

La fragilità ossea svelata dagli ultrasuoni può consentire la “produzione di salute” su larga scala: studio pilota in pazienti talassemici.

P. Piscitelli^{1,3}, A. Argentiero^{1,2}, C. Neglia¹, A. Peluso⁴, S. Di Rosa⁴, A. Ferrarese⁴, V. Caiaffa⁴, N. Agnello¹, G. Chitano¹, G. Gaudino¹, I. Bortone¹, M. Benvenuto¹, A. Distante¹

¹ ISBEM, Istituto Scientifico Biomedico Euro Mediterraneo, Brindisi, Italy

² Università di Pisa, Pisa, Italy - ³ Università di Firenze, Italy -

⁴ Azienda Sanitaria Locale di Taranto, Taranto, Italy

Abstract

Negli ultimi anni nuove tecnologie sono state rese disponibili per determinare la massa ossea basandosi sull'uso degli ultrasuoni, la cui trasmissione in una struttura porosa - come l'osso - dipende sia dalle caratteristiche fisiche del tessuto sia dalla sua microarchitettura. Nell'ambito del *PROF* (Prevenzione Osteoporosi Fratture) - progetto curato dall'ISBEM fin dal 2009 con alcune ASL del Sistema Sanitario Regionale pugliese - è stato attivato nell'ASL di Taranto un protocollo di studio su una specifica popolazione a rischio, quella dei soggetti affetti da β -talassemia, malattia genetica che causa una ridotta o una mancata sintesi della catena β -globinica dell'emoglobina, determinando un'anemia significativa. Tra le comorbidità maggiormente associate alla talassemia, di certo vi è l'osteoporosi che colpisce i pazienti fin da giovane età, con una prevalenza stimata intorno al 50-70% (vs il 15-17% della popolazione generale). Tutti i soggetti talassemici (n=88) hanno eseguito sia la densitometria ad ultrasuoni (QUS) sia quella basata su raggi X (DEXA) fra il 2008 e il 2010. Nonostante la prevalenza generale di osteoporosi misurata con le due tecniche risulti differente, dall'analisi dei dati emerge come la QUS sia in grado - al pari della DEXA, *gold standard* nella valutazione densitometrica ossea - di discriminare uno stato di demineralizzazione ossea in quei soggetti che avevano già subito una frattura ossea da fragilità. Il nostro studio dimostra come la QUS - metodica poco costosa e priva di radiazioni ionizzanti - fornisca una buona e affidabile stima del rischio fratturativo al pari della DEXA.

Introduzione

Le moderne tecnologie hanno notevolmente migliorato l'approccio alla diagnosi di osteoporosi, consentendo una migliore quantificazione sia della massa sia della densità ossea rispetto a quanto non fosse possibile con la diagnostica radiologica tradizionale. Tra le diverse metodologie oggi disponibili, la densitometria ossea basata sull'utilizzo dei raggi X, Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA), è ritenuta il *gold standard*. Negli ultimi anni nuove tecnologie sono state realizzate e rese disponibili per determinare la massa ossea basandosi sull'uso degli ultrasuoni, la cui trasmissione in una struttura porosa, come quella ossea, non dipende solo dalle caratteristiche fisiche del tessuto ma anche dalla sua architettura.

Essendo delle vibrazioni meccaniche, gli ultrasuoni sono in grado di propagarsi attraverso materiali e tessuti biologici come quello osseo caratterizzato in condizioni normali da un'elevata densità. I vantaggi che l'ultrasonografia ossea quantitativa (QUS) offre, rispetto alla densitometria tradizionale, risiedono nella sua capacità di fornire informazioni non solo quantitative ma anche qualitative oltre che nell'assenza di radiazioni ionizzanti e quindi nocive, già ampiamente utilizzate in medicina.

Numerosi studi hanno validato scientificamente l'ultrasonografia ossea nell'individuazione dei cambiamenti a carico del tessuto osseo durante la menopausa e l'invecchiamento^{1,2}. Studi prospettici hanno dimostrato come i parametri QUS siano

significativamente correlati al grado di fragilità ossea e, conseguentemente, con il rischio di frattura³. I siti scheletrici d'indagine mediante QUS sono le falangi della mano e il calcagno. Pur trattandosi di siti "periferici", è stato visto che la loro efficacia nella predizione delle fratture osteoporotiche è simile a quella osservata nei siti "centrali" (femore e vertebre). Nell'ultrasonografia falangea la misurazione è effettuata a livello della metafisi distale delle falangi prossimali delle dita II-V (indice, medio, anulare e mignolo) in prossimità dei condili. L'esame può essere eseguito indistintamente su una delle due mani⁴.

Lo strumento è caratterizzato dalla presenza di due sonde piezoelettriche (*emittente* e *ricevente*) montate coassiali su un calibro di precisione posizionate da una parte e dall'altra rispetto alla falange in modo da poggiare sulle superfici latero-mediali della stessa. E' necessario assicurarsi che il contatto delle sonde piezoelettriche con la pelle sia mediato da gel standard per ecografia. Per quanto riguarda la QUS, il range di frequenze utilizzato è compreso tra 200 kHz e 1.5 MHz, notevolmente inferiore rispetto ai valori di frequenza comunemente usati in ecografia. Il tessuto osseo ha un elevato coefficiente di attenuazione dell'ultrasuono, che aumenta esponenzialmente con il crescere della frequenza dell'onda, per cui per lo studio dell'osso è necessario utilizzare frequenze più basse rispetto all'ecografia tradizionale.

Fisica degli Ultrasuoni

La QUS - a differenza dell'ecografia tradizionale basata sulla riflessione delle onde ultrasonore - prevede la generazione di impulsi di ultrasuoni, ad una frequenza di 1,25 MHz con un tempo di ripetizione di circa 100 microsecondi trasmessi (trasversalmente o longitudinalmente) attraverso il tessuto osseo indagato. La sonda emittente genera un segnale ultrasonoro rilevato dalla sonda ricevente una volta che ha attraversato il segmento osseo. Dall'elaborazione del

segnale registrato, lo strumento fornisce una serie di parametri ultrasonografici: AD-SoS, UBPI, T-score e Z-score, nonché l'osteosonogramma. L'AD-SoS (*Amplitude-Dependent Speed of Sound*) è la misura ampiezza-dipendente della velocità di trasmissione dell'onda sonora attraverso l'osso (varia tra 1650 e 2250 m/s). Questo parametro è calcolato quando il segnale raggiunge l'ampiezza di 2 mV. In associazione alla velocità del suono è fornita una traccia grafica rappresentativa delle modificazioni che l'onda ha subito nell'attraversamento dell'osso (l'osteosonogramma) e dal quale è possibile trarre informazioni più dettagliate sulla microarchitettura dell'osso. Dall'analisi della struttura ossea viene elaborato un indice, l'UBPI (*Ultrasound Bone Profile Index*) che fornisce una stima della probabilità che il soggetto incorra in una frattura osteoporotica. Infine T-score e Z-score, espressi in deviazioni standard (DS), nella tecnologia QUS corrispondono a:

$$T - score = \frac{V - V_r}{DS_r}$$

- V è la velocità di trasmissione dell'ultrasuono misurato;
- V_r è il picco medio della velocità di trasmissione dell'ultrasuono in soggetti giovani;
- DS_r è la DS della velocità di trasmissione dell'ultrasuono in soggetti giovani.

$$Z - score = \frac{V - V_e}{DS_e}$$

- V è la velocità di trasmissione dell'ultrasuono misurato;
- V_e è il picco medio della velocità di trasmissione dell'ultrasuono in una popolazione di pari età;
- DS_e è la DS della velocità di trasmissione dell'ultrasuono in una popolazione di pari età.

Il T-score è quindi l'unità di misura derivante dalla differenza - espressa in DS - tra il valore osservato di velocità dell'ultrasuono e il valore medio di velocità dell'ultrasuono in giovani adulti, mentre lo Z-score è invece la

differenza tra il valore osservato di velocità dell'ultrasuono e il valore medio di velocità dell'ultrasuono in soggetti di pari età. Il *T*-score è il parametro su cui è basata la classificazione dei soggetti nelle tre categorie di seguito elencate⁵:

- *Normalità*, per *T*-score superiori a -1 SD;
- *Osteopenia*, per *T*-score compresi tra -1 SD e -3.2 SD;
- *Osteoporosi*, per *T*-score inferiori a -3.2 SD.

Il progetto PROF

Al fine di promuovere diagnosi tempestive dello stato di osteoporosi con l'obiettivo di migliorare l'*outcome* per il paziente e al contempo razionalizzare la spesa a carico dell'organizzazione sanitaria, l'ISBEM ha avviato - dal 2009 in collaborazione con la ASL di Brindisi e dal 2010 con la ASL di Taranto - una campagna di prevenzione primaria abbinata a un programma di ricerca denominato *PROF* (PREvenzione Osteoporosi e Fratture). Il *PROF* è un programma di *disease management* in cui i ricercatori affiancano i clinici e gli specialisti ASL per fornire *know-how*, aggiornamento scientifico e tecnologie densitometriche in molti ospedali o distretti altrimenti sprovvisti. Al fine di una raccolta dei dati anagrafici e anamnestici dei soggetti esaminati è stato creato un registro informatizzato, il R.O.I.S. (Registro Osteoporosi Ionico Salentino), necessario al monitoraggio dell'osteoporosi nel territorio ionico-salentino caratterizzato da un indice di vecchiaia tra i più alti in Italia. Circa 9000 soggetti sono già confluiti nel ROIS permettendo la pubblicazione di numerosi lavori scientifici.

Secondo quanto stabilito dalle Linee Guida Internazionali l'esame densitometrico è stato eseguito in soggetti ricadenti in una delle seguenti classi di rischio:

- donne con più di 65 anni;
- donne in menopausa precoce (<45 anni) o da almeno 10 anni;
- donne con amenorrea prolungata per più di 1 anno; donne in menopausa molto magre o con intolleranza a latte/latticini;

- donne in menopausa con storia familiare di fratture femorali, vertebrali o di polso in età inferiore a 75 anni;
- uomini con più di 70 anni;
- donne e uomini in terapia con cortisonici;
- donne e uomini che, in seguito a traumi minori, hanno avuto fratture di polso, costole, vertebre o femore;
- donne e uomini affetti da malattie che predispongono all'osteoporosi - disturbi della tiroide, del fegato, morbo di Crohn, retto colite ulcerosa, celiachia, mieloma, artrite reumatoide, insufficienza renale cronica, anoressia, talassemia, etc.

Grazie alla collaborazione con il Centro di Microcitemia e di Medicina Nucleare dell'ASL di Taranto è stato generato un protocollo di ricerca finalizzato alla valutazione della densità ossea in una specifica popolazione a rischio, quella dei soggetti affetti da β -talassemia. Si tratta di una malattia genetica che causa ridotta o mancata sintesi della catena β -globinica dell'emoglobina⁶, determinando ridotta emivita dei globuli rossi e quindi un'anemia rilevante. L'osteoporosi è una delle comorbilità maggiormente associate alla talassemia colpendo i pazienti fin da giovane età con una prevalenza stimata intorno al 50-70% (nella popolazione generale è fra 15% e 17%)^{7,8}.

Materiali and metodi

Allo scopo di valutare lo stato di mineralizzazione ossea, i soggetti talassemici che hanno aderito allo studio (n=88) sono stati invitati ad eseguire la QUS falangea mediante strumentazione DBM Sonic 1200 Bone Profiler (IGEA®, Carpi, Modena). Le misurazioni DEXA a livello della colonna vertebrale sono state ottenute mediante strumentazione Hologic QDR 4000 (Bedford, MA, USA). Le rilevazioni sono state eseguite tra il 2008 e il 2010. Il consenso informato è stato ottenuto da tutti i partecipanti allo studio. Degli ottantotto soggetti arruolati (42 uomini, età media 34.1; 46 donne, età media 34.6), il 66% risultava essere affetto da

talassemia *major* e il 34% da talassemia *intermedia*. I due gruppi sono sottoposti a regimi terapeutici diversi: i *major* sono sottoposti a trasfusioni di sangue più frequenti e a trattamenti con farmaci ferrochelanti più rigidi rispetto agli *intermedi*.

Risultati

L'analisi dei dati anamnestici raccolti ha permesso di ottenere un quadro completo delle comorbilità di cui questi soggetti erano affetti. Nove pazienti su 88 (10% del campione) presentavano diagnosi di diabete mellito, mentre 10 erano affetti da ipoparatiroidismo (11%), 43 da epatite B (49%) e 52 da ipogonadismo. I soggetti che hanno dichiarato di aver già subito una frattura da fragilità erano 23 (26%).

Per tutti i soggetti esaminati sono stati rilevati i valori di *T*-score e *Z*-score sia con DEXA sia con QUS. Comparando questi valori in soggetti affetti β -talassemia *major* e *intermedia* non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa tra le due tecniche. Mentre si è osservata la presenza di valori di *T*-score più bassi nei soggetti affetti da ipogonadismo rispetto ai non affetti. La stessa differenza è stata misurata in soggetti affetti da ipotiroidismo, diabete ed epatite B. Di particolare interesse è la capacità della QUS di rilevare la presenza di demineralizzazione in quasi la totalità dei pazienti che avevano dichiarato di aver già subito una frattura da fragilità, similmente alla DEXA.

Dal calcolo della prevalenza generale dello stato di demineralizzazione ossea emergono differenze sostanziali tra le due tecniche. In generale, osteoporosi è stata misurata nel 52% del campione misurato attraverso DEXA mentre solo il 10% dello stesso campione presentava osteoporosi se misurato con tecnica QUS. Viceversa, percentuali di normalità è stata rilevata nel 16% e nel 30% del campione usando DEXA e QUS rispettivamente.

Discussione

Questo è il primo studio in cui è stata comparata la capacità delle metodiche DEXA e QUS di rilevare la presenza di demineralizzazione ossea in soggetti talassemici affetti da comorbilità e con pregresse fratture ossee da fragilità. In un precedente studio finalizzato a comparare la DEXA e la Tomografia Quantitativa Computerizzata (QCT) è stata osservata una forte differenza nella prevalenza dello stato di osteoporosi e osteopenia misurato, similmente a quanto rilevato nel nostro studio⁹. Il risultato del nostro lavoro pone la tecnica ultrasonografica in una posizione intermedia tra DEXA e QCT le quali forniscono una misura della BMD (*Bone Mineral Density*) che si ritiene sia il miglior indice predittore del rischio fratturativo. Diversi studi ipotizzano che la BMD rappresenti solo uno dei tanti fattori coinvolti nella determinazione della resistenza ossea e che la qualità ossea (microarchitettura, geometria ed elasticità) sia indipendente dalla densità minerale. Se si considera la DEXA come *gold standard* delle tecniche densitometriche, la maggior parte dei soggetti dovrebbe essere classificata come osteoporotica: questo dato non spiega però il basso numero di fratture da fragilità verificatesi in questi soggetti.

Conclusioni

Il nostro studio dimostra come la QUS - metodica poco costosa e basata su energia meccanica, quindi priva di radiazioni ionizzanti - fornisca una buona ed affidabile stima del rischio fratturativo che la mette al pari della DEXA, ritenuta ad ora il *gold standard* nella valutazione densitometrica ossea, comunemente eseguita in ospedale e/o in ambulatorio ma poco adatta per campagne di prevenzione su larga scala.

Bibliografia

[1] Piscitelli P et al. Incidence and socioeconomic burden of hip fractures in

- Italy: extension study 2003-2005. *Reumatismo* 2010, 62(2):113-118.
- [2] Piscitelli P et al. Hip fractures in Italy: 2000-2005 extension study. *Osteoporosis Int.* 2010, 21(8):1323-1330.
- [3] Mussolino ME et al. Phalangeal bone density and hip fracture risk. *Archives of Internal Medicine* 1997; 157: 433-8.
- [4] Ventura V et al. Ultrasound velocity changes at the proximal phalanges of the hand in pre-, peri-, and postmenopausal women. *Osteoporosis International* 1996; 6: 368-375.
- [5] Wuster C et al. The phalangeal osteosonogrammetry study group. Phalangeal osteosonogrammetry study: age-related changes, diagnostic sensitivity, and discrimination power. *Journal of bone and mineral research* 2000; 8:1603-1614.
- [6] Origa R and Galanello R. Pathophysiology of Beta Thalassemia. *Pediatric Endocrinology Reviews* 2011; 8 Suppl 2:263-70
- [7] Voskaridou E and Terpos E. New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with thalassemia major. *British Journal of Haematology* 2004; 127:127-139.
- [8] Jensen CE et al. High prevalence of low bone mass in thalassemia major. *British Journal of Haematology* 1998; 103:911-915.
- [9] Mylonas et al. Comparison of DXA, QCT and trabecular structure in beta-thalassaemia. *Eur J Haematol* 2005; 74:430-437.