
Osteoporosi e malattie metaboliche dell'osso

Carlina V. Albanese • Roberto Passariello
(a cura di)

Osteoporosi e malattie metaboliche dell'osso

Clinica e diagnostica

Seconda edizione

Presentazione a cura di
Antonio Rotondo

a cura di

Carlina V. Albanese

Responsabile “Centro Diagnosi e Cura dell’Osteoporosi”

Dipartimento di Scienze Radiologiche

Sapienza Università di Roma, Roma

Roberto Passariello

Professore Ordinario di Radiologia

Direttore del Dipartimento di Scienze Radiologiche

Sapienza Università di Roma, Roma

Prima edizione pubblicata da UTET S.p.A. Divisione Scienze Mediche, © 2006,
con il titolo “*Osteoporosi e malattie metaboliche dell’osso: Compendio clinico-diagnostico*”

Si ringraziano le aziende GE Healthcare, Hologic e Igea per aver cortesemente messo a disposizione immagini relative ai loro rispettivi macchinari e/o dispositivi.

ISBN 978-88-470-1356-8

e-ISBN 978-88-470-1357-5

DOI 10.1007/978-88-470-1357-5

© Springer-Verlag Italia 2009

Quest’opera è protetta dalla legge sul diritto d’autore, e la sua riproduzione è ammessa solo ed esclusivamente nei limiti stabiliti dalla stessa. Le fotocopie per uso personale possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall’art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni per uso non personale e/o oltre il limite del 15% potranno avvenire solo a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org.

Tutti i diritti, in particolare quelli relativi alla traduzione, alla ristampa, all’utilizzo di illustrazioni e tabelle, alla citazione orale, alla trasmissione radiofonica o televisiva, alla registrazione su microfilm o in database, o alla riproduzione in qualsiasi altra forma (stampata o elettronica) rimangono riservati anche nel caso di utilizzo parziale. La violazione delle norme comporta le sanzioni previste dalla legge.

L’utilizzo in questa pubblicazione di denominazioni generiche, nomi commerciali, marchi registrati, ecc. anche se non specificatamente identificati, non implica che tali denominazioni o marchi non siano protetti dalle relative leggi e regolamenti.

Responsabilità legale per i prodotti: l’editore non può garantire l’esattezza delle indicazioni sui dosaggi e l’impiego dei prodotti menzionati nella presente opera. Il lettore dovrà di volta in volta verificarne l’esattezza consultando la bibliografia di pertinenza

Impaginazione: Graphostudio, Milano

Stampa: Printer Trento S.r.l., Trento

Stampato in Italia

Springer-Verlag Italia S.r.l., Via Decembrio 28, 20137 Milano

Springer fa parte di Springer Science+Business Media (www.springer.com)

*Ai nostri cari che con l'esempio e l'insegnamento
hanno tracciato il nostro cammino
nella vita e nella professione medica.*

Presentazione

Il sistema scheletrico rappresenta un importante crocevia metabolico la cui integrità strutturale è fortemente dipendente dall'omeostasi globale dell'organismo umano. L'osso, infatti, risponde mediante alterazioni abbastanza caratteristiche a modifiche dell'assetto metabolico, alla somministrazione di particolari farmaci e a condizioni para-fisiologiche quali la menopausa e l'invecchiamento.

L'osteoporosi è stata da sempre considerata una patologia, ovvero un'alterazione strutturale del tessuto osseo condizionata dalla ridotta fissazione di calcio nel contesto della matrice ossea, quasi sempre legata alla caduta ormonale nelle donne in postmenopausa.

Il progressivo allargamento delle conoscenze sulla fisiopatologia e sul turnover del calcio, associato all'aumento delle potenzialità della diagnostica per immagini, ha aperto nuovi scenari clinico-diagnostici che hanno richiesto un riesame delle condizioni potenzialmente associate a osteopenia, da cui scaturisce la necessità di fare il punto sulle possibilità e le potenzialità della diagnostica per immagini nella diagnosi e nel follow-up dell'osteoporosi primitiva e secondaria, nonché delle condizioni metaboliche che possono associarsi a riduzione della massa ossea.

Il moltiplicarsi e il diffondersi di apparecchiature di diagnostica per immagini dedicate allo studio del contenuto minerale osseo, basate sull'impiego di raggi X, di ultrasuoni, di radionuclidi e anche delle tecniche di risonanza magnetica, ha ingenerato sicuramente molta confusione, sia tra i clinici, che tra i radiologi stessi sul come, quando e perché utilizzare le differenti tecniche dell'eidologia diagnostica, e soprattutto sul valore da attribuire alle differenti tecniche nella definizione dell'indice di massa ossea (BMD) quale elemento capace di predire la probabilità di fratture.

Sicuramente in questo volume tali problematiche sono state affrontate in modo brillante attraverso un percorso estremamente intelligente, che si snoda attraverso tutti gli aspetti delle condizioni di osteopenia, percorso che parte dallo studio morfologico e ultrastrutturale e, passando attraverso l'analisi del metabolismo osseo, esamina le differenti condizioni fisiologiche, fisiopatologiche e metaboliche che compendiano nella loro genesi ed evoluzione l'interessamento dell'osso sia in senso distrofico che in senso osteopenico.

Un capitolo particolare è dedicato alle condizioni fisiologiche (quali le attività sportive o attività lavorative con grosso carico meccanico sullo scheletro) in cui la condizione osteoporotica non è un evento patologico generalizzato, ma può manifestarsi come localizzazione osteopenica focale, secondaria all'azione biomeccanica e biodinamica di sollecitazioni incongrue.

Nella seconda parte, poi, viene effettuata una disamina delle differenti tecniche attualmente disponibili nella diagnosi delle condizioni osteopeniche/osteoporotiche, valutando di ognuna di esse i vantaggi e gli svantaggi sia nell'analisi morfologica che

nell'analisi strutturale dell'osso e sottolineandone il ruolo nello studio del paziente "a rischio" di fratture, come anche del paziente che nella sua personale storia clinica abbia già subito un evento fratturativo.

La sapiente interrelazione tra gli aspetti clinici e le possibilità diagnostiche oggi disponibili rende questo volume un'importante guida sia per il clinico che per il radiologo nell'articolazione del percorso diagnostico delle osteopenie degenerative e metaboliche.

Il clinico infatti può ritrovare tutte le indicazioni circa le potenzialità delle tecniche disponibili, potendo così meglio interpretare il dato ed il referto radiologico; il radiologo, d'altra parte, potrà approfondire le sue conoscenze cliniche per soddisfare al meglio le esigenze diagnostiche legandole indissolubilmente alla patologia di base e fornendo risposte adeguate, pertinenti e fruibili confermando così il ruolo di radiologo-clinico, che nell'epoca della medicina basata sulle evidenze rappresenta l'unica vera modalità per affrontare la nuova filosofia "patient centered" della medicina.

Mi congratulo con gli Autori e ringrazio in particolare l'amico Roberto Passariello, che con il suo solito acume e la sua intelligenza didattica ha saputo, insieme alla co-curatrice Carlina V. Albanese, ideare e portare a termine questa opera che riesce a coniugare in maniera sapiente e accurata clinica e radiologia.

Napoli, giugno 2009

Prof. Antonio Rotondo

Dipartimento Medico Chirurgico Magrassi Lanzerà

DAS di Radiodiagnostica, Radioterapia,

Medicina Nucleare e Radiologia d'Emergenza

II Università di Napoli

Azienda Ospedaliera Universitaria

Napoli

Prefazione

Il rapido e continuo progresso scientifico sostenuto dalla grande rilevanza sociale e sanitaria dell'osteoporosi e delle malattie metaboliche dell'osso ha reso necessario un aggiornamento della prima edizione. Negli ultimi anni questo settore della medicina, sotto l'impulso della ricerca e dell'incredibile interesse scientifico mondiale, si è arricchito di nuove conoscenze divenute di rilievo nella pratica clinica e diagnostica.

Molte innovazioni sono avvenute in campo terapeutico, e dunque abbiamo ritenuto utile inserirle nella seconda edizione. In questo campo, la scoperta recente forse più entusiasmante è stata l'evidenza "dell'attività anabolica scheletrica" dell'ormone paratiroideo somministrato a piccole dosi, che aumentando la massa ossea e riducendo il rischio di frattura ha offerto una nuova possibilità di cura nel trattamento dell'osteoporosi conclamata. Inoltre, in questi ultimi anni sono stati pubblicati numerosi studi clinici prospettici controllati che hanno valutato l'efficacia di nuovi bisfosfonati nel ridurre il rischio di frattura. Infine, per altre molecole quali il ranelato di stronzio si sono resi disponibili ulteriori dati relativi al meccanismo con cui riduce il rischio di fratture agendo sugli osteoblasti come agonista del CaSR (*Calcium Sensitive Receptor*) e indirettamente inibendo l'osteoclastogenesi agendo sul sistema OPG/RANKL/RANK.

Rispetto alla prima edizione, alcuni capitoli sono stati ampliati, e laddove necessario suddivisi, per consentire un approfondimento delle tematiche trattate, grazie alla disponibilità dei nuovi aggiornamenti e relative applicazioni clinico-diagnostiche. Altri capitoli sono stati introdotti *ex novo*.

I nuovi capitoli includono contributi riguardanti l'osteonecrosi mascellare correlata all'uso dei bisfosfonati (*Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw*, BRONJ); l'osteoporosi maschile, l'osteopenia nel bambino e nell'adolescente e l'osteoporosi secondaria a endocrinopatie che stanno assumendo sempre più importanza anche nella pratica clinica quotidiana di base. Infine, per il ruolo chiave svolto dal rene nella regolazione dell'omeostasi minerale, più spazio è stato dedicato anche all'osteodistrofia renale. Questa sindrome, alla luce della sua complessità clinica, è stata rivista di recente da un comitato di esperti nefrologi e patologi che ha suggerito di adottare la definizione di *Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders* (CKD-MBD), con l'intenzione di arrivare a riconoscere vari e più ampi livelli di gravità di una sindrome che, ormai, va ben oltre l'osteopatia.

Tra i capitoli ampiamente revisionati e ampliati anche dal punto di vista iconografico, figurano quelli dedicati alla diagnostica radiologica e alla radiologia interventistica, con le metodiche di vertebroplastica e cifoplastica. Le conoscenze sempre più avanzate nel campo del metabolismo osseo, della clinica e della farmacologia, hanno fortemente stimolato nel contempo anche lo sviluppo tecnologico e metodo-

logico applicato alla diagnostica delle osteopatie metaboliche. Tutto ciò ha portato a orizzonti applicativi più vasti e approfonditi in differenti situazioni che spaziano dalla fisiologia alla clinica. Tra le tecniche emergenti in grado di studiare la qualità e l'architettura dell'osso trabecolare, la risonanza magnetica (RM) ha gradualmente sviluppato notevoli potenzialità applicative nell'ambito dell'osteoporosi, rimanendo tuttavia almeno attualmente, confinata alla ricerca. Anche la *Dual Energy X Ray Absorptiometry* (DEXA/DXA) nonostante il suo ruolo indiscusso nell'ambito della diagnostica dell'osteoporosi, non ha smesso di evolversi grazie, in particolare, alla disponibilità di software sempre più sofisticati. Negli ultimi anni, alla luce dei tanti risultati incoraggianti, ha raggiunto infatti traguardi applicativi di rilievo in campo ortopedico, con la valutazione del rimodellamento osseo periprotetico, e in medicina interna e dello sport, grazie allo studio della composizione corporea totale e distrettuale della massa muscolare, della massa grassa e dello scheletro.

Non va dimenticato tuttavia che la radiologia tradizionale, seppure sorpassata dalle più moderne tecniche densitometriche nella fase diagnostica precoce, mantiene inalterato il suo potenziale informativo nelle forme osteopeniche avanzate, laddove alle iniziali alterazioni della densità ossea si sovrappongono rimaneggiamenti morfostrutturali di crescente entità.

La stesura di questo volume, seppur rinnovata, non costituisce un punto di arrivo, ma una base di partenza destinata ulteriormente a rinnovarsi alla luce del vertiginoso ed entusiastico fervore, in continua evoluzione, che caratterizza lo studio dell'osteoporosi e delle malattie del metabolismo osseo. Tuttavia, speriamo vivamente che il lavoro svolto finora possa essere di qualche aiuto agli studenti, che con lo studio delle malattie nei diversi aspetti clinico-diagnostici si preparano anche allo studio del malato, ai medici specialisti e in particolare al radiologo, in passato focalizzato sul solo aspetto diagnostico e oggi sempre più proiettato verso nuove prospettive di studio, nella fiducia che, per tutti, questa seconda edizione risponda alle nuove esigenze di aggiornamento ai fini dell'utilità scientifica, pratica e didattica.

La nostra più viva riconoscenza va a tutti gli Autori che in modo diverso, ma sempre con alta professionalità e generosa disponibilità, hanno contribuito alla redazione di questo volume.

Un grazie vivissimo è rivolto alla Casa Editrice Springer e per essa ad Antonella Cerri che ha accolto con entusiasmo la nostra proposta editoriale dopo una severa e puntuale valutazione degli obiettivi che il nuovo volume si proponeva; alla Dr.ssa Alessandra Born che non ha posto limiti alle nostre esigenze, seguendo l'ampliamento dei vari capitoli con discreta ma vigile presenza e a tutti coloro che con alta competenza hanno curato la revisione dei testi e l'iconografia dell'opera.

Roma, giugno 2009

Carlina V. Albanese
Roberto Passariello

Ringraziamenti

Questa seconda edizione, così come la prima, è stata sostenuta e fortemente stimolata dalla Fondazione Italiana Ricerca per l'Osteoporosi e Malattie Muscolo-Scheletriche – FIROMMS onlus, Roma.

Indice

Parte I Biologia, istologia e fisiopatologia del tessuto osseo

- 1 **Il tessuto osseo** 3
A. Zallone, A. Teti
- 2 **Fisiopatologia dell'osso** 17
E. Bonucci, P. Ballanti

Parte II Semeiotica, epidemiologia, fattori di rischio e prevenzione dell'osteoporosi

- 3 **Semeiotica, epidemiologia e fattori di rischio dell'osteoporosi** 33
G. Luisetto, V. Camozzi
- 4 **Nutrizione e prevenzione del rischio di osteoporosi** ... 47
A. Pinto, C. Cannella
- 5 **Osteoporosi e sport** 81
C. Faletti, G.P. Ganzit, G.L. Stesina, B. Goitre

Parte III Fisiopatologia, genetica e clinica dell'osteoporosi e delle malattie metaboliche dell'osso

- 6 **Osteoporosi primitiva** 93
E. D'Erasmus, E. Romagnoli
- 7 **Osteoporosi senile** 101
M. Passeri
- 8 **Osteoporosi giovanile** 111
M.L. Bianchi

9	Osteoporosi nell'uomo	121
	G. Bianchi, A. Giusti, A. Barone, G. Girasole, M. Pedrazzoni, E. Palummeri	
10	Osteoporosi indotta da farmaci	131
	M. Ravazzoli, C. Tamone, G. Isaia	
11	Osteoporosi nelle malattie neoplastiche	143
	P.A. Molinatti, M. Mussetta, G. Isaia	
12	Osteoporosi nelle malattie gastroenteriche	151
	M. Di Stefano, S. Bergui, S. Di Bella, G. Isaia	
13	Osteoporosi nelle malattie endocrine	159
	L. Cianferotti, C. Marcocci	
14	Osteoporosi nelle malattie reumatiche	171
	O. Di Munno, A. Delle Sedie, M. Mazzantini	
15	Osteopatie metaboliche nelle malattie renali	181
	R. Caudarella, F. Vescini	
16	Osteoporosi nell'insufficienza renale cronica e nella dialisi	187
	S. Mazzaferro, M. Pasquali	
17	Osteoporosi del paziente trapiantato	193
	C.E. Fiore	
18	Rachitismo e osteomalacia	199
	G. Martini, L. Gennari, R. Nuti	
19	Sindromi ipercalcemiche non paratiroidee	215
	S. Gonnelli, A. Montagnani, R. Nuti	
20	Ipocalcemie	221
	S. Gonnelli, A. Montagnani, R. Nuti	
21	Ipomagnesiemia e ipermagnesiemia	229
	G. Martini, S. Salvadori, R. Nuti	
22	Ipofosforemia e iperfosforemia	235
	G. Martini, S. Salvadori, R. Nuti	
23	Malattia di Paget	243
	L. Gennari, D. Merlotti, V. De Paola, A. Calabrò, G. Martini, A. Avanzati, R. Nuti	
24	Genetica dell'osteoporosi, dell'osteopetrosi e dell'osteogenesi imperfetta	255
	L. Masi, A. Falchetti, M.L. Brandi	

Parte IV Diagnostica clinica, radiologica e di medicina nucleare

25	Diagnostica di laboratorio	269
	C.E. Fiore, P. Pennisi, I. Pulvirenti	
26	Biopsia ossea: indicazioni cliniche	279
	S. Mazzaferro	
27	Radiologia tradizionale nelle malattie metaboliche dell'osso nell'adulto	287
	G. Garlaschi, E. Silvestri, F. Paparo	
28	Radiologia tradizionale nelle osteopenie in età pediatrica	299
	F. Martino, L. Falcone, M. Indolfi	
29	Fratture da insufficienza e da sovraccarico	309
	C. Masciocchi, A. Barile, N. Limbucci	
30	Diagnosi radiologica delle fratture da osteoporosi	323
	D. Diacinti	
31	Misurazione della densità minerale ossea	335
	B. Bagni, T. Corazzari, F. Pansini	
32	Radioprotezione	359
	T. Corazzari, B. Bagni	
33	Tecniche densitometriche	367
	C.V. Albanese	
34	Anatomia scheletrica in densitometria	375
	C.V. Albanese	
35	Software applicativi standard della DXA	385
	C.V. Albanese	
36	Composizione corporea con tecnica DXA	401
	C.V. Albanese, L. Di Renzo, A. De Lorenzo	
37	DXA periprotesica	419
	C.V. Albanese, V. De Tullio, F.S. Santori	
38	BMD e predizione del rischio di frattura	425
	C.V. Albanese, C. Cepollaro	
39	Misurazione della massa ossea in pediatria	429
	G.I. Baroncelli, S. Bertelloni, F. Vierucci	

40	QCT e pQCT	437
	G. Guglielmi, G. Scalzo	
41	La struttura ossea valutata con RM	445
	V. Panebianco, S. Capuani, C.V. Albanese	
42	Ultrasonografia ossea quantitativa	455
	C.V. Albanese	
43	Ultrasonografia ossea del calcagno	467
	S. Gonnelli, C. Cepollaro, R. Nuti	
44	Scintigrafia ossea	475
	B. Bagni, I. Bagni	

Parte V Terapia

45	Calcio e derivati della vitamina D, terapia sostitutiva, calcitonina, fluoruri, bisfosfonati	493
	O. Viapiana, E. Fracassi, D. Gatti, S. Adami	
46	Ranelato di stronzio	515
	M.L. Brandi	
47	SERMs	521
	S. Migliaccio	
48	Teriparatide e paratormone	525
	S. Minisola, E. Romagnoli	
49	Osteonecrosi del mascellare e bisfosfonati	531
	P. Tonelli, L. Brancato, M. Duvina, C. Viviani, A. Borgioli	
50	Terapia interventistica nelle complicanze dell'osteoporosi: vertebroplastica e cifoplastica	537
	G.C. Anselmetti, S. Masala, A. Manca	

Parte VI Complicanze ortopediche e riabilitazione fisica

51	Complicanze ortopediche dell'osteoporosi	547
	M. Massobrio, F. Postacchini	
52	Osteoporosi e riabilitazione	557
	V. Santilli, M. Paoloni, R. Procaccianti	

53	Le ortesi di tronco nel trattamento dell'osteoporosi ...	567
	V. Santilli, M. Paoloni, R. Procaccianti	
	Indice analitico	573

Elenco degli Autori

Silvano Adami Cattedra di Reumatologia, Università di Verona; Centro di riferimento regionale dell'osteoporosi, Azienda Ospedaliera di Verona, Riabilitazione Reumatologica; C.O.C. Valeggio sul Mincio (VR)

Carlina V. Albanese Centro Diagnosi e Cura dell'Osteoporosi e delle Malattie Muscolo-Scheletriche, Dipartimento di Scienze Radiologiche, Sapienza Università di Roma, Roma

Giovanni Carlo Anselmetti Dipartimento di Radiologia Interventistica, Istituto Ricerca e Cura del Cancro, Candiolo (TO)

Annalisa Avanzati Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrinologiche e Biochimica, Università degli Studi di Siena, Siena

Bruno Bagni Dipartimento di Medicina Nucleare, Policlinico di Modena, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena

Ilaria Bagni Medicina Nucleare, Policlinico di Modena Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena

Paola Ballanti Dipartimento di Medicina Sperimentale e Patologia, Sapienza Università di Roma, Roma

Antonio Barile Dipartimento di Radiodiagnostica, Università degli Studi de L'Aquila, L'Aquila

Antonella Barone Dipartimento Apparato Locomotore, U.O. Reumatologia, Azienda Sanitaria Genovese, Genova

Giampiero I. Baroncelli U.O. Pediatria II, Ospedale "S. Chiara", Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

Simona Bergui Dipartimento di Discipline Medico Chirurgiche, Sezione di Geriatria, Università degli Studi di Torino, Torino

Silvano Bertelloni U.O. Pediatria II, Ospedale "S. Chiara", Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

Gerolamo Bianchi Dipartimento Apparato Locomotore, U.O. Reumatologia, Azienda Sanitaria Genovese, Genova

Maria Luisa Bianchi Centro Malattie Metaboliche Ossee, Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, Milano

Ermanno Bonucci Dipartimento di Medicina Sperimentale e Patologia, Sapienza Università di Roma, Roma

Alberto Borgioli Dipartimento di Odontostomatologia, Scuola di Specializzazione in Chirurgia Odontostomatologica, Università degli Studi di Firenze, Firenze

Leila Brancato Dipartimento di Odontostomatologia, Scuola di Specializzazione in Chirurgia Odontostomatologica, Università degli Studi di Firenze, Firenze

Maria Luisa Brandi Dipartimento di Medicina Interna, Facoltà di medicina e chirurgia, Università degli Studi di Firenze, Firenze

Anna Calabrò Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrinologiche e Biochimica, Università degli Studi di Siena, Siena

Valentina Camozzi Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, U.O. di Endocrinologia, Università degli Studi di Padova, Padova

Carlo Cannella Istituto di Scienza dell’Alimentazione, I Facoltà di Medicina, Sapienza Università di Roma, Roma

Silvia Capuani Dipartimento di scienze Radiologiche, Sapienza Università di Roma, Roma

Renata Caudarella Centro per lo studio del Metabolismo Minerale, Fondazione Villa Maria, Bologna

Chiara Cepollaro Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrinologiche e Biochimica, Università degli Studi di Siena, Siena

Luisella Cianferotti Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Ortopedia e Traumatologia, Medicina del Lavoro, Università di Pisa, Pisa

Tolmino Corazzari Laboratorio di Fisica Medica, Dipartimento Integrato dei Servizi Diagnostici e per Immagini, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena

Maria Cova Unità Clinica Operativa di Radiologia, Università degli Studi di Trieste

Emilio D’Erasmo Dipartimento di Scienze Cliniche, Sapienza Università di Roma, Roma

Andrea Delle Sedie Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pisa, Pisa

Antonino De Lorenzo Dipartimento di Scienze Radiologiche, Sapienza Università di Roma, Roma

Vincenzo De Paola Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrinologiche e Biochimica, Università degli Studi di Siena, Siena

Viviana De Tullio Dipartimento di Scienze Radiologiche, Sapienza Università di Roma, Roma

Daniele Diacinti Dipartimento di Scienze Cliniche, Sapienza Università degli Studi, Policlinico Umberto I, Roma

Stefania Di Bella Dipartimento di Discipline Medico Chirurgiche, Sezione di Geriatria, Università degli Studi di Torino, Torino

Ombretta Di Munno Dipartimento di Medicina Interna, U.O. Reumatologia, Università di Pisa

Laura Di Renzo Dipartimento di Scienze Radiologiche, Sapienza Università di Roma, Roma

Marco Di Stefano Dipartimento di Medicina Interna, SC Medicina-Malattie Metaboliche dell'osso, Università degli Studi di Torino, Torino

Marco Duvina Dipartimento di Odontostomatologia, Scuola di Specializzazione in Chirurgia Odontostomatologica, Università degli Studi di Firenze, Firenze

Alberto Falchetti Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Firenze, Firenze

Lorenzo Falcone Unità Operativa di Radiologia, Ospedale "Giovanni XXIII", Azienda Ospedaliera Universitaria Consorziata Policlinico, Bari

Carlo Faletti Dipartimento di Diagnostica per Immagini dell'Azienda Sanitaria Ospedaliera A.S.O. CTO – CRF – Maria Adelaide, Torino

Carmelo Erio Fiore Clinica Medica "L. Condorelli", Ospedale Vittorio Emanuele, Azienda Policlinico Università di Catania, Catania

Elena Fracassi Centro di riferimento regionale dell'osteoporosi, Azienda Ospedaliera di Verona, Riabilitazione Reumatologica; C.O.C. Valeggio sul Mincio (VR)

Beatrice Galli Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrinologiche e Biochimica, Università degli Studi di Siena, Siena

Gian Pasquale Ganzit Istituto di Medicina dello Sport, Torino

Giacomo Garlaschi DIMES, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Diagnostica per Immagini e Radioterapia, Università degli Studi di Genova, Genova

Davide Gatti Centro di riferimento regionale dell'osteoporosi, Azienda Ospedaliera di Verona, Riabilitazione Reumatologica; C.O.C. Valeggio sul Mincio (VR)

Luigi Gennari Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrinologiche e Biochimica, Università degli Studi di Siena, Siena

Giuseppe Girasole Dipartimento Apparato Locomotore, U.O. Reumatologia, Azienda Sanitaria Genovese, Genova

Andrea Giusti Dipartimento Apparato Locomotore, U.O. Reumatologia, Azienda Sanitaria Genovese, Genova

Bartolomeo Goitre Istituto di Medicina dello Sport, Torino

Stefano Gonnelli Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrinologiche e Biochimica, Università degli Studi di Siena, Siena

Ilaria Grosso Dipartimento di Medicina Interna, SC Medicina-Malattie Metaboliche dell'osso, Università degli Studi di Torino, Torino

Giuseppe Guglielmi Dipartimento di Scienze Radiologiche, Università degli Studi di Foggia; Dipartimento di Radiologia, Ospedale IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG)

Mariantonietta Indolfi Unità Operativa di Radiologia, Ospedale "Giovanni XXIII", Azienda Ospedaliera Universitaria Consorziata Policlinico, Bari

Giancarlo Isaia SC Medicina-Malattie Metaboliche dell'osso, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Torino, Torino

Nicola Limbucci Dipartimento di Radiodiagnostica, Università degli Studi de L'Aquila, L'Aquila

Giovanni Luisetto Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche
U.O. di Endocrinologia, Università degli Studi di Padova, Padova

Antonio Manca Dipartimento di Radiologia Interventistica, Istituto Ricerca e Cura
del Cancro, Candiolo (TO)

Claudio Marcocci Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Ortopedia e
Traumatologia, Medicina del Lavoro, Università di Pisa, Pisa

Giuseppe Martini Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrinologiche e
Biochimica, Università degli Studi di Siena, Siena

Fabio Martino Unità Operativa di Radiologia, Ospedale “Giovanni XXIII”,
Azienda Ospedaliera Universitaria Consorziale Policlinico, Bari

Salvatore Masala Dipartimento di Radiologia Interventistica, Istituto Ricerca e
Cura del Cancro, Candiolo (TO)

Carlo Masciocchi Istituto di Radiologia, Università degli Studi de L'Aquila, L'Aquila

Laura Masi Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Firenze,
Firenze

Marco Massobrio Dipartimento di Scienze dell'Apparato Locomotore, Sapienza
Università di Roma, Roma

Maurizio Mazzantini Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna,
Università di Pisa, Pisa

Sandro Mazzaferro Dipartimento di Scienze Cliniche, Sapienza Università di
Roma, Roma

Daniela Merlotti Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrinologiche e
Biochimica, Università degli Studi di Siena, Siena

Silvia Migliaccio Dipartimento di Fisiopatologia Medica, Sapienza Università di
Roma, Roma

Salvatore Minisola Dipartimento di Scienze Cliniche, Sapienza Università di
Roma, Roma

Pia Anna Molinatti Dipartimento di Medicina Interna, SC Medicina-Malattie
Metaboliche dell'osso, Università degli Studi di Torino, Torino

Andrea Montagnani Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrinologiche
e Biochimica, Università degli Studi di Siena, Siena

Marisa Mussetta Dipartimento di Medicina Interna, SC Medicina-Malattie
Metaboliche dell'osso, Università degli Studi di Torino, Torino

Ranuccio Nuti Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrinologiche e
Biochimica, Università degli Studi di Siena, Siena

Ernesto Palummeri Dipartimento Apparato Locomotore, U.O. Reumatologia,
Azienda Sanitaria Genovese, Genova

Valeria Panebianco Dipartimento di scienze Radiologiche, Sapienza Università di
Roma, Roma

Francesco Pansini Centro di Ricerca per la Menopausa e l'Osteoporosi, Università degli Studi di Ferrara, Ferrara

Marco Paoloni Cattedra di Medicina Fisica e Riabilitazione, Sapienza Università di Roma, Roma

Francesco Paparo DIMES, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Diagnostica per Immagini e Radioterapia, Università degli Studi di Genova, Genova

Marzia Pasquali Dipartimento di Scienze Cliniche, Sapienza Università di Roma, Roma

Mario Passeri Cattedra di Medicina Interna, Università di Parma, Parma

Mario Pedrazzoni Dipartimento Apparato Locomotore, U.O. Reumatologia, Azienda Sanitaria Genovese, Genova

Cristina Pellissetto Dipartimento di Medicina Interna, SC Medicina-Malattie Metaboliche dell'osso, Università degli Studi di Torino, Torino

Pietra Pennisi Dipartimento di Medicina Interna e Patologie Sistemiche, Università di Catania, Catania

Angelo Perta Dipartimento di Diagnostica per Immagini, IRCCS Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG)

Alessandro Pinto Istituto di Scienza dell'Alimentazione, I Facoltà di Medicina, Sapienza Università di Roma, Roma

Franco Postacchini Dipartimento di Scienze dell'Apparato Locomotore, Sapienza Università di Roma, Roma

Roberto Postacchini Dipartimento di Scienze dell'Apparato Locomotore, Sapienza Università di Roma, Roma

Rita Procaccianti U.O. di Medicina Fisica e Riabilitazione, Azienda Ospedaliera Policlinico Umberto I, Roma

Ivana Pulvirenti Dipartimento di Medicina Interna e Patologie Sistemiche, Università di Catania, Catania

Marco Ravazzoli Dipartimento di Discipline Medico Chirurgiche dell'Università di Torino, AUO S. Giovanni Battista, Torino

Stefania Salvadori Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrinologiche e Biochimica, Università degli Studi di Siena, Siena

Valter Santilli Cattedra di Medicina Fisica e Riabilitazione, Sapienza Università di Roma, Roma

Francesco S. Santori Dipartimento di Scienze Radiologiche, Sapienza Università di Roma, Roma

Giacomo Scalzo Dipartimento di Diagnostica per Immagini, IRCCS Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG)

Enzo Silvestri DIMES, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Diagnostica per Immagini e Radioterapia, Università degli Studi di Genova, Genova

Gian Luigi Stesina Istituto di Medicina dello Sport, Torino

Cristina Tamone Dipartimento di Discipline Medico Chirurgiche dell'Università di Torino, AUO S. Giovanni Battista, Torino

Anna Teti Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi de L'Aquila, L'Aquila

Renato Toffanin Centro di Risonanza Magnetica, Laboratorio di Microscopia, Università degli Studi di Trieste, Trieste

Paolo Tonelli Dipartimento di Odontostomatologia, Scuola di Specializzazione in Chirurgia Odontostomatologica, Università degli Studi di Firenze, Firenze

Roberto Valenti Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrinologiche e Biochimica, Università degli Studi di Siena, Siena

Fabio Vescini Centro per lo studio del Metabolismo Minerale, Fondazione Villa Maria, Bologna

Ombretta Viapiana Riabilitazione Reumatologica, C.O.C. Valeggio sul Mincio, Università di Verona, Verona

Francesco Vierucci U.O. Pediatria II, Ospedale "S. Chiara", Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

Christian Viviani Dipartimento di Odontostomatologia, Scuola di Specializzazione in Chirurgia Odontostomatologica, Università degli Studi di Firenze, Firenze

Alberta Zallone Dipartimento di Anatomia Umana e Istologia, Università degli Studi di Bari, Bari

Parte

**Biologia, istologia e fisiopatologia
del tessuto osseo**

Indice

- 1.1 **Organizzazione macroscopica**
 - 1.1.1 Osso compatto
 - 1.1.2 Osso spugnoso
 - 1.1.3 Periostio
 - 1.1.4 Vascolarizzazione
- 1.2 **Organizzazione microscopica**
 - 1.2.1 Matrice organica
 - 1.2.2 Matrice inorganica o minerale
- 1.3 **Cellule del tessuto osseo**
 - 1.3.1 Cellule della linea osteogenica
 - 1.3.2 Osteoclasti
- 1.4 **Istogenesi dell'osso**
 - 1.4.1 Ossificazione intramembranosa o diretta
 - 1.4.2 Ossificazione condrale
- 1.5 **Rimodellamento osseo**

Il tessuto osseo è classificato, assieme alla cartilagine, come un tessuto connettivo di sostegno. Tale classificazione è comprovata dalla derivazione dal mesenchima, comune a tutti i connettivi, e dalla composizione in cellule inserite in un'abbondante matrice extracellulare ricca di fibre collagene, proteine non collageniche e proteoglicani.

La matrice extracellulare organica del tessuto osseo è impregnata di sali minerali, in prevalenza cristalli di fosfato tricalcico idrato. L'abbondanza dei minerali e la peculiare distribuzione delle fibre collagene conferiscono al tessuto osseo proprietà meccaniche di durezza e resistenza alle forze di pressione, trazione e torsione, rendendo lo scheletro la struttura di sostegno dell'organismo. L'osso protegge organi delicati, quali il sistema nervoso centrale, gli organi della cavità toracica e il midollo osseo, e permette l'inserzione dei muscoli tramite i tendini, costituendo nell'insieme l'apparato locomotore.

Il tessuto osseo rappresenta un'importante riserva di ioni calcio e fosfato. Esso interviene nell'omeostasi, regolando opportunamente la loro concentrazione ematica. La deposizione e la mobilizzazione di calcio e di fosfato sono accuratamente controllate a livello osseo, sia localmente sia per via endocrina; contribuiscono inoltre in modo sostanziale alla regolazione dei livelli di tali ioni nei liquidi circolanti. La funzione metabolica dell'osso prevale in genere su quella meccanica; per questo è possibile che si verifichi perdita di ioni dall'osso anche in condizioni in cui ciò comporti un rischio per la sua funzione di sostegno.

Lo scheletro dei mammiferi, uomo compreso, differisce nella vita embrionale e fetale dallo scheletro dell'adulto per la disposizione delle fibre col-

lagene. Nell'adulto le fibre sono organizzate in fasci paralleli regolari disposti in lamelle concentriche, che formano i sistemi osteonici (osso lamellare a fibre parallele). L'osso embrionale e fetale presenta fibre collagene disposte irregolarmente (osso a fibre intrecciate). Negli anfibi, nei pesci e negli uccelli il tessuto osseo contiene fibre collagene organizzate in fasci paralleli, non disposti, però, in sistemi lamellari (osso non lamellare a fibre parallele).

1.1 Organizzazione macroscopica

Le ossa sono classificate, sulla base della loro forma, in lunghe, brevi e piatte. Le ossa lunghe rappresentano i segmenti scheletrici degli arti. Tipiche ossa brevi, caratterizzate dai tre assi spaziali pressoché equivalenti, sono, per esempio, le vertebre. Le ossa piatte, nelle quali prevale lo sviluppo in superficie, sono prevalentemente presenti nella volta cranica.

Il tessuto osseo è organizzato in due diverse forme strutturali: l'osso compatto e l'osso spugnoso.

1.1.1 Osso compatto

Costituisce la struttura centrale delle ossa lunghe e riveste le superfici delle aree occupate da osso spugnoso (Fig. 1.1).

1.1.2 Osso spugnoso

È distribuito principalmente all'interno delle ossa brevi, delle ossa piatte e nelle estremità delle ossa lunghe. È così denominato perché costituito da trabecole ossee separate da ampie cavità, che conferiscono al tessuto l'aspetto di una spugna (Fig. 1.2). Le trabecole si dispongono nello spazio seguendo le linee di carico meccanico che insistono su ogni segmento osseo. Questa caratteristica conferisce allo scheletro la massima resistenza meccanica associata al minimo peso. Entrambe le varietà di tessuto sono formate da osso lamellare e hanno, pertanto, la stessa organizzazione istologica.

Le estremità delle ossa lunghe sono denominate epifisi. Esse sono ricoperte in superficie da osso compatto e contengono internamente un'elevata quantità d'osso spugnoso. Coerentemente con la

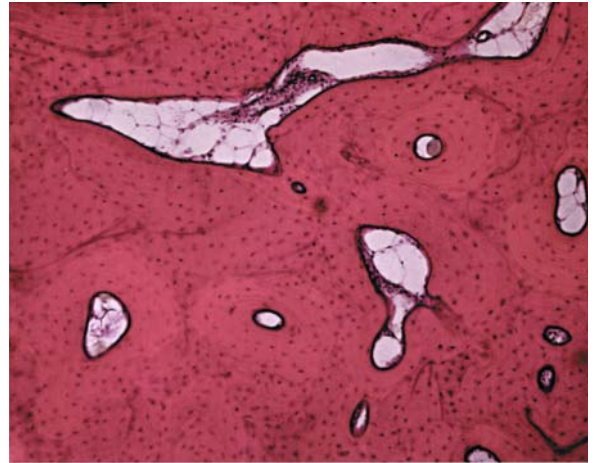


Fig. 1.1 Microfotografia di osso compatto. Sono visibili diversi osteoni, intorno a canali di Havers, circondati da frammenti di tessuto osseo interstiziale. È evidente anche un ampio canale di Volkmann

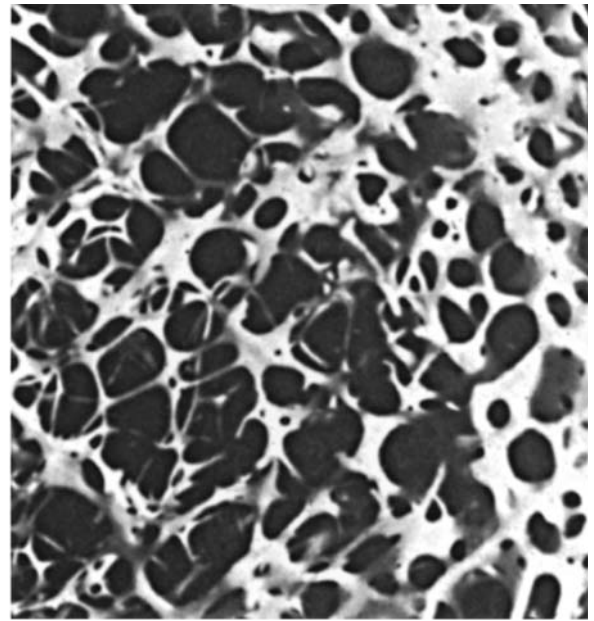


Fig. 1.2 Tessuto osseo trabecolare. Trabecole della regione epifisaria osservate in toto a piccolo ingrandimento, dopo rimozione del midollo e di tutte le cellule di superficie. Le trabecole in quest'area appaiono sottili e ad ampie maglie

loro struttura e modalità di formazione, le epifisi delle ossa lunghe possono essere assimilate alle ossa brevi. La zona centrale delle ossa lunghe è denominata diafisi, costituita esclusivamente da un anello d'osso compatto che delimita centralmente il

canale midollare. Questo canale è occupato nel bambino da midollo emopoietico e nell'adulto prevalentemente da midollo giallo, ricco di cellule adipose. L'area di transizione tra epifisi e diafisi è definita metafisi, occupata, sino a sviluppo completato, dalla cartilagine di accrescimento. Essa ha la proprietà di proliferare sul versante epifisario e di mineralizzare ed essere poi sostituita da tessuto osseo sul versante diafisario, permettendo in questo modo l'accrescimento in altezza. Al termine dell'accrescimento, la cartilagine metafisaria è completamente sostituita da tessuto osseo e il tessuto cartilagineo rimane unicamente sulle superfici articolari. La cartilagine articolare è una tipica cartilagine ialina, sprovvista di pericondrio, per evitare che si crei attrito a causa dei movimenti articolari. La sua nutrizione avverrà pertanto tramite il liquido sinoviale prodotto dalle cellule sinoviali, che rivestono la superficie interna della capsula articolare.

1.1.3 Periostio

Il tessuto osseo è rivestito da un connettivo denso a fibre intrecciate denominato periostio. Esso è intensamente vascolarizzato e innervato, con i vasi di calibro maggiore disposti nello strato superficiale, dove formano una rete ad ampie maglie. Questo strato è caratterizzato dalla scarsità di cellule connettivali e dalla presenza di voluminosi fasci di fibre collagene, alcuni dei quali, detti fibre di Sharpey, penetrano obliquamente nell'osso compatto costituendo un solido ancoraggio. Lo strato interno è particolarmente ricco di precursori quiescenti degli osteoblasti, i quali possono, all'occorrenza, differenziare in elementi maturi e deporre nuova matrice ossea. Questo strato presenta una sottile rete vascolare formata da vasi di piccolo calibro, disposti prevalentemente in direzione longitudinale.

1.1.4 Vascolarizzazione

Il tessuto osseo è un tessuto intensamente vascolarizzato. Nell'osso spugnoso i vasi risiedono negli spazi tra le trabecole. Nel tessuto compatto invece penetrano attraverso i cosiddetti canali di Volkmann, ortogonali all'asse maggiore del segmento scheletrico, dove sono riscontrabili arteriole e venule di calibro relativamente ampio. I canali di Volkmann confluiscono nei canali di Havers, i quali

decorrono parallelamente all'asse maggiore del segmento. I vasi che vi penetrano si riducono di calibro: in essi sono evidenziabili prevalentemente capillari e venule.

La mineralizzazione della matrice ossea impedisce la libera diffusione delle molecole. Pertanto, un ampio sistema canalicolare permea il tessuto osseo e permette la comunicazione fra gli spazi vascolari del canale di Havers e le lacune contenenti le cellule ossee denominate osteociti, facilitando la diffusione dei metaboliti attraverso la matrice.

Il sistema vascolare delle ossa lunghe ha due origini: il terzo esterno del segmento scheletrico riceve vasi dal periostio. I due terzi interni sono vascolarizzati da vasi midollari derivanti da ramificazioni dell'arteria nutritizia. Essa entra nel canale midollare attraverso il forame nutritizio e si ramifica in un ramo ascendente e in uno discendente, dando origine a una serie di rami ortogonali che penetrano nel tessuto osseo. Nelle ossa brevi la vascolarizzazione deriva interamente dai vasi periosteali.

1.2 Organizzazione microscopica

Il tessuto osseo presenta al suo interno numerose lacune di forma lenticolare, contenenti cellule denominate osteociti, circondate da matrice mineralizzata. Le lamelle che caratterizzano la matrice ossea hanno uno spessore da 3 a 7 μ m. Dalle lacune si diramano ad angolo retto i canalicoli, la cui organizzazione conferisce alla lacuna stessa un aspetto ragniforme. I canalicoli si anastomizzano con quelli delle lacune adiacenti, e accolgono i prolungamenti citoplasmatici degli osteociti, che mettono le cellule in contatto fra loro (Fig. 1.3). I canalicoli delle lacune più superficiali contengono prolungamenti in grado di entrare in contatto con prolungamenti analoghi emanati dalle cellule che rivestono la matrice ossea in formazione (gli osteoblasti) e, tramite queste, mettono in comunicazione le cellule ossee con gli spazi vascolari, assicurando gli scambi metabolici e la vitalità cellulare (Fig. 1.4). La presenza di cellule vitali inserite nella matrice mineralizzata è una prerogativa importante del tessuto osseo. La morte degli osteociti, per esempio a causa di microtraumi o di danni vascolari, determina il deterioramento del tessuto osseo circostante, la sua rimozione e la sua successiva sostituzione con osso neoformato. Il tessuto osseo è così sistematicamente rinnovato nel corso di tutta la vita di ciascun

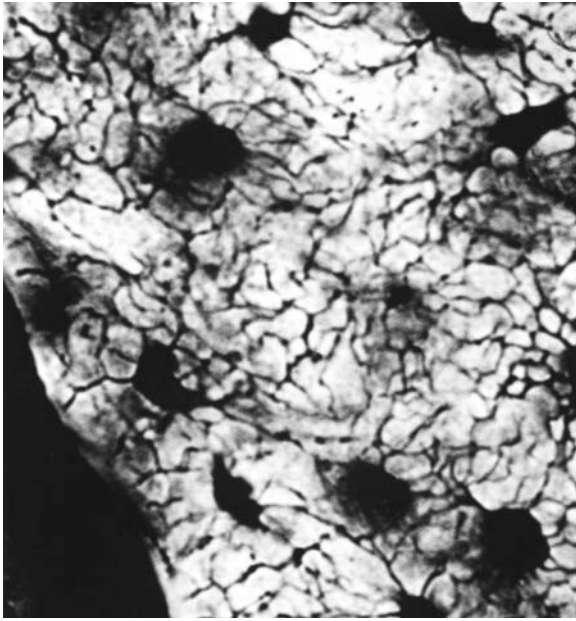


Fig. 1.3 Lacune e canalicoli osteocitari sono stati evidenziati in questo preparato per mezzo d'impregnazione con fucsina basica; da notare la ricchezza e l'arborizzazione dei canalicoli, ramificati più volte e in continuazione diretta con i canalicoli degli osteociti limitrofi

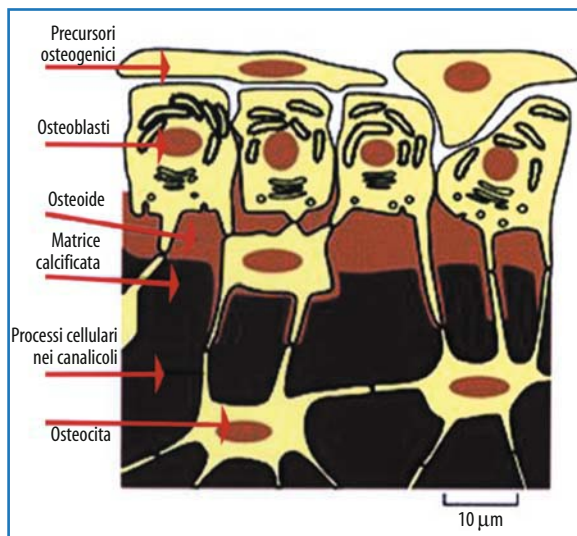


Fig. 1.4 Schema semplificato delle relazioni esistenti tra osteociti, osteoblasti e cellule osteogeniche o stromali più superficiali

individuo, adattandosi alle variazioni di carico meccanico e alle diverse esigenze metaboliche.

L'osso spugnoso e l'osso compatto hanno la stessa organizzazione strutturale, ma differiscono per i loro rapporti con il sistema vascolare e per la

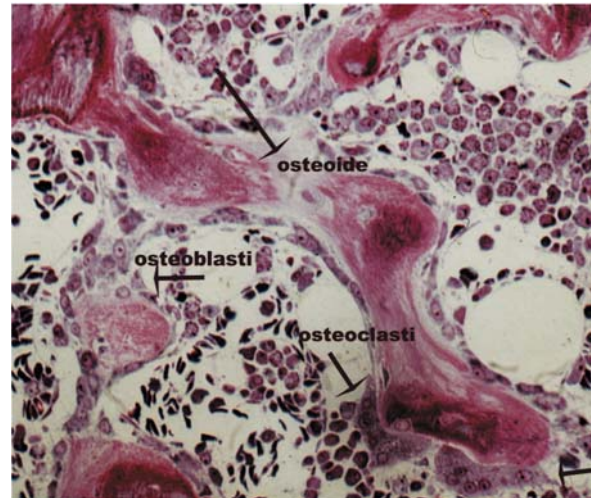


Fig. 1.5 Sezione di tessuto osseo spugnoso in rimodellamento. Sono evidenti le aree più chiare di matrice osteoide. Le superfici sono ricoperte da osteoblasti attivi e da qualche osteoclasta multinucleato. Negli spazi intertrabecolari è presente midollo emopoietico

disposizione delle lamelle. Nell'osso spugnoso le lamelle sono disposte parallelamente alla superficie trabecolare, e gli spazi intertrabecolari sono occupati da midollo osseo, tessuto intensamente vascolarizzato sia nella sua forma emopoietica (midollo rosso) sia in quella inattiva (midollo giallo) (Fig. 1.5). Nell'osso compatto le lamelle sono disposte concentricamente ai canali di Havers, che contengono vasi, nervi e tessuto connettivo lasso. L'insieme formato da un canale di Havers e dai circostanti sistemi di lamelle e cellule interposte costituisce l'osteone (Fig.1.6). Gli osteoni sono strutture di forma cilindrica, di qualche millimetro di lunghezza, che rappresentano le unità strutturali dell'osso compatto. Sono caratteristici dell'osso lamellare, compaiono quando esso sostituisce il tessuto primario a fibre intrecciate e conferiscono all'osso la competenza meccanica. Ogni osteone è delimitato all'esterno da una linea rifrangente, denominata linea cementante. Gli spazi tra osteoni adiacenti sono occupati da residui d'osso preesistente, non lamellare o osteonico, rimossi solo in parte durante il rinnovamento del tessuto. Le circonferenze esterna e interna dell'osso compatto sono costituite da lamelle disposte parallelamente alla superficie e denominate rispettivamente sistemi circonferenziali esterno e interno. Gli osteoni sono occasionalmente presenti anche in voluminose trabecole d'osso spugnoso, quando il loro spessore eccede il valo-

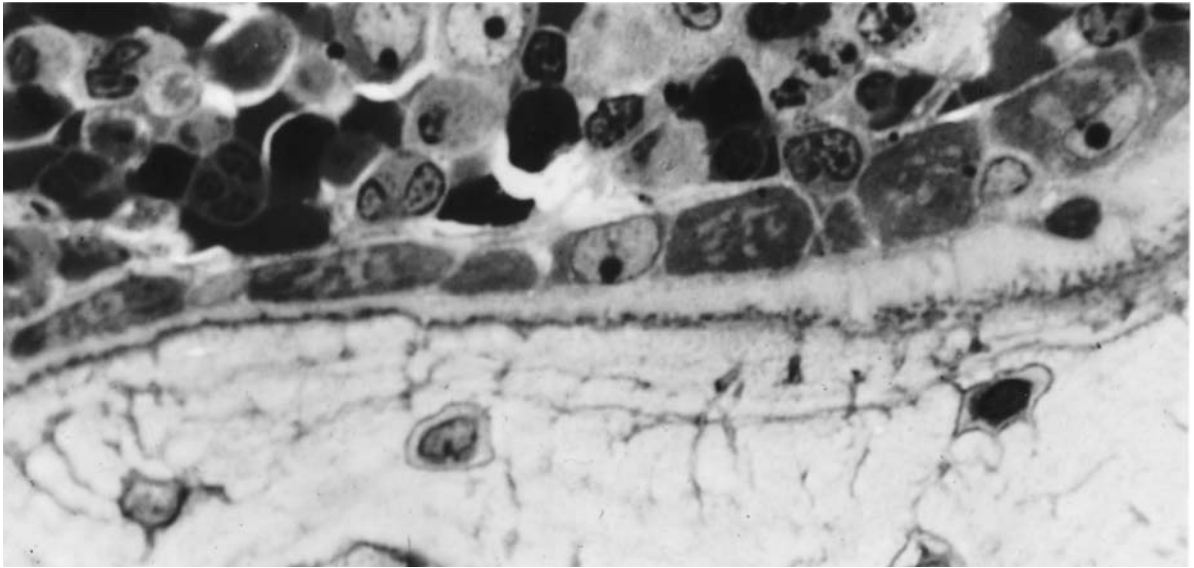


Fig. 1.6 Microfotografia di osteoblasti attivi sulla superficie di una trabecola. Lo spessore dello strato di matrice osteoide è proporzionale all'altezza delle cellule. È anche evidente nel citoplasma l'immagine negativa dell'apparato di Golgi, circondata dal citoplasma basofilo

re massimo consentito per la diffusione di metaboliti e gas verso gli osteociti trabecolari localizzati più profondamente.

1.2.1 Matrice organica

La sostanza intercellulare ossea comprende una matrice organica e una inorganica. La matrice organica è composta da collagene di tipo I (90%) organizzato in fibre. Queste rendono il tessuto elastico e flessibile e, come già descritto, sono disposte parallelamente fra loro nelle singole lamelle. La loro inclinazione è variabile, ma sempre opposta a quella delle fibre presenti nelle lamelle adiacenti. L'effetto di quest'organizzazione è una migliore resistenza alle forze compressive. Se la formazione ossea avviene molto rapidamente, come per esempio nella riparazione di fratture o in alcune patologie, le fibre di collagene possono essere deposte irregolarmente. Il collagene del tessuto osseo è caratterizzato da legami covalenti (cross-links) intramolecolari e intermolecolari, che differiscono da quelli presenti nelle fibre di tipo I del connettivo. La presenza nelle urine di residui contenenti cross-links specifici del tessuto osseo è considerata un parametro diagnostico dell'entità del rimodellamento osseo in corso.

Il rimanente 10% circa della matrice organica è rappresentata da glicoproteine e proteoglicani. Questi ultimi sono complessi polianionici che presentano un'elevata capacità di legare ioni. Si ritiene che i proteoglicani abbiano un ruolo importante nella mineralizzazione della matrice e nella fissazione dei cristalli di idrossiapatite alle fibre collagene. Le proteine non collageniche della matrice sono nel 25% di origine serica, mentre il rimanente 75% è sintetizzato dagli osteoblasti. Fra le prime, l'albumina e la glicoproteina $\alpha 2$ -HS rimangono intrappolate nella matrice per la loro affinità per l'idrossiapatite dovuta ai residui acidi. Le proteine d'origine osteoblastica sono classificate in quattro gruppi principali:

1. Proteoglicani
2. Glicoproteine
3. Glicoproteine adesive
4. Proteine contenenti acido γ -carbossi-glutammico

Il ruolo fisiologico di queste molecole non è sempre ben definito. Si ritiene che esse possano intervenire non solo nell'organizzazione tridimensionale della matrice, ma anche nella regolazione della funzione delle cellule osteoformatrici (osteoblasti) e osteodemolitrici (osteoclasti).

1.2.1.1 Proteoglicani

Il proteoglicano solforato versicano e il glicosaminoglicano acido ialuronico (non legato a una proteina *core*) sono secreti dagli osteoblasti nelle fasi iniziali della deposizione ossea. In seguito, il versicano è sostituito da due piccole molecole contenenti condroitin solfato: la decorina e il biglicano. La prima è coinvolta nella fibrillogenasi, distribuendosi prevalentemente negli spazi intercellulari, mentre il biglicano è concentrato nelle aree pericellulari. La delezione sperimentale del gene per il biglicano causa una ridotta formazione di tessuto osseo, in particolar modo di quello spugnoso, effetto che indica un ruolo importante di questa molecola nel processo di sintesi della matrice.

1.2.1.2 Glicoproteine

Fra le glicoproteine caratteristiche del tessuto osseo, la fosfatasi alcalina ha funzione enzimatica ed è secreta dagli osteoblasti durante la neoformazione di matrice. È considerata un marker specifico dell'attività osteoblastica e si ritiene che abbia un ruolo nel procurare fosfato disponibile per la formazione dell'idrossiapatite. Il 2% circa del totale proteico nell'osso in sviluppo è rappresentato dall'osteonecina, il cui ruolo potrebbe essere connesso con la proliferazione degli osteoblasti.

1.2.1.3 Glicoproteine adesive

Sono proteine riconosciute da recettori della membrana cellulare appartenenti alla superfamiglia delle integrine. Il riconoscimento avviene generalmente a livello di una sequenza aminoacidica, arginina-glicina-acido aspartico (RGD), inserita fra sequenze di aminoacidi variabili. Il riconoscimento integrina-mediato delle proteine adesive attiva processi di motilità, adesione e polarizzazione cellulare, e induce la proliferazione, il differenziamento e la sopravvivenza cellulare. Le proteine adesive principali presenti nella matrice ossea sono l'osteopontina e la sialoproteina ossea (BSP). L'osteopontina è presente in molti altri tessuti, mentre la BSP è principalmente espressa nel tessuto osseo. La funzione di queste proteine è correlata con l'ancoraggio delle cellule ossee alla matrice. Grazie alle loro sequenze poliacidiche, esse legano

ioni Ca^{2+} con alta affinità. Non è ancora chiaro se questo fenomeno correli con i processi di mineralizzazione della matrice ossea.

1.2.1.4 Proteine contenenti l'acido γ -carbossi-glutammico

Le due principali proteine appartenenti a questo gruppo sono la proteina Gla della matrice, e l'osteocalcina. L'acido glutammico presente in queste proteine è modificato dalla γ -carbossilasi vitamina K-dipendente. L'osteocalcina è sinora l'unica proteina specifica del tessuto osseo. Il promotore del gene dell'osteocalcina contiene un sito di legame per il metabolita attivo della vitamina D, che ne regola positivamente la sintesi. È una piccola proteina dal peso molecolare di 5 kDa, prodotta dagli osteoblasti nelle fasi finali della loro attività osteoformativa. È altamente espressa anche dagli osteociti. Diffonde facilmente negli spazi e nei liquidi pericellulari, dove è tagliata dalla plasmina in due frammenti di dimensioni molto diverse: un piccolo polipeptide, corrispondente all'estremità N-terminale, e un frammento più lungo. Sia il polipeptide sia la proteina intera hanno azione chemiotattica nei confronti degli osteoclasti, nei quali potrebbero innescare segnali che attivano il riassorbimento osseo. I livelli ematici di osteocalcina sono utilizzati quale parametro di valutazione quantitativa del turnover osseo. È stata a lungo considerata fondamentale per la mineralizzazione a causa dei suoi gruppi acidi; tuttavia, i topi nei quali il gene per l'osteocalcina era stato sperimentalmente soppresso hanno al contrario evidenziato uno scheletro più robusto: questo risultato potrebbe essere correlato alla mancanza in questi animali dell'attività chemiotattica per gli osteoclasti mostrata dall'osteocalcina.

1.2.2 Matrice inorganica o minerale

Rappresenta il 50–70% della matrice ossea. Il tessuto dell'adulto presenta il massimo contenuto di minerale, rappresentato in larga parte da un analogo dell'idrossiapatite $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$. Essa conferisce all'osso rigidità e resistenza al carico meccanico. Al contrario dell'idrossiapatite geologica, i cristalli minerali dell'osso non superano la dimensione di 20 nm. Nella struttura cristallina, d'aspetto aghiforme, sono normalmente presenti varie impurità,

costituite soprattutto da ioni carbonato e magnesio, mentre possono essere assenti gli ioni idrossido. Questi cristalli, piccoli e imperfetti, sono più facilmente solubili dell'apatite geologica, facilitando la funzione metabolica del tessuto. La mineralizzazione inizia negli spazi periodici delle microfibrille di collagene. In seguito, i nuclei dei cristalli aumentano di dimensioni e si aggregano tra loro. I meccanismi che innescano la mineralizzazione sono ancora poco chiari. Dati sperimentali sembrerebbero escludere che la mineralizzazione inizi in vescicole ricche in fosfatasi alcalina rilasciate dagli osteoblasti (*matrix vesicles*), come invece si ritiene avvenga nella cartilagine. È stato tuttavia ipotizzato che tali vescicole avrebbero il ruolo di fornire una sorgente di fosfato, necessario per innalzare la concentrazione degli ioni calcio e fosfato oltre la soglia di nucleazione e favorire la precipitazione dei cristalli. Gli enzimi delle vescicole possono anche avere la funzione di rimuovere inibitori della mineralizzazione presenti nella matrice, quali ATP, proteoglicani e pirofosfato. Una volta iniziata, la nucleazione dei cristalli procede spontaneamente fino a completa mineralizzazione della matrice. Fosfoproteine della matrice contenenti sequenze di acido aspartico (osteopontina, BSP e osteocalcina) sono anche considerate molto importanti per il processo di mineralizzazione, perché favorirebbero l'accumulo di ioni calcio mediante il loro sequestro dovuto alle cariche negative.

1.3 Cellule del tessuto osseo

1.3.1 Cellule della linea osteogenica

Le cellule della linea osteogenica derivano da cellule staminali presenti nel mesenchima, o da cellule staminali della linea stromale del midollo osseo. Esse possono dare origine a condroblasti, adipociti, osteoblasti e mioblasti, secondo le condizioni del microambiente e/o la presenza di fattori di regolazione locale.

Il differenziamento dei precursori staminali in cellule osteogeniche e poi in osteoblasti è determinato dall'espressione di un fattore di trascrizione, Runx-2, che trasattiva il promotore di alcuni geni osteoblasto-specifici, quale quello dell'osteocalcina. Il differenziamento è modulato da fattori di crescita, ormoni e citochine. Tra questi è importante ricordare membri della famiglia dei *Transforming*

Growth Factors (TGF), che comprendono le *Bone Morphogenetic Proteins* (BMP) e il TGF- β 1, e il *Fibroblast Growth Factor* (FGF). Questi ultimi agiscono come potenti mitogeni e/o promuovono la progressione differenziativa. Le cellule osteogeniche sono localizzate in prossimità delle superfici ossee, nel midollo osseo o nei canali vascolari, e sono indistinguibili dai fibroblasti quiescenti, con i quali condividono l'aspetto fusiforme e il citoplasma povero di organuli. Possono essere identificate mediante colorazione istochimica selettiva per la fosfatasi alcalina, un marker osteoblastico precoce.

1.3.1.1 Osteoblasti

Le cellule mature, denominate osteoblasti, formano strati epitelioidi che rivestono le superfici ossee in via di neoformazione (Fig. 1.6). Gli osteoblasti maturi sono cellule voluminose, ricche di fosfatasi alcalina, polarizzate verso il fronte di deposizione, dove secernono le fibre collagene e le proteine della matrice ossea (Fig. 1.7). La matrice organica neodeposta e non ancora mineralizzata è denominata osteoide. Lo spessore medio dell'osteoide è dell'ordine di 10 μ m e la sua velocità di deposizione nell'adulto è dell'ordine di 0,5 μ m al giorno. Mediante microscopia ottica a luce ordinaria, l'osteoblasta attivo appare caratterizzato da un nucleo chiaro, rotondo, posto nel versante vascolare (opposto alla superficie ossea) della cellula, e da un prominente complesso di Golgi, situato tra il nucleo e la parte apicale della cellula, rivolta verso il fronte di deposizione. A livello ultrastrutturale, l'osteoblasta è caratterizzato da un reticolo endoplasmico rugoso ben sviluppato e da un complesso di Golgi formato da diversi gruppi di cisterne. Sul versante secernente della cellula sono presenti processi citoplasmatici che si estendono all'interno dell'osteoide, entrando in contatto con i prolungamenti citoplasmatici degli osteociti localizzati nei canalicoli più superficiali. Giunzioni gap sono spesso presenti tra osteoblasti adiacenti e fra questi e i prolungamenti degli osteociti. La membrana plasmatica degli osteoblasti è ricca di fosfatasi alcalina e presenta recettori per l'ormone paratiroideo. Gli osteoblasti esprimono inoltre recettori per svariate citochine, per proteine della matrice extracellulare, per gli estrogeni e per il metabolita attivo della vitamina D₃ (1,25-di-idrossi-colecalciferolo).

Le fasi iniziali della deposizione della matrice sono piuttosto veloci. Successivamente, la deposi-

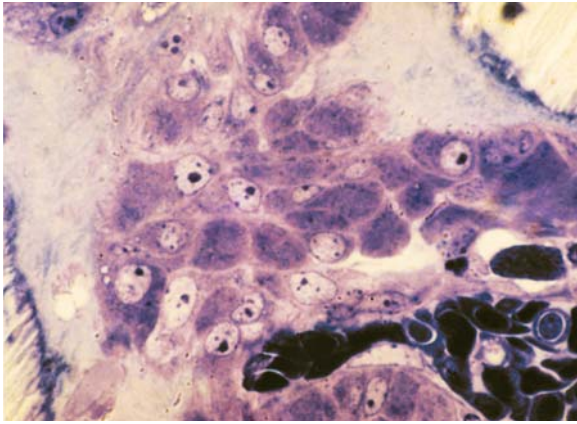


Fig. 1.7 Microfotografia di osteoblasti, sezionati tangenzialmente rispetto al fronte di deposizione di matrice. Le cellule sono poligonali e intensamente basofile

zione rallenta e gli osteoblasti modificano progressivamente la loro forma da cellule alte e voluminose a cellule orizzontali con sempre meno citoplasma. Via via che la deposizione procede, altre cellule osteogeniche raggiungono la maturazione e iniziano a loro volta a deporre matrice, incastrando gli osteoblasti localizzati sull'osteide nella matrice che le nuove cellule depositano.

1.3.1.2 Osteociti

Gli osteoblasti inclusi nella matrice divengono così le cellule residenti del tessuto osseo, gli osteociti (Fig. 1.8), e la matrice ossea che li circonda subisce il processo finale di mineralizzazione. Gli osteociti più giovani mantengono il contatto con gli osteoblasti sulla superficie mediante i prolungamenti citoplasmatici che questi nel frattempo hanno emesso nei canalicoli della matrice. Tra i prolungamenti cellulari degli osteociti che vengono in reciproco contatto, e tra questi e gli osteoblasti più superficiali, si formano numerose giunzioni gap, che assicurano una comunicazione efficiente fra tutto il complesso cellulare del tessuto. Gli osteociti hanno il corpo cellulare di forma lenticolare, con l'asse maggiore disposto parallelamente alla superficie ossea. Dal corpo cellulare si diramano i numerosi prolungamenti citoplasmatici alloggiati nei canalicoli scavati nella matrice mineralizzata. Questi possono ramificarsi, e alla terminazione entrano in contatto con i prolungamenti delle cellule adiacenti. Gli osteociti neoformati continuano a deporre piccole

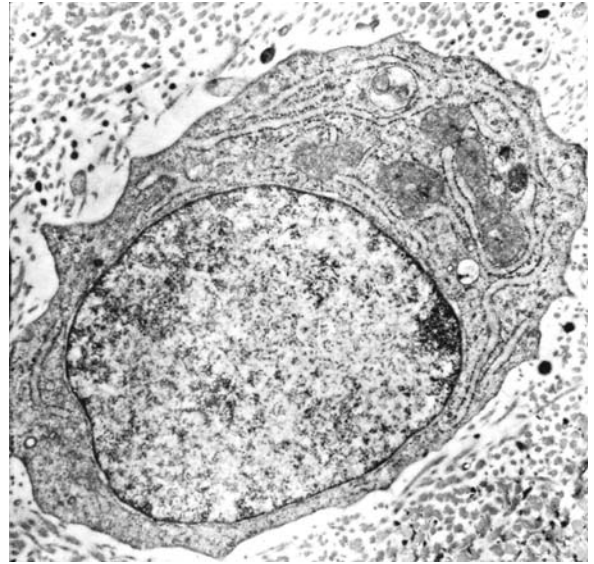


Fig. 1.8 Microfotografia elettronica di osteocita neoformato, incluso nella matrice osteoide. Si notano piccoli cristalli di idrossiapatite visibili come piccoli depositi elettrondensi tra le fibre collagene. Il citoplasma della cellula è ancora lo stesso degli osteoblasti, con un ricco reticolo endoplasmico granulare. Sono visibili i tratti iniziali di alcuni prolungamenti citoplasmatici, mitocondri e un lisosoma con figure mieliniche nel suo interno

quantità di matrice all'interno della propria lacuna ossea. Progressivamente il volume cellulare si riduce a un terzo di quello iniziale e la cellula perde gran parte del reticolo granulare, aumentando il numero di lisosomi disponibili per i processi di autofagia. Al termine del processo di deposizione ossea, gli osteoblasti rimasti sulla superficie neoformata divengono quiescenti e si appiattiscono a formare le cellule di rivestimento o, con termine anglosassone, *lining cells*. Esse non sono cellule del tutto inattive: pur perdendo la funzione di sintesi della matrice, mantengono il controllo dello stato del tessuto osseo a loro adiacente. Sono in grado di ricevere e inviare messaggi molecolari alle cellule circostanti, intervenendo nei processi di regolazione del rimodellamento osseo. L'ampiezza della popolazione osteoblastica è regolata da processi apoptotici, che eliminano le cellule in eccesso prima che esse raggiungano la completa maturazione.

1.3.2 Osteoclasti

Le cellule specializzate nel rimuovere la matrice ossea sono denominate osteoclasti. Essi sono sinci-

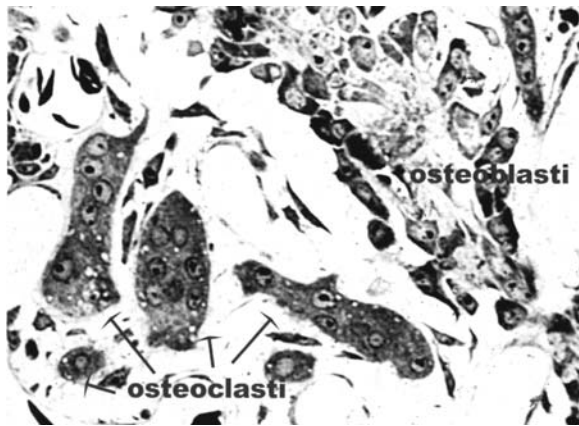


Fig. 1.9 Sezione di osso spugnoso in rimodellamento. La trabecola neoformata non è ancora mineralizzata, mentre un gruppo di osteoclasti mobili è presente negli spazi midollari

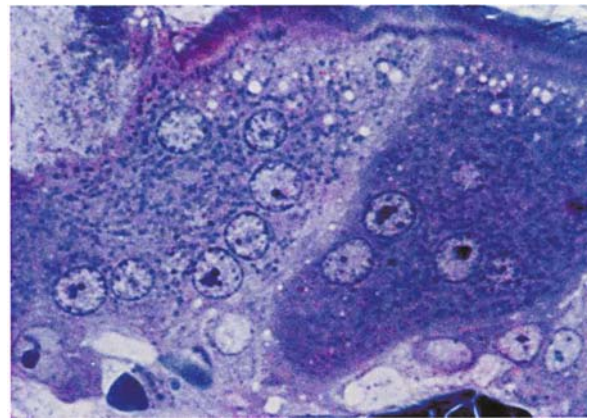


Fig. 1.10 Nella microfotografia sono evidenti due grandi osteoclasti polinucleati, polarizzati verso la superficie ossea che stanno riassorbendo. Il citoplasma appare irregolarmente vacuolare

zi derivanti dalla fusione di un numero variabile di precursori mononucleati appartenenti alla famiglia monocito-macrofagica. Gli osteoclasti non sono in senso stretto cellule residenti nel tessuto osseo. Si formano quando la matrice ossea deve essere rimossa, e scompaiono al termine del processo, per morte cellulare programmata oppure per migrazione in altre aree del tessuto. Al microscopio ottico appaiono di forma molto variabile: possono essere adiacenti alla superficie ossea con aspetto polarizzato, o distaccati dalla matrice con aspetto irregolare (Figg. 1.9, 1.10). Hanno un'elevata attività di fosfatasi acida tartrato-resistente, tanto che la presenza di quest'enzima è utilizzata quale marker di riconoscimento specifico. Sono cellule dotate di elevata motilità. La loro membrana plasmatica è ricca di pseudopodi di aspetto chiaro e omogeneo, mentre gli organuli cellulari sono disposti nell'area centrale insieme ai nuclei. Quando attivi, appaiono polarizzati sulla superficie ossea, con i loro nuclei disposti nel versante vascolare e il citoplasma attiguo alla matrice, organizzato in due zone distinte. La prima, localizzata centralmente, è definita con termine anglosassone *ruffled border* ed è caratterizzata da una serie di estroflessioni della membrana plasmatica con il compito di aumentarne la superficie. Internamente alle pieghe di membrana sono presenti numerose vescicole, granuli e vacuoli. La seconda zona forma una corona circolare periferica che circonda quella precedente. Essa è definita zona chiara (*clear zone*) e la sua membrana, definita sigillante (*sealing membrane*), è specializzata per l'adesione al substrato; contiene una serie di minu-

scole protrusioni, dette podosomi, che rappresentano una particolare classe dinamica di sistemi adesivi. I podosomi contengono, oltre a una serie di proteine citoscheletriche presenti nelle adesioni focali quali actina, vincolina, talina, paxillina e α -actinina, anche l'integrina avb3 e numerose molecole intracellulari che mediano i segnali indotti dall'integrina (per esempio PYK2, c-Src, gelsolina, c-Cbl) (Fig. 1.11). L'integrina avb3 è ampiamente espressa dagli osteoclasti e da pochi altri tipi cellulari, ed è responsabile del riconoscimento di diverse proteine della matrice connettivale e delle proteine della matrice ossea contenenti la sequenza RGD, quali l'osteopontina e la BSP. L'ultrastruttura degli osteoclasti rivela la loro appartenenza alla famiglia dei fagociti. Come questi, essi presentano un reticolo endoplasmico granulare ben sviluppato, ma limitato ad alcune aree citoplasmatiche, un'ampia zona di Golgi, molti granuli di tipo lisosomiale con un contenuto enzimatico specifico, moltissimi mitocondri, nuclei generalmente chiari e centrioli multipli. La transizione dallo stato non polarizzato mobile a quello polarizzato adeso è mediata da segnali esogeni, attivanti i recettori integrinici e condizionati da segnali integrati dipendenti da recettori ormonali e/o da fattori di crescita. La polarizzazione dell'osteoclasta è indicata dall'organizzazione del *ruffled border* e della zona chiara di adesione. Quest'ultima, con la sua membrana sigillante, ha il compito di segregare lo spazio extracellulare compreso tra il *ruffled border* e la superficie ossea, detto lacuna di riassorbimento. In questo spazio sono rilasciati protoni, ioni cloro ed enzimi lisosomiali. I

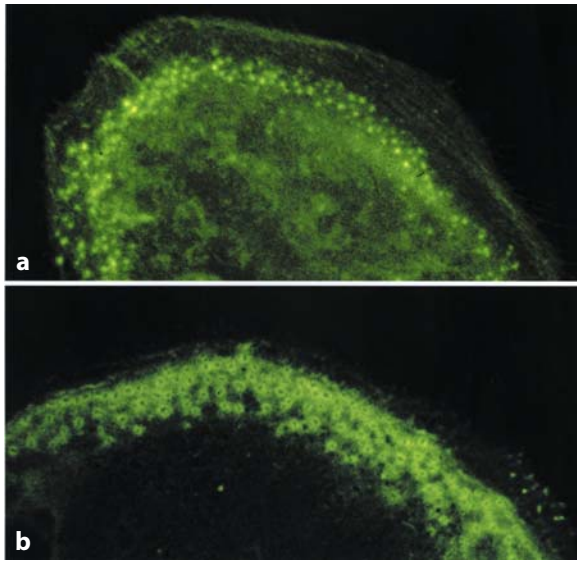


Fig. 1.11 I podosomi, specifiche strutture adesive degli osteoclasti, sono stati colorati con anticorpi specifici e osservati in fluorescenza. **a** Microfilamenti di actina. **b** rosette di vincolina, organizzate nella stessa sede dove si trova l'integrina avb3 e intorno all'asse centrale di actina visibile in (**a**)

protoni, trasportati nella lacuna di riassorbimento da una specifica pompa protonica simile a quella presente nei mitocondri, acidificano il microambiente disciogliendo i cristalli di idrossi-apatite e liberando la matrice organica. Gli enzimi lisosomiali, a loro volta attivati dal pH acido, possono demolire la matrice proteica.

Gli osteoclasti originano dai monociti circolanti nel sangue o presenti negli spazi midollari nell'osso spugnoso. I precursori mononucleati non ancora determinati differenziano in osteoclasti maturi in presenza di M-CSF (*Macrophage-Colony Stimulating Factor*, fattore di crescita specifico per la linea macrofagica) e di ligando del recettore RANK (*Receptor-Activated NF- κ B Transcription Factor*), una proteina prodotta dalla linea cellulare stromale, dagli osteoblasti e dai linfociti T. L'osteoclastogenesi è inibita dall'ormone calcitonina.

1.4 Istogenesi dell'osso

L'osso origina sempre da un tessuto connettivo pre-esistente. Nel caso dell'embrione, tale tessuto è rappresentato dal mesenchima. Vi sono due tipi d'ossificazione: l'ossificazione intramembranosa, o diretta, e l'ossificazione per sostituzione, o condrale.

Nell'ossificazione intramembranosa si ha neoformazione diretta di tessuto osseo per opera di osteoblasti che differenziano nel mesenchima. Nell'ossificazione condrale la formazione del segmento osseo è preceduta da un modello cartilagineo. Le ossa piatte della volta cranica, la mandibola e la clavicola si formano esclusivamente per ossificazione intramembranosa, mentre nel resto dello scheletro si svolge un duplice processo: gli strati superficiali dei segmenti si formano per ossificazione intramembranosa, a opera prima del pericondrio e poi del periostio, mentre il trabecolato interno subisce un'ossificazione condrale che consiste nella progressiva sostituzione del modello cartilagineo con tessuto osseo.

1.4.1 Ossificazione intramembranosa o diretta

Il mesenchima, o connettivo embrionale, è formato da cellule poco differenziate di forma irregolarmente stellata, e da una matrice amorfa costituita da proteoglicani e da fibre collagene prevalentemente di tipo reticolare. All'inizio dell'ossificazione il tessuto si condensa e le cellule si avvicinano tra loro a causa di un'intensa proliferazione. Successivamente, le cellule modificano la loro morfologia. I prolungamenti si ritraggono e il citoplasma diviene più abbondante e basofilo per l'aumento sia di ribosomi liberi, sia di reticolo endoplasmico rugoso. A questo stadio esse possono essere già considerate cellule osteoprogenitrici. In seguito, isolotti di cellule esprimono elevati livelli di fosfatasi alcalina e divengono osteoblasti a tutti gli effetti, producendo matrice osteoide che si organizza nello spazio compreso all'interno degli isolotti. Le cellule si dispongono a formare uno strato epiteloide intorno alla matrice neodeposta, che costituisce il primo abbozzo di trabecola (Fig. 1.12). Progressivamente, più abbozzi di trabecole confluiscono tra loro, formando una rete tridimensionale che in seguito mineralizza secondo i meccanismi già descritti. Durante la deposizione di osteoide, alcuni osteoblasti rimangono inclusi nella matrice e diventano osteociti, mentre nuovi osteoblasti si formano a partire dai precursori presenti nel connettivo circostante. Nelle maglie del trabecolato si assiste a un'intensa vasculogenesi; una rete di capillari rimane racchiusa tra le trabecole dove si forma il midollo osseo emopoietico. Nella regione centrale, l'osso rimane spugnoso (diploe), mentre nelle aree superficiali il trabecolato diviene piuttosto