



Andrea Casabella¹ (foto)

Chiara Serio¹

Giulia Botticella¹

Luigi Molfetta²

Università degli Studi di Genova

¹ Laboratori di Ricerca U.O.C. Clinica Reumatologica Di.M.I.; ² Centro di Ricerca su Osteoporosi e Patologie Osteoarticolari, CROPO, Di.M.I.

Indirizzo per la corrispondenza:

Andrea Casabella

Di.M.I. - Università degli Studi di Genova
viale Benedetto XV, 6
16132 Genova

E-mail: andrea.casabella@unige.it

Trabecular bone score (TBS): innovativo parametro di valutazione ossea nelle patologie reumatiche

*Trabecular bone score (TBS) as a innovative parameter
evaluation for Rheumatic Diseases*

Riassunto

Il *trabecular bone score* (TBS) è uno strumento analitico sviluppato di recente che rianalizza la dinamica spaziale delle variazioni dell'intensità dei pixel a livello del rachide lombare, a partire dall'esame densitometrico a raggi X a doppia energia (DXA), definendo un indice quantitativo che qualifica la microarchitettura dell'osso trabecolare.

Questo contributo riassume i principali concetti presenti nella Letteratura scientifica relativi agli aspetti clinici ed economici di osteoporosi e osteoartrite, inserendo la metodica nella valutazione di queste patologie. Bassi valori di TBS sono stati associati ad un aumento di incidenza di delle fratture nelle malattie reumatiche, indipendentemente dai fattori di rischio clinici e dai valori di BMD lombare e femorale prossimale. Il TBS può quindi avere un ruolo nella valutazione del rischio di frattura nelle osteoporosi secondarie, in combinazione con BMD e FRAX nelle osteoporosi secondarie.

Parole chiave: osteoporosi, malattie reumatiche, trabecular bone score (TBS), frattura da fragilità, densità minerale ossea

Summary

Trabecular bone score (TBS) is a recently-developed analytical tool that performs novel grey-level texture measurements on lumbar spine dual X-ray absorptiometry (DXA) images, and there by captures information relating to trabecular microarchitecture. This paper summarizes a review of the scientific literature performed by a working group that analysed clinical and economic aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis in Rheumatic disease. Low TBS is consistently associated with an increase in both prevalent and incident fractures that is partly independent of both clinical risk factors and BMD at the lumbar spine and proximal femur. Have predictive value for fracture independent of fracture probabilities using the FRAX algorithm. Although TBS changes with osteoporosis treatment, the magnitude is less than that of BMD of the spine, and it is not clear how change in TBS relates to fracture risk reduction. TBS may also have a role in the assessment of fracture risk in some causes of secondary osteoporosis. In conclusion, there is a role for TBS in fracture risk assessment in combination with both BMD and FRAX or alone in some different rheumatic diseases fracture and treatment prediction.

Key words: osteoporosis, rheumatic disease, trabecular bone score (TBS), fragility fracture, bone mineral density

Introduzione

L'osteoporosi è una malattia sistemica caratterizzata da una diminuzione quantitativa generalizzata della massa ossea e da alterazioni qualitative del tessuto osseo che predispongono ad un'aumentata fragilità ossea, con conseguente aumento del rischio di fratture.

Le sedi più frequenti di frattura da fragilità sono le vertebre, l'estremo prossimale del femore, l'estremo distale del radio e l'estremo prossimale dell'omero. La frattura vertebrale (FVO) è il tipo più comune nell'anziano. Nonostante i dati attuali di alte percentuali per le fratture da fragilità, l'osteoporosi resta ancora sconosciuta e non trattata in oltre il 50% dei pazienti che presentano questa tipologia di frattura.

La frattura si realizza quando il carico supera la sua capacità di resistenza dell'osso. Oggi si ritiene che la resistenza sia legata oltre che alla quantità dell'osso (massa) anche alla sua qualità (intesa come architettura, composizione e distribuzione spaziale delle macromolecole, presenza di microfratture). I determinanti della resistenza ossea sono la densità minerale ossea (BMD) e le proprietà qualitative dell'osso (micro- e macro-architettura trabecolare, grado di mineralizzazione, proprietà collageniche, capacità di riparazione dei micro-traumi). L'evento fratturativo, perciò, può essere conseguenza sia di una riduzione della BMD, sia di un'alterazione qualitativa dell'osso, che, infine, di una diminuzione di entrambe le componenti. Mentre la BMD può essere facilmente misurata con il metodo della assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA), le tecnologie per lo studio della struttura microarchitetturale vanno dall'analisi istomorfometrica e micro-calcolata con tomografia a raggi X (μ CT), alla biopsia della cresta iliaca¹, alla tomografia computerizzata quantitativa ad alta risoluzione periferica (HRpQCT)², sino alla risonanza magnetica (MRI)³ non di uso comune nella routine clinica.

La misurazione BMD mediante DXA è la base per la diagnosi di osteoporosi; essa è definita dal valore del T-Score preso in considerazione per la diagnosi nei siti della colonna vertebrale, del femore prossimale e del radio distale. Riguardo ai valori di BMD che definiscono l'osteoporosi, vi è consenso soltanto per le donne dopo la menopausa, per cui un valore di "T-score" inferiore a -2,5 è considerato osteoporosi. Il T-score indica di quante "deviazioni standard" il valore di BMC o BMD osservato in un soggetto è al di sotto del valore medio di BMC o BMD di una popolazione di controllo, composta da soggetti sani dello stesso genere e giovani adulti (l'età in cui si arriva al picco di massa ossea). Un valore di T-score superiore a -1 è considerato normale, fra -1 e -2,5 è definito "osteopenia", e un valore inferiore a -2,5 è definito osteoporosi.

Per gli uomini, che per varie ragioni sono meno soggetti all'osteoporosi e generalmente vi arrivano in età più avanzata delle donne, non ci sono valori-soglia universalmente accettati, anche se oggi, la maggior parte degli studi accetta i valori di T-score definiti per le donne.

Fattori scheletrici ed extra-scheletrici aggiuntivi, come ad esempio, l'età, lo stile di vita alimentare, l'uso di alcool, il fumo, la familiarità, la presenza di una prima frattura e il ri-

schio di caduta, contribuiscono alla valutazione globale del rischio di frattura nell'osteoporosi; tali fattori di rischio non sono considerati dalla DXA, ma vengono valutati ad oggi solo dal *Risk Assessment Tool Fracture* (FRAX). Si tratta di un sistema per calcolare il rischio assoluto di fratture da osteoporosi in donne e uomini tra i 40 e i 90 anni per i successivi 10 anni, che non hanno ricevuto farmaci anti-osteoporotici (AOM). Questo indice è nato dalla consapevolezza che molte fratture si verificano anche in persone con valori di densità ossea sopra la soglia di $\leq 2,5$ T-score (valore di densità ossea che definisce l'osteoporosi)⁴.

Quindi l'algoritmo del FRAX dà il valore di rischio globale assoluto per i principali rischi fratturativi integrando 10 dei fattori clinici ritenuti attendibili, dagli esperti della WHO (World Health Organization). Occorre sempre considerare come il FRAX sia ad alta specificità ma a bassa sensibilità per la diagnosi di osteoporosi.

La microarchitettura dell'osso spongioso è un fattore determinante della resistenza ossea che non può essere misurato dalla DXA. Per soddisfare l'esigenza di uno strumento clinico in grado di valutare la microarchitettura ossea, è stato sviluppato il *Trabecular Bone Score* (TBS).

Trabecular bone score

Il TBS è un indice quantitativo che classifica lo stato di microarchitettura dell'osso e viene calcolato congiuntamente al risultato densitometrico senza dover eseguire ulteriori specifici esami.

Sviluppato da un team multidisciplinare di ricerca e sviluppo, l'algoritmo del TBS iNstight applica un metodo usato in geofisica per analizzare la microarchitettura dell'osso trabecolare. Dall'immagine DXA prodotta dal densitometro osseo senza eseguire ulteriori esami, l'algoritmo brevettato del TBS iNstight rianalizza la dinamica spaziale delle variazioni dell'intensità dei pixel sul tratto vertebrale lombare, ricrea una mappatura qualitativa trabecolare, permettendo una valutazione della microarchitettura dell'osso per ogni corpo vertebrale (Fig. 1).

Precedenti studi in vivo dimostravano chiaramente che l'indice ottenuto dalla rianalisi del TBS era fortemente correlato con i parametri essenziali della microarchitettura dell'osso identificati da Parfitt (TbSp, TbN, ConnD) (Fig. 2), rispecchiando in toto la tridimensionalità ossea; queste correlazioni erano indipendenti dal valore di densità minerale ossea (BMD)¹.

Recenti studi sottolineano come alti valori di TBS siano associati con una migliore struttura dell'osso, mentre bassi valori di TBS indichino un decadimento osseo. Viene misurato a livello della colonna lombare, con la stessa regione di interesse della misurazione della BMD; le vertebre escluse dal calcolo della BMD (per esempio vertebre con

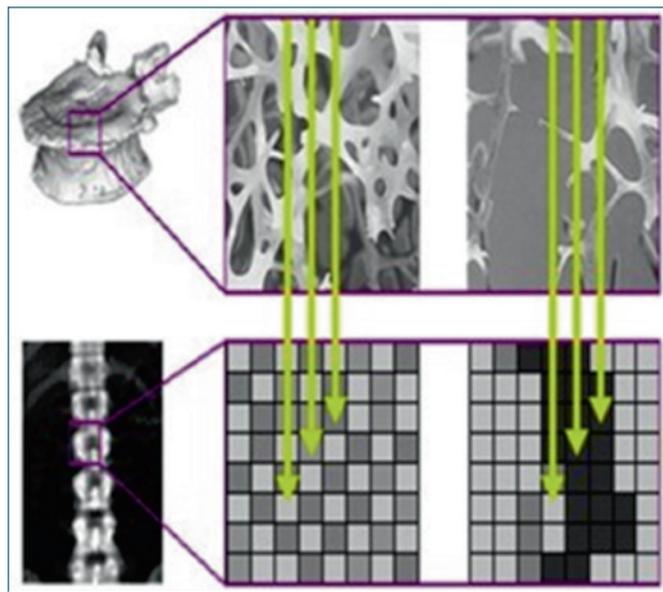


Figura 1. È evidente che quanto maggiormente è conservata l'integrità trabecolare (caso A) le variazioni dei livelli di grigio saranno numericamente molte e di lieve entità. Viceversa laddove l'integrità strutturale è compromessa (caso B) le variazioni dei livelli di grigio saranno numericamente poche e di grande intensità.

fratture o osteoartrite) sono escluse anche dall'analisi del TBS. Anche se il risultato TBS viene calcolato su ogni corpo vertebrale, il valore di interesse per il TBS è rappresentato dalla media da L1 ad L4, così come per l'esame DXA. I valori standard proposti per le donne in postmenopausa sono i seguenti. TBS ≥ 1.350 è considerato normale; TBS

tra 1.200 e 1.350 è considerato indice di microarchitettura parzialmente degradata; e TBS ≤ 1.200 definisce una microarchitettura altamente degradata (Fig. 3). Questi punti di riferimento sono stati stabiliti per analogia con le tre categorie della BMD, vale a dire, massa ossea normale, osteopenia e osteoporosi. Un range di normalità per TBS negli uomini non è stato ancora proposto¹.

Pur non essendo ancora ben definita l'importanza del TBS per fornire ulteriori informazioni sul rischio di frattura vertebrale rispetto al solo esame DXA, la Food and Drug Administration (FDA) e l'Agenzia Europea di Medicina (EMA) hanno approvato l'uso di TBS come coadiuvante dell'esame standard DXA. Non esiste ad oggi nessuna linea guida su come utilizzarlo nella comune pratica clinica. Pertanto è stata proposta dalla Società Internazionale per la Densitometria Clinica (International Society for Clinical Densitometry) la formazione di una task force di specialisti in grado di analizzare e valutare tutti i lavori attualmente presenti sul TBS, per una possibile introduzione nella pratica clinica e per definirne la posizione ufficiale.

Il valore aggiunto del TBS alla normale DXA per la valutazione del rischio di frattura nella malattia reumatica è stato documentato in molti studi trasversali^{2,3}; il TBS nelle osteoporosi secondarie soprattutto potrebbe fornire importanti informazioni riguardo alla salute dell'osso non prevedibili e affidabili dal dato densitometrico.

TBS e danno osteometabolico

Il TBS è risultato utile per predire il rischio di future fratture nell'osteoporosi primaria; in aggiunta alla BMD e ai fattori di rischio clinici di frattura può contribuire a monitorare

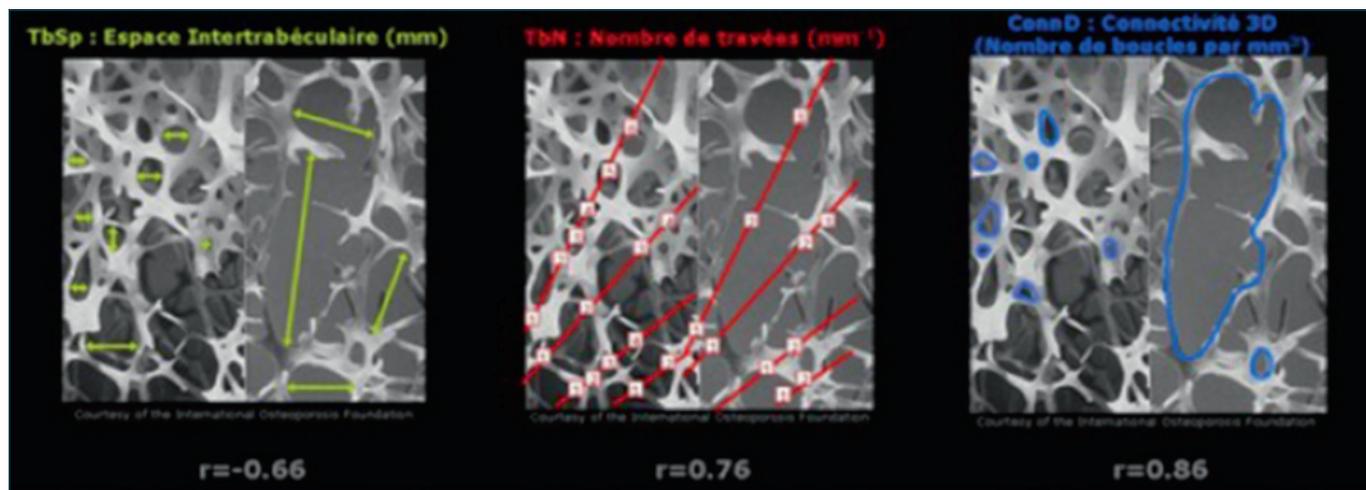


Figura 2. Il TBS è correlato ai parametri tridimensionali della microarchitettura ossea: parametri di Parfitt.

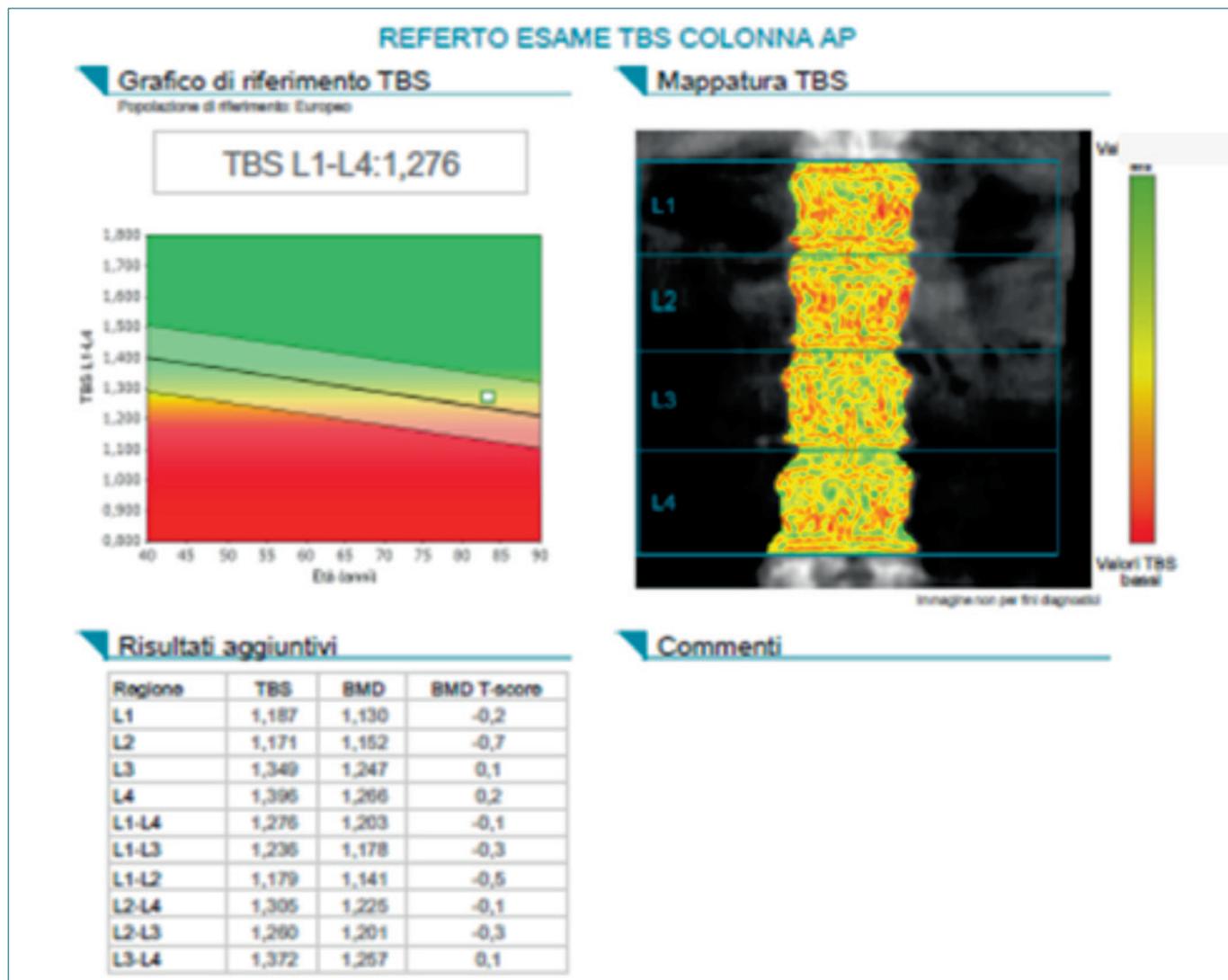


Figura 3. Referto esame TBS colonna AP (L1-L4).

l'andamento in efficacia della terapia anche nelle osteoporosi secondarie.

L'interesse per l'uso di TBS è in costante aumento come metodologia integrata nell'analisi della microarchitettura ossea e per il calcolo del rischio fratturativo da osteoporosi.

Il TBS è indipendente dal valore della BMD, ma se unito ad essa migliora la capacità predittiva e la stratificazione della popolazione da trattare con terapie anti-osteoporotiche. Tuttavia bassi valori di TBS sono associati sia con una storia di fratture che con aumento di incidenza di nuove fratture. Esso è una variabile significativa di rischio di frattura indipendente dalle variabili cliniche incluse nel FRAX; tuttavia l'associazione TBS-FRAX è

utile in quei pazienti a rischio intermedio dove può determinare una ristadiatione sopra o sotto la soglia d'intervento. È acclarato comunque che la capacità predittiva di TBS è indipendente dai fattori di rischio clinici e della BMD del collo femorale nel FRAX. I valori di TBS aumentano nei pazienti in trattamento per l'osteoporosi, ma con valori minori rispetto a quelli densitometrici; l'associazione tra la riduzione del rischio di frattura e alti valori di TBS è ancora da definire con ulteriori lavori al riguardo. È sempre più evidente in letteratura però come il TBS giochi un ruolo di identificazione del rischio fratturativo in osteoporosi secondarie determinate da eccesso di glucocorticoidi, iperparatiroidismo e diabete melliti di tipo 2⁵.

TBS ed Artrosi

L'osteartrosi (OA) è definita come un eterogeneo gruppo di condizioni caratterizzate da segni e sintomi associati a difetti nell'integrità della cartilagine articolare e dell'osso sottostante nelle articolazioni. È identificata da una perdita della cartilagine articolare, dalla formazione di osteofiti, dal danno meniscale, dalla lassità legamentosa e dai cambiamenti dell'osso subcondrale. Patologia definita a condizione cronica risultante dall'interazione di molteplici fattori, quali energetico, metabolico, biochimico e biomeccanico. OA e l'osteoporosi sono i due disturbi scheletrici più comuni associati all'invecchiamento, la cui correlazione reciproca appare ancora controversa. Diversi studi trasversali hanno indicato che l'OA della colonna è associata ad alta BMD. Circa il 30% degli individui oltre 65 anni rilevano evidenza radiografica per OA; vi è infatti un alto valore associativo tra l'OA, il rischio di frattura da fragilità vertebrale e l'età avanzata. Il rischio residuo di fratture da fragilità durante la vita è di circa il 30% negli uomini e 44% nelle donne di età compresa tra 60 anni e oltre. Successivamente si è quindi ipotizzato che l'OA fosse un fattore protettivo contro la frattura da fragilità, senza però un riscontro in Letteratura; si ritiene però che l'incidenza di frattura è maggiore nei pazienti con OA, senza il valore protettivo preconizzato.

L'esame della DXA indaga il "contenuto minerale osseo" (bone mineral content, BMC) considerato, ossia la quantità di minerale di un sito specifico misurato, espressa in grammi; la BMD viene invece calcolata dividendo il contenuto minerale osseo per l'area del sito stesso, e viene espressa in gr/cm^2 . Non si tratta quindi di una "densità" volumetrica (tridimensionale), ma di una densità bidimensionale anche detta "areale". Pertanto le dimensioni dell'osso misurato possono influire sulla determinazione del BMD che risulterà sovrastimata in pazienti con ossa più grandi del normale o come nel caso dei pazienti affetti OA. Tale principio suggerisce come il TBS non sia influenzato dai cambiamenti osteoartrosici del rachide lombare. Dufour et al.⁹ in un recente studio ha valutato i cambiamenti della microarchitettura ossea della colonna vertebrale legati all'età, utilizzando come parametro il TBS, analizzando una coorte di 5.942 donne francesi, di età compresa tra i 45-85 anni; emerge chiara la diminuzione dei valori di TBS del 14% nelle pazienti dai 45 agli 80 anni. Nello studio i soggetti sono stati suddivisi in 2 gruppi, circa l'assenza (1249 controlli) o la presenza (1141 casi) di OA, esclusivamente a livello vertebrale L1-L4.

I valori di TBS e BMD tra L1 ed L3 erano simili per i soggetti con OA ed i controlli (media di differenza tra i gruppi di 0% per BMD e del 3,6% per TBS). Al contrario, a livello di L4, la BMD era maggiore nel gruppo OA rispetto al gruppo di controllo (+ 19%), mentre nessuna differenza

rilevante per il TBS tra i due gruppi (-3,2% nei casi rispetto ai controlli, $p = \text{NS}$). Pertanto il grado di severità dell'OA è sicuramente correlata con BMD ($r = 0,503$, $p < 0,001$) e non con TBS ($r = -0,067$, $p = 0,426$). I risultati di questo studio suggeriscono che i modelli di perdita della microarchitettura ossea differiscono tra le donne prima e dopo i 65 anni, con una perdita accelerata dopo i 65 anni (+ 50% rispetto a quello misurato prima dei 65 anni: -0,06 vs -0,04 all'anno). È interessante notare che questa perdita microarchitetturale legata all'età contrasta con quanto avviene con la BMD, dove questa nella colonna lombare (L1-L4) diminuisce più rapidamente tra i 45 ei 65 anni di età, a causa della menopausa (circa 0,010 g/cm^2 per anno) e meno rapidamente successivamente (circa 0,002 g/cm^2 per anno). Questo suggerisce come siano diversi i modelli di cambiamento tra osso corticale e osso trabecolare in donne di mezza età e anziane. Kolta et al.⁷ hanno analizzato gli effetti dell'OA della colonna misurando il TBS in 1254 donne in postmenopausa (età media 66,6 anni), con indice di massa corporea valutata tra i 15 kg/m^2 e 35 kg/m^2 . In questo studio sono stati misurati al basale e dopo 6 anni la BMD con metodica DXA, il TBS e il grado di OA secondo Kellgren sulla colonna sulle radiografie laterali del rachide. Alla rilevazione basale la BMD della colonna era più alta nei pazienti con OA (+5,7%; $p = 0,003$) rispetto ai controlli, e positivamente correlata ai valori di OA secondo Kellgren, anche dopo aver incluso le opportune correzioni legate alla BMI e all'età. Al contrario TBS è risultato simile tra soggetti senza e con OA e non era correlato ai valori di classificazione di Kellgren. Nel controllo a 6 anni di distanza rispetto al basale si osservava una significativa diminuzione della BMD a livello del femore FN e trocantere TC, mentre la BMD alla colonna (LS) non si era modificata in modo significativo; il TBS risultava diminuito indipendente dal valore di K & L. Occorre sottolineare che, mentre i cambiamenti della BMD nelle pazienti con OA dando falsi positivi densitometrici segnalati come valori di normalità, i valori di TBS in presenza di OA, si mantenevano dopo 6 anni sempre nel range del rischio di frattura. Pertanto nel campione di pazienti la BMD cresceva esponenzialmente rispetto al grado di OA della colonna, mentre non vi era alcuna differenza significativa nella colonna vertebrale per quanto riguarda i valori di TBS tra soggetti affetti o non affetti da OA.

Questo evidenzia come il TBS non sia influenzato dai cambiamenti quantitativi di matrice ossea regolandosi solo sul dato della distribuzione trabecolare ossea (Fig. 4).

Tale studio ha anche dimostrato che l'aumento dei valori di BMD sulla colonna era ancora più marcato se i pazienti presentavano OA bilaterale dell'anca.

La correlazione fra OA e BMD ad oggi si basa su diverse ipotesi chiamando in causa fattori metabolici, genetici e

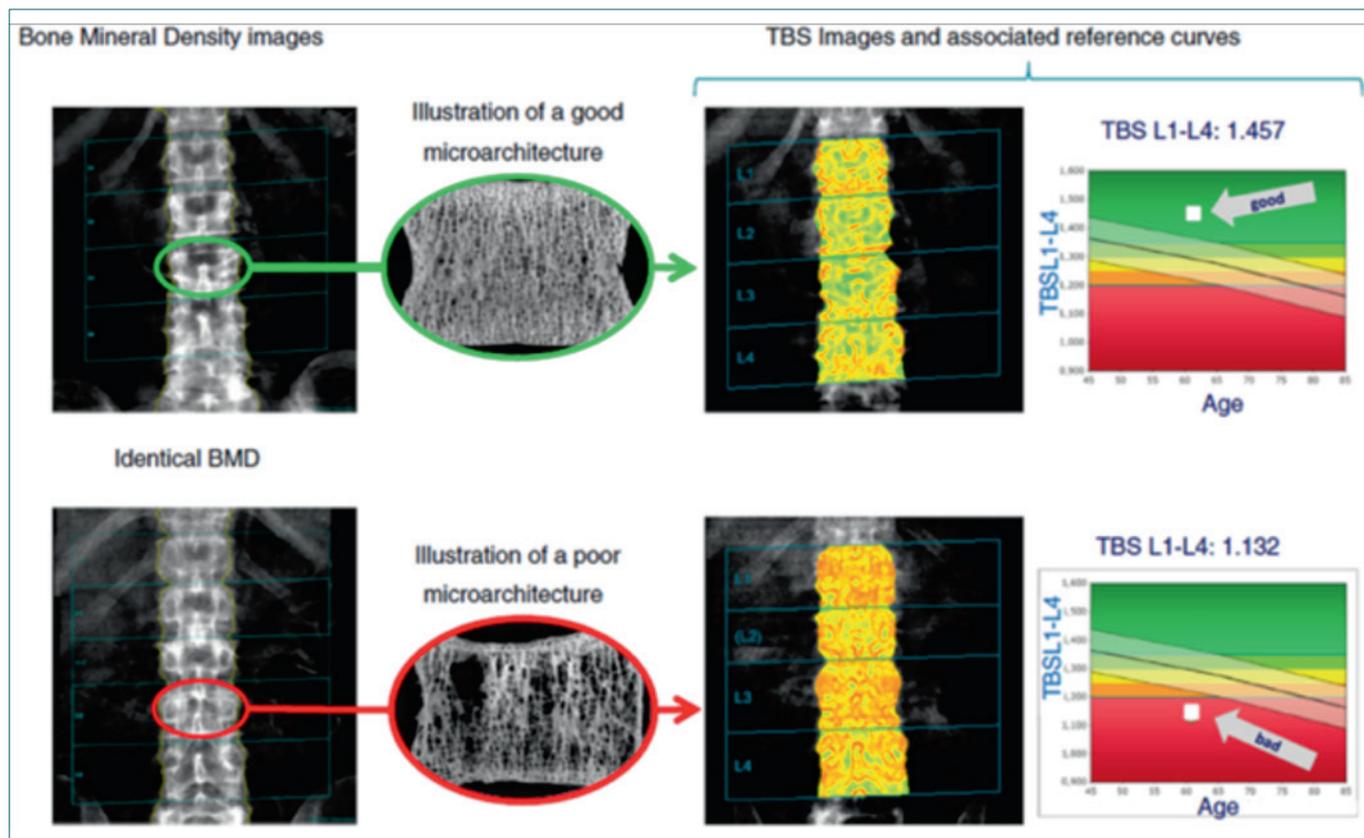


Figura 4. TBS e BMD valori indipendenti.

ormonali. Ci sono rapporti significativi tra la BMD elevata nei pazienti con OA e/o Osteosclerosi dell'osso subcondrale, che può portare ad una sovrastima all'esame densitometrico. L'OA è inoltre correlata con il BMI (Body mass Index), che può dare una sovrastima della BMD a causa di artefatti di misura. È stato inoltre dimostrato come il grado di OA secondo Kellgren e il BMA incrementino in maniera proporzionale con la BMI e la BMD. Questo dato sottolinea come l'artrosi del ginocchio si associ ad un aumento della BMD dell'anca e della colonna vertebrale, indipendentemente dalla BMI (obesità).

Un alto indice di massa corporea in pazienti obesi è in grado di sovrastimare la misurazione della BMD⁷, per l'influenza del tessuto adiposo e per la minore percentuale di massa magra, che portano ad una sottostima della densità dei tessuti molli nel calcolo basale.

A differenza dei valori della BMD dell'anca e della colonna vertebrale che aumentano correlando con la BMI, il TBS mostra al basale un decremento significativo rispetto ai valori della BMI; inoltre il TBS correla negativamente con peso e BMI ma non con altezza, per la maggiore diffrazione dei raggi X per tessuti molli spessi in caso di obesità. In

tal caso con un'immagine densitometrica artefatta, meno accentuata è la pendenza del variogramma ottenuto, e minore è il valore di TBS⁸. Nonostante ciò, secondo i risultati dello studio né i cambiamenti nella colonna vertebrale al TBS né cambiamenti nella densità minerale ossea dell'anca sono stati influenzati dalla BMI. Solo il cambiamento della BMD nella colonna vertebrale era diverso in base al BMI.

Il concetto finale della letteratura valutata è che l'OA della colonna vertebrale lombare di qualsiasi grado non influisce sul TBS, che potrebbe essere quindi utile per migliorare la previsione del rischio di frattura in aggiunta all'esame DXA nei pazienti affetti da OA della colonna².

TBS ed artrite reumatoide

Molti sono i fattori che causano perdita di massa ossea e incremento del rischio di frattura in soggetti con malattie autoimmuni, e particolarmente in quelli affetti da artrite autoimmune come il lupus eritematoso sistemico (LES), artrite reumatoide (AR) e la spondilite anchilosante (AS).

In particolare l'AR è una malattia cronica infiammatoria che colpisce maggiormente le articolazioni, spesso con carattere evolutivo e distruttivo, ma che può interessare anche altri tessuti dell'organismo con coinvolgimento quindi anche extra-articolare.

Le manifestazioni extrarticolari si suddividono in manifestazioni legate alla localizzazione del processo reumatoide in tessuti come le sierose (pericardio, pleura), la cute (noduli reumatoidi) ed altri tessuti ed organi, nella maggior parte dei casi in complicanze della malattia (Osteoporosi), in malattie associate come la sindrome di Sjogren ed in complicanze della terapia medica (comuni).

Sappiamo che la frequenza di Osteoporosi nelle donne con AR va dal 30 al 50%, a seconda delle sedi valutate mediante DXA e questo dato è confermato anche nel maschio ¹¹; per l'Osteopenia la prevalenza sfiora l'80%. Precocemente si determinino processi infiammatori importanti che condizionano il successivo andamento della malattia. I danni erosivi (riassorbimento dell'osso) sono spesso precoci, manifestandosi in un'elevata percentuale di pazienti nei primi due anni di malattia; già a sei mesi, con tecniche adeguate, possono essere rilevati danni ossei irreversibili. Il trattamento in fase precoce dell'AR con corticosteroidi sistemici (GC), trattamenti modificanti l'attività di malattia (anti-TNF α) contribuiscono alla depauperazione della BMD.

Altri fattori che influenzano negativamente la massa ossea e l'aumento del rischio di frattura in questo genere di pazienti sono: l'esposizione al sole ridotta che porta a bassi livelli sierici di 25-idrossivitamina D, una ridotta attività fisica, un'atrofia muscolare prossimale per la sedentarietà indotta dalla malattia e per l'uso prolungato dei corticosteroidi.

I pazienti affetti da AR tendono a sviluppare precocemente Osteoporosi e fratture da fragilità. In particolare, l'Osteoporosi che può essere localizzata vicino alle articolazioni colpite (osteoporosi iuxta-articolare) e in forma generalizzata.

La massa ossea nelle artriti soprattutto in AR e Spondilite Anchilosante (SA), è stata ampiamente valutata misurando la BMD con la metodologia DXA; ma pochi sono gli studi che prendono in considerazione come queste erosioni possano in qualche modo modificare il dato densitometrico, molte volte falsandolo. Esistono infatti al riguardo pochi dati per l'utilizzo del TBS nel controllo del dato densitometrico sulla colonna di pazienti affetti da AR.

Breban et al. ¹¹ propongono di valutare il valore diagnostico di TBS come complemento alla BMD (DXA) o come un fattore di rischio indipendente per le fratture vertebrali prevalenti (FV) in popolazioni in terapia con GC e anti-TNF α .

I valori di TBS erano molto più bassi nei pazienti attualmente in trattamento con GC ($1.211 \pm 0,1161$) rispetto

a quelli che non ricevevano il farmaco ($1.265 \pm 0,098$; $p = 0,0001$).

Nonostante il basso numero di fratture, TBS è stata significativamente più bassa nei pazienti con fratture vertebrali ($1.131 \pm 0,195$) rispetto a quelli senza fratture ($1.245 \pm 0,106$; $p = 0,0001$).

È stata individuata un'alta soglia per TBS (1.173) che corrispondeva a più alti livelli di sensibilità (75%) e specificità (66%) secondo curve ROC per l'attendibilità di rilevamento di fratture vertebrali nei pazienti con AR.

È quindi evidente come il TBS misurato a livello della colonna lombare, ha un valore di discriminazione migliore per la previsione della presenza di FV nei pazienti con AR rispetto alla sola BMD della colonna lombare mentre è simile alla BMD misurata sul femorale collo.

In uno studio caso-controllo di Toussirot et al. ¹² invece è stato valutato il TBS in pazienti con AR e SA rispetto a controlli sani. Sono stati anche esaminati in modo prospettico i cambiamenti dei valori di BMD su colonna e a livello dell'anca, ed i valori di TBS durante il trattamento con farmaci anti-TNF α . Nello studio 30 pazienti con AR e 30 pazienti con AS, con età media di 44 anni, durata media della malattia di 13 anni e nessun trattamento con GC, sono stati valutati e confrontati con un gruppo di 50 controlli sani. Sono stati misurati i valori di TBS da L2 a L4 su immagini DXA e quelli di BMD e T-Score dell'anca nei pazienti con AR entrambi erano significativamente più bassi rispetto ai soggetti sani. I pazienti con AR avevano più bassi BMD e T-score a livello dell'anca ($p = 0,005$) rispetto ai controlli sani; allo stesso modo il T-score dell'anca nei pazienti con SA risultava diminuito ($p = 0,02$). I valori della BMD sulla colonna non differivano tra i pazienti con SA e controlli. Il TBS era più basso nei casi di AR rispetto al gruppo di controllo: $1.242 \pm 0,16$ e $1.282 \pm 0,13$ vs $1.365 \pm 0,14$, rispettivamente, ($p = 0,005$). Nella fase prospettica dello studio un gruppo di 20 pazienti trattati con anti-TNF α (12 con spondilite anchilosante e 8 con artrite reumatoide) sono stati monitorati per 2 anni: i valori di BMD sulla colonna vertebrale risultavano aumentati nei 24 mesi (+6,3 e +2,4%, rispettivamente), in modo significativo. In tutto il gruppo il TBS non risultava modificato. Tuttavia, in pazienti con AR, il TBS era significativamente diminuito, mentre nei pazienti con SA manteneva dei valori stabili. I valori di TBS erano diminuiti in ambedue le malattie e soprattutto nell'AR dove il trattamento a lungo termine con anti-TNF α esercitava un effetto positivo sulla massa ossea a livello lombare, senza influenzare il TBS. Rispetto alla SA, il TBS decresce nei pazienti affetti da AR in trattamento con anti-TNF α il che suggerisce che questi farmaci esercitano diversi tipi di influenze sull'osso.

Dall'analisi conclusiva dello studio si evidenzia che il TBS nei pazienti con AR in terapia con anti-TNF α permette una

maggior discriminazione della popolazione a rischio fratturativo sulla colonna, aumentando la percentuale di popolazione da trattare con terapie anti-osteoporotiche rispetto al dato evinto dalla sola DXA.

TBS e spondilite anchilosante

La spondilite anchilosante (SA) è una malattia infiammatoria cronica che colpisce principalmente le articolazioni sacro-iliache e la colonna vertebrale, ma che può coinvolgere anche le articolazioni periferiche. La SA fa parte del gruppo delle spondiloartropatie (SpA) insieme all'artrite reattiva, l'artrite psoriasica, le artriti associate a malattie infiammatorie intestinali (morbo di Crohn, rettocolite ulcerosa) e le spondiloartriti indifferenziate. Nell'ambito delle malattie reumatiche infiammatorie, la SA è la più frequente dopo l'artrite reumatoide; ha un'incidenza 3 volte maggiore nel sesso maschile, esordisce tra i 20 e i 40 anni ed è 10-20 volte più frequente in parenti di primo grado di pazienti con SA, rispetto alla popolazione generale. La SA è associata ad una perdita di massa ossea a livello della colonna vertebrale e ad un aumento di fratture vertebrali, con alta incidenza di deformità morfometriche¹³. In studi su migliaia di pazienti con SA, la prevalenza di Osteoporosi è pari al 25% e quello di fratture vertebrali al 10%, alla pari dell'Osteopenia già presente nei primi anni di insorgenza della malattia. La formazione di nuovo osso, che comprende sviluppo di sindesmofiti e anchilosi della colonna vertebrale, è quasi patognomonica per la SA. La proliferazione ossea, che provoca rigidità della colonna vertebrale, deriva dall'attivazione immunitaria cronica e dai processi infiammatori, anche se il legame tra infiammazione e anchilosi non è completamente chiarito.

Alcuni studi hanno valutato la divergenza dei meccanismi cellulari dell'osso corticale rispetto all'osso trabecolare nella SA; mentre la massa ossea trabecolare diminuisce, portando all'osteoporosi vertebrale, siti specifici dell'osso corticale iniziano a proliferare e ad espandersi.

Accade un'attivazione cellulare vera e propria che incomincia a dar luogo a valori della DXA falsamente elevati a livello lombare. Occorre sottolineare come la massa ossea non sia l'unico fattore di forza dell'osso, probabilmente perché misura solo la quantità e non la qualità dell'osso e quindi la BMD soffre di limitazioni per la previsione della frattura. Valutazioni della vera microarchitettura ossea porterebbe ad una migliore valutazione dell'osso per qualità e forza.

Il TBS è un indice di consistenza dell'osso nuovo e appena ricreato che può essere calcolato utilizzando immagini DXA preesistenti, sulla base del tasso di variazioni di ampiezza dei livelli di grigio. Anche se non è una misura diretta, il TBS è un indicatore di entrambe le caratteristiche ossee, ossia la microarchitettura ed i parametri meccanici.

Sulla base dei dati attuali in Letteratura circa il possibile rapporto tra TBS e SA in un recente studio di M. Ivanova et al.¹⁴ si è proposto di valutare il rapporto tra funzione fisica, l'attività della malattia, mobilità della colonna vertebrale ed i parametri ossei quindi TBS e BMD nei pazienti con spondilite anchilosante. Sono stati misurati e analizzati sia i parametri ossei quindi il TBS, la misurazione della BMD (misurazione DXA), ed i parametri di attività di malattia clinica e di mobilità (BASFI; BASDAI; BASMI). Sono stati inclusi nello studio pazienti nel 54% uomini e nel 46% donne con SA. Si nota da subito una correlazione inversa tra BASDAI e TBS, TBS e T-score del femore, che erano significativamente più bassa nei pazienti ≥ 45 anni di età. Sono emerse chiare e significative correlazioni tra qualsiasi parametro osseo e l'indicatore di attività della malattia e della funzione fisica. I pazienti con 10 anni ed oltre di malattia avevano valori normali o alti di BMD lombare e valori BMD femorale al di sotto della normalità (30% Osteopenici, 10% Osteoporotici, 60% Normali), valori più bassi negli uomini rispetto alle donne.

In particolare il BASMI appariva più alto ed associato a TBS < 1.350 (odds ratio = 1,44, 1,05-1,97, p = 0,024) e tra TBS e T-score < 1.00 su colonna e femore (odds ratio = 1,55, 1,11, 2,16, p = 0,01).

Emerge come la BMD lombare possa essere erroneamente influenzata dall'osteoproliferazione, a differenza del TBS i cui valori sono inferiori in pazienti con SA rispetto ai controlli sani, con alterazioni più marcate della microarchitettura ossea nei pazienti più anziani, senza sostanziali differenze nei due generi. Inoltre la BMD è stata rilevata più bassa nei maschi a livello femorale rispetto alle donne di pari età e durata di malattia, forse per un decorso più lieve della malattia. La BMD femorale è risultata più bassa nei pazienti più anziani, in progressione all'età.

È emersa dallo studio una correlazione inversa tra la mobilità vertebrale e i tre parametri ossei (TBS, BMD e T-score femorale), espressione di un preciso rapporto fra lo stato di salute scheletrico ed il peggioramento funzionale vertebrale. Specificatamente l'analisi ha dimostrato un rischio 1,5 volte maggiore di sviluppare una microarchitettura ossea degradata ad ogni valore in crescita del BASMI. La perdita di mobilità della colonna vertebrale, come indicato dai valori del BASMI, sembra anche influenzare il TBS ed aumenta il rischio di ridotta massa ossea tra pazienti con SA.

Pertanto una valutazione integrata che comprenda il TBS può essere una scelta metodologica migliore in clinica, rispetto all'utilizzo della sola BMD, per valutare la salute delle ossa nei pazienti affetti da SA. Gli studi attuali hanno come punto di forza l'esame DXA, ma mancano studi prospettici che analizzino la malattia dallo stadio precoce, per osservare così il progressivo deterioramento della microarchitettura dell'osso e l'incidenza del rischio di frattura da osteoporosi.

Ad oggi gli studi sul TBS nella SA sono stati eseguiti su piccole popolazioni, con limitata significatività statistica. Esiste tuttavia in prospettiva la possibilità di integrare la metodica del TBS anche nei pazienti con SA come metodo di ottimizzazione degli esami densitometrici e non ¹⁴.

Conclusioni

Negli ultimi anni c'è stato un crescente interesse per l'uso del TBS, surrogato della microarchitettura dell'osso, per il calcolo di stratificazione del rischio di frattura nell'Osteoporosi. L'attuale valutazione della Letteratura esistente indica che un valore basso di TBS a livello lombare è associato sia ad una storia di frattura, che all'aumento di incidenza di nuove fratture. L'effetto del TBS è indipendente dalla BMD ed ha una significatività tanto elevata da migliorare la stratificazione del rischio con l'utilizzo della sola BMD valutata con la DXA. Lo stesso significato della metodica vale anche nei confronti dei fattori di rischio clinici, risultando indipendente anche dal valore del FRAX con grande utilità per raggiungere la soglia terapeutica. I valori di TBS aumentano in individui in trattamento farmacologico per l'Osteoporosi, ma la curva di crescita di questo cambiamento è ridotta rispetto alla crescita di miglioramento della BMD; resta ancora da chiarire la relazione tra il cambiamento dei valori di TBS e la riduzione del rischio di frattura. Oggi piccoli studi stanno documentando come il TBS possa giocare un ruolo nei casi di aumento del rischio di frattura, come ad esempio nei pazienti trattati con glucocorticoidi, con iperparatiroidismo e nelle malattie reumatiche con osteoporosi secondaria.

Bibliografia

- 1 Silva BC, Leslie WD, Resch H, et al. *Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image*. J Bone Miner Res 2014;29:518-30.
- 2 Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lix LM, et al. *Spine bone texture assessed by trabecular bone score (TBS) predicts osteoporotic fractures in men: the Manitoba Bone Density Program*. Bone 2014;67:10-4.
- 3 Silva BC, Broy SB, Boutroy S, et al. *Fracture risk prediction by non-BMD Dxa measures: the 2015 ISCD official positions* J Clin Densitom 2015;18:309-30.
- 4 Kanis JA, Compston J, Cooper C, et al. *EV. SIGN Guidelines for Scotland: BMD versus FRAX versus fracture*. Calcif Tissue Int 2016;98:417-25.
- 5 Ulivieri FM, Silva BC, Sardanelli F, et al. *Utility of the trabecular bone score (TBS) in secondary osteoporosis*. Endocrine 2014;47:435-48.
- 6 Kolta S, Briot K, Fechtenbaum J, et al. *TBS result is not affected by lumbar spine osteoarthritis*. Osteoporos Int 2014;25:1759-64.
- 7 Kanis JA, Adachi JD, Cooper C, et al. *Standardising the descriptive epidemiology of osteoporosis: recommendations from the epidemiology and quality of life working group of IOF*. Osteoporos Int 2013;24:2763-4.
- 8 Dufour R, Winzenrieth R, Heraud A, et al. *Generation and validation of a normative, age-specific reference curve for lumbar spine trabecular bone score (TBS) in French women*. Osteoporos Int 2013;24:2837-2846.
- 9 Kolta S, Briot K, Fechtenbaum J, et al. *TBS result is not affected by lumbar spine osteoarthritis*. Osteoporos Int 2014;25:1759-64.
- 10 Winzenrieth R, Dufour R, Pothuau L, et al. *A retrospective case-control study assessing the role of trabecular bone score in postmenopausal Caucasian women with osteopenia: analysing the odds of vertebral fracture*. Calcif Tissue Int 2010;86:104-9.
- 11 Bréban S, Briot K, Kolta S, et al. *Identification of rheumatoid arthritis patients with vertebral fractures using bone mineral density and trabecular bone score*. J Clin Densitom 2012;15:260-6.
- 12 Toussiot E, Mouro L, Wendling D, et al. *Trabecular bone score in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis and changes during long term treatment with TNFa blocking agents*. J. Bone Miner Res 2012;27:381.
- 13 Van der Heijde, Maksymowych W. *Spondyloarthritis: state of the art and future perspectives*. Ann Rheum Dis.2010;69:949-54.
- 14 Ivanovaa M, Manolovab I, Boyadzhievaa V, et al. *Relationship between physical function, disease activity, spinal mobility and bone parameters (trabecular bone score and bone mineral density) in ankylosing spondylitis patients*. Biotechnology & Biotechnological Equipment 2015;29:956962.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.