

LE METODICHE PIÙ AFFIDABILI NELLA DIAGNOSI STRUMENTALE DI OSTEOPOROSI (A CHI, COME, QUANDO)

INTRODUZIONE:

DENSITÀ MINERALE OSSEA NELLA PREDIZIONE DEL RISCHIO DI FRATTURA

L'osteoporosi è caratterizzata da ridotta massa ossea e dal deterioramento della micro-architettura del tessuto osseo con aumento della fragilità ossea e della suscettibilità alle fratture, che costituiscono una delle cause principali di inabilità e morte. In Europa circa il 46% delle donne ed il 22% degli uomini dopo i 50 anni si frattura il femore, l'avambraccio o la colonna per osteoporosi.

La diagnosi strumentale di osteoporosi ha come obiettivo la misura della densità minerale ossea (Bone Mineral Density, BMD); questa, come altri fattori di rischio (ad esempio la presenza di pregresse fratture) è in grado di predire il rischio di frattura, analogamente al colesterolo per l'ictus o l'infarto miocardico. Il BMD predice il rischio di frattura (vertebrale, femorale o del polso) a prescindere dal sito misurato, ma con predittività massima quando si misura il BMD dello stesso sito. Il BMD viene espresso come T-score ovvero come numero di deviazioni standard di differenza tra la massa ossea del soggetto in esame e quella dei soggetti giovani dello stesso sesso oppure come Z-score ovvero come numero di deviazioni standard di differenza tra la massa ossea del soggetto in esame e quella dei soggetti di pari età e dello stesso sesso.

La tabella 1 riporta i criteri diagnostici di osteoporosi dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Nel soggetto adulto ogni unità di riduzione di T-score corrisponde ad un aumento del rischio di frattura di 1-3 volte (a seconda del sito misurato). Il valore di Z-score, invece, non serve per la diagnosi di osteoporosi né per determinare il rischio di frattura, ma valuta la densità minerale di un paziente rispetto alla media soggetti della sua età; notevoli riduzioni di Z-score possono far sospettare la presenza di osteoporosi secondaria. Il valore convenzionale di T-score al femore di -2.5 per la diagnosi di osteoporosi è legato al fatto che a 50 anni la prevalenza di donne con tale valore di BMD (circa il 17%) è pari a quella delle donne che andranno incontro nella loro vita a frattura di femore. Malgrado nei maschi tale cut-off sia meno definito che nelle femmine, gli studi disponibili sul rischio di frattura indicano che il valore di T-score di -2.5 può essere utilizzato anche nel soggetto maschile.

Il dato densitometrico deve essere sempre integrato dalla ricerca anamnestica di altri fattori di rischio indipendenti dal BMD quali: l'età (> 65 anni), la presenza di una pregressa frattura da fragilità (i.e. frattura da trauma inefficiente; tutte le fratture da trauma stradale sono considerate da trauma efficiente), terapia cronica per almeno 3 mesi con glicocorticoidi (≥ 5 mg/die, di prednisone equivalenti), familiarità per frattura di femore o magrezza (BMI < 19 kg/m²). La tabella 2 riassume i fattori di rischio per frattura.

METODICHE DI DETERMINAZIONE DELLA MASSA OSSEA

La tabella 3 mette a confronto vantaggi e svantaggi delle varie metodiche strumentali e loro valore nella predizione del rischio di frattura.

Valutazione mediante densitometria a raggi X a doppio raggio (DXA)

La DXA misura la differenza di attenuazione tra due fasci di raggi X (con due livelli differenti di energia) che passano attraverso i tessuti corporei a diversa composizione, consentendo la distinzione tra tessuti molli ed osso e quindi la misurazione del contenuto minerale osseo. Il "contenuto minerale osseo" (bone mineral content, BMC) è la quantità di minerale di un sito specifico misurato, che viene espressa in grammi; il BMD viene calcolato dividendo il contenuto minerale osseo per l'area del sito stesso, e quindi viene espresso in grammi/cm². Non si tratta quindi di una "densità" volumetrica (tridimensionale), ma di una densità bidimensionale anche detta "areale". Da ciò discende che le dimensioni dell'osso misurato possono influire sulla determinazione del BMD che risulterà sovrastimato in pazienti con ossa più grandi del normale e viceversa. Mediante DXA il BMD si misura al terzo distale dell'avambraccio, al rachide dalla prima alla quarta vertebra lombare (L1-L4) ed al femore dove viene riportato come BMD del collo femorale, del grande trocantere, di una regione denominata "triangolo di Ward" e come BMD totale. La migliore predizione del rischio di frattura è il BMD misurato a livello del femore (totale o collo), dove l'accuratezza supera il 90%. La diagnosi di osteopenia ed osteoporosi dovrebbe essere determinata mediante valutazione del solo T-score femorale (valutato a un qualsiasi livello considerando il dato peggiore). Tuttavia, un T-score lombare ridotto è considerato ugualmente diagnostico, anche perchè il rachide è il sito più precocemente colpito in donne in postmenopausa iniziale.

Il BMD all'avambraccio è di utilizzo clinico in alcune forme di osteoporosi secondaria. La determinazione del BMD femorale viene raccomandata nei soggetti anziani poiché l'osteoartrosi e le calcificazioni vascolari possono determinare una sovrastima del BMD alla colonna; analogamente la presenza di fratture vertebrali, di scoliosi, di obesità grave od un errato posizionamento del paziente possono interferire con la valutazione del BMD (in genere sovrastimando il BMD). Nella valutazione dell'esame DXA vertebrale è importante infine osservare che i valori di T-score delle singole vertebre siano paragonabili tra loro, poiché una vertebra con valore di T-score nettamente differente rispetto alle altre può essere sede di lesione (i.e. frattura, sclerosi, osteolisi), e quindi deve essere esclusa dal calcolo del T-score medio. Al momento per essere considerate significative le variazioni di BMD nel tempo devono superare il 2%, poiché l'errore di precisione delle attuali metodiche DXA è di circa 1%.

Gli svantaggi della DXA sono il costo elevato dell'apparecchio, la sua scarsa trasportabilità ed i problemi di esecuzione e di lettura dell'esame.

Valutazione mediante ultrasonografia

Questa metodica utilizza onde sonore a frequenze tra 200kHz e 1.5 MHz, valutandone la velocità (speed of sound, SoS) e l'attenuazione (broadband ultrasound attenuation, BUA) al polso, calcagno e falangi della mano.

Il rischio di frattura aumenta da 1.5 a 2.0 volte per ogni unità di riduzione del T-score misurato mediante BUA o del SoS. Anche se alcuni studi suggeriscono che la BUA ed il SoS possono misurare alcuni aspetti dello stato scheletrico non misurabili mediante DXA come la qualità dell'osso, al momento attuale con queste metodiche il significato diagnostico del valore di T-score, la riproducibilità e la variabilità tra i diversi apparecchi non sono paragonabili a quelli della DXA. Inoltre questa metodica dà una valutazione della mineralizzazione solamente di siti appendicolari e non dello scheletro assile. Poiché a livello appendicolare le modificazioni della densità minerale sono molto lente, la misurazione in questi siti non consente un facile monitoraggio del paziente. Le metodiche di valutazione della massa ossea mediante ultrasuoni al momento non devono essere quindi utilizzate per il monitoraggio del paziente con osteoporosi. Tuttavia, in considerazione dei vantaggi della metodica (basso costo, maneggevolezza, assenza di radiazioni), questa potrebbe essere utilizzata per lo screening dei soggetti da sottoporre a DXA; ad esempio, una densitometria DXA potrebbe essere utile nei soggetti nei quali il T-score misurato con ultrasuoni sia inferiore a -0.5 .

Valutazione mediante tomografia computerizzata quantitativa (QCT)

La QCT misura separatamente il BMD corticale e trabecolare, non risente delle dimensioni dell'osso misurato e valuta la reale densità volumetrica (infatti il BMD espresso in mg/cm^3). Malgrado questi vantaggi, questa metodica non consente la stima del rischio di frattura mediante T-score e presenta alti costi ed alta esposizione a radiazioni. Per tali motivi la QCT non deve essere utilizzata nella routine clinica.

RADIOLOGIA TRADIZIONALE E MORFOMETRIA VERTEBRALE

La radiografia alla colonna dorso-lombare pone il sospetto di osteoporosi solo quando la perdita ossea supera il 30% o consente la sua diagnosi in presenza di frattura atraumatica. Si nota l'assottigliamento e la scomparsa delle trabecole trasversali con conservazione delle trabecole primarie e di quelle lungo le linee di forza che possono apparire rinforzate dando l'aspetto ad "osso striato". La delimitazione della corticale esterna risulta accentuata e le vertebre acquisiscono l'aspetto di "scatola vuota". La radiografia tradizionale tuttavia non consente di misurare il BMD e non è utile per la diagnosi di osteoporosi.

La radiografia della colonna dorso-lombare è importante per valutare la presenza di fratture vertebrali asintomatiche che in oltre il 40% dei casi sfuggono alla

diagnosi. L'identificazione delle fratture vertebrali anche morfometriche (fratture non clinicamente evidenti e rilevabili solo mediante esame strumentale, radiografia standard o DXA) è importante perché sia il numero che la gravità delle fratture si associano in modo diretto alla probabilità di una nuova frattura anche femorale indipendentemente dal BMD. Quindi è necessario effettuare una radiografia della colonna dorso-lombare in tutti i soggetti con osteoporosi o con fattori di rischio per frattura.

L'identificazione delle fratture vertebrali può essere difficile perché l'aspetto radiologico "normale" è variabile e perché talvolta errori di proiezione e varianti fisiologiche possono determinare aspetti confondenti. Vi sono diversi metodi di valutazione morfologica vertebrale (morfometria vertebrale). La valutazione morfometrica quantitativa ottenibile al momento con alcuni e più moderni apparecchi DXA è riproducibile e obbiettiva ma non è in grado di distinguere sempre tra deformità vertebrale e frattura vera e propria. La valutazione qualitativa, che si effettua con la radiografia tradizionale, dipende dall'esperienza del radiologo ed ha scarsa riproducibilità. La valutazione semiquantitativa è un metodo visivo standardizzato spesso utilizzato negli studi clinici; questo metodo è più obbiettivo e riproducibile del metodo puramente qualitativo ma può essere difficile da effettuare. Quest'ultima metodica (rappresentata graficamente nella figura 1) si basa sulla valutazione da parte di un radiologo esperto di un radiogramma tradizionale delle vertebre e sulla identificazione visiva di una vertebra apparentemente ridotta in altezza e sulla misura successiva delle altezze vertebrali anteriore, media e posteriore.

DIAGNOSTICA STRUMENTALE DI OSTEOPOROSI: CHI, COME E QUANDO

Nella predizione del rischio di frattura, le metodiche densitometriche hanno quindi una buona specificità (il rischio di frattura è alto con T-score inferiore a -2.5), ma bassa sensibilità (molti pazienti fratturati con T-score maggiore di -2.5). Ad esempio, la proporzione di donne di 50 anni con osteoporosi che si frattura nei successivi 10 anni al femore, colonna, polso o omero prossimale è intorno al 45%, ma il 96% di queste fratture si manifestano in pazienti con T-score superiore a -2.5. In futuro sarà possibile stabilire le strategie migliori combinando insieme i vari fattori di rischio. Ad esempio, a 80 anni la popolazione femminile ha un rischio di frattura a 10 anni di circa il 15% ma selezionando questa popolazione sulla base di un T-score inferiore a -2.5 il rischio sale al 25%. Selezionando la popolazione in base a T-score inferiore a -2.5 e indici biochimici di metabolismo osseo aumentati il rischio sale al 49%.

Attualmente non viene raccomandata la misurazione del BMD in tutte le donne all'insorgenza della menopausa. La figura 2 riporta le linee guida recentemente pubblicate e sostanzialmente concordi con quanto raccomandato dalla Società Italiana dell'Osteoporosi e delle Malattie Metabolismo Minerale e Scheletrico (SIOMMMS)

che elencano in quali pazienti eseguire la densitometria ossea. Riassumendole, è necessario istruire tutti i pazienti sui fattori di rischio per osteoporosi (in particolare consumo di alcool, fumo di tabacco e farmaci) e sull'importanza di praticare attività fisica di rinforzo muscolare e di assumere ogni giorno almeno 1200 mg di calcio e 400-800 UI di vitamina D. La valutazione della massa ossea è raccomandata in tutte le donne superati i 65 anni, mentre nelle donne di età inferiore lo screening viene generalmente consigliato in presenza di almeno un fattore di rischio per osteoporosi. La valutazione della massa ossea è inoltre indicata indipendentemente dall'età e dal sesso in tutti i soggetti con fratture da fragilità, nei soggetti con iperparatiroidismo primitivo, ipertiroidismo, ipogonadismo, ipercortisolismo endogeno (sindrome di Cushing) o esogeno (terapia con prednisone 5 mg/die che si preveda di lunga durata).

Le linee guida della National Osteoporosis Foundation raccomandano l'utilizzo della densitometria mediante DXA per la valutazione della massa ossea, effettuandola al femore perché è il sito maggiormente predittivo di frattura femorale (la più grave) e per la possibile sovrastima del BMD misurato alla colonna in presenza di alterazioni artrosiche e calcificazioni vascolari. Poiché, tuttavia, nelle donne in menopausa iniziale il BMD si riduce più precocemente alla colonna, altri autori e la Società Internazionale di Densitometria Clinica consigliano una misurazione del BMD sia alla colonna che al femore. L'esecuzione della densitometria lombare è consigliata anche dalle linee guida SIOMMMS perché è il sito più sensibile alle modificazioni longitudinali e quindi più utile nel monitoraggio del paziente, purché esistano le condizioni per effettuare un esame corretto. Un approccio alternativo può essere la misurazione del BMD alla colonna nei pazienti di età inferiore a 65 anni ed al femore nei pazienti di età superiore ai 65 anni.

Un altro problema è legato alla frequenza di misurazione del BMD durante il follow-up. Come ricordato sopra infatti, piccole variazioni del BMD possono dipendere dalla variabilità della metodica. In generale in assenza di terapia la frequenza della valutazione densitometrica deve essere valutata caso per caso sulla base degli anni dalla menopausa, dei fattori di rischio, ed anche del BMD di partenza. Infatti, i) in menopausa iniziale la perdita ossea è rapida (5-6% all'anno) mentre sopra i 60 anni è lenta (1% all'anno), ii) in presenza di fattori di rischio la velocità di perdita ossea può essere maggiore e iii) se il valore del BMD iniziale è vicino ad un valore che può suggerire la necessità di terapia, il successivo controllo dovrebbe essere ravvicinato. Attualmente, in donne con osteopenia o osteoporosi il controllo densitometrico viene effettuato ogni 18-24 mesi mentre in donne con massa ossea normale e non in menopausa iniziale, un successivo controllo a 24 mesi dovrebbe essere effettuato solo in presenza di fattori di rischio.

Infine, un problema aperto è costituito dalla valutazione della massa ossea nei maschi e nei soggetti di razza non caucasica. Infatti, i soggetti di sesso maschile hanno una densità minerale più alta dei soggetti di sesso femminile e gli individui

afro-americani hanno una massa ossea maggiore rispetto ai soggetti di razza caucasica. Gli asiatici hanno generalmente densità minerale inferiore per la minore dimensione delle loro ossa. Gli apparecchi densitometrici riportano il valore di T-score e Z-score specifici per sesso ma non tutti anche per razza. Al momento in donne di razza non caucasica il T-score non è predittivo del rischio di frattura. Nei pazienti in terapia la densitometria viene consigliata con intervallo variabile dai 12 ai 36 mesi (in media 18-24 mesi) dipendentemente dall'influenza sulla massa ossea del farmaco somministrato. Spesso l'interpretazione del risultato densitometrico è difficile poiché talvolta, in particolare all'inizio di una terapia antiassorbitiva, la densità minerale può non aumentare o addirittura ridursi. Dati della letteratura suggeriscono che la maggior parte dei pazienti che sembrano perdere BMD all'inizio della terapia, lo riguadagnano successivamente anche senza che la terapia venga modificata e possono avere una riduzione del rischio di frattura paragonabile ai pazienti che presentano un incremento di massa ossea. Quindi una rivalutazione della densità minerale a 12 mesi può evidenziare una "falsa" riduzione della densità minerale ma a volte una rivalutazione tardiva (>24 mesi) può ritardare l'identificazione di un soggetto non responsivo alla terapia.

CONCLUSIONI

La diagnosi di osteoporosi si basa generalmente sulla determinazione della densità minerale ossea mediante densitometria a doppio raggio e dalla presenza di deformazioni vertebrali evidenziabili con la radiologia tradizionale. L'utilizzo anche di diversi fattori di rischio per frattura permettono una migliore stratificazione del rischio rispetto all'utilizzo del solo BMD. Sulla base di valutazioni costo-beneficio, la misura del BMD è utile in soggetti con fattori di rischio per osteoporosi e nel monitoraggio del paziente in terapia.

Bibliografia Essenziale

- 1) NIH consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. JAMA 285:785, 2001.
- 2) Raisz LG. Screening for osteoporosis. N Engl J Med 353:164, 2005.
- 3) Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. Lancet 359:1929, 2002.
- 4) Lewiecki EM, Watts NB, McClung MR et al. Official position of the International Society of Clinical Densitometry. J Clin Endocrinol Metab 89:3651, 2004.
- 5) Elliot-Gibson V, Bogoch ER, Jamal SA, Beaton DE. Practice patterns in the diagnosis and treatment of osteoporosis after a fragility fracture: a systematic review. Osteoporos Int 15:767, 2004.
- 6) Schuit SC, van der Klift M, Weel AE et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. Bone 34:195, 2004.
- 7) Klotzbuecher Cm, Ross PD, Landsman PB et al. Patients with prior fractures have increased risk of future fractures. A summary of the literature and statistical synthesis. J Bone Miner Res 15:721, 2000.
- 8) Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL, et al. Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women > or = 65 years of age: the study of osteoporotic fractures. J Bone Mineral Res. 20:131, 2005.
- 9) Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry. JAMA 288:1889, 2002.
- 10) Rosen HN, Basow DS. Screening for osteoporosis. UpToDate 2006
- 11) Ferrar L, Jiang G, Adams J et al. Identification of vertebral fractures: an update. Osteoporos Int 16:717, 2005.
- 12) National Osteoporosis Foundation. Physician guide to prevention and treatment of osteoporosis. www.nof.org/_vti_bin/shtml.dll/physguide/index.htm

Tabella 1: Criteri diagnostici di osteoporosi secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità

	T-score*
Normale	≥ -1
Osteopenia	< -1.0 e > -2.5
Osteoporosi	≤ -2.5
Osteoporosi conclamata	≤ -2.5 in presenza di frattura da fragilità

T-score: numero di deviazioni standard di differenza tra il BMD del soggetto in esame e quella di soggetti giovani dello stesso sesso al picco di massa ossea (20-29 anni).

* Il T-score di riferimento è quello del femore totale o del collo femorale.

Questi criteri non sono applicabili in soggetti di età inferiore ai 20 anni nei quali si definisce "ridotta massa ossea" un valore di BMD espresso in Z-score inferiore a -2.0 .

Questi criteri sono validi per soggetti di razza caucasica. In soggetti di razza non caucasica il T-score non è predittivo del rischio di frattura.

Tabella 2: Indicazione alla densitometria ossea sulla base dei fattori di rischio per frattura

Fattore di rischio per frattura	Indipendente da BMD	Indicazione alla densitometria
Sesso femminile	No	No
Razza bianca o asiatica	No	No
Consumo di alcool	No	No
Immobilizzazione	No	No
Deficit di vitamina D	No	No
Ridotta assunzione di calcio	No	No
Disordini associati a osteoporosi*	-	Si
Menopausa precoce (<45 anni)	No	Si
Ipogonadismo	No	Si
Amenorrea secondaria (>1 anno)	No	Si
Età > 65 anni	Si	Si (> 65 anni)
Pregressa frattura da fragilità (vertebre, femore, polso)	Si	Si
Terapia cronica con glicocorticoidi (≥5 mg/die prednisone)	Si	Si
Familiarità per frattura di femore	Si	Si
BMI < 19 kg/m ²	Si	Si
Scarsa acuità visiva	Si	No
Impaccio motorio/disturbi dell'equilibrio	Si	No
Fumo di sigaretta	Si	No

Vedi anche voce bibliografica #3.

*Anoressia nervosa, sindromi malassorbitive (comprese le epatopatie croniche e le malattie infiammatorie intestinali), iperparatiroidismo primitivo, post-trapianto, insufficienza renale cronica, ipertiroidismo, immobilizzazione, sindrome di Cushing.

Tabella 3: Metodiche densitometriche: utilizzo clinico, vantaggi e svantaggi.

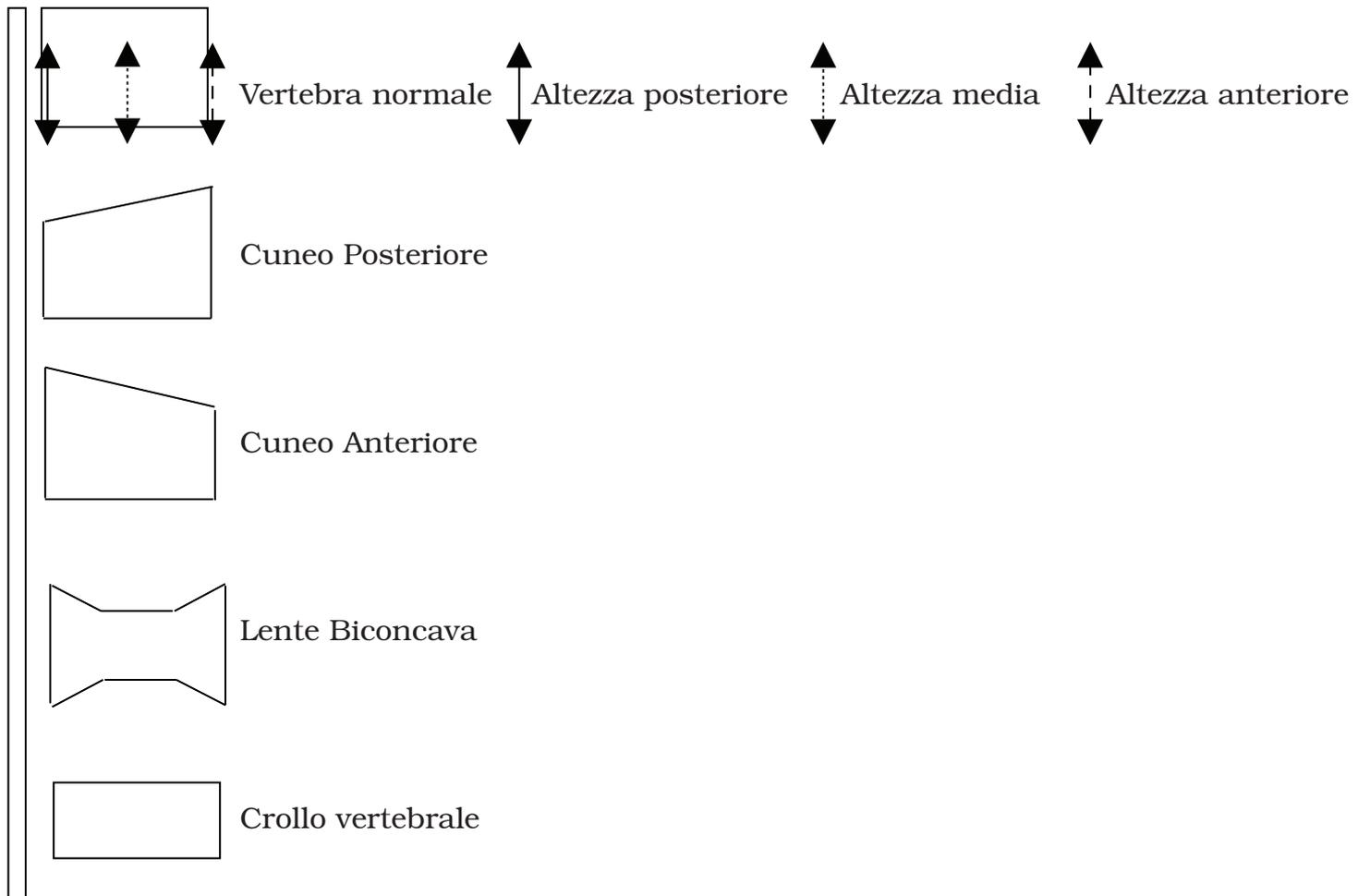
Metodica	Diagnosi	Predizione Rischio di frattura	Vantaggi	Svantaggi
DXA Lombare	Si*	Si	Buona accuratezza, bassa esposizione a radiazioni, densità ossea assiale	Costo, artefatti, ingombro
DXA Femorale	Si	Si	Buona accuratezza, bassa esposizione a radiazioni, densità ossea assiale	Costo, artefatti, ingombro
DXA polso	No	Si	Buona accuratezza, bassa esposizione a radiazioni	Costo, densità ossea periferica, ingombro
Ultrasuoni	No	Si	Non esposizione a radiazioni, costo ridotto, scarso ingombro	Ridotta accuratezza e riproducibilità
QCT	No	No	Misura separata osso trabecolare e corticale, densità assiale	Costo elevato elevata esposizione a radiazioni

*Convenzionalmente utilizzata ma non riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità

DXA (Dual X-ray Absorptiometry): Densitometria a Doppio Raggio.

QCT (Quantitative Computer Tomography): Tomografia Ossea Computerizzata Quantitativa

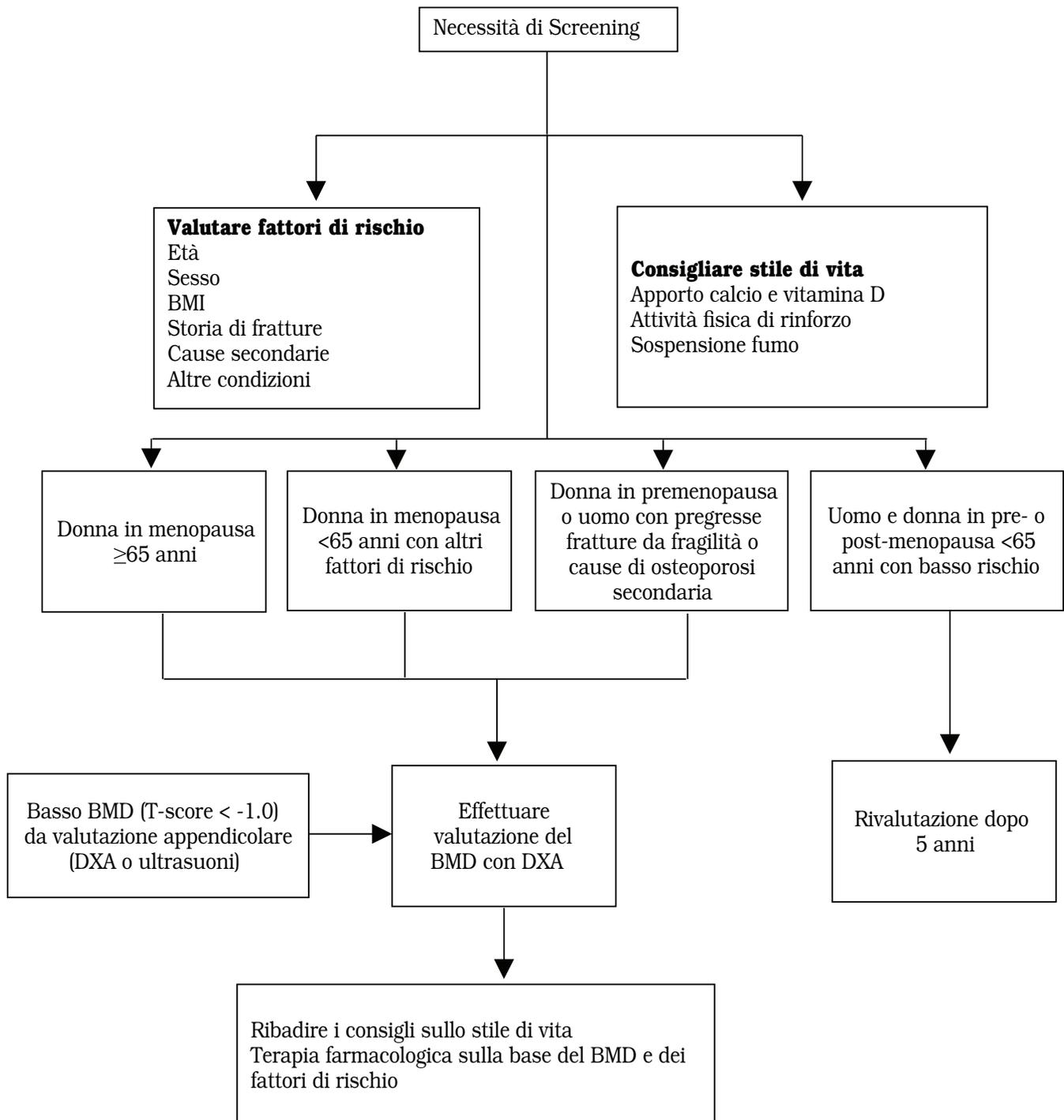
Figura 1: Tipo e grado di fratture vertebrali



L'aspetto della vertebra fratturata può essere a "cuneo posteriore" o a "cuneo anteriore" se è prevalentemente ridotta rispettivamente l'altezza vertebrale anteriore o posteriore, a "lente biconcava" se è ridotta l'altezza intermedia o si definisce "crollo vertebrale" se sono ridotte tutte le altezze vertebrali rispetto alle altezze delle vertebre adiacenti.

Si definisce come frattura di I grado o "lieve" una riduzione di altezza (anteriore, media o posteriore) del 20-25%, di II grado o "moderata" del 25-40% e di III grado o "grave" se maggiore del 40%

Figura 2: Iter diagnostico per la selezione dei pazienti da sottoporre a densitometria ossea.



Vedi voce bibliografica #2.

Per i fattori di rischio e le cause secondarie di osteoporosi vedi tabella 2 e testo.

BMD (bone mineral density): densità minerale ossea.