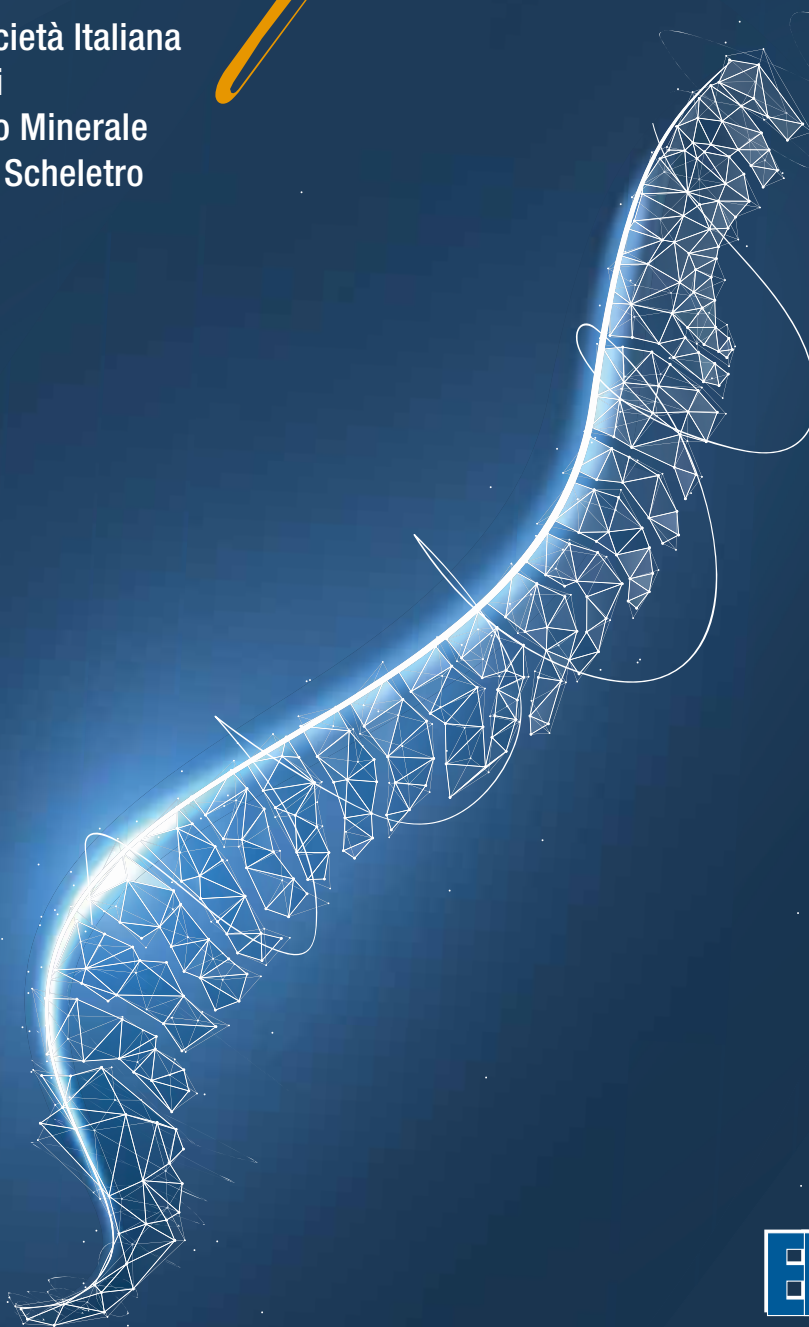


2 • 1 • 2021

SIOMMMMS

update

Rivista della Società Italiana
dell'Osteoporosi
del Metabolismo Minerale
e Malattie dello Scheletro



EDMES



2 • 1 • 2021

Chief Editor

Maurizio Rossini
*Sezione di Reumatologia,
Università di Verona*

Co-Editors

Iacopo Chiodini
Milano

Daniela Merlotti
Siena

Ha collaborato in questo numero

Silvia Irina Briganti • Roma

Daniele Diacinti • Roma

Davide Diacinti • Roma

Giuseppe Guglielmi • Foggia

Andrea Palermo • Roma

Valentina Testini • Foggia

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

EDIMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali srl

Divisione EDIMES

EDIZIONI MEDICO SCIENTIFICHE - PAVIA

Via Riviera 39 - 27100 Pavia

Tel. 0382526253 r.a. - Fax 0382423120

E-mail: edint.edimes@tin.it

SOMMARIO

Editoriale

Editorial 3
Maurizio Rossini

Diagnosi delle fratture vertebrali da osteoporosi

Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures 5
Daniele Diacinti, Davide Diacinti

Qualità ossea: ruolo dell'imaging TC e RM

Bone quality: role of CT and MR imaging 11
Valentina Testini, Giuseppe Guglielmi

Microindentation quale potenziale metodica per la valutazione in vivo della bone strength

Microindentation technique as a potential tool to evaluate the in vivo bone strength 19
Silvia Irina Briganti MD,
Andrea Palermo MD PhD



© Copyright 2021

Edizioni Internazionali srl
Divisione EDIMES
Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia

Via Riviera, 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382526253 - Fax 0382423120
E-mail: edint.edimes@tin.it

Direttore Responsabile
Paolo E. Zoncada

Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo
(compresi i microfilm e le copie fotostatiche)
senza il permesso scritto dell'editore.

Editoriale

Editorial

Cari Soci

come potete vedere siamo già al secondo numero della nostra Rivista, piena di aggiornamenti, questa volta in ambito soprattutto diagnostico grazie al contributo di esperti Soci.

Tre in particolare le tematiche qui affrontate: la morfometria vertebrale con tecnica DXA, la valutazione di alcune caratteristiche qualitative del tessuto osseo mediante nuovi approcci con RM e TC e la nuova tecnica di microindentazione, quale potenziale metodica per la valutazione *in vivo* della resistenza dell'osso.

Già abbiamo prezioso materiale per i prossimi due numeri, ma siete tutti invitati a proporre un vostro contributo: il requisito richiesto, essenziale ed imprescindibile, è la competenza. Vi ricordo che la peculiarità e la forza della nostra Società è quella di disporre di vari Specialisti con diverse competenze nel campo dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro, grazie alle quali possiamo raggiungere in modo sinergico grandi traguardi nell'ambito della ricerca scientifica e dell'assistenza ai nostri Pazienti.

Approfitto inoltre di questo spazio per ricordarvi il rinnovo del pagamento della quota d'iscrizione annuale alla SIOMMMS e l'appuntamento per il nostro prossimo Congresso Nazionale, che si terrà finalmente in presenza, Covid permettendo, nei giorni 28-30 ottobre a Verona, se non in Arena... li vicino...

Buona Lettura... e statemi bene.

Il Presidente
Maurizio Rossini



Diagnosi delle fratture vertebrali da osteoporosi

Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures

Daniele Diacinti¹, Davide Diacinti^{2,3}

¹Department of Radiological Sciences, Oncology and Pathology, Sapienza University of Rome;

²Department of Oral and Maxillo-Facial Sciences, Policlinico Umberto I Hospital, Sapienza University of Rome;

³Department of Diagnostic and Molecular Imaging, Radiology and Radiotherapy, University Foundation Hospital Tor Vergata, Rome

SUMMARY Vertebral fractures (VFs) are the hallmark of osteoporosis, and are associated with increased morbidity and mortality. Conventional X-rays is the most widely used technique to identify vertebral fractures, but, because of the high radiation effective dose is requested only in patients with back pain or with high fracture risk. Really, most of VF are asymptomatic and occur in absence of specific trauma, therefore are underdiagnosed in clinical practice, although they are a critical risk factor of incident fractures.

The assessment of vertebral fractures (VFA) may be obtained using lateral spine views acquired by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), with low-dose esposition. VFA performed during routine densitometry, allows identification, by visual or morphometric methods, most osteoporotic vertebral fractures, even those that are asymptomatic. VF diagnosis is difficult especially in mild cases because a vertebral deformity is not always a vertebral fracture. A combined standardized approach based on qualitative and semiquantitative vertebral assessment may be the most option to correctly identify a vertebral deformity as a vertebral fracture, excluding a non-fracture deformity or short vertebral height (SVH). This visual approach is subjective, therefore it is mandatory an adequate training and experience of radiologist to reach an accurate diagnostic performance. Vertebral morphometry, objective and reproducible method, may be used to evaluate the severity of vertebral fractures and to monitoring vertebral heights in the follow-up. CT and/or MR imaging are useful in differentiation between osteoporotic and neoplastic vertebral fractures.

Keywords: *Vertebral fractures, Conventional X-rays, dual-energy X-ray absorptiometry (DXA).*

Introduzione

Le fratture vertebrali sono le più comuni fratture osteoporotiche, interessando il 15% delle donne tra 50-59 anni ed il 50% delle donne oltre 85 anni (1-3). La tecnica più ampiamente utilizzata per la identificazione delle fratture vertebrali è l'esame radiologico tradizionale. A causa della elevata esposizione alle radiazioni (circa 600 μ Sv in proiezione laterale), le radiografie del rachide dorsale e lombare vengono richieste solo in

pazienti sintomatici per dorsalgia o con elevato rischio di frattura. Di conseguenza circa 1/3 delle fratture vertebrali non vengono diagnosticate perché asintomatiche ed avvengono in assenza di significativi traumi (4-6). Tuttavia l'identificazione delle fratture vertebrali, anche se appaiono come deformazioni lievi, ha un elevato valore prognostico nella gestione del paziente osteoporotico. Infatti anche pazienti con una frattura vertebrale di grado lieve hanno aumentato di circa 5 volte il rischio per ulteriori fratture vertebrali e di 3 vol-

te il rischio per fratture dell'anca (7-10). Inoltre fratture vertebrali multiple sono associate con un aumentato tasso di mortalità e con una ridotta qualità di vita (11, 12).

Vertebral fracture assessment (VFA) con tecnica DXA

Nell'ultima decade, i progressi nella tecnologia assorbimetrica a doppia energia (DXA) hanno consentito agli apparecchi densitometrici di acquisire immagini in proiezione laterale del rachide toracico e lombare di buona qualità (13). Le immagini DXA hanno una risoluzione spaziale più bassa (3 lp/mm) rispetto alla radiologia convenzionale (5 lp/mm) ma hanno alcuni vantaggi: dose di radiazioni effettiva al

paziente significativamente più bassa (dose di esposizione di circa 30 μ Sv) (14); acquisizione in una singola immagine dell'intera colonna che può essere ottenuta nella stessa seduta densitometrica con notevole riduzione dei costi; scansione sempre perpendicolare a ciascuna vertebra per cui assenza dell'effetto parallasse che determina apparente deformazione biconcava delle vertebre situate alle estremità dell'immagine (*Figura 1*).

Recentemente, la Società Internazionale di Densitometria Clinica (ISCD) (15) sulla base dei numerosi dati della letteratura riportanti la elevata sensibilità e specificità della VFA (16, 17) ha raccomandato l'uso di tale metodica come alternativa meno invasiva alla radiologia convenzionale per la identificazione delle fratture vertebrali in soggetti a rischio per l'osteoporosi. Nonostante questa autorevole raccomandazione, la VFA non è ancora entrata nella pratica clinica a causa della scarsa risoluzione spaziale (0,51 p/mm) della gran parte degli apparecchi DXA presenti sul territorio per cui le vertebre del tratto toracico superiore (T4-T7) spesso non risultano valutabili. Inoltre vi è ancora scarsa esperienza dei Radiologi riguardo l'interpretazione delle immagini ottenute con tecnica DXA. È stato dimostrato che solo utilizzando tecnologia DXA ad elevata risoluzione si possono ottenere immagini di buona qualità di tutto il rachide dorsale che devono essere interpretate da Radiologi esperti dello scheletro (18, 19).



Figura 1 - Immagine DXA del rachide (VFA). Lievi deformazioni vertebrali a cuneo da T6 a T11 con irregolarità delle limitanti; multipli noduli di Schmorl e restringimento degli spazi discali: m. di Scheuermann.

Definizione di frattura vertebrale

La frattura vertebrale appare come una alterazione della forma e delle dimensioni del corpo vertebrale, risultante in una deformazione a cuneo, mono- o bi-concava e collasso totale. Quindi la frattura vertebrale osteoporotica si manifesta sempre come una deformazione vertebrale, ma non tutte le deformazioni vertebrali sono fratture. La maggiore difficoltà diagnostica differenziale riguarda le lievi deformazioni a cuneo spesso riscontrabili a livello del tratto dorsale del rachide. Innanzitutto, ricordiamo che a livello del rachide dorsale è presente la fisiologica cuneizzazione vertebrale anteriore, più evidente a livello del

tratto T6-T9, ove comunque non supera la soglia del 15%, responsabile della cifosi dorsale. Nel soggetto anziano si riscontra spesso una ipercifosi dovuta ad accentuazione della deformazione a cuneo di alcune vertebre medio-dorsali affette da degenerazione artrosica o sede di fratture da osteoporosi.

Ci sono tre metodi per la diagnosi delle fratture vertebrali: approccio visivo qualitativo (ABQ), il metodo visivo semiquantitativo (SQ) e la morfometria vertebrale.

a) Algoritmo qualitativo (ABQ)

In un vecchio studio (20) è stato dimostrato che le vertebre deformate a cuneo per osteoporosi presentano un'altezza vertebrale centrale più bassa rispetto alle vertebre cuneiformi da artrosi. Sulla base di questa osservazione, è sta-



Figura 2 - Immagini DXA del rachide (VFA).

a) Deformità a cuneo di grado moderato di T11 con integrità della limitante superiore: cuneizzazione da osteoartrosi.

b) Frattura grave di T5; fratture lievi a livello di T11 e L2 che presentano cedimento della limitante superiore ed interruzione della corticale.

to sviluppato, più recentemente, un algoritmo qualitativo (ABQ: algorithm-based qualitative) che focalizza l'attenzione sulla presenza di avvallamento della limitante vertebrale superiore quale segno di frattura vertebrale osteoporotica (21). Le deformazioni vertebrali a cuneo con riduzione dell'altezza anteriore senza avvallamento della limitante superiore vengono classificate come "short vertebral height" (SVH), da anomalie congenite (vertebra a farfalla), da degenerazione artrosica o da m. di Scheuermann. È stato dimostrato che le deformazioni vertebrali classificate come fratture a cuneo lievi secondo l'algoritmo ABQ sono associate con elevato rischio di ulteriori fratture vertebrali e di fratture non vertebrali (22). Recenti studi hanno dimostrato anche l'importanza di evidenziare anche l'interruzione della corticale come segno di frattura vertebrale (23, 24).

Quindi una accurata diagnosi delle fratture vertebrali è imprescindibile da una preliminare valutazione qualitativa delle immagini del rachide utilizzando l'ABQ per escludere le deformazioni vertebrali non-fratturative (*Figura 2*).

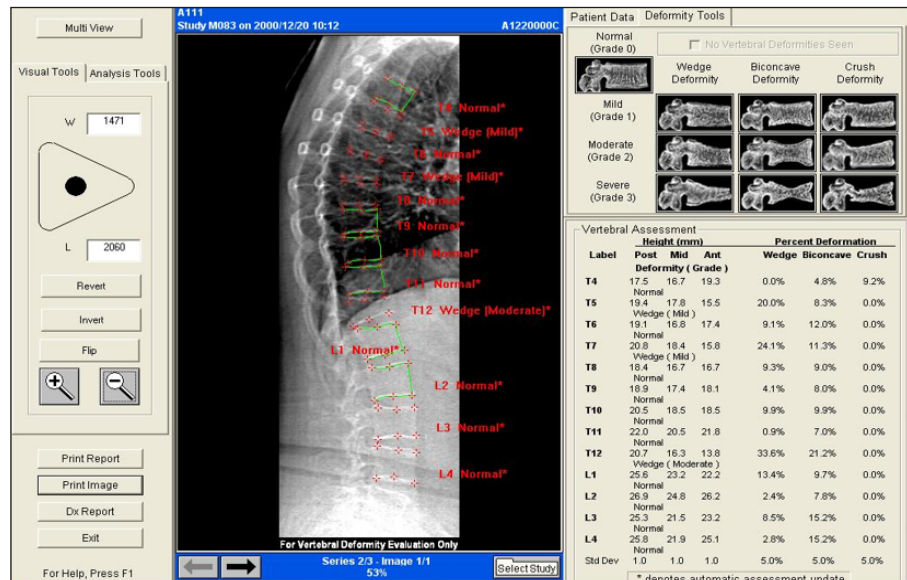
b) Metodo semiquantitativo (SQ)

Una volta accertata la presenza di una frattura vertebrale, il lettore provvede alla classificazione della frattura applicando il metodo semiquantitativo (SQ) (25) che è il metodo più comunemente usato per la diagnosi della frattura vertebrale. Secondo il metodo SQ una vertebra è definita fratturata valutando visivamente la riduzione di una delle tre altezze del corpo vertebrale di almeno il 20%. Per ogni tipo di frattura, a cuneo, biconcava o collasso totale vi sono tre livelli di gravità: lieve (riduzione del 20-25%) moderata (riduzione del 25-40%) e grave (riduzione oltre il 40%). Il metodo SQ richiede una adeguata preparazione dell'operatore per ottenere una accurata classificazione delle fratture vertebrali, soprattutto nella differenziazione tra deformità borderline e fratture di grado lieve, e tra le fratture lievi e le moderate.

c) Morfometria vertebrale

Per ridurre la soggettività del metodo SQ nella gradazione delle fratture vertebrali può essere effettuata la morfometria vertebrale, cioè la mi-

Figura 3 - VFA con morfometria vertebrale.



sura delle altezze vertebrali. Per la morfometria vertebrale un software dedicato posiziona automaticamente 6 punti in corrispondenza rispettivamente dei 4 angoli e dei 2 punti centrali delle limitanti di ciascun corpo vertebrale iniziando da L4 e continuando attraverso la colonna dorsale fino a T4. Da questi punti il software misura le altezze anteriore (Ha), centrale (Hm) e posteriore (Hp) e calcola i loro rapporti: Ha/Hp (incuneamento), Hm/Hp (biconcavità) e Hp/Hp⁺¹ or Hp/Hp⁻¹ (collasso), ove Hp⁺¹ e Hp⁻¹ indicano rispettivamente l'altezza posteriore della vertebra soprastante o sottostante di quella esaminata (Figura 3).

Da sottolineare che il software potrebbe posizionare in modo errato i punti vertebrali determinando una falsa riduzione dei rapporti tra le altezze di alcune vertebre che così risultano fratturate. Poiché la presenza di una frattura vertebrale è una indicazione alla terapia contro l'osteoporosi, appare necessario che la morfometria vertebrale sia controllata da un esperto radiologo prima di consegnarla al paziente.

Poiché la morfometria è un metodo quantitativo non consente di discriminare tra i vari tipi di deformità vertebrali, per cui dovrebbe essere usata solo per la gradazione di fratture già accertate con gli approcci qualitativo e SQ.

La morfometria vertebrale è inoltre utile nel

follow-up del paziente con osteoporosi in quanto consente di monitorare le altezze dei corpi vertebrali e quindi può indurre ad una più stretta sorveglianza in caso di deformazioni vertebrali "borderline", cioè con riduzione tra il 15% ed il 19%.

Diagnosi differenziale delle fratture vertebrali

Le fratture vertebrali possono essere dovute a varie cause, ma la diagnosi differenziale più importante è tra fratture benigne e maligne. La radiologia convenzionale può fornire alcuni segni orientativi verso una corretta diagnosi. Un muro vertebrale posteriore integro e concavo, con "fluid sign" intraspinoso, sono segni indicativi di frattura vertebrale benigna. Mentre una frattura vertebrale con muro posteriore interrotto o convesso è più verosimilmente maligna, ancor più se localizzata sopra T7. Ovviamente per una diagnosi più accurata si devono eseguire la TC e/o la RM. In particolare è stato dimostrato che la RM con mezzo di contrasto paramagnetico (gadolinio) e con le sequenze pesate in diffusione (DWI: diffusion-weighted imaging) con associato calcolo del coefficiente di diffusione (ADC: Apparent diffusion coefficient) ha elevata accu-

ratezza diagnostica nel differenziare le fratture vertebrali benigne da quelle neoplastiche (26).

La RM trova anche indicazione nel distinguere, mediante la dimostrazione di edema osseo nel-

le sequenze T2 pesate e STIR, le fratture recenti da quelle vecchie ed individuare quelle vertebre, ancora non deformate, ma nelle quali può essere imminente il cedimento strutturale.

RIASSUNTO Le fratture vertebrali (VF) si presentano spesso come deformazioni vertebrali lievi, asintomatiche ed atraumatiche per cui possono essere non diagnosticate. La tecnica DXA fornisce una immagine della colonna con bassa dose di radiazioni, cosiddetta VFA (vertebral fracture assessment) che se effettuata in associazione alla densitometria consente di identificare anche le VF lievi ed asintomatiche, iniziando la terapia. Per escludere le deformazioni è necessario effettuare dapprima una valutazione qualitativa delle immagini, poi la valutazione semiquantitativa (SQ) della frattura identificata e quindi la morfometria vertebrale. Richiedere TC o meglio RM per escludere la natura maligna e per stabilire l'età della frattura.

Parole chiave: *Fratture vertebrali, esame rx, dual-energy X-ray absorptiometry (DXA).*

Bibliografia

1. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2005; (Suppl. 16): S3-S7.
2. Cauley JA, Palermo L, Vogt M, et al. Prevalent vertebral fractures in black women and white women. *J Bone Miner Res.* 2008; 23: 1458-67.
3. Vitali C, Gussoni G, Bianchi G, et al. Research Department of FADOI. High prevalence of fragility vertebral fractures in patients hospitalised in internal medicine units. Results of the POINT (Prevalence of Osteoporosis in INTERNAL medicine) study. *Bone.* 2015; 74: 114-20.
4. Delmas PD, van de Langerijt L, Watts NB, et al. Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem: the IMPACT study. *J Bone Miner Res.* 2005; 20: 557-63.
5. Carberry GA, Pooler BD, Binkley N, et al. Unreported vertebral body compression fractures at abdominal multidetector CT. *Radiology.* 2013; 268: 120-6.
6. Diacinti D, Vitali C, Gussoni G, et al. Research Department of FADOI. Misdiagnosis of vertebral fractures on local radiographic readings of the multicentre POINT (Prevalence of Osteoporosis in INTERNAL medicine) study. *Bone.* 2017; 101: 230-5.
7. Pongchaiyakul C, Nguyen ND, Jones G, et al. Asymptomatic vertebral deformity as a major risk factor for subsequent fractures and mortality: a long-term prospective study. *J Bone Miner Res.* 2005; 20: 1349-55.
8. Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, et al. Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for new fractures. *Osteoporos Int.* 2007; 18: 1617-24.
9. Yu W, Lin Q, Zhou X, et al. Reconsideration of the relevance of mild wedge or short vertebral height deformities across a broad age distribution. *Osteoporos Int.* 2014; 25: 2609-15.
10. Broy SB. The vertebral fracture cascade: etiology and clinical implications. *J Clin Densitom.* 2016; 19: 29-34.
11. Kado DM, Duong T, Stone KL, et al. Cummings SR. Incident vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. *Osteoporos Int.* 2003; 14: 589-94.
12. Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2004; 15: 38-42.
13. Diacinti D, Del Fiacco R, Pisani D, et al. Diagnostic performance of vertebral fracture assessment by the lunar iDXA scanner compared to conventional radiography. *Calcif. Tissue. Int.* 2012; 91: 335-42.
14. J. Damilakis JE, Adams G, Guglielmi TM. Link, Radiation exposure in X-ray-based imaging techniques used in osteoporosis. *Eur. Radiol.* 2010; 20: 2707-14.
15. Lee JH, Lee YK, Oh S-H, et al. A systematic review of diagnostic accuracy of vertebral fracture assessment (VFA) in postmenopausal women and elderly men. *Osteoporos. Int.* 2016; 27: 1691-9.
16. Jager PL, Jonkman S, Koolhaas W, et al. Combined vertebral fracture assessment and bone mineral density measurement: a new standard in the diagnosis of osteoporosis in academic populations. *Osteoporos. Int.* 2011; 22: 1059-68.
17. Rosen HN, Alele JD, Vokes TJ, et al. The Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry: Vertebral Fracture Assessment. *J. Clin. Densitom.* 2013; 16: 482-8.
18. Buehring B, Krueger D, Checovich M, et al. Vertebral fracture assessment: impact of instrument and reader. *Osteoporos. Int.* 2010; 21: 487-94.
19. Aubry-Rozier B, Fabreguet I, Iglesias K, et al. Im-

- pect of level of expertise versus the statistical tool on vertebral fracture assessment (VFA) readings in cohort studies *Osteoporos. Int.* 2017; 28; 523-7.
20. Abdul-Hamid Osman A, Bassionni H, Koutri R, et al. Aging of the thoracic spine: distinction between wedging in osteoarthritis and fracture in osteoporosis across sectional and longitudinal study. *Bone.* 1994; 15: 437-42.
 21. Ferrar L, Jiang G, Armbrrecht G, et al. Is short vertebral height always an osteoporotic fracture? The Osteoporosis and Ultrasound Study (OPUS), *Bone.* 2007; 41: 5-12.
 22. Lentle B, Trollip J, Lian K. The radiology of osteoporotic vertebral fractures redux. *J Clin Densitom.* 2016; 19: 40-7.
 23. Wáng YXJ, Che-Nordin N, Deng M, et al. Osteoporotic vertebral deformity with endplate/cortex fracture is associated with higher further vertebral fracture risk: the Ms.OS (Hong Kong) study results *Osteoporos Int.* 2019; 30: 897-905.
 24. Diacinti D, Guglielmi G. How to define an osteoporotic vertebral fracture? *Quant Imaging Med Surg.* 2019; 9: 1485-94.
 25. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993; 8: 1137-48.
 26. Pozzi G, Garcia Parra C, Stradiotti P, et al. Diffusion-weighted MR imaging in differentiation between osteoporotic and neoplastic vertebral fractures. *Eur Spine J.* 2012; 21 (Suppl. 1): S123-7.

Qualità ossea: ruolo dell'imaging TC e RM

Bone quality: role of CT and MR imaging

Valentina Testini, Giuseppe Guglielmi

Department of Clinical and Experimental Medicine, Foggia University School of Medicine, Foggia

SUMMARY Imaging osteoporosis is fundamental to identify subjects at risk of fractures and in monitoring the response to drug treatment.

Bone strength is mainly determined by the integration of bone mineral density and bone quality. The latter depends on the microarchitecture of the cortical and trabecular bone, which have a significant impact on the mechanical properties of the bone, such as strength and risk of fracture.

Three-dimensional imaging techniques have been developed to evaluate bone geometry, such as high resolution quantitative peripheral CT (HR-pQCT), limited to peripheral skeletal segments, and multidetector CT (MDCT), much more sensitive and specific than DXA. Another method increasingly used for high resolution evaluation of bone is magnetic resonance imaging (MRI). The absence of ionizing radiation and its excellent soft tissue contrast make it an excellent method for assessing cortical and trabecular bone. In conclusion, these methods can provide fundamental information and give important benefits in the diagnosis and treatment of osteoporosis.

Keywords: *Osteoporosis, bone quality, MD-CT, HR-pQCT, HR-MRI.*

Introduzione

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata dalla riduzione della massa ossea e da un deterioramento qualitativo del tessuto osseo tali da determinare la compromissione della resistenza ossea e l'aumento del rischio di frattura (1).

La resistenza ossea è determinata principalmente dall'integrazione della densità minerale ossea (bone mineral density BMD) e della qualità ossea. La BMD, ossia la densità minerale ossea espressa in grammi per centimetro cubo, in ogni individuo è determinata dal picco di massa ossea e dalla quantità di osso persa (2). La qualità dell'osso invece si riferisce alla macro e microarchitettura, alle proprietà materiali, all'accumulo di microdanni e alla mineralizzazione (3).

In genere, la valutazione clinica della salute delle ossa si basa sulla valutazione della BMD,

misurata tramite la DXA (dual X-ray absorptiometry), una tecnica radiografica bidimensionale che misura la BMD sia corticale che trabecolare. I valori ottenuti tramite DXA sono stati universalmente adottati come standard per definire l'osteoporosi (4).

Oltre al DXA, per valutare la BMD viene utilizzata la TC quantitativa tridimensionale (QTC). Questa tecnica misura la BMD in tre dimensioni e consente la caratterizzazione della geometria e della densità ossea; inoltre, la QCT può esaminare l'osso corticale e trabecolare in maniera indipendente (5).

Tuttavia, la BMD è solo una delle componenti responsabili di una maggiore fragilità ossea, in quanto spiega solo dal 70% al 75% circa della variazione di resistenza del tessuto osseo (6), mentre la restante percentuale è dovuta all'effetto cumulativo e sinergico di fattori come la macro e microarchitettura ossea, la geometria e

i micro-danni (7). Anche nell'ambito terapeutico è stato dimostrato che la sola BMD ha dei limiti nel prevedere i risultati del trattamento farmacologico. Infatti, da uno studio multicentrico sulle fratture da fragilità, è emerso che la BMD spiegava meno della metà degli effetti anti-frattura dei farmaci testati (8). In una meta-analisi di 38 studi che misurano la resistenza ossea è risultato che la BMD è un fattore predittivo limitato del rischio di fratture e si è concluso che l'architettura dell'osso contribuisce in modo significativo alla resistenza ossea (9).

Pertanto è necessaria una valutazione completa non solo della BMD, ma anche della qualità meccanica dell'osso per comprendere la fisiopatologia dell'osteoporosi, diagnosticarla e trattarla precocemente con farmaci (6, 10).

Imaging TC

Poiché vari studi (8, 9) hanno dimostrato l'importanza della qualità dell'osso nella valutazione dell'osteoporosi e del rischio di fratture, sono

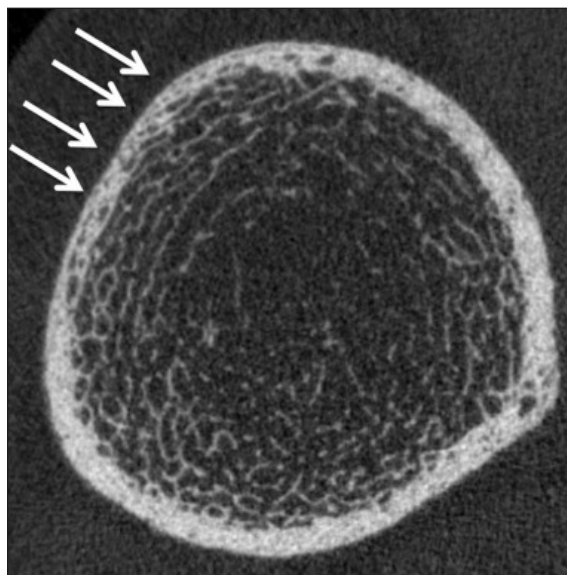


Figura 1 - TC periferica quantitativa ad alta risoluzione della tibia distale di una donna in post menopausa con diabete di tipo 2 e frattura da fragilità. Ben evidente il dettaglio dell'architettura trabecolare e l'aumentata porosità corticale (freccia), che è un reperto tipicamente associato alle fratture da fragilità nei diabetici.

state sviluppate tecniche diagnostiche per quantificare la geometria ossea, la microarchitettura e le proprietà biomeccaniche. Queste tecniche diagnostiche utilizzano strumenti di analisi avanzati basati su modalità di imaging tridimensionale (come HR-pQTC, MD-TC e MRI) con il fine di prevedere in modo più accurato le fratture e monitorare in modo più sensibile gli interventi terapeutici (11). Nell'ambito dell'imaging TC, vari dispositivi sono utilizzati, come la TC-multidetector (MD-TC) e la TC quantitativa periferica ad alta risoluzione (HR-pQTC).

MD-TC (TC-multidetector)

La MD-TC offre una risoluzione spaziale superiore rispetto alla scansione della TC spirale total body ed è utilizzata in ambito clinico. Per quanto riguarda la struttura ossea trabecolare, la risoluzione spaziale è limitata ad uno spessore di sezione minimo dell'ordine di 0,5 mm, con dimensioni minime dei pixel di 0,25-0,3 mm² (12), mentre le singole trabecole hanno un diametro di circa 0,05-0,2 mm. Ciò determina che l'imaging della microstruttura trabecolare ossea sia soggetto a sostanziali effetti di volume parziale (11).

Studi clinici hanno ottenuto promettenti risultati nel dimostrare che la MD-TC è una metodica accurata nella diagnosi di fratture esistenti (13), nella distinzione tra pazienti osteoporotici con fratture del femore prossimale e pazienti sani di controllo (14), nella differenziazione tra soggetti con e senza fratture osteoporotiche della colonna vertebrale (15) e nel monitoraggio dei cambiamenti della microarchitettura vertebrale indotti dalla terapia con teriparatide (16); questi studi hanno dimostrato che i parametri della struttura trabecolare ossea ottenuti tramite MD-TC erano più sensibili e specifici rispetto alla BMD ottenuta tramite DXA.

La TC multidetector, tuttavia, richiede dosi di radiazioni notevolmente più elevate rispetto alle tecniche standard per misurare la BMD. Rispetto alla dose efficace 0,001-0,05 mSv associata alla DXA nei pazienti adulti e ai 0,06-0,3 mSv erogati tramite QTC 2D della colonna lombare, i protocolli utilizzati per esaminare la struttura ossea vertebrale con MD-TC ad alta risoluzione spaziale forniscono una dose efficace di circa 3 mSv (15,

16). Sono in fase di sviluppo tecniche di MD-TC a basso dosaggio che forniscano una riduzione dell'esposizione alle radiazioni pur mantenendo un'elevata accuratezza diagnostica (17).

HR-pQTC (TC quantitativa periferica ad alta risoluzione)

Introdotta nel 2004, l'HR-pQTC è un sistema di imaging TC ad alta risoluzione quantitativo progettato per lo studio dell'architettura ossea trabecolare e corticale delle estremità del corpo. L'HR-pQTC è attualmente prodotta da singoli produttori (XtremeCT, Scanco Medical AG, Brüttisellen, Switzerland) come strumento di ricerca (11). Lo sviluppo di HR-pQTC parte dalla TC utilizzata in ambito clinico con l'aggiunta di molte delle caratteristiche tecnologiche della micro-TC (μ CT) (10).

Mentre la prima generazione di HR-pQTC (XtremeCT) era limitata all'imaging del piede, della mano e delle estremità distali della gamba e dell'avambraccio, con una risoluzione spaziale di 82 μ m (dimensione isotropica del voxel) (18), l'ultima generazione (XtremeCT II) ha una risoluzione spaziale di 61 μ m e ha una capacità di scansione più prossimalmente, comprendendo il ginocchio (19).

Poiché lo studio è limitato alle scansioni di segmenti scheletrici periferici e non coinvolge organi critici e radiosensibili, la dose di radiazione effettiva di HR-pQTC è nettamente inferiore rispetto alla TC total body: infatti per una scansione della tibia distale o del radio distale, la dose efficace è inferiore a 5 μ Sv, mentre per una scansione completa del ginocchio, che richiede più immagini, la dose effettiva è inferiore a 50 μ Sv (11).

Il vantaggio dell'HR-pQTC è l'acquisizione in contemporanea della BMD e dell'architettura ossea corticale e trabecolare (2), gli svantaggi sono che non può fornire una visione diretta della qualità dell'osso della colonna lombare o del femore prossimale (siti comuni per fratture da fragilità osteoporotica) (20), il tubo dello scanner ha una durata limitata nel tempo, ci possono essere artefatti da movimento che limitano l'analisi morfologica dell'architettura ossea, e il numero di dispositivi presenti in tutto il mondo, principalmente nei più importanti istituti di ricerca, è limitato (10).

Molti studi iniziali che dimostrano l'utilità clinica di HR-pQTC si sono concentrati sulla determinazione delle differenze nella microarchitettura ossea legate all'età e al sesso. Boutrouy et al. (21) hanno confrontato le donne in pre- e post-menopausa sane e quelle con osteoporosi e hanno trovato differenze significative nella microarchitettura ossea. Vari studi clinici sono stati fatti sull'associazione con fratture in donne in post-menopausa con osteopenia e osteoporosi (22, 23). Alcuni studi hanno scoperto che la struttura ossea contribuisce al rischio di frattura indipendentemente dalla BMD, evidenziando l'importanza della microarchitettura ossea (24, 25). Stein et al. hanno anche confrontato le donne in post-menopausa con e senza precedente frattura e hanno scoperto che le donne con precedente frattura avevano la BMD ridotta e un maggiore deterioramento della microstruttura ossea (26). Anche la gravità delle fratture è stata associata alla microarchitettura dell'osso, indicando che l'HR-pQTC potrebbe essere un mezzo più sensibile per discriminare le fratture rispetto al DXA. Infatti sia per le donne (27) che per gli uomini (28), la microarchitettura corticale è stata associata alla gravità delle fratture vertebrali ed era indipendente da BMD in entrambi i sessi. Inoltre, sono state riportate anomalie microstrutturali più gravi nelle donne in post-menopausa con fratture vertebrali rispetto a quelle con fratture non vertebrali (29).

Attualmente il limitato numero di macchinari HR-pQTC disponibili e la mancanza di standardizzazione ne limitano l'uso clinico diffuso; in più sono ancora necessari ulteriori studi su larga scala, comparativi e prospettici (30). Nonostante questi limiti, l'uso di HR-pQTC è estremamente promettente nella comprensione della qualità e della resistenza ossea e degli effetti dei trattamenti farmacologici con l'obiettivo finale di valutare e prevedere le fratture determinate dall'osteoporosi.

RM ad alta risoluzione: studio della microarchitettura trabecolare ossea

Un'altra metodica che permette l'acquisizione *in vivo* di immagini dell'osso corticale e trabecolare è la risonanza magnetica ad alta risoluzione

(HR-RM). Nella risonanza magnetica l'osso produce un segnale basso e appare scuro a causa del ridotto numero di protoni, con un tempo di rilassamento T2 estremamente breve (<1 ms), mentre il midollo osseo presenta un segnale intenso, determinato dal suo contenuto di grasso. Questa eterogeneità dell'intensità del segnale e la risoluzione spaziale dipendono da una varietà di parametri tecnici complessi, tra cui il numero di interfacce midollari e ossee, la dimensione delle trabecole, l'intensità del campo magnetico, la sequenza di impulsi applicata, l'ottimizzazione delle bobine e il rapporto segnale/rumore (SNR) (10). Quest'ultimo, con un valore minimo di 10 (31), è fondamentale per una risoluzione spaziale elevata ($234 \times 234 \times 500 \mu\text{m}$), con dimensioni del voxel di $0,137 \times 0,250 \text{ mm}^3$ e spessore della sezione di 0,3-1,5 mm (10), acquisendo immagini *in vivo* in 12-15 minuti, tempo che rende però l'esame suscettibile ad artefatti di movimento (32). Poiché la dimensione del voxel è direttamente proporzionale al SNR, la riduzione di entrambe le dimensioni nel piano di circa il 30% comporterà una riduzione del SNR del 50%. I siti anatomici superficiali, come il radio distale (0-2 cm dalla superficie della pelle), forniscono SNR più elevato rispetto ai siti anato-



Figura 2 - RM ad alta risoluzione del femore prossimale di una donna in post menopausa con osteoporosi e storia di frattura da fragilità.

mici più profondi, come l'anca (6-10 cm dalla superficie della pelle), a causa della diversa distanza dalla bobina. Di conseguenza, per un dato SNR, le dimensioni del voxel nel radio distale possono essere inferiori a quelle che si possono ottenere nell'anca (33). L'aumento dell'SNR può essere ottenuto scansionando a intensità di campo più elevata e usando bobine multicanale (con dimensioni più piccole della bobina) (34).

Gli svantaggi dell'HR-RM sono la difficoltà nell'uniformare diversi scanner in studi multicentrici, in quanto è una tecnica impegnativa da eseguire e ottimizzare, e la limitata disponibilità dei macchinari solo in alcuni centri di ricerca in tutto il mondo (35). Tra i vantaggi, c'è la mancanza di radiazioni, che ha reso l'HR-RM attraente per un elevato numero di studi clinici sull'osteoporosi condotti anche a 3T e 7T. Mentre i primi studi sono stati condotti alle estremità distali (polso, caviglia) (36), negli ultimi anni sono stati studiati siti anatomici più prossimali tra cui la tibia prossimale e femore prossimale (37). La capacità di valutare questi ultimi siti è importante in quanto la variazione della qualità dell'osso e il conseguente rischio di frattura osteoporotica tra lo scheletro periferico e quello centrale è differente. Ad esempio, a livello dell'anca la BMD ha un'associazione più elevata con il rischio di frattura rispetto alla regione lombare (38).

Numerosi studi clinici hanno inoltre dimostrato che i parametri della microarchitettura ossea ottenute dall'imaging RM hanno fornito informazioni aggiuntive rispetto alla BMD nel differenziare gli individui con da quelli senza fratture da fragilità (39). È stato anche osservato che i parametri della struttura ossea ottenuti dallo studio HR-pQTC non erano direttamente confrontabili con quelli determinati dallo studio HR-RM, in particolare i parametri morfologici, la frazione ossea trabecolare e lo spessore trabecolare hanno mostrato grandi discrepanze (40). Una delle cause principali di questa discrepanza è la presenza di artefatti di suscettibilità nell'imaging RM, che amplifica le dimensioni delle singole trabecole. Altri studi hanno evidenziato gli effetti della terapia per l'osteoporosi sulla microarchitettura ossea, per esempio Folkesson et al. hanno dimostrato cambiamenti nella microarchitettura trabecolare dell'osso evidenziabili tramite HR-RM dopo tera-

pia con bifosfonati nelle donne in peri-menopausa trattate per 24 mesi con alendronato (41). Oltre a ciò, le sequenze HR-RM permettono, applicando tecniche digitali di elaborazione, di estrarre informazioni riguardanti la struttura e l'orientamento della rete trabecolare ossea con l'obiettivo di fornire misurazioni simili a quelle ottenute dall'istomorfometria (33).

Un notevole progresso nell'elaborazione delle immagini è stata l'applicazione dell'analisi agli elementi finiti (FEA) alle immagini RM della microarchitettura trabecolare ossea (42). La FEA è un metodo di ingegneria meccanica che consente di eseguire prove di stress virtuali sulle ossa per valutarne le caratteristiche meccaniche. La FEA è stata anche ampiamente applicata *in vivo* alle immagini dell'osso ottenute tramite HR-pQCT (43).

RM con sequenze UTE: studio della corticale ossea

I recenti miglioramenti tecnici nella RM hanno permesso di valutare e visualizzare anche l'osso corticale, acquisendo le sequenze UTE (ultrashort echo time), che presentano un tempo di eco ultracorto, inferiore al ms (44, 45). L'UTE quantifica il contenuto di acqua nell'osso corticale in quanto l'intensità del segnale protonico della corticale ossea deriva da:

- 1) acqua dei pori corticali (CPW) o acqua che risiede nei pori microscopici, inclusi canali di Havers e sistemi lacunari-canalicolari ($T_2 > 1$ ms);
- 2) acqua legata al collagene (CBW) all'interno della matrice ossea ($T_2 = 0,3-0,4$ ms) (33).

L'UTE può essere quindi utilizzato come misura indiretta della porosità ossea (11).

Techawiboonwong et al. hanno riportato una delle prime applicazioni di UTE su uno scanner clinico 3T *in vivo* (45). Utilizzando sequenze UTE per lo studio della tibia in tre diversi gruppi di pazienti (donne in post-menopausa, donne in pre-menopausa e pazienti con osteodistrofia renale), gli autori hanno determinato la concentrazione totale di acqua ossea (BW) (somma di CBW e CPW) come rapporto tra intensità del segnale di riferimento e intensità del segnale dell'osso. Lo studio ha messo in evidenza che i soggetti con osteodistrofia renale presentavano un 135% in più

di BW rispetto ai soggetti in pre-menopausa e un 43% in più rispetto ai soggetti in post-menopausa. Questi valori sono notevolmente diversi da quelli della BMD, dove c'era solo una differenza del 6% nella BMD volumetrica tibiale tra i soggetti pre e post-menopausa e nessuna differenza nella BMD volumetrica tra i soggetti osteodistrofici renali e i soggetti di controllo di qualsiasi età. Quindi i risultati ottenuti tramite UTE, fornendo la concentrazione di acqua nella corticale, danno ulteriori informazioni, oltre alla BMD, utili per la valutazione della fragilità ossea.

Altre metodiche RM

Negli ultimi anni, c'è stato un crescente interesse nell'utilizzo della spettroscopia di RM e di metodiche a spostamento chimico per valutare quantitativamente il contenuto e la composizione del grasso midollare. La spettroscopia di risonanza magnetica protonica (1 H-MRS) è considerata il gold standard RM per la quantificazione del grasso nel midollo osseo in maniera non invasiva (46, 47). Alcuni studi hanno dimostrato che il grasso del midollo osseo misurato con questa metodica aumentava con la riduzione della BMD misurata con DXA ed era significativamente elevato nelle donne in post-menopausa e negli uomini più anziani (46, 47). L'utilizzo di tali metodiche è quindi importante perché il grasso del midollo osseo può essere utilizzato come fattore di rischio per l'osteoporosi indipendentemente dalla BMD (48).

Ulteriori studi, tramite l'uso della risonanza magnetica a perfusione (49) e della risonanza magnetica a diffusione (50), hanno valutato rispettivamente l'importanza della vascolarizzazione ossea e della cellularità del midollo osseo nell'osteoporosi. La perfusione del midollo osseo è stata identificata come potenziale biomarcatore per la qualità ossea, infatti gli indici di perfusione sono significativamente diminuiti nelle donne in post-menopausa con osteoporosi rispetto alle donne sane e a quelle con osteopenia almeno a livello del femore e delle vertebre (51). L'imaging pesato per diffusione invece fornisce informazioni sulla cellularità e l'integrità cellulare (52), le quali sono state correlate da alcuni studi alla BMD (50).

Infine, con il recente sviluppo della tomografia a emissione di positroni (PET)/scanner MRI, è possibile valutare il turnover e il metabolismo osseo contemporaneamente alle caratteristiche anatomiche (53).

In conclusione, sono necessari studi prospettici più ampi per determinare se le metodiche di RM possano prevedere una frattura da

fragilità o la riduzione del rischio di frattura in risposta alla terapia per l'osteoporosi, fornendo informazioni che diano benefici superiori a quelli ottenuti da altre metodiche, e se esista un valore numerico nella misurazione dei parametri microarchitetturali ossei ottenuti tramite queste metodiche che possa affiancare la BMD calcolata con DXA.

RIASSUNTO L'imaging dell'osteoporosi è fondamentale per identificare soggetti a rischio di fratture e nel monitorare la risposta al trattamento farmacologico.

La resistenza dell'osso è determinata principalmente dall'integrazione della densità minerale ossea e della qualità ossea. Quest'ultima dipende dalla microarchitettura dell'osso corticale e trabecolare, che ha un impatto notevole sulle proprietà meccaniche dell'osso.

Sono state sviluppate tecniche di imaging tridimensionale per valutare la geometria ossea, come la TC multidetector (MD-TC), la TC quantitativa periferica ad alta risoluzione (HR-pQTC), e la risonanza magnetica ad alta risoluzione (HR-RM).

In conclusione, queste metodiche possono fornire importanti benefici nella diagnosi e nel trattamento dell'osteoporosi.

Parole chiave: *Osteoporosi, qualità ossea, MD-TC, HR-pQTC, HR-RM.*

Bibliografia

1. WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Report of a WHO Study Group. 1994 WHO Technical Report Series 843, Geneva.
2. Link TM. Radiology. Osteoporosis imaging: state of the art and advanced imaging. *Radiology*. 2012; 263: 3-17.
3. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001; 285: 785-95.
4. Kanis JA and the WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Synopsis of a WHO Report. *Osteoporos Int*. 1994; 4: 368-81.
5. Burghardt AJ, Link TM, Majumdar S. High-resolution computed tomography for clinical imaging of bone microarchitecture. *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469: 2179-93.
6. Ammann P, Rizzoli R. Bone strength and its determinants. *Osteoporos Int*. 2003; 14 (Suppl. 3): S13-S18.
7. Chapurlat RD, Delmas PD. Bone microdamage: a clinical perspective. *Osteoporos Int*. 2009; 20: 1299-308.
8. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 4118-24.
9. Wehrli FW, Saha PK, Gomberg BR, et al. Role of magnetic resonance for assessing structure and function of trabecular bone. *Top Magn Reson Imaging*. 2002; 13: 335-55.
10. Krug R, Burghardt AJ, Majumdar S, Link TM. High-resolution imaging techniques for the assessment of osteoporosis. *Radiol Clin North Am*. 2010; 48: 601-21.
11. Link TM, Kazakia G. Update on Imaging-Based Measurement of Bone Mineral Density and Quality. *Curr Rheumatol Rep*. 2020; 22: 13.
12. Link TM, Vieth V, Stehling C, et al. High-resolution MRI vs multislice spiral CT: which technique depicts the trabecular bone structure best? *Eur Radiol*. 2003; 13: 663-71.
13. Alabousi M, Gauthier ID, Li N, et al. Multi-detector CT for suspected hip fragility fractures: a diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis. *Emerg Radiol*. 2019; 26: 549-56.
14. Rodríguez-Soto AE, Fritscher KD, Schuler B, et al. Texture analysis, bone mineral density, and cortical thickness of the proximal femur: fracture risk prediction. *J Comput Assist Tomogr*. 2010; 34: 949-57.
15. Ito M, Ikeda K, Nishiguchi M, et al. Multidetector row CT imaging of vertebral microstructure for evaluation of fracture risk. *J Bone Miner Res*. 2005; 20: 1828-36.
16. Graeff C, Timm W, Nickelsen TN, et al. Monitoring teriparatide-associated changes in vertebral microstructure by high-resolution CT in vivo: results from

- the EUROFORS study. *J Bone Miner Res.* 2007; 22: 1426-33.
17. Weinrich JM, Well L, Regier M, et al. MDCT in suspected lumbar spine fracture: comparison of standard and reduced dose settings using iterative reconstruction. *Clin Radiol.* 2018; 73: 675.e9-675 e15.
 18. Kazakia GJ, Hyun B, Burghardt AJ, et al. *In vivo* determination of bone structure in postmenopausal women: a comparison of HR-pQCT and high-field MR imaging. *J Bone Miner Res.* 2008; 23: 463-74.
 19. Kroker A, Zhu Y, Manske SL. Quantitative *in vivo* assessment of bone microarchitecture in the human knee using HR-pQCT. *Bone.* 2017; 97: 43-48.
 20. Krug R, Burghardt AJ, Majumdar S, Link TM. High-resolution imaging techniques for the assessment of osteoporosis. *Radiol Clin North Am.* 2010; 48: 601-21.
 21. Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, Delmas PD. *In vivo* assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 6508-15.
 22. Nishiyama K, Macdonald M, Hanley A, Boyd K. Women with previous fragility fractures can be classified based on bone microarchitecture and finite element analysis measured with HR-pQCT. *Osteoporos Int.* 2013; 24: 1733-40.
 23. Liu XS, Stein EM, Zhou B, et al. Individual trabecula segmentation (ITS)-based morphological analyses and microfinite element analysis of HR-pQCT images discriminate postmenopausal fragility fractures independent of DXA measurements. *J Bone Miner Res.* 2012; 27: 263-72.
 24. Sornay-Rendu E, Boutroy S, Munoz F, Delmas PD. Alterations of cortical and trabecular architecture are associated with fractures in postmenopausal women, partially independent of decreased BMD measured by DXA: the OFELY study. *J Bone Miner Res.* 2007; 22: 425-33.
 25. Melton LJ 3rd, Riggs BL, van Lenthe GH, et al. Contribution of *in vivo* structural measurements and load/strength ratios to the determination of forearm fracture risk in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2007; 22: 1442-8.
 26. Stein EM, Liu XS, Nickolas TL, et al. Abnormal microarchitecture and reduced stiffness at the radius and tibia in postmenopausal women with fractures. *J Bone Miner Res.* 2010; 25: 2572-81.
 27. Sornay-Rendu E, Cabrera-Bravo JL, Boutroy S, et al. Severity of vertebral fractures is associated with alterations of cortical architecture in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2009; 24: 737-43.
 28. Szulc P, Boutroy S, Vilayphiou N, et al. Cross-sectional analysis of the association between fragility fractures and bone microarchitecture in older men: the STRAMBO study. *J Bone Miner Res.* 2011; 26: 1358-67.
 29. Stein EM, Liu XS, Nickolas TL, et al. Microarchitectural abnormalities are more severe in postmenopausal women with vertebral compared with nonvertebral fractures. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: E1918-26.
 30. Patsch JM, Bauer JS. High resolution imaging. In Guglielmi G editor. *Osteoporosis and Bone Densitometry Measurements*, Berlin: Springer Science & Business Media. 2013; 149-56.
 31. Wehrli FW. Structural and functional assessment of trabecular and cortical bone by micro magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2007; 25: 390-409.
 32. Adams JE. Advances in bone imaging for osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2013; 9: 28-42.
 33. Chang G, Boone S, Martel D, et al. MRI Assessment of Bone Structure and Microarchitecture. *J Magn Reson Imaging.* 2017; 46: 323-37.
 34. Wright SM, Wald LL. Theory and application of array coils in MR spectroscopy. *NMR Biomed.* 1997; 10: 394-410.
 35. Bauer JS, Link TM. Advances in osteoporosis imaging. *Eur J Radiol.* 2009; 71: 440-9.
 36. Wehrli FW, Gomberg BR, Saha PK, et al. Digital topological analysis of *in vivo* magnetic resonance microimages of trabecular bone reveals structural implications of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2001; 16: 1520-31.
 37. Carballido-Gamio J, Folkesson J, Karampinos DC, et al. Generation of an atlas of the proximal femur and its application to trabecular bone analysis. *Magn Reson Med.* 2011; 66: 1181-91.
 38. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA.* 2002; 288: 1889-97.
 39. Wehrli FW, Gomberg BR, Saha PK, et al. Digital topological analysis of *in vivo* magnetic resonance microimages of trabecular bone reveals structural implications of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2001; 16: 1520-31.
 40. Wehrli FW, Leonard MB, Saha PK, Gomberg BR. Quantitative high-resolution magnetic resonance imaging reveals structural implications of renal osteodystrophy on trabecular and cortical bone. *J Magn Reson Imaging.* 2004; 20: 83-89.
 41. Folkesson J, Goldenstein J, Carballido-Gamio J, et al. Longitudinal evaluation of the effects of alendronate on MRI bone microarchitecture in postmenopausal osteopenic women. *Bone.* 2010; 48: 611-21.
 42. Zhang N, Magland JF, Rajapakse CS, et al. Potential of *in vivo* MRI-based nonlinear finite-element analysis for the assessment of trabecular bone post-yield properties. *Med Phys.* 2013; 40: 052303.
 43. Nishiyama KK, Shane E. Clinical imaging of bone microarchitecture with HR-pQCT. *Current osteoporosis reports.* 2013; 11: 147-55.
 44. Du J, Carl M, Bydder M, et al. Qualitative and quantitative ultrashort echo time (UTE) imaging of cortical bone. *J Magn Reson.* 2010; 207: 304-11.

45. Techawiboonwong A, Song HK, Leonard MB, Wehrli FW. Cortical bone water: in vivo quantification with ultrashort echo-time MR imaging. *Radiology*. 2008; 248: 824-33.
46. Griffith JF, Yeung DK, Antonio GE, et al. Vertebral bone mineral density, marrow perfusion, and fat content in healthy men and men with osteoporosis: dynamic contrast-enhanced MR imaging and MR spectroscopy. *Radiology*. 2005; 236: 945-51.
47. Griffith JF, Yeung DK, Antonio GE, Wong SY, Kwok TC, Woo J et al. Vertebral marrow fat content and diffusion and perfusion indexes in women with varying bone density: MR evaluation. *Radiology*. 2006; 241: 831-8.
48. Schwartz AV. Marrow fat and bone: review of clinical findings. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015; 6: 40.
49. Budzik JF, Lefebvre G, Forzy G, et al. Study of proximal femoral bone perfusion with 3D T1 dynamic contrast-enhanced MRI: a feasibility study. *Eur Radiol*. 2014; 24: 3217-23.
50. Rebuzzi M, Vinicola V, Taggi F, et al. Potential diagnostic role of the MRI-derived internal magnetic field gradient in calcaneus cancellous bone for evaluating postmenopausal osteoporosis at 3T. *Bone*. 2013; 57: 155-63.
51. Ohno N, Miyati T, Kasai H, et al. Evaluation of perfusion-related and true diffusion in vertebral bone marrow: a preliminary study. *Radiol Phys Technol*. 2015; 8: 135-40.
52. Bhojwani N, Szpakowski P, Partovi S, et al. Diffusion-weighted imaging in musculoskeletal radiology-clinical applications and future directions. *Quant Imaging Med Surg*. 2015; 5: 740-53.
53. Blake GM, Siddique M, Frost ML, Moore AE, Fogelman I. Imaging of site specific bone turnover in osteoporosis using positron emission tomography. *Current osteoporosis reports*. 2014; 12: 475-85.

Microindentation quale potenziale metodica per la valutazione in vivo della bone strength

Microindentation technique as a potential tool to evaluate the in vivo bone strength

Silvia Irina Briganti MD, Andrea Palermo MD PhD

Unit of Endocrinology and Diabetes, Campus Bio-Medico University, Rome

SUMMARY Bone strength represents the ability of bone to resist trauma without breaking and reflects the integration of bone quantity and bone quality. Dual-energy X-ray densitometry (DXA) is the most widely used technique to measure bone quantity. The spatial distribution of bone tissue, both at a macroscopic and at a microscopic level, is the expression of bone quality which can be assessed by imaging techniques currently used in clinical settings (X-ray, high-definition computed tomography or magnetic resonance imaging). Recently, microindentation has added the possibility of directly assessing the strength of cortical bone to a mechanical challenge. Microindentation techniques has been specifically tested in populations of patients where DXA reports were not clear and showed discrepancies between bone density and fracture propensity, such as patients with diabetes, history of atypical femoral fractures or stress fractures, glucocorticoid treatment or HIV infection. The most common side effects of this procedure are infection in the introduction site of the instrument and local anesthetic allergy. Before performing microindentation, patients have to be screened for absolute contraindications which include obesity, septic conditions, history of fracture, dermatologic lesions or infections in the bone target area.

Keywords: *Bone strength, microindentation.*

Cenni sul concetto di “bone strength”

In termini generali, per resistenza ossea si intende la capacità dell'osso, sottoposto ad un trauma, di non andare incontro ad una frattura. Dal punto di vista osteo-metabolico, la resistenza ossea è la risultante di caratteristiche quantitative e qualitative del tessuto osseo. La massa ossea, espressione della quota quantitativa, può essere misurata mediante diverse metodiche. La più diffusa è la densitometria minerale ossea (DXA), considerata il gold standard diagnostico per l'osteoporosi. Attraverso la tecnica DXA è possibile ottenere informazioni utili per la stratificazione del rischio fratturativo e per la valutazione dell'efficacia di trattamenti farmacologici mirati

alla prevenzione primaria e secondaria delle fratture. Tuttavia, la distribuzione spaziale del tessuto osseo, sia dal punto di vista macroscopico che dal punto di vista microstrutturale, unitamente alla composizione proteica e minerale dell'osso, rappresentano elementi cruciali della resistenza ossea, non valutabili con la DXA. L'organizzazione del tessuto osseo può essere indagata nella pratica clinica con metodiche di imaging quali la radiografia, la tomografia computerizzata (Tc) e la risonanza magnetica (RM). Ad un maggiore potere di risoluzione corrisponde una maggiore capacità di identificare la distribuzione ossea (Quantitative computed tomography e/o high-resolution peripheral QCT). La composizione del tessuto osseo comprende una serie di

elementi, tra cui si annoverano le proteine della famiglia del collagene, la matrice proteica extracellulare non collagenica e sali minerali a base di calcio e fosforo, il cui equilibrio complessivo concorre ad una minore o maggiore resistenza dell'osso.

Valutazione della bone strength mediante microindentation

L'analisi degli *elementi finiti* (FEA) e il *trabecular bone score* (TBS) sono tecniche diagnostiche abbastanza validate per la determinazione di alcuni aspetti qualitativi dell'osso strettamente correlati alla sua resistenza meccanica. In particolare, la metodica FEA si avvale di modelli geometrici e algoritmi di simulazione finalizzati allo studio delle variazioni meccaniche e alla determinazione della soglia di resistenza fratturativa dell'osso sottoposto a un carico esterno. Essa integra elementi quantitativi e strutturali del tessuto osseo, rilevati mediante Tc o RM. Recentemente, è stata proposta l'applicazione di tale analisi anche a metodologia DXA. Di più facile reperimento e applicazione risulta essere il TBS. Il TBS analizza la dinamica spaziale delle variazioni di intensità dei pixel a livello del rachide lombare, definendo un indice quantitativo che qualifica la microarchitettura dell'osso trabecolare. Ulteriori metodiche per la stima diret-

ta delle caratteristiche meccaniche e strutturali dell'osso hanno come bersaglio campioni di tessuto osseo prelevato da soggetti viventi attraverso procedure micro-chirurgiche, ma gli elevati costi e l'invasività procedurale intrinseca ne limitano notevolmente l'impiego clinico.

La tecnica di "*microindentazione*" ossea nasce dalla necessità di reperire *in vivo*, in modo relativamente poco invasivo e accessibile, dati relativi alla resistenza meccanica dell'osso. La microindentazione studia la "durezza" del tessuto osseo (generalmente a livello del piatto tibiale) sottoposto ad una stimolazione meccanica esterna di penetrazione. Ad oggi, sono state messe a punto due principali tecniche di "reference point indentation": ciclica (Cyclic indentation technique) o a impatto (impact microindentation (1)). Il principio comune alle due tecniche prevede che, più a fondo penetra la sonda di microindentazione, minore sarà la resistenza dell'osso alla stimolazione meccanica. La *microindentazione ciclica* prevede l'applicazione di una forza esterna sul bersaglio osseo a cicli ripetuti con la misurazione di due parametri: l'indentation distance increase (IDI), ossia la differenza di distanza di penetrazione tra il primo e l'ultimo ciclo, e la Total Indentation Distance (TID), ossia la distanza totale di penetrazione raggiunta dall'inizio del primo ciclo al termine dell'ultimo. Lo strumento che consente tale misurazione prende il nome di Biodent® (Figura

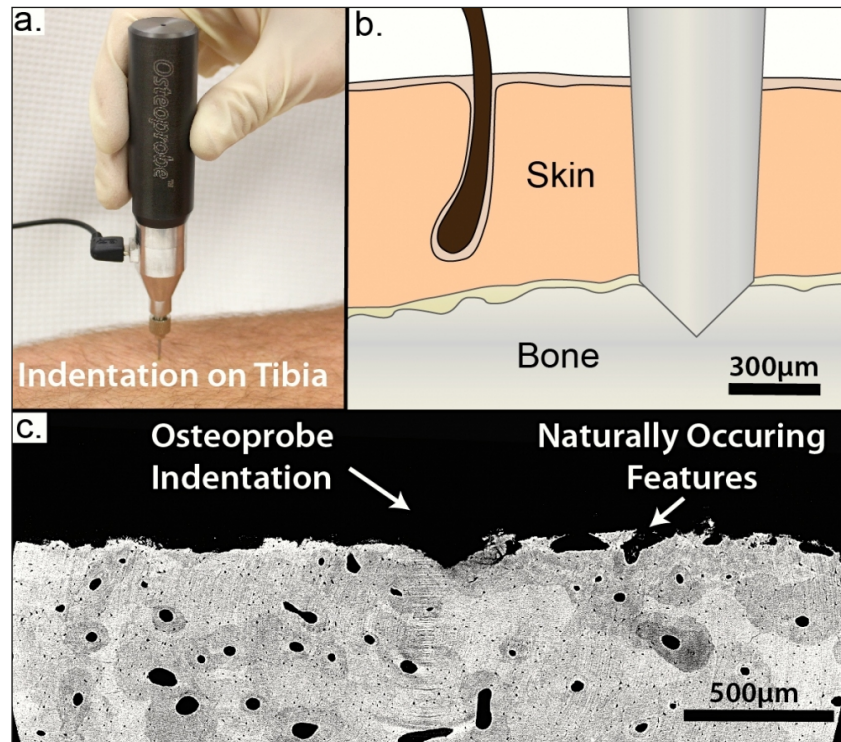


Figura 1a - Cyclic indentation tool.



Figura 1b - Impact microindentation tool.

Figura 2



1a). La *microindentazione a impatto*, invece, prevede l'applicazione di un singolo ciclo di forza sul bersaglio, raffrontando la distanza percorsa dallo strumento nel corso dell'indentazione sull'osso umano in rapporto a un riferimento (Figura 2). In dettaglio, la tecnica consente di calcolare il Bone Material Strength index (BMSi) che rappresenta il rapporto tra la distanza di penetrazione dello strumento nella corticale della tibia e la distanza di penetrazione dello strumento su un phantom in metil-metacrilato (<https://www.youtube.com/watch?v=IX6t72ongtc>). Lo strumento tramite il quale viene effettuata questa misurazione prende il nome di Osteoprobe® (Figura 1b).

Microindentazione ciclica: principali evidenze

Fratture da fragilità

Il primo studio clinico che ha validato l'impiego della "reference point indentation" in ambito clinico ha utilizzato la microindentazione ciclica. In particolare, è stata applicata questa tecnica su

una coorte di donne (n=27) con anamnesi positiva per fratture da fragilità ed è stato utilizzato come controllo un gruppo costituito da 8 "healthy" donne. Gli autori hanno rilevato una più grande IDI e TID nel gruppo di donne fratturate rispetto ai controlli ed il risultato era indipendente dal valore di BMD (2).

Fratture atipiche

Un altro studio è stato eseguito su soggetti con storia di frattura femorale atipica in corso di terapia anti-riassorbitiva con bifosfonati. La popolazione dello studio includeva 70 pazienti divisi in 4 gruppi: 6 pazienti con fratture atipiche di femore; 38 pazienti con fratture osteoporotiche non sottoposti a trattamento medico; 6 pazienti in terapia con bifosfonati in assenza di complicanze; 20 soggetti di controllo. Il gruppo di controllo e il gruppo costituito dai pazienti in terapia con bifosfonati in assenza di complicanze hanno mostrato risultati sovrapponibili sugli *outcome* di microindentazione ciclica, dimostrando che la terapia con bifosfonati, di per sé, non altera la microstruttura dell'osso (3).

Microindentazione a impatto: principali evidenze

Numerosi studi sulla microindentazione a impatto, aventi come *outcome* principale il BMSi, sono stati condotti con lo scopo di mettere in luce l'attendibilità della metodica in diversi scenari clinici. Gli ambiti clinici più studiati avevano come comun denominatore la scarsa capacità discriminativa della BMD di identificare i soggetti a rischio di fratture da fragilità.

Diabete tipo 2

- a) Il primo studio eseguito in pazienti diabetici è stato effettuato su un campione di 60 donne, in epoca menopausale, divise in due gruppi: 30 donne affette da diabete tipo 2 e 30 controlli. Nonostante i due gruppi non mostrassero differenze statisticamente significative in termini di BMD, il BMSi è risultato nettamente inferiore nella popolazione diabetica e inversamente correlato con il grado di controllo glicometabolico (4).
- b) Un altro studio ha evidenziato come il BMSi risulti inferiore nei soggetti diabetici rispetto ai controlli e inversamente proporzionale alla durata di malattia. Gli autori ipotizzano che, alla base di tali risultati, ci sarebbero gli Advanced-glycosilation end-products (AGEs), in quanto interferenti con la costituzione di tessuto osseo sia in termini di deposizione della matrice extracellulare che del grado di mineralizzazione ossea (5).

Glucocorticoidi

È ben noto l'impatto deleterio dei glucocorticoidi sul metabolismo osseo. Uno studio clinico eseguito su pazienti avviati a trattamento con glucocorticoidi da non oltre 4 settimane rispetto alla fase di arruolamento, ha indagato l'effetto di tali farmaci sul BMSi. La popolazione dello studio è stata divisa in 4 sottogruppi: pazienti in terapia con CCS/calcio/vitamina D; CCS/calcio/vitamina D e risedronato; CCS/calcio/vitamina D e denosumab; CCS/calcio/vitamina D e teriparatide. Il BMSi è stato misurato al baseline e a distanza di 7 e 20 settimane dall'inizio dei trattamenti, risultando ridotto nel sottogruppo di pazienti in terapia con solo calcio/vitamina D; invariato nel gruppo in terapia con risedronato; aumentato nel

gruppo Denosumab e Teriparatide rispetto a un gruppo controllo (soggetti non in terapia CCS). Lo studio sembrerebbe confermare che la microindentazione sia in grado di captare in largo anticipo le positive variazioni della bone quality indotte dai trattamenti anti-osteoporotici, in particolare quelli anabolici (6).

Trapianto renale

La misurazione del BMSi, in soggetti sottoposti a trapianto renale 10 anni prima dell'arruolamento, non ha mostrato significative alterazioni, suggerendo un potenziale ripristino della normale struttura ossea dopo normalizzazione della funzione renale (7). Ad ogni modo, la misurazione DXA della massa ossea mostrava riduzione significativa a carico dei siti femorali e vertebrali.

Popolazione con storia di fratture da fragilità

Uno studio condotto in un campione di 90 pazienti, di cui 63 con storia di fratture, ha analizzato la relazione tra BMSi, fratture e osteoporosi. Il BMSi è risultato inferiore nei pazienti con storia di fratture indipendentemente dalla BMD e dal riscontro densitometrico di osteopenia o osteoporosi (8).

Differenze etniche

Studi epidemiologici dimostrano che la popolazione norvegese femminile presenta un rischio elevato di frattura femorale. In questo ambito la microindentazione a impatto è stata utilizzata per indagare la patogenesi di questa predisposizione mettendo a confronto 46 donne spagnole e 42 donne norvegesi, senza storia di fratture o osteoporosi secondaria. Il BMSi è risultato inferiore nella popolazione norvegese nonostante valori di BMD femorale più elevati (9).

HIV

L'infezione da HIV espone ad un incremento del rischio fratturativo sia per meccanismi virus-correlati che per condizioni iatrogene (terapia antiretrovirale). Uno studio condotto su soggetti affetti da HIV messi a confronto con una popolazione di controllo ha dimostrato che, pur in assenza di significative differenze in termini di BMD, i soggetti affetti da HIV mostrano valori di BMSi ridotti (10).

Adiposità e BMI

Studi sono stati condotti sulla valutazione del BMSi in rapporto al grasso sottocutaneo e all'indice di massa corporea. Una valutazione incentrata su una popolazione scandinava, in particolare, ha messo in relazione il BMSi alla massa grassa totale corporea, al BMI e al tessuto adiposo sottocutaneo a livello della tibia. Gli autori hanno concluso che il BMSi e la BMD corticale volumetrica sono inversamente proporzionali al grasso, mentre la porosità corticale è direttamente proporzionale ad esso, suggerendo una possibile interferenza nella costituzione della matrice ossea da parte del tessuto adiposo (11).

Sicurezza e tollerabilità

Ben 14 pubblicazioni sostengono la sicurezza della microindentation che risulta ben tollerata e non associata a complicanze maggiori. Sono state riportate soltanto due complicanze minori, quali un'infezione cutanea ed un'allergia all'anestetico locale. Non esistono report di frattura clinica nel sito di applicazione dell'Osteoprobe (12).

Controindicazioni alla procedura (13)

- Edema locale.
- Infezione cutanea locale o cellulite.
- Precedente frattura clinica o da stress nella porzione diafisaria della tibia.
- Lesioni dermatologiche nell'area di misurazione.
- Lesioni tibiali focali come nel tumore primario o metastatico, morbo di Paget.
- Osteomielite della tibia.
- Infezione sistemica o febbre.
- Grave obesità.
- Allergia alla lidocaina o anestetico locale alternativo utilizzato.

Principali limitazioni all'uso della microindentation

- Studi con sample size ridotto.
- Maggior parte degli studi con disegno di tipo cross-sectional e assenza di dati longitudinali sulle fratture.
- Alta variabilità delle misurazioni di BMSi tra le popolazioni di controllo dei vari studi.

- Tecnica prevalentemente informativa della componente corticale.
- Mancata chiarezza su quale sia la reale componente della bone quality che questa tecnica vada a valutare.
- Alto costo del device e degli aghi per misurazione.
- Necessario training per limitare variabilità inter e intra-operatore.

Considerazioni generali

Identificare pazienti ad aumentato rischio di frattura da fragilità può essere molto difficoltoso, in particolare in quei soggetti in cui la rilevazione della massa ossea tramite DXA non si mostri funzionale allo scopo. Negli ultimi dieci anni, la valutazione *in vivo* della "bone material strength" tramite "microindentation" ha dimostrato di poter essere utile nell'individuare soggetti a rischio di fratture da fragilità sia per osteoporosi primitiva che secondaria. Al contrario, in soggetti con significativa riduzione della massa ossea, la BMSi sembrerebbe non incrementare il potere predittivo delle fratture da fragilità. Dal momento che la BMSi sembrerebbe indipendente dalla BMD, è verosimile che gli elementi di fragilità ossea stimati dalla BMSi, seppure non ancora completamente chiariti, siano diversi da quelli individuati mediante le misurazioni BMD. Uno studio recente ha cercato di dare una risposta a tale quesito effettuando una valutazione comparata della BMSi con l'analisi istomorfometrica ossea di 12 soggetti con vari disordini metabolici dell'osso (14). Gli autori hanno registrato una correlazione negativa tra BMSi e porosità corticale ed una correlazione positiva tra BMSi e la presenza di parametri organici della matrice (glicosaminoglicani e priridolina) e parametri minerali. Queste considerazioni supportano l'ipotesi che la BMSi sia significativamente influenzata dalla matrice organica dell'osso e delle sue proprietà minerali. In generale, la maggior parte dei ricercatori ritiene che la BMSi sia espressione della capacità del tessuto di resistere alla "crack initiation and growth (fracture toughness)". Tuttavia, questa affermazione è ancora lontana dall'essere chiaramente dimostrata e validata.

Inoltre, sebbene la metodica risulti essere promettente nel captare precocemente i cambiamenti indotti dai farmaci osteo-attivi, le evidenze sono

ancora scarse e frammentarie per poter utilizzare la microindentation nel follow-up farmacologico dei pazienti con osteoporosi.

RIASSUNTO

La resistenza ossea è la risultante di caratteristiche quantitative e qualitative del sistema scheletrico. La massa ossea, espressione della quota quantitativa, viene misurata per lo più attraverso la densitometria minerale ossea (DXA). L'organizzazione macroscopica e microstrutturale dell'osso, espressione della quota qualitativa, può essere valutata con metodiche di imaging quali la radiografia, high-definition computed tomography e la risonanza magnetica (RM). Negli ultimi anni si è sviluppata la tecnica di microindentazione ossea per quantificare la "durezza" del tessuto osseo sottoposto ad una stimolazione meccanica esterna di penetrazione. Svariate sono le evidenze scientifiche delle metodiche di microindentazione: in particolare, essa è stata testata su soggetti con storia di fratture da fragilità o con anamnesi positiva per fattori di rischio per osteoporosi (diabete tipo 2, terapia corticosteroidica, HIV). Le metodiche di microindentazione si sono dimostrate sicure, riportando come possibili effetti collaterali l'infezione sul sito di introduzione dello strumento e l'allergia all'anestetico locale. Candidati ideali a questo tipo di studio sembrerebbero essere pazienti con riscontri densitometrici all'esame DXA di non univoca interpretazione o borderline o condizioni che intaccano prevalentemente la componente qualitativa dell'osso in cui l'esame densitometrico non aiuta nella stratificazione del rischio di frattura. Nello screening dei pazienti candidati a microindentazione è importante escludere eventuali controindicazioni assolute alla procedura, come infezioni locali, stati settici, obesità, storia di frattura sul sito osseo bersaglio e lesioni dermatologiche attive.

Parole chiave: *Resistenza ossea, microindentazione.*

Bibliografia

- Herrera S, Diez-Perez A. Clinical experience with microindentation in vivo in humans. *Bone*. 2017; 95: 175-82.
- Diez-Perez A, Güerri R, Nogues X. et al. Microindentation for *in vivo* measurement of bone tissue mechanical properties in humans, *J. Bone Miner. Res.* 2010; 25: 1877-85.
- Guerri-Fernandez RC, Nogues X, Quesada Gomez JM, et al. Microindentation for in vivo measurement of bone tissue material properties in atypical femoral fracture patients and controls, *J. Bone Miner. Res.* 2013; 28: 162-68.
- Farr JN, Drake MT, Amin S. et al. *In vivo* assessment of bone quality in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J. Bone Miner. Res.* 2014; 29: 787-95.
- Furst JR, Bandeira LC, Fan W-W, et al. Rubin, Advanced glycation endproducts and bone material strength in type 2 diabetes, *JCEM*. 2016; 101: 2502-10.
- Mellibovsky L, Prieto-Alhambra D, Mellibovsky F, et al. Bone tissue properties measurement by reference point indentation in glucocorticoid-induced osteoporosis, *J. Bone Miner. Res.* 2015; 30: 1-22.
- Pérez-Sáez MJ, Herrera S, Prieto-Alhambra D, et al. density, microarchitecture and tissue quality long-term after kidney transplant, *Transplantation*. 2017; 101: 1290-4.
- Malgo F, Hamdy NAT, Papapoulos SE, Appelman-Dijkstra NM. Bone material strength as measured by microindentation in vivo is decreased in patients with fragility fractures independently of bone mineral density. *JCEM*. 2015; 100: 2039-45.
- Duarte Sosa D, Vilaplana L, Güerri R, et al. Eriksen, Are the high hip fracture rates among Norwegian women explained by impaired bone material properties? *J. Bone Miner. Res.* 2015; 30: 1784-89.
- Güerri-Fernández R, Molina D, Villar-García J, et al. Brief report: HIV infection is associated with worse bone material properties, independently of bone mineral density. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2016; 72: 314-18.
- Sundh D, Rudäng R, Zoulakis M, et al. A high amount of local adipose tissue is associated with high cortical porosity and low bone material strength in older women. *J. Bone Miner. Res.* 2016; 31: 749-57.
- Schoeb M, Hamdy NAT, Malgo F, et al. Appelman-Dijkstra. Added Value of Impact Microindentation in the Evaluation of Bone Fragility: A Systematic Review of the Literature. *Frontiers in Endocrinology* 2020. doi: 10.3389/fendo.2020.00015.
- Diez-Perez A, Bouxsein ML, Eriksen EF, et al. Technical note: Recommendations for a standard procedure to assess cortical bone at the tissue-level *in vivo* using impact microindentation. *Bone Reports*. 2016; 5: 181-185.
- Rokidi S, Bravenboer N, Gamsjaeger S, et al. Impact Microindentation assesses subperiosteal bone material properties in humans. *Bone*. 2019; 2019: 115110.

