

MALATTIE DEL METABOLISMO OSSEO

www.fisiokinesiterapia.biz

Tessuto Osseo

- Forma specializzata di connettivo caratterizzata dalla mineralizzazione della matrice extracellulare che conferisce al tessuto una notevole resistenza e durezza
- E' soggetto a rimodellamento e rinnovamento per l'intera durata della vita

Funzioni dell'Osso

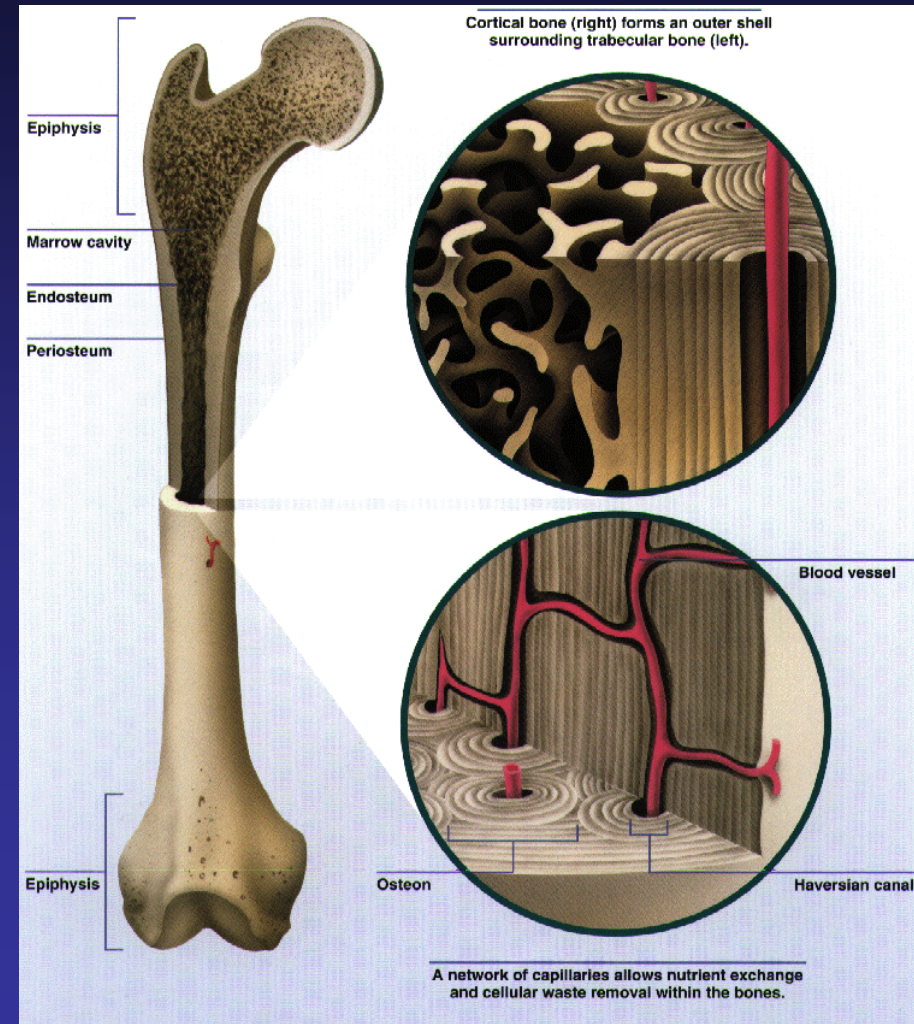
- Impalcatura interna del corpo
- Protezione di strutture organiche
- Inserzione di muscoli e tendini
- Attività emopoietica midollare
- Principale sede di deposito del calcio

Componenti del Tessuto Osseo

- Cellule specializzate
 - Osteoblasti
 - Osteociti
 - Osteoclasti
- Matrice extracellulare (90% collagene)
- Sostanza minerale
 - Cristalli di idrossiapatite $[\text{Ca}_3 (\text{PO}_4)_2 \cdot \text{Ca} (\text{OH})_2]$

Organizzazione Macroscopica

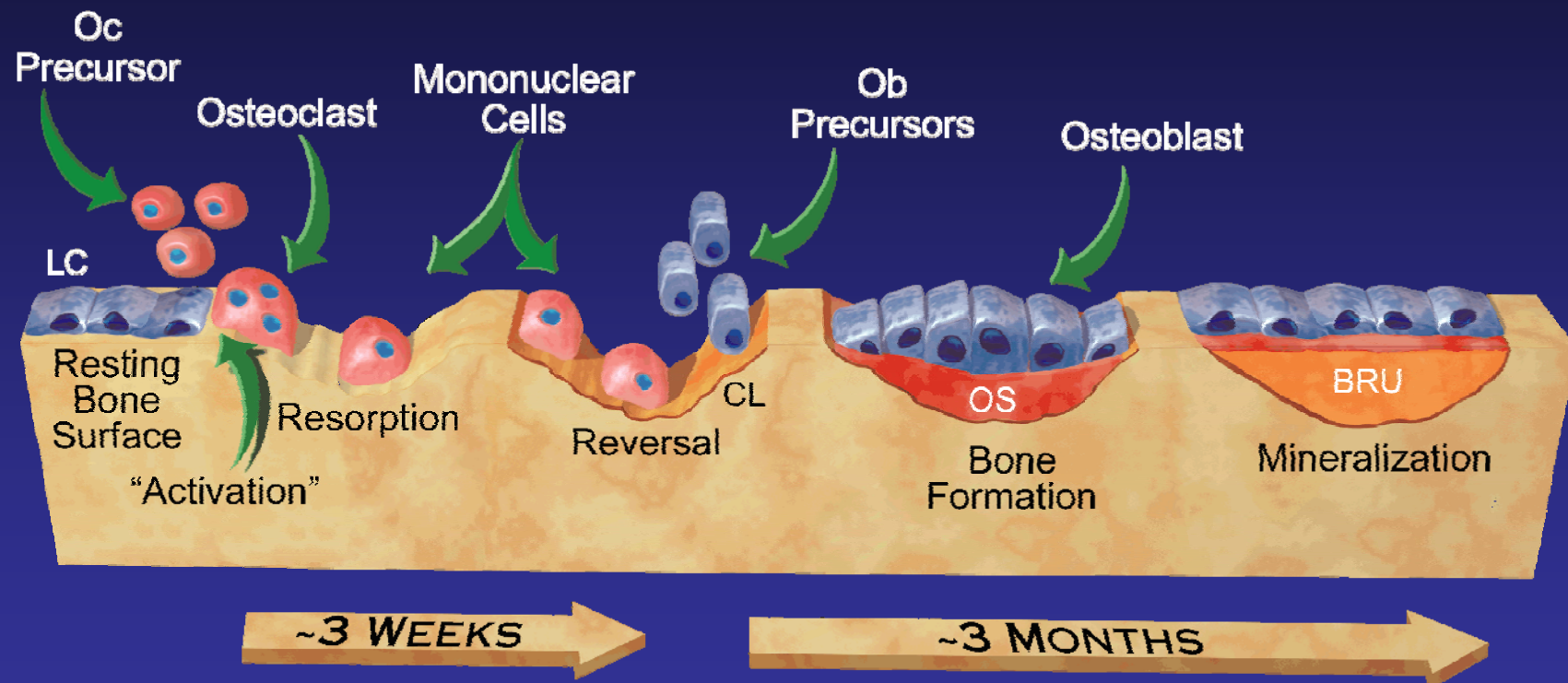
- 80% Osso compatto (o corticale)
 - Componente principale delle ossa lunghe e piatte
- 20% Osso spugnoso (o trabecolare)
 - Presente soprattutto a livello dello scheletro assile (colonna vertebrale)



Rimodellamento del Tessuto Osseo

- Processo continuo di riassorbimento e ricostruzione dell'osso, al fine di mantenerne la resistenza nel tempo
- E' il risultato dell'attivazione di migliaia di unita' muticellulari di base (Base Multicellular Unit: BMU)

Turnover Osseo



LC = Lining Cells CL = Cement Line OS = Osteoid BRU = Bone Remodeling Unit

Malattie Metaboliche dell'Osso

Osteoporosi

Osteomalacia

Morbo di Paget

Osteogenesi Imperfecta

Osteoporosi: Definizione (NIH Consensus Conference, 2000)

- Disordine scheletrico caratterizzato da una compromissione della resistenza dell'osso che predispone ad un aumentato rischio di fratture.

NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA. 2001;285:785–795.

Resistenza dell'osso

Massa Ossea (BMD)

Qualita' dell'Osso

- Microarchitettura
- Turnover osseo
- Mineralizzazione

Epidemiologia: Impatto Devastante dell' Osteoporosi

- In Europa, il 40% delle donne di eta' media e il 15% degli uomini di eta' media andranno incontro ad una o piu' fratture osteoporotiche.
- Spesa ospedaliera pari a 4 milioni Euro/anno
- Si prevede un notevole aumento di tale spesa nei prossimi 50 anni per l'invecchiamento della popolazione

Osteoporosi: Classificazione

Primitive

- Osteoporosi di tipo I (Post-menopausale)
- Osteoporosi di tipo II (Senile)
- Osteoporosi idiopatica dell'adulto
- Osteoporosi giovanile
- Osteoporosi Post-gravidica

Osteoporosi: Classificazione

Secondarie

- Cause Genetiche
 - Sindrome di Marphan
 - Omocistinuria
 - Malattia di Ehlers-Danlos
 - Disturbi da accumulo del Glicogeno
 - Ipofosfatasia
 - Osteogenesi imperfecta
- Disordini Ematologici
 - Mieloma Multiplo
 - Disordini Linfoproliferativi
 - Mastocitosi sistemica
 - Talassemia
- Stati Ipogonadici
 - Sindrome di Turner
 - Amenorrea delle atlete
 - Anoressia nervosa / bulimia
 - Iperprolattinemia
 - Panipopituitarismo
 - Terapia con agonisti del GnRH
- Malattie endocrine e metaboliche
 - Malattie della Tiroide ed ormoni tiroidei
 - Iperparatiroidismo primitivo
 - Diabete Mellito
 - Emocromatosi
 - Acromegalia
 - M. Cushing
 - Osteodistrofia renale

Osteoporosi: Classificazione

Secondarie (cont')

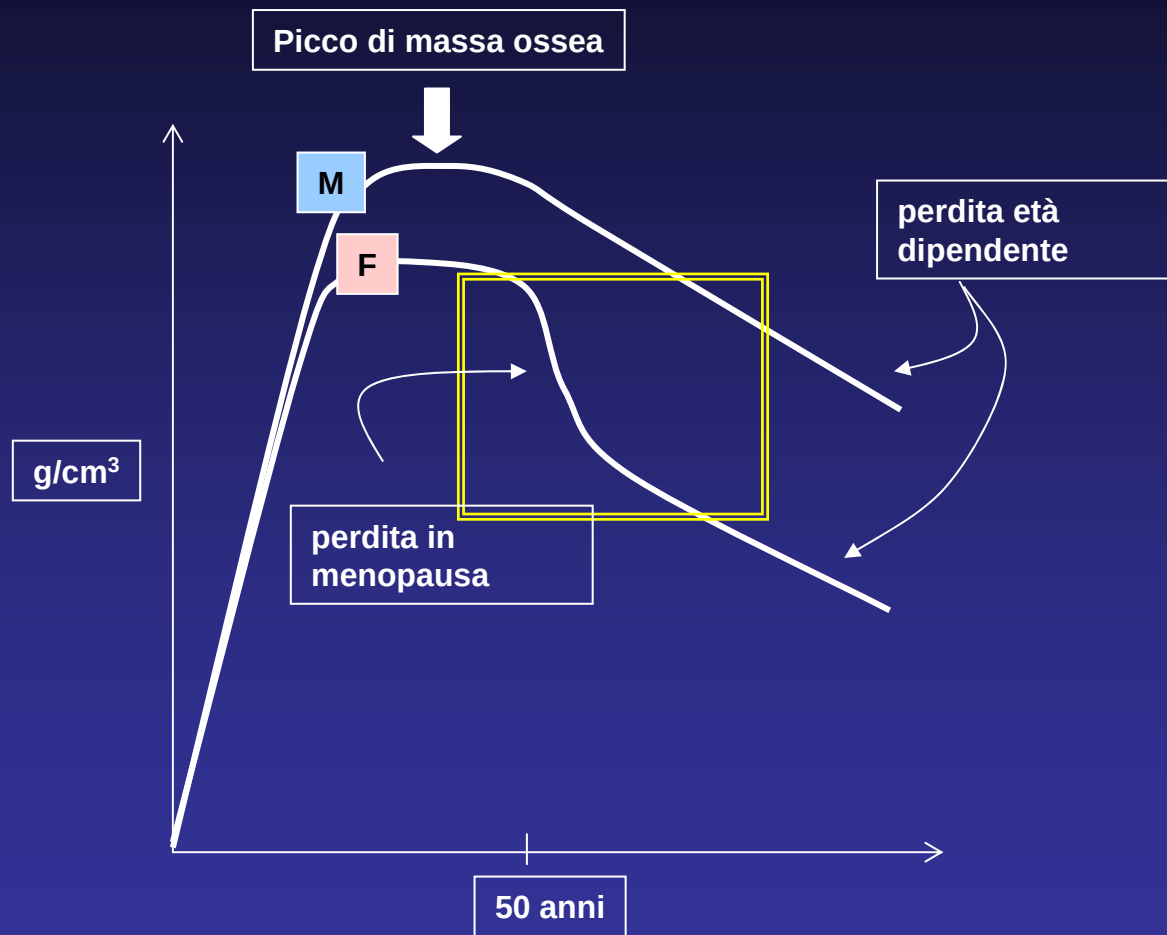
- Farmaci

- Glucocorticoidi
- Ciclosporina
- Diuretici
- Anticoagulanti
- Chemioterapia (metotrexate)
- Farmaci anticonvulsivanti

- Miscellanee

- Immobilizzazione
- Inattività fisica
- Mancanza di calcio/Vitamina D
- Gravidanza ed allattamento
- Malattie infiammatorie intestinali
- Morbo Celiaco
- Malattie epatiche
- Malattie reumatiche
- Fibrosi cistica
- Alcool
- Tabacco

Eta' e Massa Ossea



Effetti degli Estrogeni sull'Osso

- Aumento dell'apoptosi degli osteoclasti
- Riduzione dell'attività degli osteoclasti
- Riduzione della formazione degli osteoclasti
- Riduzione apoptosi degli osteoblasti

~~Estrogeni~~



Osteoclasti



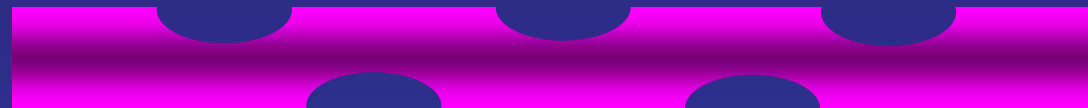
Osteoblasti



Meccanismi dell'Osteoporosi Postmenopausale: Aumento della Frequenza di Rimodellamento

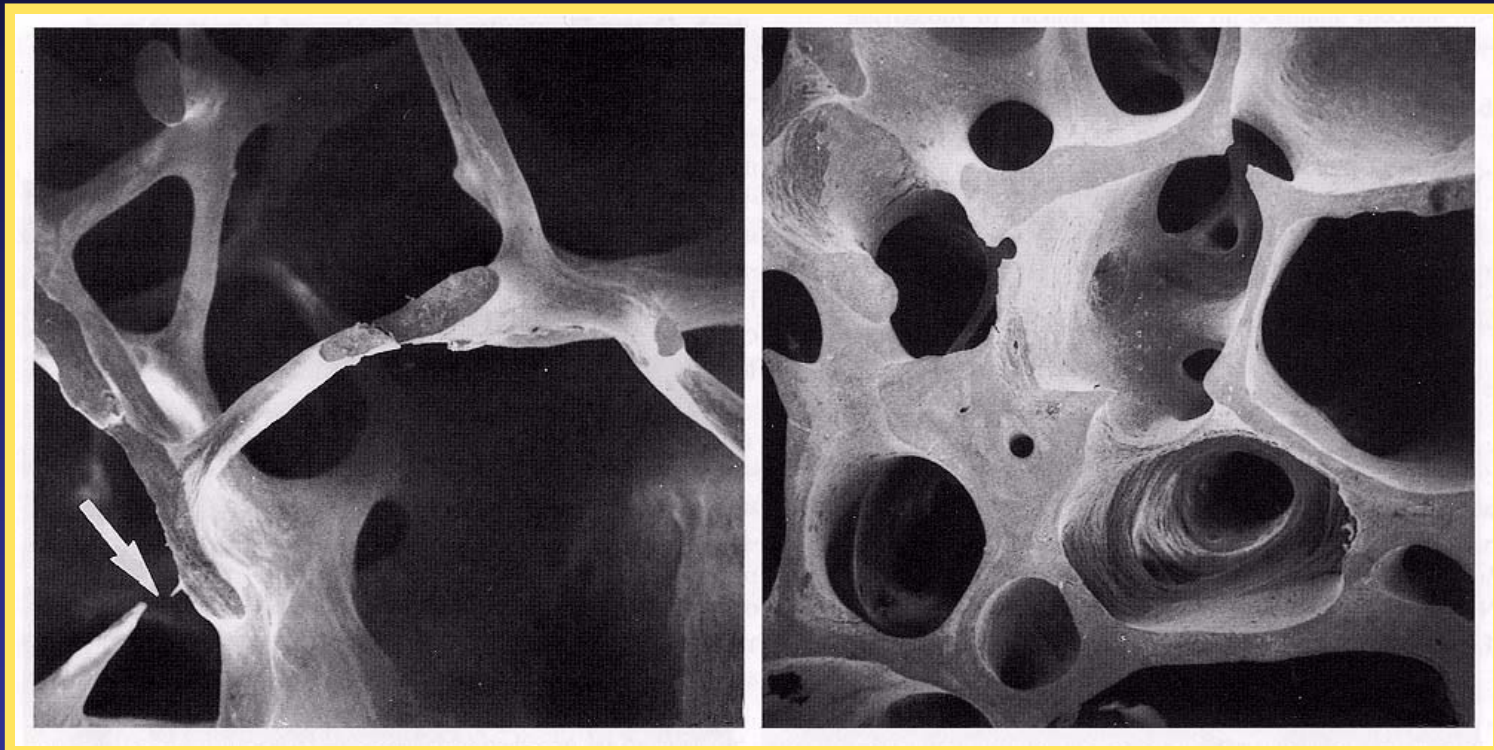


Normale



Aumentata frequenza di
rimodellamento

Osteoporosi Postmenopausale

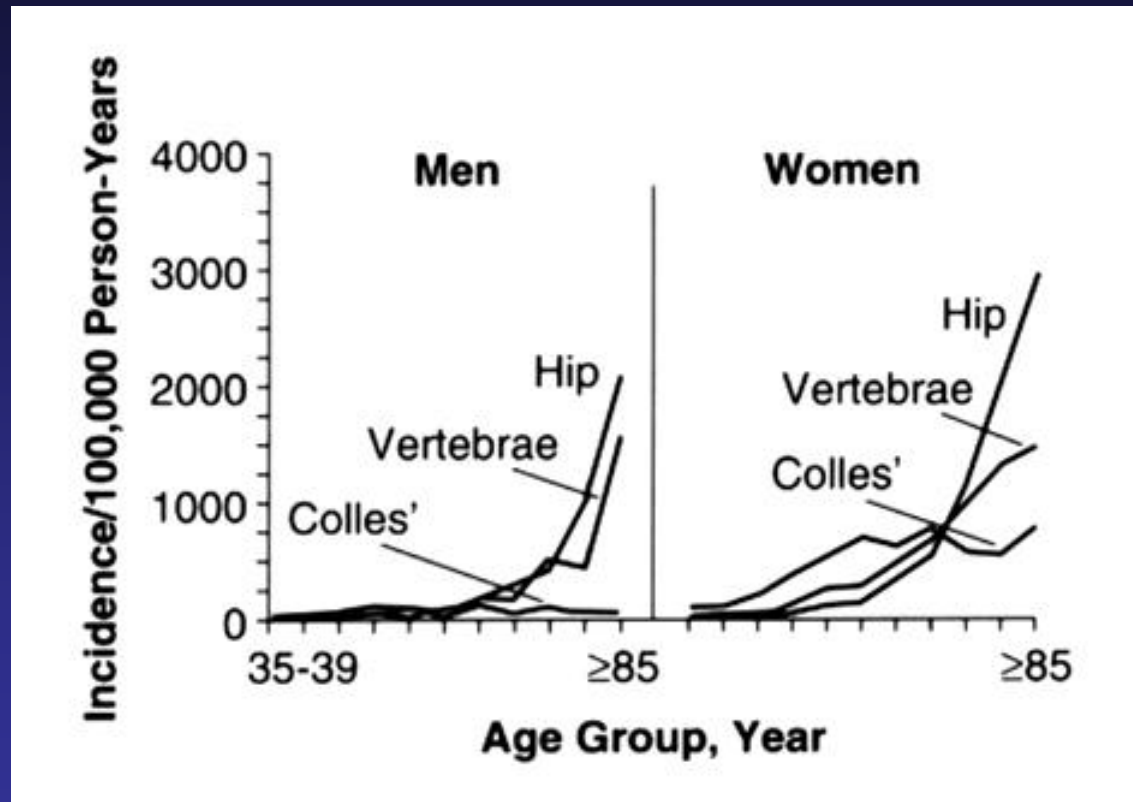


Osteoporosi

Normale

Dempster DW, et al. *J Bone Miner Res.* 1986;1:15-21.
Reprinted with permission from the American Society for Bone and Mineral Research.

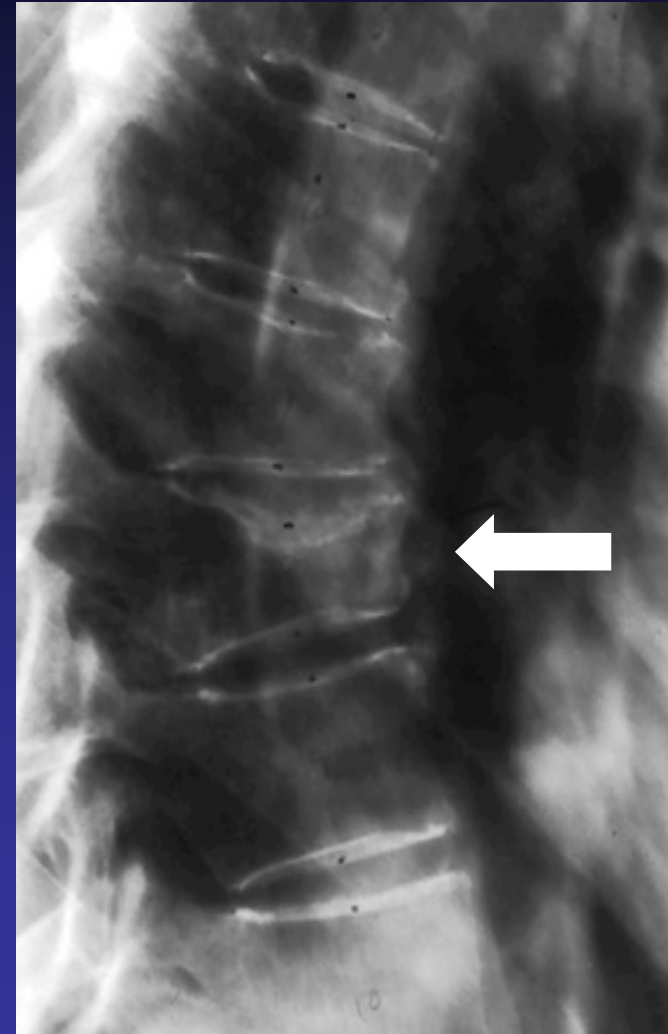
Osteoporosi: Incidenza delle Fratture



Wasnich RD, Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 4th edition, 1999

Fratture Vertebrale

- Perdita d'altezza
- Dolore di schiena acuto e cronico
- Modificazioni somatiche:
 - Chifosi
 - Perdita della linea dei fianchi
 - Addome protrudente
- Modificazioni funzionali:
 - Alterazioni funzioni digestive
 - Difficolta' respiratoria
- Riduzione delle normali attivita' quotidiane
- Aumentata mortalita'



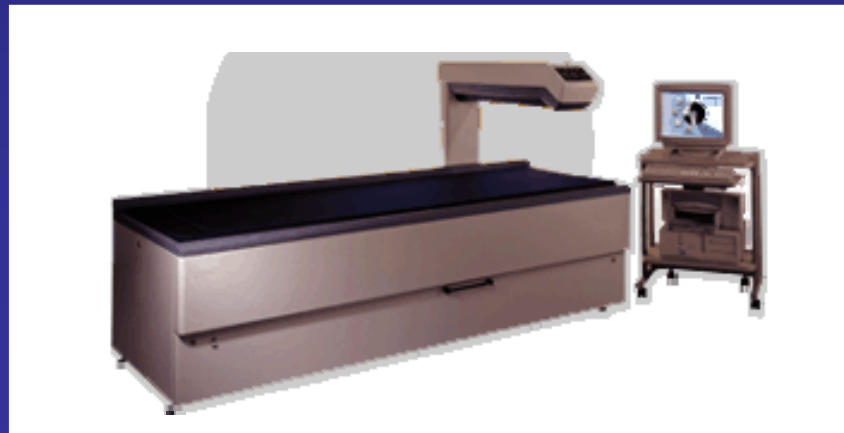
Fratture di Femore

- Necessita' di correzione chirurgica
- Disabilita': 50% non recupera completamente
- Ricovero in strutture di lungo degenza: 25%
- Aumento della mortalita' entro il primo l'anno: fino al 24%
- Rischio di morte:
Simile a quello del cancro alla mammella



Misurazione della Massa Ossea

Tecnica	Siti misurati	Vantaggi	Svantaggi
Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)	• Colonna Lombare • Femore pross. • Total body • Avambraccio • Calcagno • Falangi	• Gold standard • Elevata accuratezza, precisione, risoluzione • Misura tutte le aree • Periodo di scansione ridotto, bassa dose rad.	• Misurazione AP colonna influenzata da sclerosi degenerativa, altro • Misura combinata del compartimento corticale e trabecolare • Bi-dimensionale



NOF / WHO Criteri per la Diagnosi della Massa Ossea (BMD)

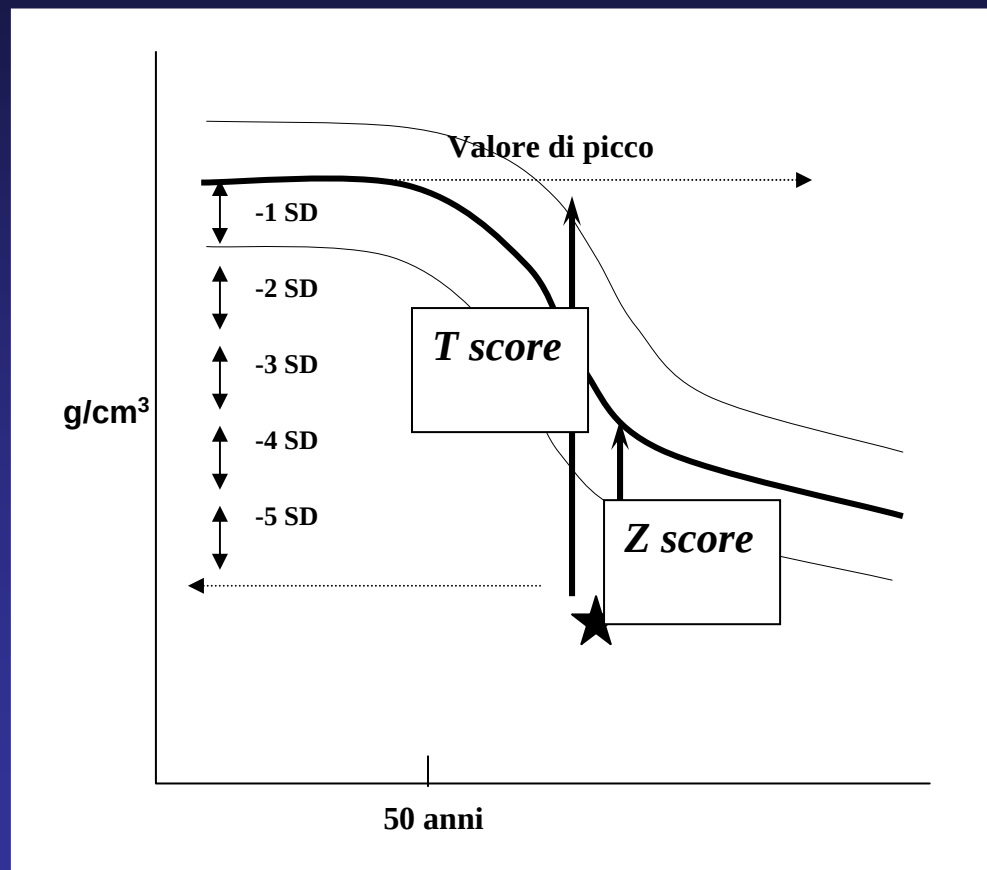
	T-Score
Normale	> -1.0
Osteopenia (bassa massa ossea)	-1.0 to -2.49
Osteoporosi	≤ -2.5
Osteoporosi severa	≤ -2.5 with fracture

T-score: La deviazione standard della massa ossea del paziente (BMD), rispetto al valore del picco di massa ossea di un giovane adulto dello stesso sesso.

NOF = National Osteoporosis Foundation, WHO = World Health Organization.

National Osteoporosis Foundation. Physicians Guide to Prevention & Treatment of Osteoporosis; 1998.

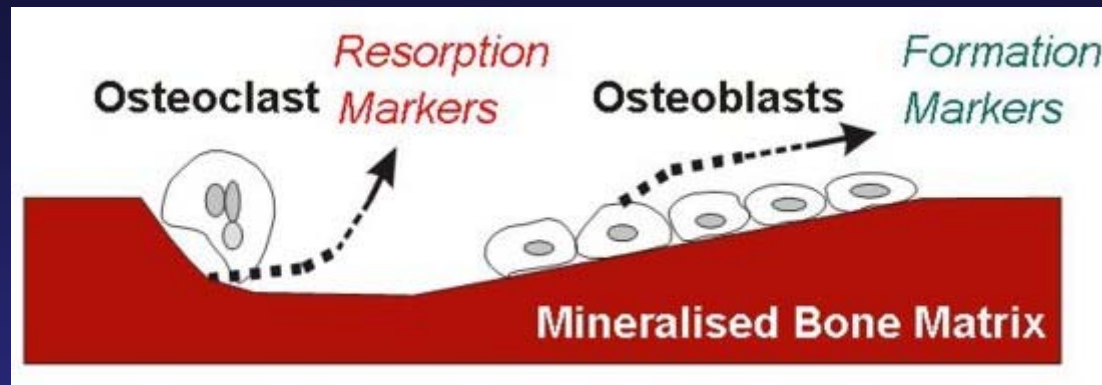
NOF / WHO Criteri per la Diagnosi della Massa Ossea (BMD) cont'



Diagnosi: Valutazione Clinica

- Storia Medica
 - Valutazione dei fattori di rischio
 - Segni e sintomi
- Esame obiettivo
 - Misurazione dell'altezza
- Valutazione della massa ossea (BMD)
- Test di laboratorio (osteoporosi secondaria)

Markers di Turnover Osseo



- ✓ Identificano gli individui ad alto turnover
- ✓ Determinano il rischi di frattura
- ✓ Valutano gli effetti della terapia
- ✓ Aumentano la compliance terapeutica

Markers di Turnover Osseo (cont'd)

Marker	Formazione Ossea	Riassorbimento Osseo
Urine • Crosslinks urinari del collagene – Piridinolina – Deossipiridinolina – Crosslinks N-telopeptide – Crosslinks C-telopeptide		X X X X
Sangue • Isoenzima osseo della Fosfatasi Alcalina • Osteocalcina • Crosslinks sierici del collagene	X X	X

Effetti del Trattamento dell'Osteoporosi sulla Qualità dell'Osso

1. Trattamenti che inibiscono il riassorbimento

2. Trattamenti che stimolano la formazione

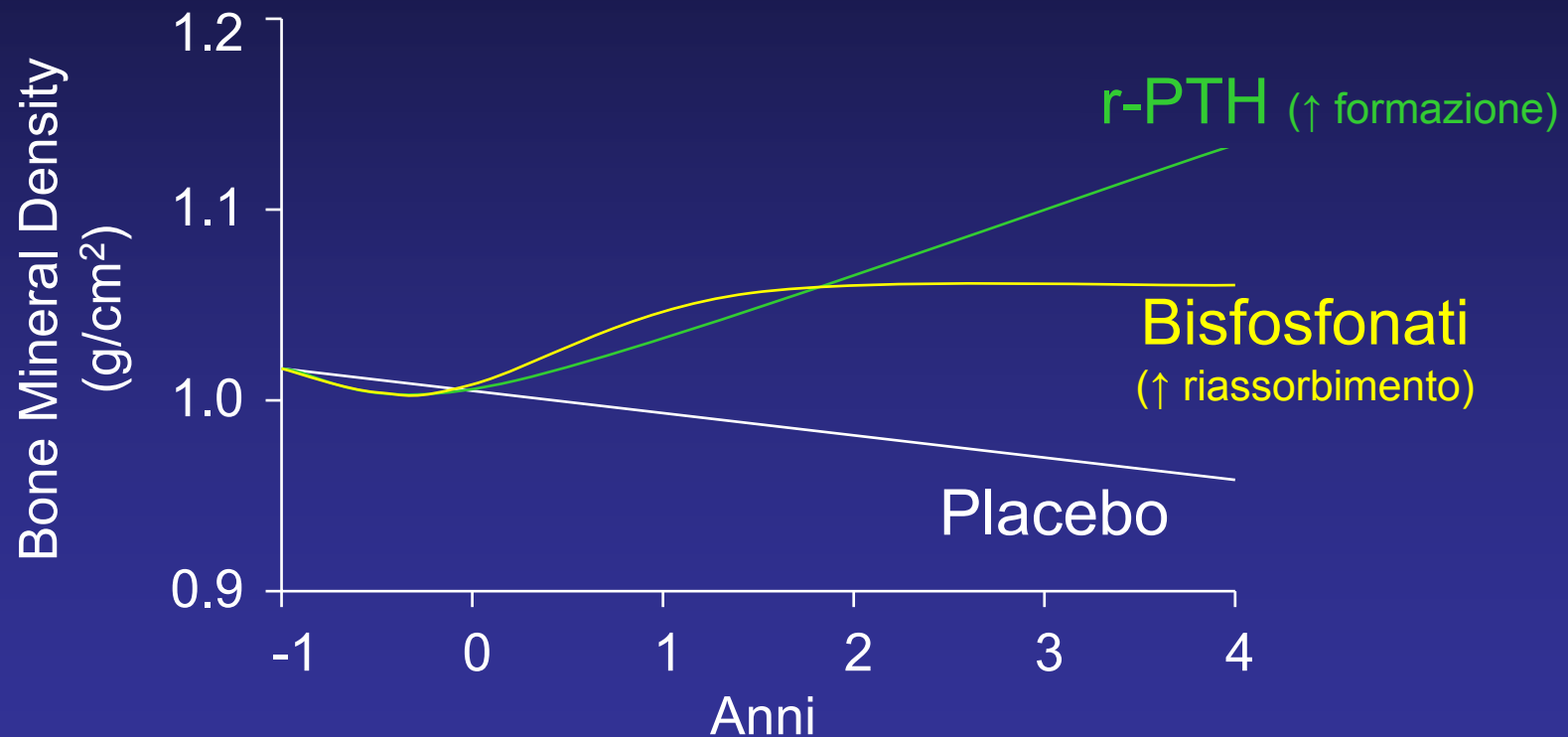
www.fisiokinesiterapia.biz

Attuali Opzioni Terapeutiche per l'Osteoporosi

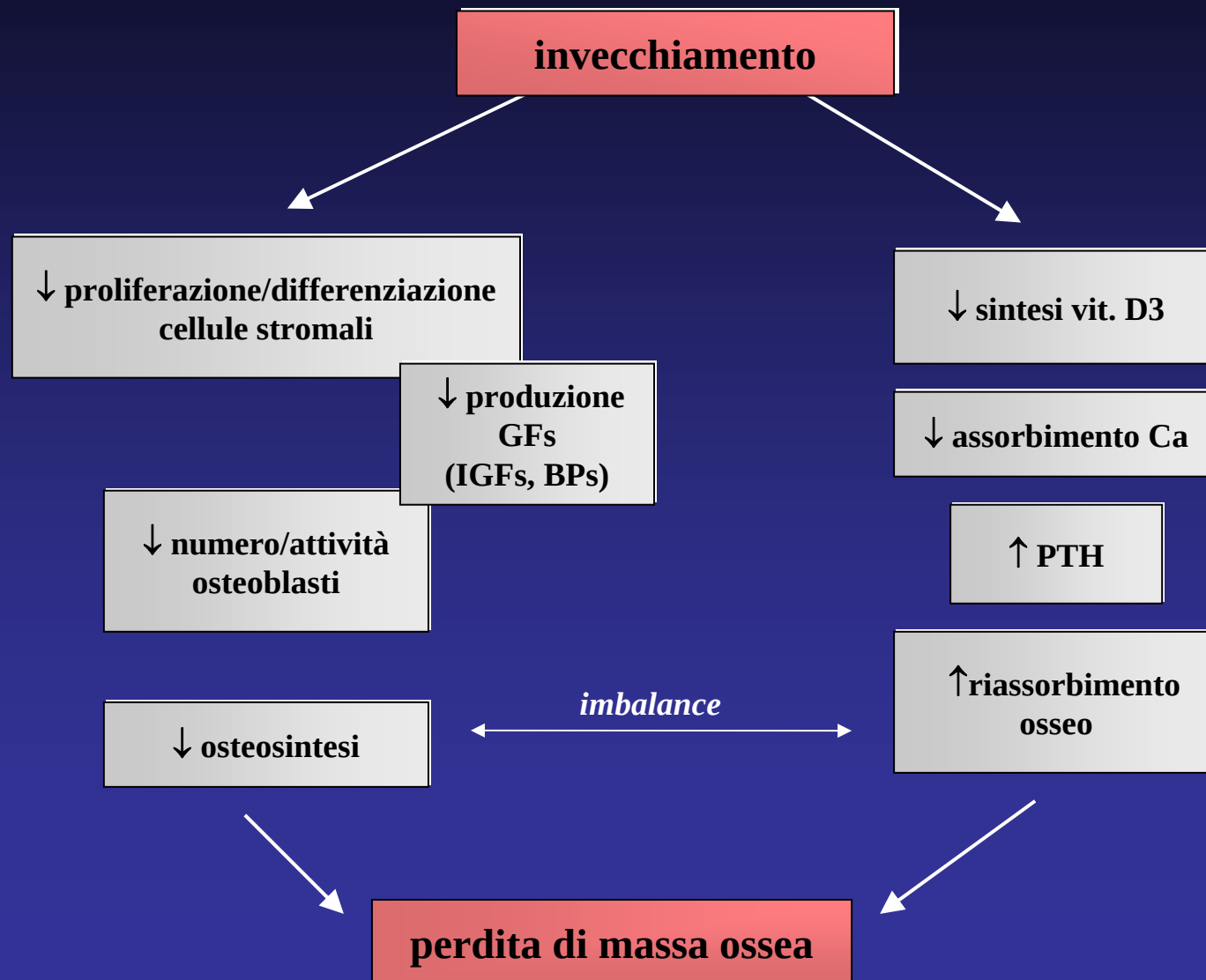
Treatment	Dosage Form
Calcium and vitamin D	Oral (daily)
Hormone replacement therapy (HRT)	Oral, transdermal
Selective estrogen receptor modulators (SERMs)	Oral (daily)
Calcitonin	Nasal spray (daily)
Bisphosphonate: alendronate	Oral (daily or weekly)
Bisphosphonate: risedronate	Oral (daily or weekly)
Parathyroid hormone (PTH) (teriparatide)	subcutaneous (daily)

-  Antiresorptive drugs
-  Bone formation drug

Efficacia della Terapia Farmacologica sulla Massa Ossea (BMD)



Patogenesi dell'Osteoporosi Senile



Malattie Metaboliche dell'Osso

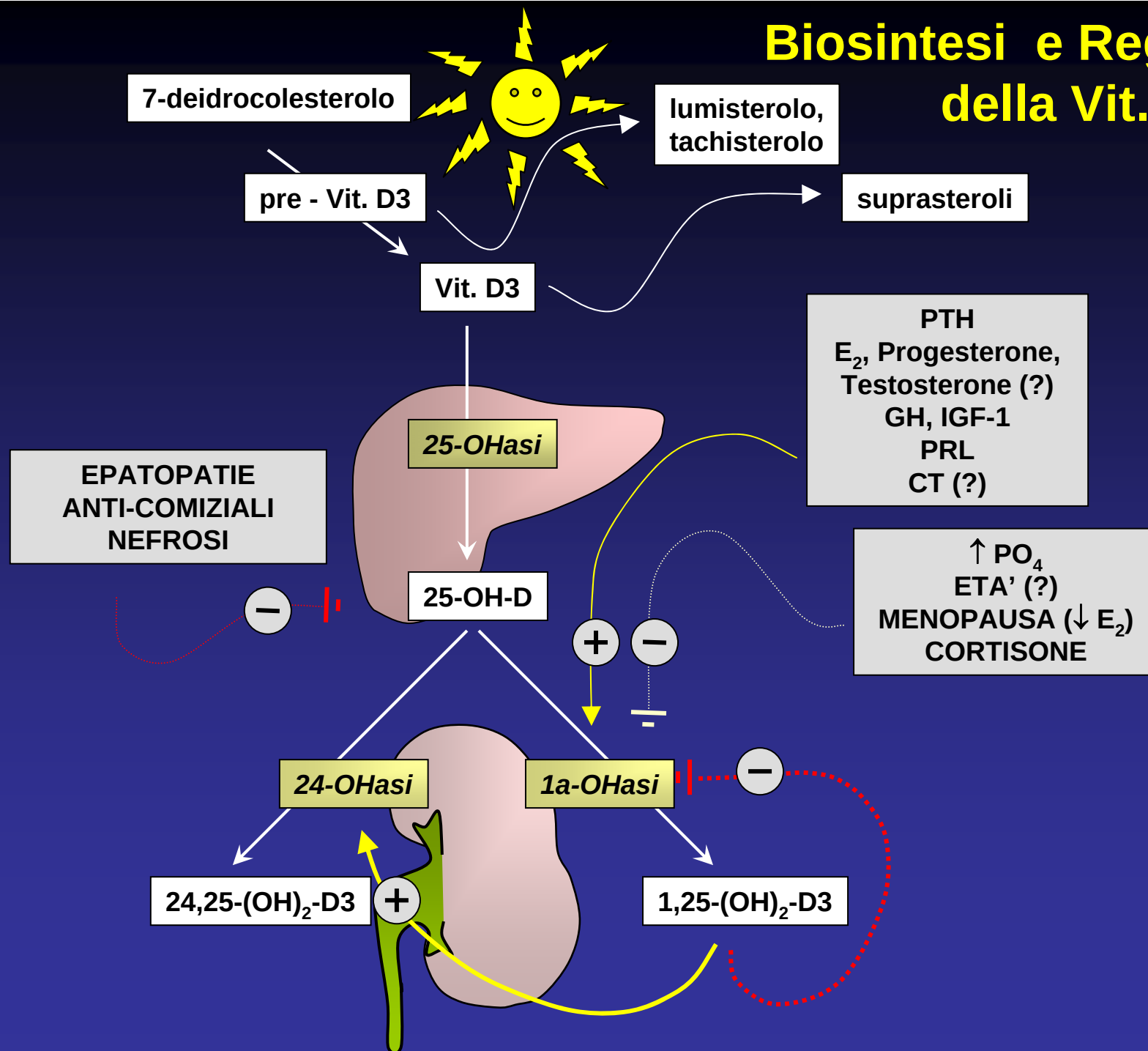
Osteoporosi

Osteomalacia

Morbo di Paget

Osteogenesi Imperfecta

Biosintesi e Regolazione della Vit. D



Osteomalacia

- Osteopatia metabolica caratterizzata da
 - massa ossea di volume normale
 - ridotto contenuto minerale per un difetto di mineralizzazione delle ossa
- Causata da una ridotta disponibilità o da un alterato metabolismo della vitamina D
- Nell'infanzia, la malattia assume il nome di "Rachitismo"

Osteomalacia e Rachitismo: Cause

- Inadeguata introduzione di vitamina D con la dieta
- Inadeguata esposizione al sole
- Malassorbimento di vitamina D nell'intestino
- Insufficienza renale e acidosi
- Deplezione di fosfato associata a ridotta introduzione dietetica
- Effetti collaterali di farmaci usati per l'epilessia
- Anomalie ereditarie o acquisite del metabolismo della vitamina D

Rachitismo: Sintomi

Eta' pediatrica

- Deformità ossee
 - Cranio (ritardata chiusura fontanelle)
 - colonna (cifosi e scoliosi)
 - Bacino
 - Torace (“rosario rachitici”)
 - arti inferiori (ginocchio valgo)
- Astenia muscolare e tetania

Osteomalacia: Alterazioni Scheletriche

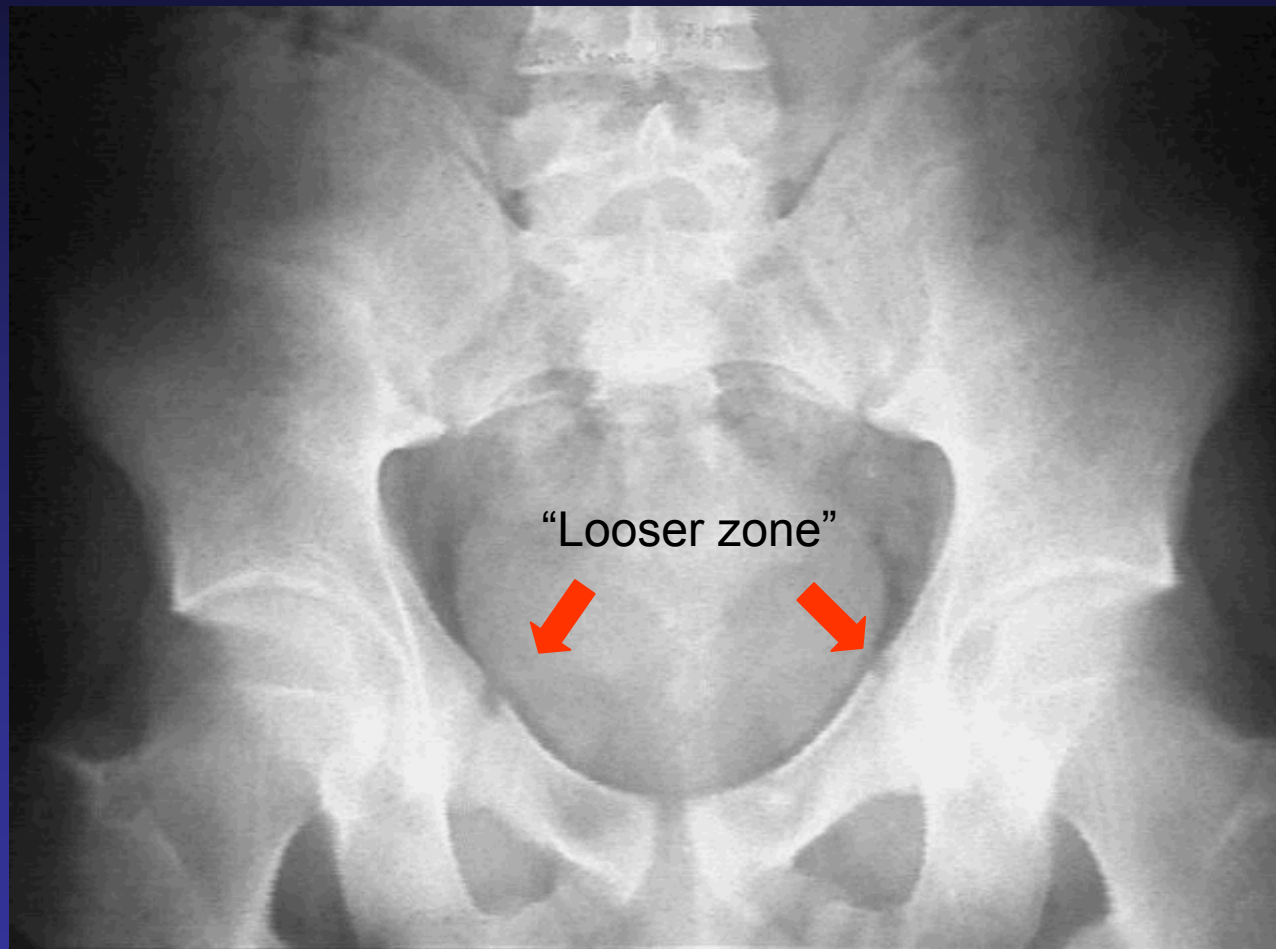


Osteomalacia: Sintomi

Eta' adulta

- Dolori ossei diffusi, specialmente alle anche
- Debolezza muscolare
- Tetania
- Parestesie alle estremita'
- Fratture scheletriche con traumi minimi

Osteomalacia: Alterazioni Scheletriche



Osteomalacia: Diagnosi

- Calcemia ($\downarrow \leftrightarrow$), fosforemia ($\uparrow \leftrightarrow$)
- Fosfatasi alcalina (isoenzima osseo) ($\uparrow$)
- Funzione renale ($\downarrow \leftrightarrow$)
- Dosaggio vitamina D serica ($\downarrow$)
- PTH ($\uparrow \leftrightarrow$)
- Biopsia ossea
- Indagini radiografiche
- Densitometria ossea (DEXA)

Osteomalacia: Terapia

- Eliminare la causa
- Integrazione di vitamina D
 - 1000 IU / die
- Correggere l'ipofosfatemia
 - Sali di fosfato: 500 mg x 2 / die
- Supplementazione di vitamina D ai pz in trattamento cronico con anticonvulsivanti
 - 400-800 IU / die
- Patologie epatiche: trattare con 25 (OH) D
- Patologie renali: trattare con 1,25 (OH)₂ D

Malattie Metaboliche dell'Osso

Osteoporosi

Osteomalacia

Morbo di Paget

Osteogenesi Imperfecta

Morbo di Paget

Alterazione in genere plurifocale del rimodellamento osseo in cui la normale architettura viene sostituita da tessuto osso non organizzato, con tendenza alla deformità'.

www.fisiokinesiterapia.biz

Morbo di Paget: Epidemiologia

- Raro sotto i 50 anni, aumenta con l'età
- Leggermente più frequente nel maschio, relativamente frequenti le aggregazioni familiari
- Gran Bretagna: prevalenza media 4.6% sopra 55 anni
- Italia: prevalenza 1% della popolazione sopra 55 anni
- Un buon numero di forme localizzate rimane non diagnosticato

Morbo di Paget: Ipotesi Patogenetiche

Infezioni Virali

- Virus lenti
- Paramixo-virus
- Virus respiratorio sinciziale
- Virus del cimurro

Predisposizione genetica

- Familiarita' nel 14% dei pazienti

Morbo di Paget

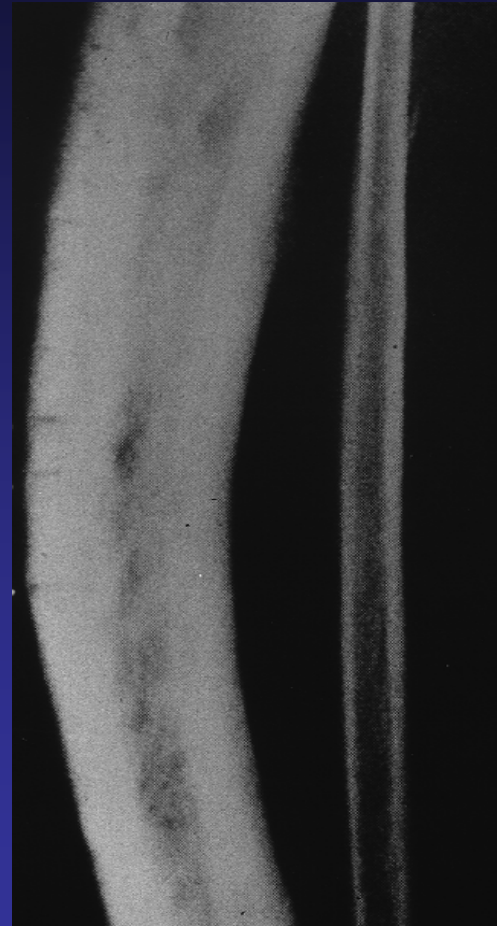
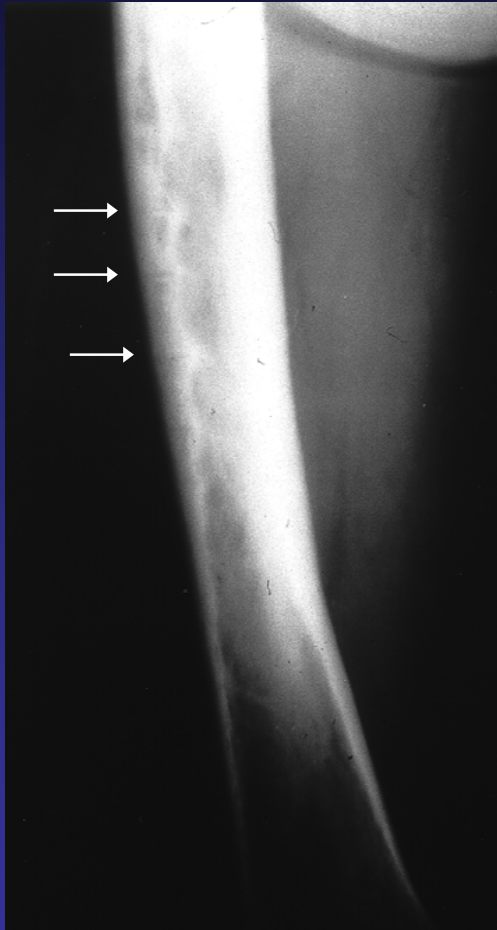
Fisiopatologia

Alterazioni dell'osso pagetico	Conseguenze
↑ Vascolarizzazione (intensa attività metabolica)	Tumefazione calda Sindrome ad alta gittata Sindromi da “furto” vascolare
↑ Volume	Compressione strutture nervose
↓ Efficienza biomeccanica (osso non lamellare, poco mineralizzato, con anomala organizzazione delle trabecole): • ↓ Resistenza al carico • Anomala trasmissione del carico sulle articolazioni contigue	Deformazione, fratture Osteoartrite secondaria

Espressione Clinica

Sintomatologia	%
Asintomatico	80
Sintomatico	20
Dolore osseo	50
Dolore articolare	45
Tumefazione calda	30
Deformità scheletriche	25-30
↑ Volume cranio	10-15
Sordità	5-15
Cefalea	5-15
Fratture	5-10

Paget: Deformità, “a sciabola”



Paget del Bacino

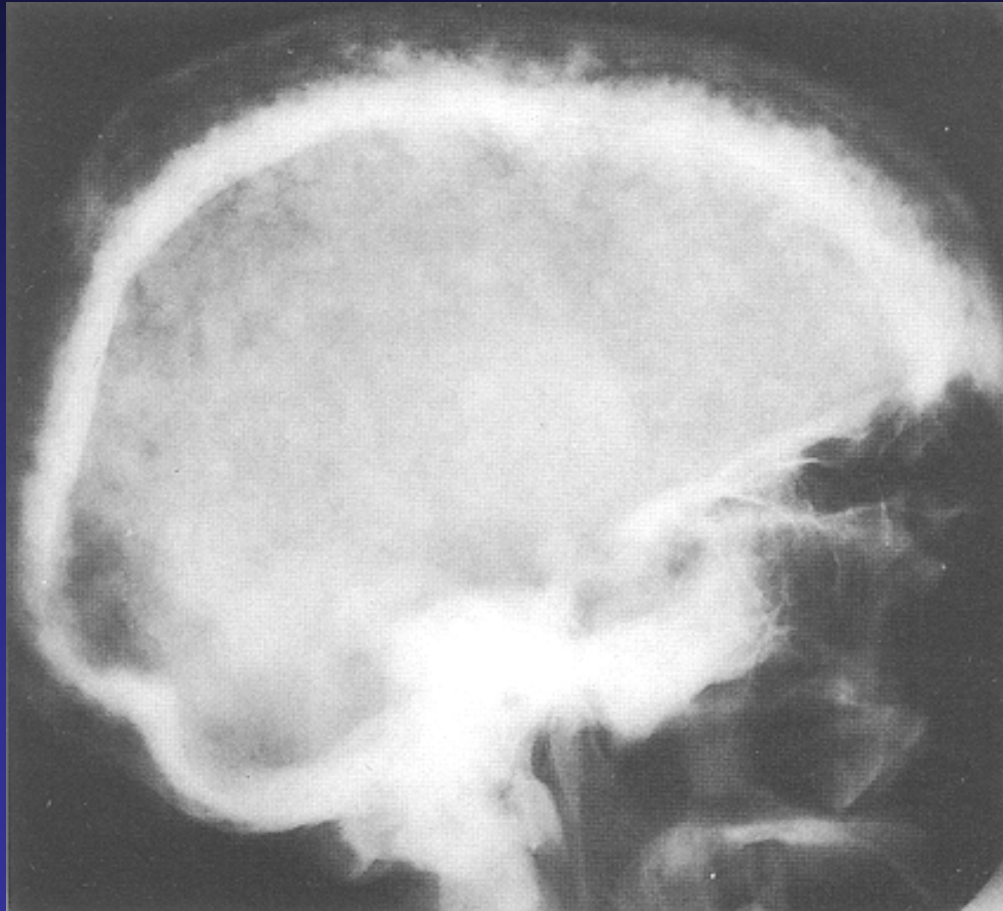


www.fisiokinesiterapia.biz

Paget delle Vertebre



Paquet del Cranio



Malattie Metaboliche dell'Osso

Osteoporosi

Osteomalacia

Morbo di Paget

Osteogenesi Imperfecta

Osteogenesi Imperfecta

- Malattia ereditaria
- 1:10.000 / 1:20.000 nati vivi
- Mutazioni dei geni del collagene tipo I
 - COL1A 1
 - COL1A 2
- Fragilità ossea
- Fratture ricorrenti che, in molti casi, conducono a deformità scheletriche
- Nei casi piu' gravi puo' essere letale (tipo 2)

Osteogenesis Imperfecta: Classificazione

Tipo	Trasmis- sione	Fratture	DI*	Sclere blu	Bassa Statura	Deformità Ossee	Sordità
I	AD	Età adulta (menopausa)	+/-	Rare	NO	NO	+/-
II	AD	LETALE. Fratture intrauterine o neonatali		+++		+++	
III	AR/AD	↑↑ con l'avanzare degli anni	+	Si attenuano con gli anni	SI	↑↑ con l'avanzare degli anni	+++
IV	AD	Soprattutto nell'adulto (menopausa)	++	NO	SI	+	+

* DI = Dentinogenesis Imperfecta