineralizzante	Indica quante superfici ossee sono in fase di mineralizzazione, cioè marcate. È espressa in percentuale rispetto alla superficie trabecolare totale. È opportuno distinguere la frazione occupata da una doppia marcatura rispetto a quella occupata da una singola marcatura.
Velocità di Mineralizzazione (MAR, Mineral Apposition Rate)	Indica l'attività media di mineralizzazione (in altri termini a quale velocità viene calcificato l'osteoide). Si calcola misurando all'ingrandimento 200x la distanza tra le marcature ai siti di doppia marcatura, diviso i giorni intercorsi tra la I e la II assunzione di tetraciclina (è espressa in $\mu\text{m}/\text{die}$).
Frequenza di Attivazione (Ac.f)	È la probabilità che in qualsiasi punto sulla superficie dell'osso trabecolare inizi un nuovo ciclo di rimodellamento.
BFR (Bone Formation Rate)	Indica quanto osso è stato mineralizzato nell'unità di tempo e si calcola moltiplicando MAR per lunghezza delle superfici marcate.
MLT (Mineralization Lag Time)	Intervallo, espresso in giorni, tra formazione di osteoide e mineralizzazione.

Procedure per la diagnostica

Tabella 18e.2
Indici istomorfometrici in alcune malattie metaboliche dell'osso

	Osso			Osteoide		
	Spazi midollari	Corticale	Trabecolare	Rimodellamento	Morfologia	Mineralizzazione
OP post-menopausale (cfr cap 5)	-	Deficit con trabecolazioni endocorticali	Deficit con poche connessioni trabecolari	Ac.f generalmente aumentata (ma i valori variano molto)	-	-
OP da steroidi (cfr cap 6b)	-	Deficit	Deficit	Precoce aumento e successiva riduzione della Ac. f	-	-
Iperparatiroidismo primitivo (cfr cap 8)	Rilevabile fibrosi peritrabecolare	Deficit, incremento di Ct.Po, con trabecolazioni endocorticali	Tipicamente insignificante	Ac.f aumentata	Rilevabile osso "intrecciato"	-
Ipogonadismo	-	Deficit	Deficit talora con scarsa connettività trabecolare	Ac.f aumentata	-	-
Osteopatia da ipovitaminosi D (cfr cap 13a)	Rilevabile tessuto fibroso	-	-	Precoce aumento della Ac.f	-	Precoce aumento di OS/BS; successivamente incremento di MLT e O.Th; la doppia marcatura può essere assente
Osteopatia ipofosfatemica	Rilevabile tessuto fibroso	-	-	-	-	Incremento di MLT e O.Th; la doppia marcatura può essere assente
Osteodistrofia renale (cfr cap 8)	alto turn-over	Trabecolazioni endocorticali	Anomalie osteoblasti, osteociti e trabecole	Attività aumentata in maniera marcata	Rilevabile osso "intrecciato"	Incremento OS/BS
	basso turn-over	-	-	Attività ridotta in maniera marcata	-	<ul style="list-style-type: none"> • tipo osteomalacico: incremento OS/BS; • tipo adinamico: ridotto OS/BS
	tipo misto	Rilevabile tessuto fibroso	BV/TV variabili	Attività aumentata e ridotta (a macchia di leopardo)	Irregolare, si può rilevare osso "intrecciato" e osteoide	Incremento OS/BS e O.Th