La Sindrome Osteoporotica

Le Osteoporosi Secondarie

Dottor Federico BALDI
Direttore Dipartimento per la Cura delle Malattie di Lunga Durata
Direttore S.C. Malattie Metaboliche e Diabetologia ASL 11

CAUSE DI OSTEOPOROSI SECONDARIA

Cause endocrine

- Iperparatiroidismo primitivo
- Eccesso di glucocorticoidi
- Ipertiroidismo
- Ipogonadismo
- Iperprolattinemia
- Diabete mellito tipo 1
- Acromegalia

Malattie gastrointestinali

- Malattie croniche epatiche
- Morbo celiaco
- Malattie infiammatorie croniche intestinali
- Esiti di gastrectomia

Farmaci

- Glucocorticoidi
- Immunosoppressori
- Eparina
- Ormoni tiroidei
- Antiepilettici
- Litio
- Analoghi del GnRH
- Chemioterapici con effetto tossico sulle gonadi

Fattori genetici e abitudini di vita

- Storia familiare
- Etnia
- Fattori nutrizionali

  Anoressia nervosa, apporto di calcio ridotto, eccessivo consumo di alcool, eccessivo apporto proteico
- Esercizio fisico intenso
- Tabagismo
- Vita sedentaria
- Immobilizzazione prolungata

Malattie ematologiche

- Malattie mielo e linfoproliferative
- Mieloma multiplo
- Mastocitosi sistemica
- Talassemia
- Mastocitosi

Malattie del connettivo

- Artrite reumatoide
- Osteogenesi imperfetta
- Spondilite anchilosante
- Altre

Broncopneumopatia cronica ostruttiva

Emocromatosi

Omocisteinuria

Fibrosi cistica

OSTEOPOROSI DA FARMACI

Numerosi farmaci interferiscono con il metabolismo osseo :

- Attivazione degli osteoclasti e induzione di un elevato turnover osseo
- Inibizione degli osteoblasti
- Inibizione della normale mineralizzazione della sostanza osteoide

OSTEOPOROSI DA FARMACI

- Glucocorticoidi
- Ciclosporina
- Ormoni tiroidei
- Agonisti LHRH
- Eparina
- Metotrexate
- Antiacidi
- Anticonvulsivanti

OSTEOPOROSI DA FARMACI

- La perdita di massa ossea indotta da farmaci ha frequenza variabile
- Bisogna conoscere gli effetti osteopenizzanti dei farmaci impiegati
- Uso prudente alla dose minima efficace e per il tempo strettamente necessario
- Controlli periodici della BMD

OSTEOPOROSI DA GC (GIOP)

EPIDEMIOLOGIA

- 300.000 italiani assumono GC per via orale

- 1.800.000 per via inalatoria

PRINCIPALI PATOLOGIE TRATTATE CON GC

- Artrite reumatoide
- Polimialgia reumatica
- Arterite temporale di Horton
- BPCO
- LES
- Colite ulcerosa
- Morbo di Crohn
- Terapia del post - trapianto

OSTEOPOROSI DA GC (GIOP)

- L'OP primitiva riguarda 3.000.000 di donne in pos-tmenopausa, di cui 1/3 va incontro a fratture, ma la prevalenza di fratture nell'osteoporosi indotta dall'uso protratto di GC (GIOP) è 20 volte superiore (50-60%)

- L'uso di GC si verifica maggiormente nel sesso femminile e tra i 50 e gli 80 anni, ossia in un momento critico per il metabolismo osteo-scheletrico.

- La prevalenza di GIOP dipende da numerosi fattori, legati alla dose cumulativa, alla durata del trattamento, alla presenza di altri fattori di rischio fra cui anche la malattia di fondo curata con i GC.

OSTEOPOROSI DA GC (GIOP)

- Alcuni studi clinici hanno evidenziato una più rapida perdita di massa ossea nei primi 6-12 mesi che mediamente è del 7% annuo, mentre altri studi bioptici hanno evidenziato una demineralizzazione trabecolare che raggiunge il 30%. Questi dati sono una media di valori molto variabili.

- A parità di dosaggio, età postmenopausale e attività e stadio di malattia di fondo vari soggetti possono essere diversamente sensibili all'impatto dei GC. In merito si sta studiando il polimorfismo del recettore dei GC. Un altro aspetto genetico riguarda il polimorfismo del recettore della vitamina D, che avrebbe un ruolo nel determinismo del picco di massa ossea e nella risposta ai GC.

OSTEOPOROSI DA GC

EZIOPATOGENESI

- AZIONE DIRETTA SUGLI OSTEOBLASTI
- AZIONE INDIRETTA SUGLI OSTEOCLASTI

↓

PERDITA OSSEA

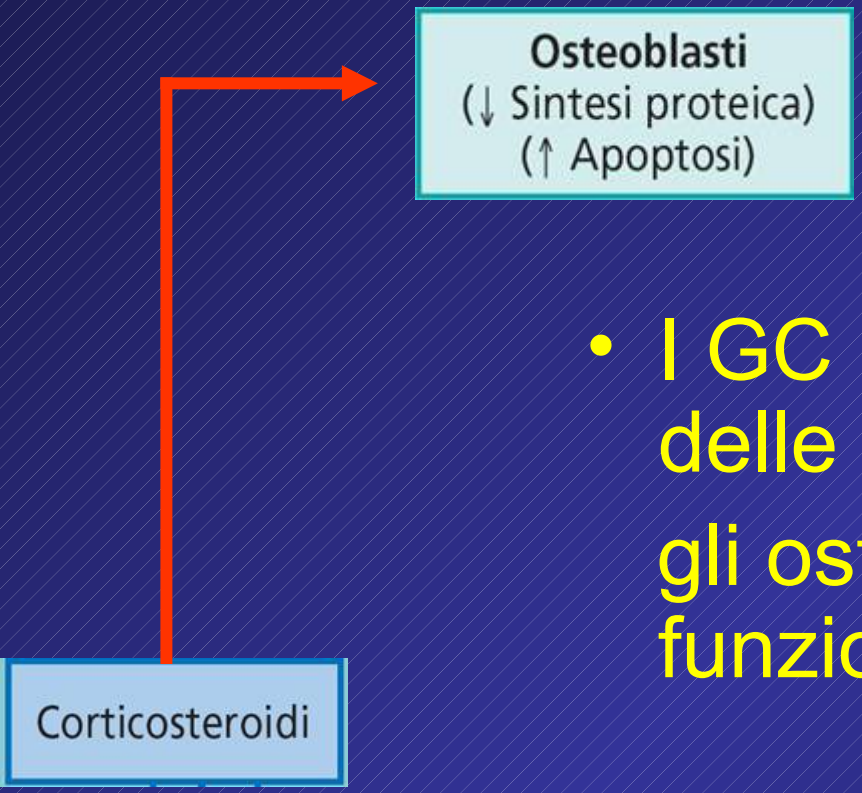
OSTEOPOROSI DA GC

AZIONE SUGLI OSTEOBLASTI

- sopprimono il reclutamento degli osteoblasti
- ne determinano la depressione funzionale

↓

- riduzione della matrice non calcificata neoformata



- I GC **RIDUCONO** la sintesi delle proteine che attivano gli osteoblasti (Riducono la funzionalità)

- I GC **STIMOLANO** l'**APOPTOSI** degli osteoblasti

AZIONE SUGLI OSTEOBLASTI

- La maggior parte dell'attività biologica dei GC è mediata per mezzo dei recettori a cui si legano ***(GR – Glucocortocids Receptor)***

- I GRs sono presenti in quasi tutti i tipi di cellule

- Le cellule proinfiammatorie come macrofagi, linfociti, eosinofili, possono presentare una densità recettoriale di varie migliaia per cellula ed in concentrazioni fisiologiche i GC saturano circa il 40% di questi recettori

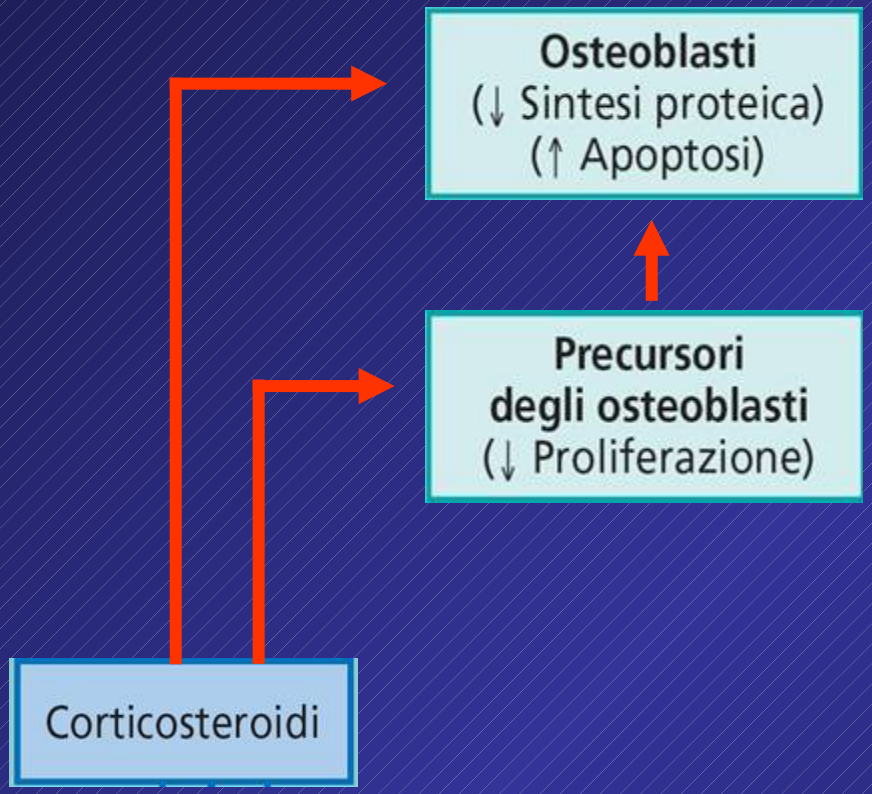
AZIONE SUGLI OSTEOBLASTI

- ***Studi condotti su cellule osteoblastiche murine hanno mostrato la presenza di SITI SPECIFICI di LEGAME di Glucocorticoidi***

- **IN SINTESI I GC SI LEGANO DIRETTAMENTE AGLI OSTEOBLASTI RIDUCENDONE LA DIFFERENZIAZIONE E STIMOLANDONE L'APOTOSI:**

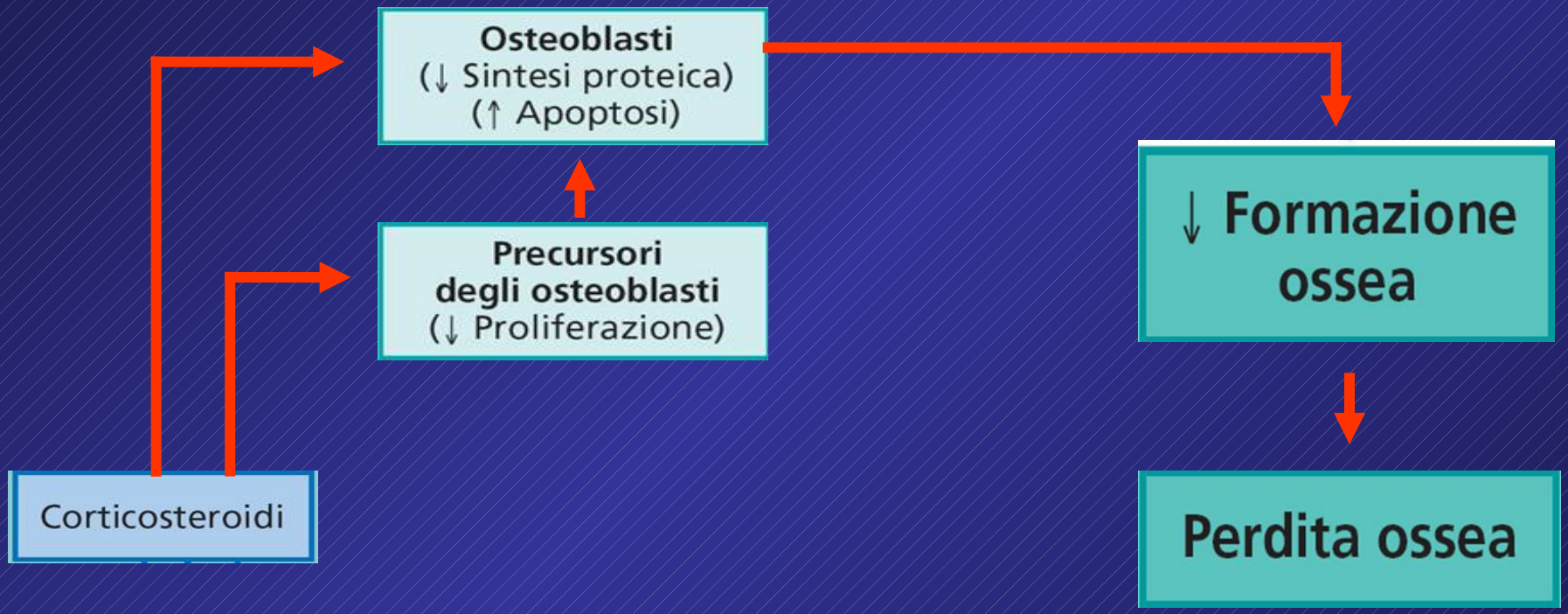
SOPPRESSIONE OSTEOBLASTICA

AZIONE SUGLI OSTEOBLASTI



- I GC RIDUCONO LA PROLIFERAZIONE DEI PRECURSORI DEGLI OB

AZIONE SUGLI OSTEOBLASTI



AZIONE SUGLI OSTEOCLASTI

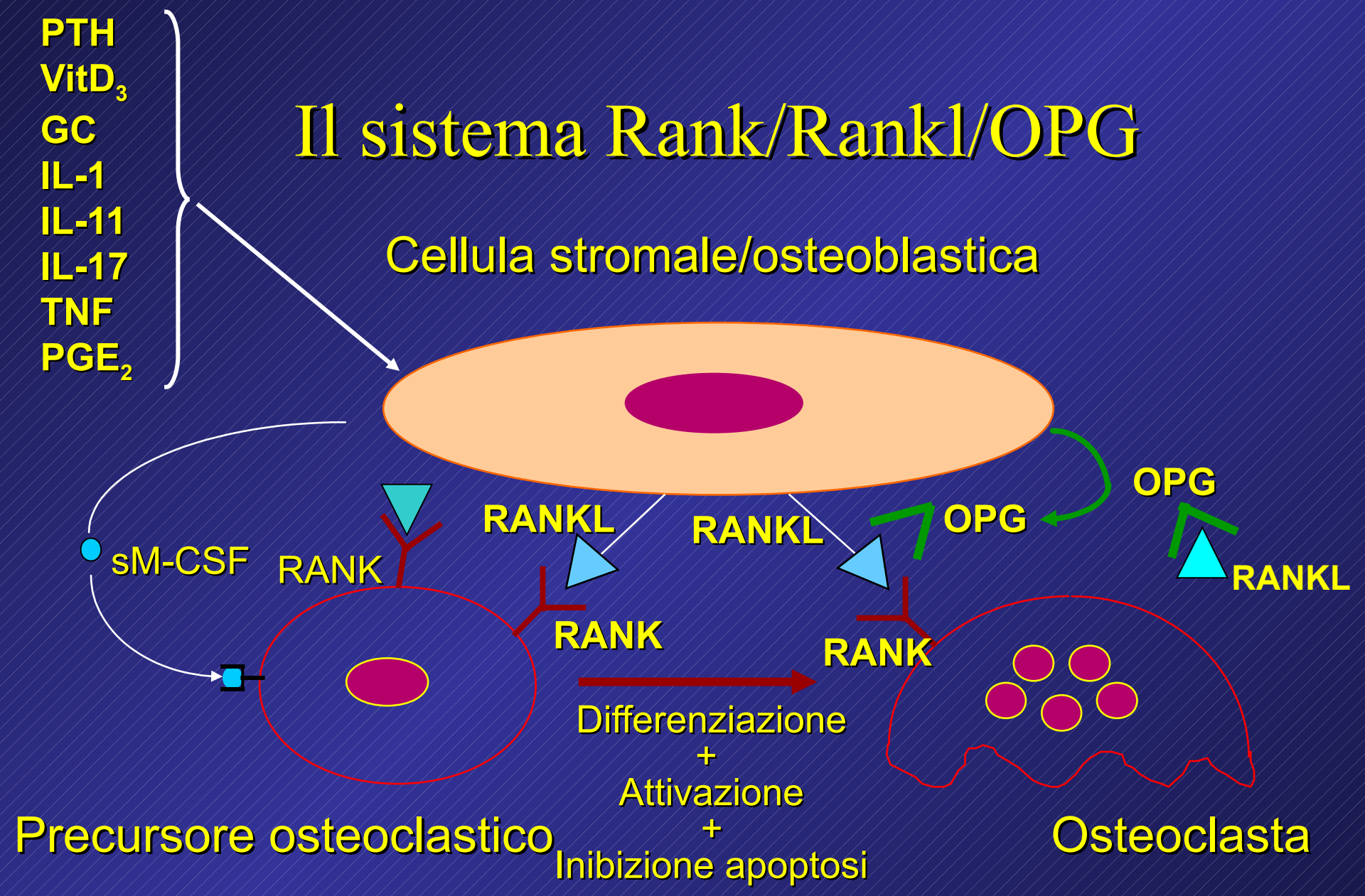
- Il RECETTORE dei GC NON è presente negli OSTEOCLASTI
- Quindi la stimolazione del RIASSORBIMENTO non è un'azione diretta ma INDIRETTA

AZIONE SUGLI OSTEOCLASTI

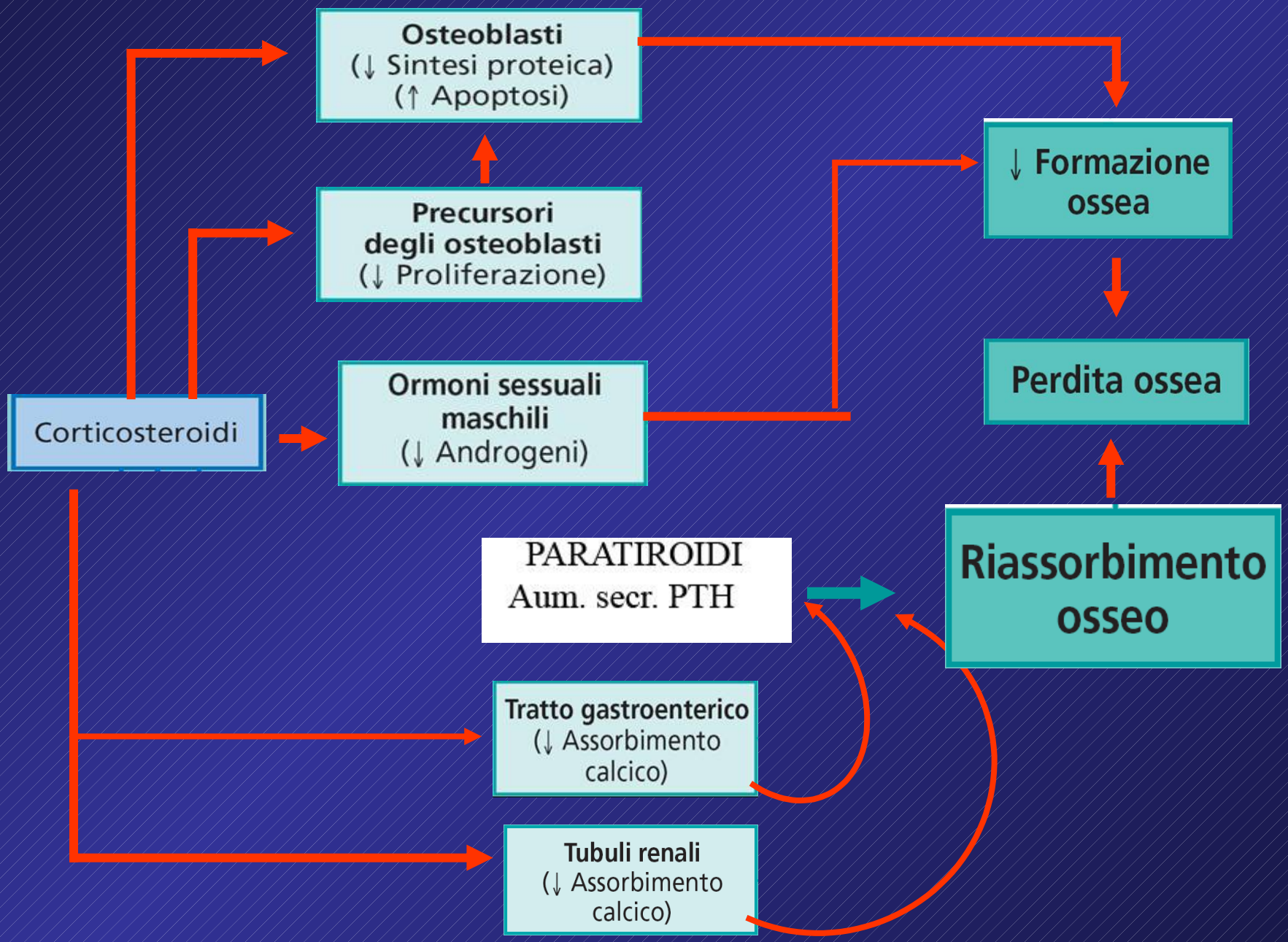
Recentemente è stato dimostrato che i GC inibiscono la osteoprotegerina (OPG), *proteina che inibisce l'osteoclastogenesi interagendo con il RANKL al posto del RANK.*

L'interazione fra RANK e RANKL normalmente provoca la differenziazione e la maturazione sia dei precursori degli osteoclasti sia degli osteoblasti.

Il sistema Rank/Rankl/OPG



Da : Osteoporosi e malattie metaboliche dell'osso pag 129


Osteoblasti
(↓ Sintesi proteica)
(↑ Apoptosi)
Precursori
degli osteoblasti
(↓ Proliferazione)
Corticosteroidi
Ormoni sessuali
maschili
(↓ Androgeni)
↓ Formazione
ossea
Perdita ossea
PARATIROIDI
Aum. secr. PTH
Riassorbimento
osseo
Tratto gastroenterico
(↓ Assorbimento
calcico)
Tubuli renali
(↓ Assorbimento
calcico)

Fisiopatologia dell'OP da GC

Assorbimento intestinale di calcio

Escrezione urinaria di calcio

LH, FSH e ormoni sessuali

Sintesi ed attività (IGF-1, TGF- , BMP2, Cfba1)

Sensibilità degli osteoblasti al PTH

Riassorbimento osseo

RANKL *

OPG

MASSA OSSEA

Neoformazione ossea

Numero e funzione degli osteoblasti e degli osteociti

Apoptosi degli osteoblasti e degli osteociti

* Hofbauer LC, Endocrinology, 1999

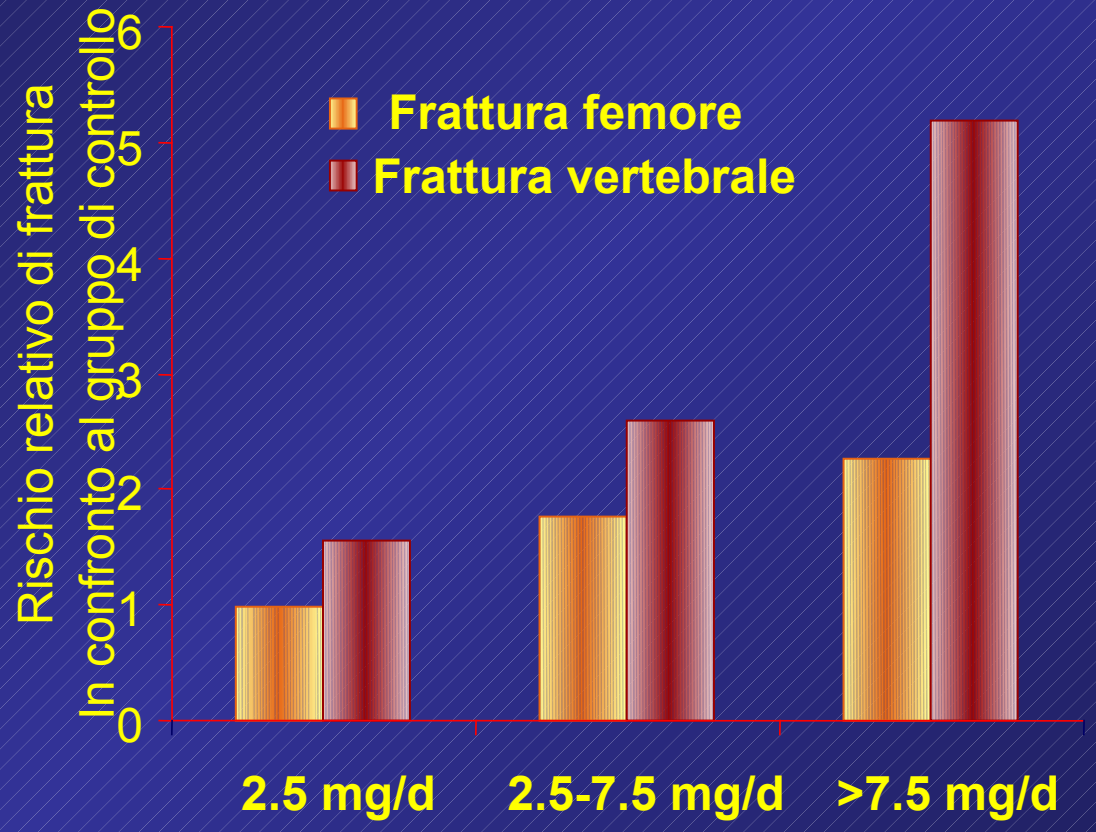
Canalis E, J Clin Endrocrinol Metab, 1996

Weinstein RS et al, J Clin Invest,1998

Cambiamenti istomorfometrici nella GIOP

- ⬇ Numero e spessore delle trabecole
- ⬇ Neoformazione ossea
- ⬇ Connettività trabecolare
- ⬆ Attivazione e numero BMU

RISCHIO DI FRATTURA E DOSE DI GLUCORTICOIDI



Relative risk of fracture by dosages of corticosteroids of prednisolone.
van Staa TP, et al, 1998.

- *"Solo il 14% dei Pazienti (Walsh LJ et al. BMJ 1996) e solo il 16.3% delle donne 65 anni (Ettinger B et al. Am J Managed Care 2001) in trattamento corticosteroideo segue una terapia per prevenire la perdita di massa ossea"*

Malattia Celiaca od Enteropatia da Glutine

EPIDEMIOLOGIA

- RAZZA CAUCASICA è largamente colpita dalla malattia con una prevalenza di 1:250 basata sui test sierologici effettuati sui donatori di sangue
- RAZZA CELTICA (Irlanda) è quella maggiormente colpita con una prevalenza di 1:120
- Le razze non caucasiche (Arabi, Ispanici, Ebrei, Sudanesi di origine mista afro-araba) sono colpite più raramente
- La malattia celiaca è eccezionale nell'etnia africana e cinese pura

Malattia Celiaca od Enteropatia da Glutine

EPIDEMIOLOGIA

- la malattia interessa il sesso femminile più di quello maschile (rapporto femmine/maschi pari a 2:1) anche se non tutti gli autori concordano
- prima della introduzione della dieta priva di glutine la mortalità oscillava tra il 10 ed il 30 %

CELIACHIA DELL'ADULTO ED IN ETA' PEDIATRICA : UN ICEBERG DA CONOSCERE E DA RICONOSCERE

La malattia celiaca può esordire ad ogni età, nei soggetti giovani od adolescenti compromette lo sviluppo e l'accrescimento osseo, mentre nell'adulto e nell'anziano può esaltare gli effetti ossei della menopausa e del processo di invec-chiamento.

Il 5% dei Pazienti dimessi con riconosciuta malattia celiaca ha anche una diagnosi di sindrome osteoporotica contro uno 0.6% dei controlli.

CELIACHIA ED OSTEOPOROSI SECONDARIA

PATOGENESI MULTIFATTORIALE

- IGF-1
- DEFICIT DI ZINCO
- IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO
- ANOMALIE DEGLI ORMONI SESSUALI

CELIACHIA ED OSTEOPOROSI SECONDARIA

IGF-1 (SM-C)

Lo stato nutrizionale correla positivamente con i livelli pl. di IGF-1, che esercita effetti anabolici sull'osso mentre il PTH ne aumenta il riassorbimento.

I bassi livelli di IGF-1 associati a ridotto IMC od a pubertà ritardata deprimono la formazione ossea

CELIACHIA ED OSTEOPOROSI SECONDARIA

DEFICIT DI ZINCO

Il deficit di Zinco riduce la produzione di IGF-1, determinandone la progressiva riduzione con il progredire dell'età.

Il difetto dell'enterocita nella malattia celiaca riduce ulteriormente l'assorbimento intestinale di Zinco che può essere anche compromesso da diete ricche di Calcio, ciò concorre ad aggravare il deficit di IGF-1 ed a deprimere la formazione ossea

CELIACHIA ED OSTEOPOROSI SECONDARIA

IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO

Il difetto dell'enterocita nella malattia celiaca lo rende resistente all'azione della 1,25$(OH)_2$-Vit. D con conseguente riduzione dell'assorbimento intestinale di calcio, ne consegue una ipersecrezione di PTH (con i suoi noti effetti ossei) ed una esaltazione della 1-α idrossilasi renale con esaltata sintesi di 1,25$(OH)_2$-Vit. D e riduzione dei livelli pl. di 25-OHD

CELIACHIA ED OSTEOPOROSI SECONDARIA

ANOMALIE DEGLI ORMONI SESSUALI

Lo stato di malnutrizione cronica che si può presentare in una malattia celiaca non diagnosticata o curata può condurre ad una quadro di amenorrea o di ipogonadismo maschile che, entrambi, esercitano una azione negativa sulla massa ossea.

CASO CLINICO-RADIOLOGICO

Sesso Femminile

Età : 23 anni; Peso: 46 kg; Altezza 170; IMC : 15.91

APR: polmonite virale a 14 aa, tonsillectomia a 16 aa

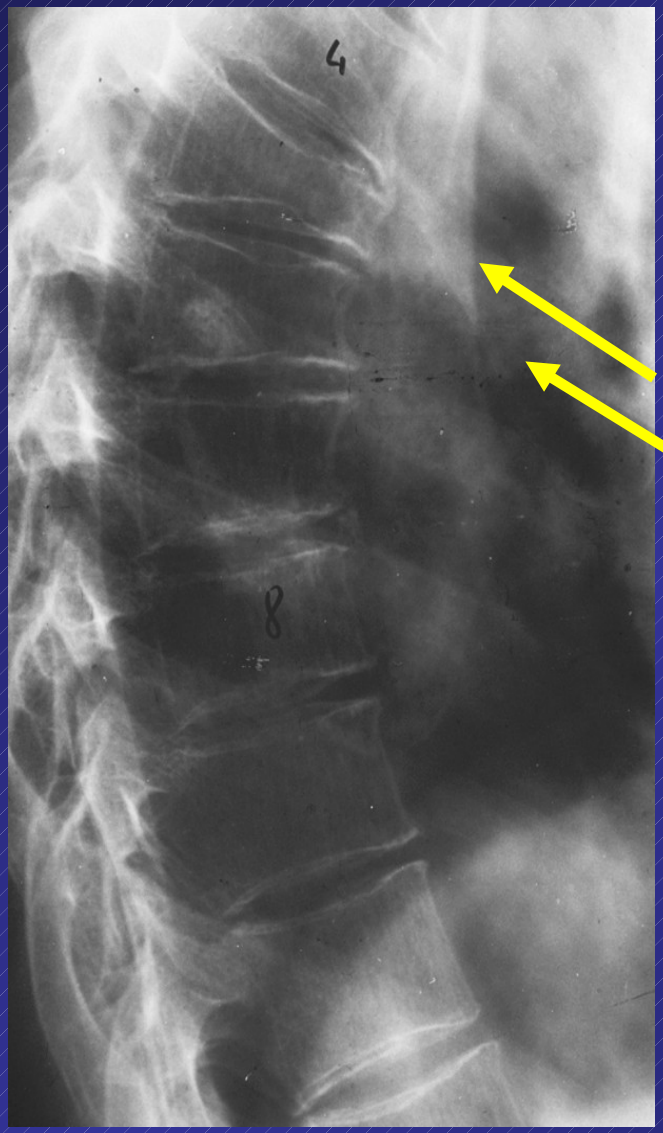
APP: insonnia, ciclo mestruale irregolare (menarca a 15 aa), astenia, calo ponderale, dolore ala iliaca sx e sacro, fratture atraumatiche di D5 e D6

Quesito Clinico

Causa del dolore osseo dorsale e sacro-iliaco sx

Porta in visione esami eseguiti in altra sede su consiglio di vari specialisti ortopedici

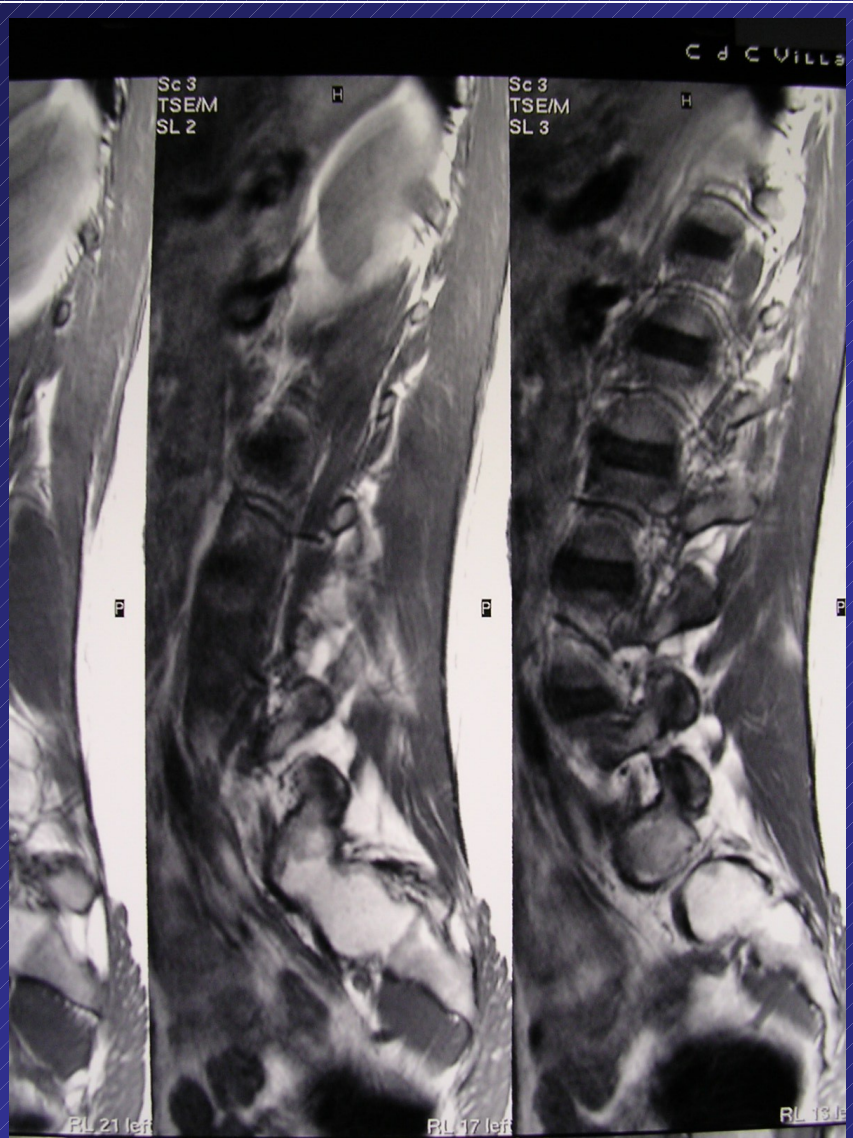
CASO CLINICO-RADIOLOGICO
Rx rachide dorsale



Frattura di D5 e D6

CASO CLINICO-RADIOLOGICO

RM segmento lombo-sacrale Ottobre 2002

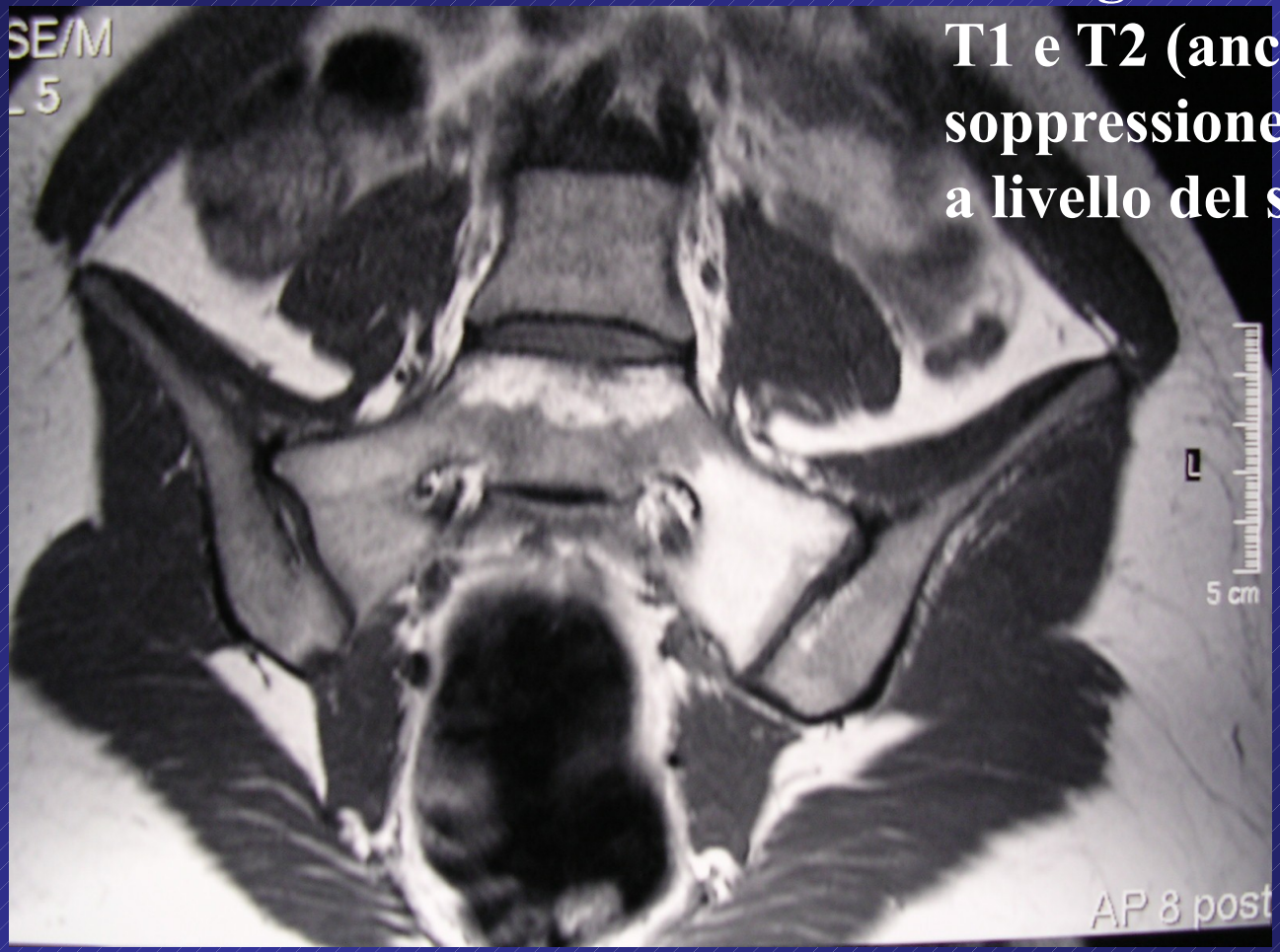


Tomogrammi saggittali con immagini pesate in T1 e T2 sugli Spazi intersomatici compresi tra L3 ed S1

"Esteso angioma vertebrale che coinvolge la porzione laterale sx dell'ala sacrale"

CASO CLINICO-RADIOLOGICO

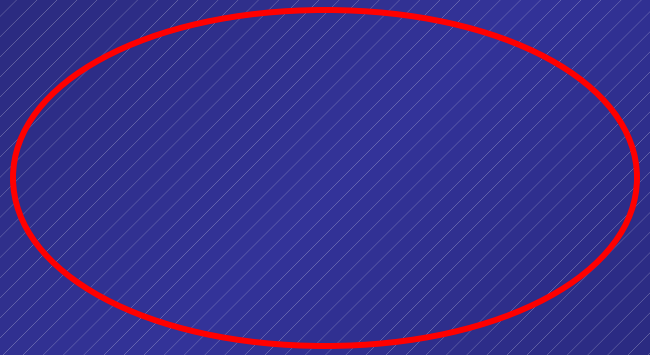
RM segmento lombo-sacrale Ottobre 2002



Tomogrammi coronali pesati in T1 e T2 (anche con la tecnica di soppressione del tessuto adiposo a livello del sacro)

CASO CLINICO-RADIOLOGICO

RM segmento lombo-sacrale Ottobre 2002



Esami di routine: n.d.p.

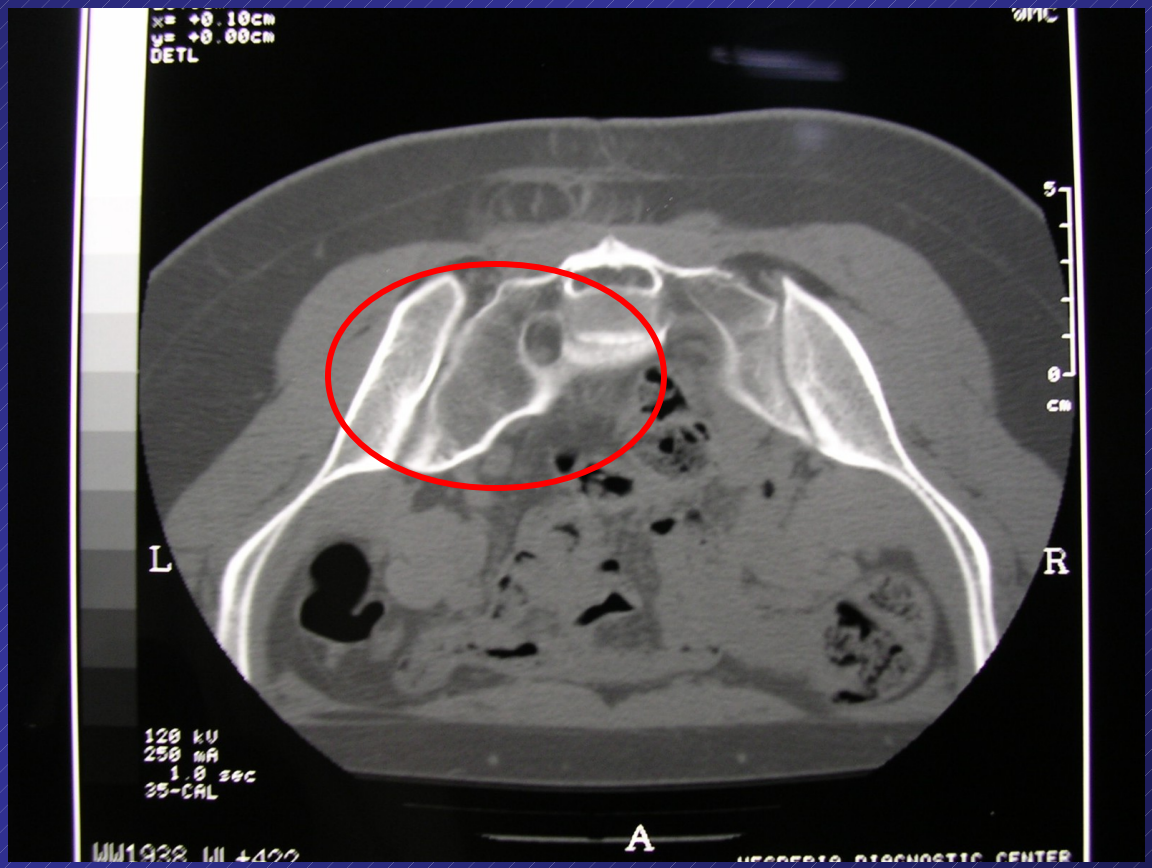
Terapia: FANS e consiglio di exeresi chirurgica della lesione, (rifiutata dalla Paziente e dai genitori).

Per la persistenza della sintomatologia dolorosa esegue ulteriori indagini strumentali

CASO CLINICO-RADIOLOGICO

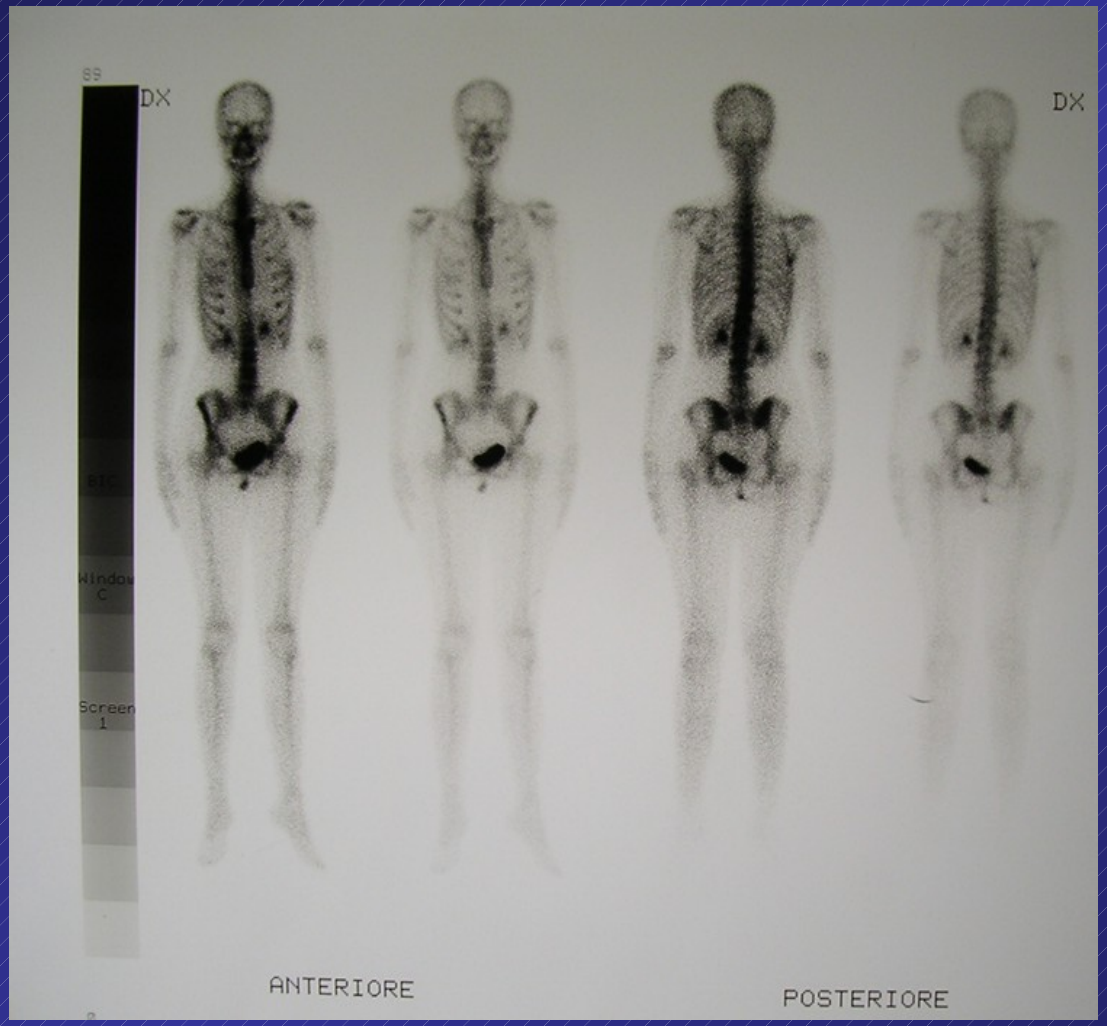
TC lombo-sacrale - novembre 2002

"Formazione angiolipidica localizzata nell'ala sacrale sx a prevalente componente lipidica"



CASO CLINICO-RADIOLOGICO

Scintigrafia ossea - Novembre 2002



“Formazione angiolipidica” o sacro-ileite

Esami ematochimici di routine: n.d.p.

Terapia: FANS e consiglio di exeresi chirurgica della lesione, (nuovamente rifiutata dalla Paziente e dai genitori)

Persistenza della sintomatologia dolorosa esegue ulteriori indagini strumentali

CASO CLINICO-RADIOLOGICO

Agobiopsia TC guidata - febbraio 2003

ESAME ISTOPATOLOGICO dell'agobiopsia ala sacro sx

Quadro compatibile con formazione angio-lipidica

La Paziente è visitata presso il nostro ambulatorio (Luglio 2004)

Sono necessari ulteriori:

1. INDAGINI STRUMENTALI?
2. ESAMI EMATOCHIMICI?
3. ALTRO?

ASPETTI CLINICI RILEVANTI

1. Fratture vertebrali
2. Calo ponderale con basso IMC
3. Ciclo mestruale irregolare
4. Insonnia (inversione del ritmo sonno-veglia)

INDAGINI di LABORATORIO DI APPROFONDIMENTO

1. **Esami ormonali ed immunologici**
   LH, FSH, 17-beta-Estradiolo, DHEA, Progesterone, PRL , FT_3 , FT_4 , TSH , Anticorpi anti-tiroide,vitamina D , PTH intatto, anticorpi anti-gliadina

2. **Indici di infiammazione**
   VES, elettroforesi sieroproteica, PCR, emocromo

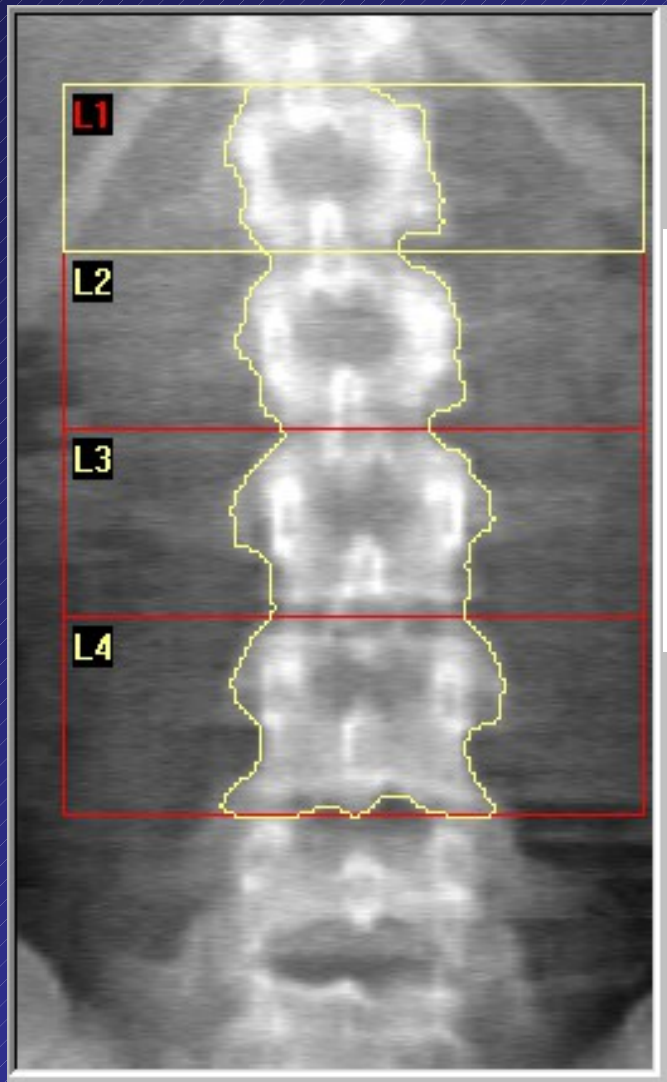
3. **Esami ematochimici e urinari**
   Calcemia, calcio ionizzato, fosforemia, fosfatasi alcalina totale (+ isoenzimi), calciuria, fosfaturia.

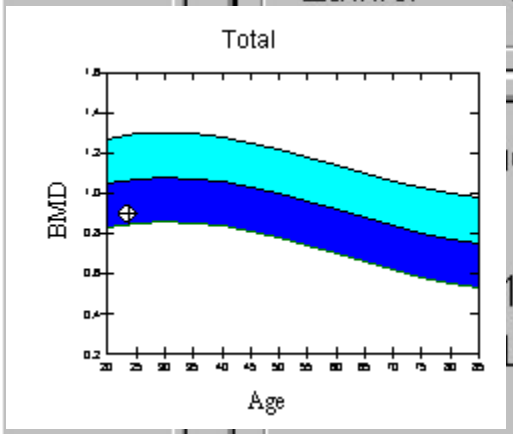
INDAGINI STRUMENTALI DI APPROFONDIMENTO

1. DXA Lombare e Femorale

2. Revisione del reperto bioptico presso centro altamente specializzato

CASO CLINICO-RADIOLOGICO





Pat Id: 005040 Sex: F
Birthdate: 04.04.1980 Age: 23
Height: 170.0 cm Weight: 46.0 kg
Ethnic: White

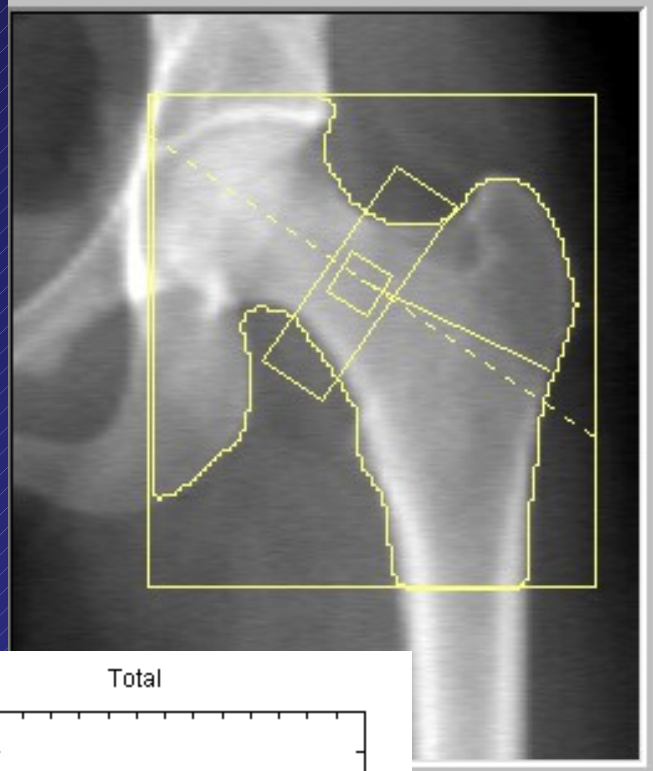
e Analysis

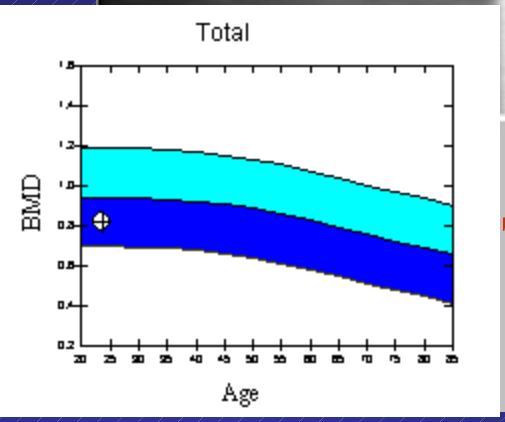
T score –2.5

1.143 d0=47.8 t=5.899
L BMD CV for L2 - L4 1.0%

C.F.	1.025	1.010	1.000
Region	Area(cm²)	BMC(g)	BMD(g/cm²)
L2	13.33	11.81	0.886
L3	15.66	14.51	0.927
L4	18.37	16.06	0.874
TOTAL	47.36	42.38	0.895

CASO CLINICO-RADIOLOGICO





T score –2.8

Birthdate:	04.04.1980	Age:	23
Height:	170.0 cm	Weight:	46.0 kg
Ethnic:	White		

Left Hip Analysis

k=1.152 d0=51.6 t=4.979

TOTAL BMD CV 1.0%

C.F.	1.025	1.010	1.000
Region	Area(cm²)	BMC(g)	BMD(g/cm²)
Neck	4.54	3.47	0.764
Troch	9.72	5.61	0.578
Inter	16.15	15.83	0.980
TOTAL	30.41	24.91	0.819
Ward's	1.00	0.77	0.772

RISULTATI DELLE INDAGINI di LABORATORIO

Indici di infiammazione: negativi

Esami ormonali ed immunologici:
Amenorrea ipotalamica,
Vitamina D 15,8 ng/ml (v.n. 10-40),
Debole positività degli AbTPO
Anticorpi anti-gliadina +++
PTH-intatto 15 pg/ml (v.n. 8-78)

Esami ematochimici e urinari:
calcio ionizzato 4 ng%ml (v.n. 4,3-5),
fosfatasi alcalina 108 U/l (fraz. Epatica 10%,
Fraz. Ossea 90% del totale v.n. 40-70%)

Risultato della Revisione della Biopsia Osteomidollare

…trabecole ossee sottili con aspetto pseudofratturato, gli spazi midollari appaiono ampliati. Lungo i margini endostali trabecolari sia gli osteoblasti attivi sia le lacune di riassorbimento osteoclastico sono scarsamente presenti. …..Il midollo emopoietico è ampiamente sostituito da adipociti….

Compatibilmente con il materiale esaminato il reperto Depone per la diagnosi di

Osteoporosi a basso grado di rimodellamento, associata a locale sostituzione adiposa del midollo emopoietico

Conclusioni Diagnostiche

Osteoporosi localizzata (sacro-iliaca) a basso grado di rimodellamento, insorta in un quadro di:

Osteoporosi giovanile di severa entità secondaria a Malattia celiaca associata ad anoressia nervosa, scarsa esposizione alla luce solare, scarsa attività fisica

A 12 mesi dall'inizio della terapia con calcio, vitamina D, correzione dello stile di vita, eliminazione del glutine è scomparso il dolore dorsale e all'anca sx ed i valori densitometrici di controllo sono risultati nettamente migliorati.