

RUOLO DELLA DIAGNOSTICA DI LABORATORIO NEL PAZIENTE CON OSTEOPOROSI

Manuela Caizzi (1); Giorgio Paladini (2)

1. S.C. Ematologia Clinica; Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ospedali Riuniti di Trieste

2. S.C. Ematologia Clinica, Dipartimento Oncologia e Dipartimento di Medicina di Laboratorio; Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ospedali Riuniti di Trieste

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una ridotta massa ossea e da alterazioni qualitative della macro e micro-architettura che si accompagnano ad aumento del rischio di frattura. Vengono definite primitive le forme di osteoporosi che compaiono dopo la menopausa (*post-menopausale*) o comunque con l'avanzare dell'età (*senile*).

L'osteoporosi rappresenta una malattia di rilevanza sociale. La sua incidenza aumenta con l'età sino ad interessare la maggior parte della popolazione oltre l'ottava decade di vita. Si stima che in Italia ci siano oggi circa 3,5 milioni di donne ed 1 milione di uomini con osteoporosi. Poiché nei prossimi 20 anni la percentuale della popolazione italiana al di sopra dei 65 anni d'età aumenterà del 25%, si attende conseguentemente un proporzionale incremento dell'incidenza di questa condizione clinica.

Il "life time risk" di andare incontro ad una frattura osteoporotica a carico del polso distale, dei corpi vertebrali o del femore prossimale è di circa il 15% per ogni sito specifico e del 40% per tutti i siti. Nella popolazione italiana con oltre 50 anni d'età il numero di fratture di femore in un anno supera le 90.000. Alterazioni morfologiche vertebrali su base osteoporotica sono state riscontrate in oltre il 20% dei soggetti con oltre 65 anni d'età di entrambi i sessi. Le fratture osteoporotiche hanno importanti implicazioni sociali ed economiche oltre che sanitarie. I pazienti con frattura del femore prossimale presentano infatti, entro un anno dalla frattura, un aumento del tasso di mortalità del 15-30%. Nella popolazione geriatrica, inoltre, le fratture osteoporotiche costituiscono non soltanto una delle maggiori cause di mortalità, ma incidono anche sul livello di autosufficienza e sulla necessità di istituzionalizzare il paziente.

Il numero delle indagini di laboratorio utilizzabili nel settore delle malattie metaboliche ossee e la loro relativa richiesta sono significativamente cresciute negli ultimi anni, rendendo necessario che il loro impiego sia oculato e che l'interpretazione dei dati sia corretta in un percorso diagnostico razionale ed efficiente in termini di costi.

Obiettivo primario di questo capitolo risulta pertanto quello di effettuare una valutazione dell'appropriatezza prescrittiva degli esami di laboratorio inerenti l'iter diagnostico dell'osteoporosi, finalizzati alla diagnosi differenziale tra osteoporosi primarie e secondarie.

Secondariamente verrà valutato il significato diagnostico dei markers del turnover osseo, esami destinati ad essere richiesti esclusivamente in ambito specialistico nello studio della patologia osteo-metabolica.

Diagnosi di Osteoporosi: Densitometria ossea

L'indagine densitometrica consente oggi di misurare in modo accurato e preciso la massa ossea e in particolare la sua densità minerale (Bone Mineral Density o BMD) in g/cm² di superficie ossea proiettata. La BMD è responsabile della resistenza meccanica dell'osso per il 60-80% .

Per l'OMS la diagnosi densitometrica di osteoporosi si basa sulla valutazione con tecnica dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) della densità minerale, raffrontata a quella media di soggetti adulti sani dello stesso sesso (Picco di massa ossea).

L'unità di misura è rappresentata dalla deviazione standard dal picco medio di massa ossea (T-score).

È stato osservato che il rischio di frattura inizia ad aumentare in maniera esponenziale con valori densitometrici di T-score < -2,5 SD che, secondo l'OMS, rappresenta la soglia per diagnosticare la presenza di osteoporosi.

La Densitometria ossea rappresenta, quindi, il test diagnostico obbligatorio per la definizione di osteoporosi e per la stima del rischio di frattura.

Nell'interpretare i risultati della BMD si è convenuto (OMS) di adottare le seguenti definizioni:

1. La **BMD normale** è definita da un T-score compreso fra +2,5 e -1,0: la BMD del paziente, si colloca cioè fra 2,5 DS (deviazioni standard) sopra la media e 1 DS sotto la media di un giovane adulto sano dello stesso sesso.
2. L'**osteopenia** (bassa BMD) è definita ad un **T-score compreso tra -1,0 e -2,5 DS**.
3. L'**osteoporosi** è definita da un **T-score inferiore a -2,5 DS**.
4. L'**osteoporosi conclamata** è definita da un T-score inferiore a -2,5 DS dalla contemporanea presenza di una o più fratture da fragilità.

Ruolo della diagnostica di laboratorio nell'Osteoporosi

In questo capitolo si analizzano gli esami laboratoristici utili nella diagnostica delle patologie osteometaboliche, indagini comunemente classificate in due gruppi:

I) Esami di routine

II) Marcatori di rimodellamento osseo

I) Esami di routine

Nei pazienti con accertata o sospetta diagnosi di osteoporosi, indipendentemente dal quadro clinico, andrebbero richiesti esami ematochimici, semplici e poco costosi (Tabella 1) che, nella maggior parte dei casi, escludono sia le altre malattie metaboliche dello scheletro che le forme più comuni di

osteoporosi secondaria, fermo restando che non esiste alcuna anomalia biochimica tipica dell'osteoporosi primitiva.

Alcune Linee guida suggeriscono che una ricerca approfondita delle cause secondarie dovrebbe essere condotta in alcune categorie specifiche:

- nelle donne osteoporotiche già in età fertile,
- nei maschi con diagnosi di osteoporosi con numerose fratture da fragilità,
- in tutti i pazienti nei quali la massa ossea sia particolarmente ridotta rispetto ai valori attesi per l'età.

Tuttavia, quest'ultimo criterio appare piuttosto discutibile, poiché non esistono sicure evidenze che pazienti con densità minerale ossea molto ridotta siano più probabilmente affetti da una forma secondaria; inoltre, i criteri dell'OMS per la categorizzazione della densità minerale ossea non sono mai stati intesi come criteri diagnostici, ma come indice della prevalenza della malattia nella popolazione. Pertanto, il giudizio clinico rimane l'elemento fondamentale che dovrebbe guidare l'approccio diagnostico.

Il Laboratorio è da considerarsi un utile complemento nella diagnostica dell'osteoporosi in quanto:

- **può consentire la diagnosi differenziale con altre malattie che possono determinare un quadro clinico o densitometrico simile a quello dell'osteoporosi;**
- **può individuare possibili fattori causali, consentendo una diagnosi di osteoporosi secondaria e quindi, dove possibile, un trattamento etiologico.**

Cause di osteoporosi secondaria

- **Malattie endocrine:** Ipogonadismo, ipercortisolismo, iperparatiroidismo primitivo, iperprolattinemia, tireotossicosi, acromegalia
- **Malattie ematologiche:** Mieloma multiplo, malattie mielo e linfoproliferative croniche
- **Malattie apparato gastro-enterico:** Celiachia ed altre patologie con malassorbimento intestinale, malattie infiammatorie croniche intestinali, intolleranza al lattosio
- **Malattie reumatologiche:** Artrite reumatoide, LES, sclerodermia, osteoartrite
- **Altre patologie:** BPCO, emocromatosi, cachessia, etilismo cronico
- **Malattie renali:** acidosi renale tubulare, insufficienza renale cronica, ipercalciuria idiopatica
- **Farmaci:** Glucocorticoidi, metotrexate,

Gli esami laboratoristici di routine consigliati nell'inquadramento clinico dell'osteoporosi vengono distinti in due livelli e pertanto richiesti sulla base di un algoritmo diagnostico che implica una rivalutazione clinica del paziente dopo gli esami di I livello.

Tabella I. Esami laboratoristici di I LIVELLO

- **VES**
- **Emocromo completo**
- **Protidemia con elettroforesi**
- **Calcemia**
- **Fosforemia**
- **Fosfatasi alcalina totale**
- **Creatininemia**
- **Calciuria 24h**

Se la storia clinica, l'esame obiettivo ed eventuali alterazioni degli esami biochimici iniziali suggeriscono altre cause di riduzione della massa ossea, è consigliabile l'esecuzione di esami più costosi e mirati, in rapporto al sospetto clinico (Tabella II).

Tabella II. Esami laboratoristici di II livello

- **Calcio ionizzato**
- **TSH**
- **Paratormone sierico**
- **25-OH-vitamina D sierica**
- **Cortisoluria 24 ore**
- **Testosterone libero nei maschi**
- **Immunofissazione sierica e/o urinaria**
- **Anticorpi anti-transglutaminasi**
- **Esami specifici per patologie associate, ad es.: ferritina, fattore reumatoide, ecc.)**

La normalità dei semplici esami bioumorali di I° livello esclude nel 90% dei casi altre malattie o forme di osteoporosi secondarie (Raccomandazione di grado A). Solo per sospetti clinici mirati bisogna procedere con indagini di laboratorio di II° livello più specifiche.

II. Markers specifici del turnover osseo

I markers specifici del turnover osseo, dosabili nel siero o nelle urine, si dividono in:

- **markers di neoformazione** (isoenzima osseo della fosfatasi alcalina, osteocalcina, propeptidi del procollagene di tipo I)
- **markers di riassorbimento osseo** (piridinolina, desossipiridinolina, telopeptidi N o C terminali del collagene di tipo I).

Tra i **Marcatori di neoformazione** vanno ricordati:

- **Fosfatasi alcalina ossea (ALP):** *marcatore che aumenta nei disordini primitivamente associati ad aumentata velocità di formazione ossea quali il Morbo di Paget, l'iperparatiroidismo, l'osteomalacia, il rachitismo, il carcinoma metastatico a livello osseo. Aumenti minori si osservano nell'osteoporosi, l'ipertiroidismo, l'insufficienza renale cronica. I dosaggi immunologici della ALP ossea sono stati approvati dalla FDA per il monitoraggio dell'efficacia dei bifosfonati nel Morbo di Paget.*
- **Osteocalcina:** *aumenta nelle patologie caratterizzate da elevato turnover osseo come l'iperparatiroidismo primitivo e secondario, l'ipertiroidismo, l'acromegalia. Il Morbo di Paget rappresenta un'eccezione in quanto l'ALP è un predittore migliore della gravità della malattia rispetto all'osteocalcina. Diminuisce nel mieloma multiplo, nei pazienti trattati con glucocorticoidi, nelle metastasi ossee.*
- **Peptidi di estensione del procollagene 1:** *tali marcatori sono solo debolmente correlati alla formazione ossea nell'osteoporosi. Vi è una estrema variabilità del dosaggio a seconda del metodo immunologico utilizzato.*

Tra i **marcatori di riassorbimento** vanno ricordati:

- **Telopeptide N terminale del collagene:** *il suo dosaggio immunologico è indicato per il controllo della terapia ormonale anti-riassorbitiva nella post-menopausa, della terapia anti-riassorbitiva dell'osteoporosi e nel Morbo di Paget. Non ancora completamente chiarito il significato predittivo del rischio di frattura nell'osteoporosi.*
- **Telopeptide C-terminale del collagene:** *elevati valori di tale marcatore sembrano associarsi ad un aumentato rischio di fratture dell'anca su base osteoporotica.*
- **Cross-link del piridolinio (piridinolina, desossipiridinolina):** *tali marcatori risultano elevati nell'osteoporosi così come in altre patologie osteo-metaboliche. L'entità dell'escrezione urinaria può essere un indice della severità dell'osteoporosi. I cross-link correlano negativamente con la densità ossea dell'anca, della colonna vertebrale, dell'avambraccio. Nelle donne osteoporotiche in post-menopausa tali markers possono predire il rischio elevato di frattura. Ulteriore utilità è rappresentata dalla valutazione dell'efficacia della terapia anti-riassorbitiva nell'osteoporosi.*

Nei soggetti adulti l'aumento dei markers del turnover scheletrico al di sopra dei valori di normalità indica un'accelerata perdita di massa ossea o l'esistenza di altre patologie scheletriche primitive o secondarie. In

studi di popolazione, particolarmente nelle donne anziane, i markers di turnover osseo possono essere utili per stimare il rischio di frattura [Livello 2], anche indipendentemente dalla BMD.

I markers sono indici complessivi di turnover osseo e possono rivelarsi utili nel monitoraggio della terapia. Vi sono evidenze che indicano l'utilità dell'impiego dei markers di turnover osseo nel verificare la risposta terapeutica e la compliance al trattamento. Da questo punto di vista, il vantaggio dei markers rispetto alla densitometria è la riduzione dei tempi di attesa necessari per verificare, nel singolo individuo, l'efficacia della terapia anti-riassorbitiva o con PTH.

I markers ossei sono uno strumento non invasivo per dimostrare variazioni significative della terapia antiassorbitiva in forma più precoce rispetto alla densitometria ossea che documenta gli effetti della terapia non prima di due anni. I markers di riassorbimento dimostrano invece variazioni significative in caso di efficacia già da 1 a 3 mesi dall'inizio della terapia, quelli di formazione da 6 a 9 mesi.

Gli impieghi tipici dei markers (valutazione del rischio di frattura e monitoraggio terapeutico) sono condizionate dall'ampia variabilità di dosaggio e biologica. Ulteriori studi sono necessari per confermare il loro uso nei singoli pazienti. Con il miglioramento delle tecniche di dosaggio ed una migliore comprensione della variabilità biologica è presumibile un loro più ampio utilizzo nella gestione routinaria del paziente osteoporotico.

Al momento, tuttavia, i markers di turnover osseo NON possono essere utilizzati per una valutazione clinica routinaria ma solo in casi selezionati e in contesti assolutamente più specialistici.

Sinossi delle raccomandazioni circa le richieste di esami di laboratorio nell'Osteoporosi.

- *In pazienti con diagnosi accertata di Osteoporosi (Densitometria ossea) gli esami laboratoristici "di routine" (Tabella I) consentono un miglior inquadramento clinico del caso con le seguenti indicazioni:*
 - ✓ ***Indagare la diagnosi differenziale con altre malattie che possono determinare un quadro clinico o densitometrico simile a quello dell'osteoporosi.***
 - ✓ ***Individuare possibili fattori causali, consentendo una diagnosi di osteoporosi secondaria e quindi, dove possibile, un trattamento etiologico.***
- *Tali esami di laboratorio risultano indicati in particolare nelle donne in età fertile, negli uomini con multiple fratture scheletriche da fragilità, nei casi di osteoporosi con densità ossea di molto ridotta rispetto a quanto atteso per età e sesso. Questi sono criteri di orientamento clinico verso forme di osteoporosi secondaria.*
- *In assenza di precisi elementi di orientamento clinico verso una specifica forma secondaria, vengono richiesti gli esami laboratoristici di primo livello (di routine).*
- *Qualora gli esami laboratoristici di I livello non siano dirimenti vengono richiesti gli esami di II livello (Tabella II) più mirati.*

- *Discusso è l'uso routinario della richiesta della vitamina D (esame di secondo livello) per il suo ruolo di fattore di rischio indipendente di fratture scheletriche nei pazienti osteoporotici (i quadri di osteoporosi-malacia hanno un rischio di frattura maggiore). La sua supplementazione andrà infatti comunque effettuata (vedi capitolo dell'ipovitaminosi D).*
- *I markers di turnover osseo possono essere utili nel monitoraggio della terapia osteo-trofica (bifosfonati e teriparatide) per verificarne l'efficacia e la compliance del paziente. Possono inoltre essere parametri predittivi, integrati con la densitometria ossea, del rischio di frattura. Il loro uso clinico routinario **NON** è tuttavia attualmente giustificato.*

FONTI BIBLIOGRAFICHE

1) Il presente documento redatto in conformità con le **Linee Guida per la Diagnosi, Prevenzione e Terapia dell'Osteoporosi della SIOMMMS (Società italiana dell'Osteoporosi del Metabolismo minerale e delle malattie dello Scheletro) 2013**

2) Cinzia Calla 1, Franca Pagani² **I marcatori biochimici di rimodellamento osseo: dalla biologia all'utilizzo clinico (Rassegna)**

1Istituto di Biochimica e Biochimica Clinica, Laboratorio Analisi I, Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma

2Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Fondazione Poliambulanza Istituto Ospedaliero, Brescia

