



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA
Direttore: Ch.mo Prof. Roberto Vettor

TESI DI LAUREA

**Ruolo della morfometria vertebrale nella diagnosi differenziale della
fragilità ossea della mastocitosi sistemica**

RELATORE: Ch.mo Prof. Sandro Giannini

CORRELATORE: Dott. Gaetano Paride Arcidiacono

LAUREANDO: Giuseppe Rampello

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

INDICE

ABSTRACT	5
RIASSUNTO	7
INTRODUZIONE	9
<i>1.1. Le malattie osteo-fragilizzanti: definizione e concetto di fragilità ossea</i>	9
<i>1.2. Le malattie osteo-fragilizzanti: epidemiologia</i>	10
<i>1.3. Le malattie osteo-fragilizzanti: le principali patologie</i>	11
1.3.1. Osteoporosi post-menopausale.....	11
1.3.2. Osteoporosi indotta da glucocorticoidi	16
1.3.3. Osteomalacia	19
<i>1.4. Le malattie osteo-fragilizzanti: diagnosi differenziale</i>	23
<i>2.1. Le fratture vertebrali da fragilità: patogenesi</i>	26
<i>2.2. Le fratture vertebrali da fragilità: epidemiologia e conseguenze cliniche</i>	29
<i>2.3. Le fratture vertebrali da fragilità: identificazione</i>	32
<i>2.4. Le fratture vertebrali da fragilità: trattamento</i>	39
<i>3.1. Mastocitosi: definizione ed epidemiologia</i>	41
<i>3.2. Mastocitosi: patogenesi</i>	42
<i>3.3. Mastocitosi Sistemica: diagnosi</i>	43
<i>3.4. Mastocitosi: manifestazioni cliniche</i>	47
<i>3.5. Mastocitosi: coinvolgimento scheletrico</i>	49
<i>3.6. Mastocitosi: prognosi e terapia</i>	51
<i>4. Razionale dello studio</i>	53
PAZIENTI E METODI	55
<i>1. Criteri di inclusione e di esclusione</i>	55
<i>2. Valutazione clinica e laboratoristica</i>	55
<i>3. Morfometria vertebrale</i>	56
<i>4. Analisi statistica</i>	57

RISULTATI.....	58
<i>1. Caratteristiche dei Pazienti</i>	<i>58</i>
<i>2. Analisi mediante curve ROC (Receiver-Operating Characteristics).....</i>	<i>61</i>
<i>3. Correlazioni tra livelli di triptasi e fratture vertebrali nei pazienti con mastocitosi</i>	<i>64</i>
DISCUSSIONI E CONCLUSIONI.....	65
BIBLIOGRAFIA.....	68

ABSTRACT

Introduction: Mastocytosis is a rare condition characterized by an excessive accumulation of mast cells in one or more organs and tissues. It includes a wide range of clinical entities that are extremely heterogeneous in terms of symptoms, clinical course, and prognosis. In the indolent systemic form, skeletal involvement is significant, with one of its main manifestations being fragility fractures, especially at vertebral sites. Knowledge about the epidemiological aspects of mastocytosis in adults is limited, and it is widely believed that the disease is often underdiagnosed due to its highly heterogeneous clinical presentation and lack of adequate awareness. Moreover, because of the limited understanding of the disease and its rarity, patients with the indolent form and severe skeletal involvement are often mistakenly diagnosed as having primary osteoporosis. Our study aimed to explore the contribution that vertebral morphometry could make in identifying patients with systemic mastocytosis.

Patients and Methods: A retrospective monocentric study was conducted on adult subjects with indolent systemic mastocytosis involving the skeletal system, complicated by the presence of at least two vertebral fractures. The identified subjects were compared with a control group, which included adult individuals diagnosed with primary osteoporosis and having at least two fragility vertebral fractures. For each patient, radiographic examinations of the dorsal and lumbosacral spine were evaluated in lateral projection. A morphometric assessment of the D4-L4 segment was performed using the Algorithm-Based Qualitative Method (ABQ). At the level of each vertebra, the presence or absence of a fracture was identified and classified based on morphology and severity.

Results: A total of 60 patients were included, 15 in the case group and 45 in the control group. It was observed that subjects with mastocytosis had, on average, a higher number of vertebral fractures ($p = 0.015$), and most of these fractures had a biconcave morphology, both in terms of absolute number ($p = 0.001$) and percentage relative to the total number of fractures ($p = 0.001$). We aimed to investigate whether these parameters could play a role in distinguishing between indolent systemic mastocytosis and primary osteoporosis. Through Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis, we found that both the number and percentage of biconcave vertebral fractures exhibit strong discriminatory power in this application, with Area Under the Curve (AUC) values of 0.959 ($p < 0.001$) and 0.995 ($p < 0.001$), respectively. Specifically, our data reveal that

individuals with a number of biconcave fractures equal to or greater than 2, or those who have a percentage of biconcave vertebral fractures equal to or exceeding 50% of the total, have a very high probability of having indolent systemic mastocytosis.

Conclusions: In conclusion, we can affirm that in the context of a patient with a severe condition of skeletal fragility characterized by the presence of multiple vertebral fractures, the use of vertebral morphometry can be a valuable support in raising clinical suspicion of indolent systemic mastocytosis. After excluding conditions more commonly characterized by the presence of biconcave vertebral fractures (e.g., osteomalacia and endogenous or exogenous hypercortisolism), the finding of at least two biconcave fractures or a percentage of biconcave fractures greater than 50% may lead to suspicion of indolent systemic mastocytosis. This, in turn, prompts the rapid performance of secondary investigations to obtain potential diagnostic confirmation of the condition and a significant reduction in diagnostic delay.

RIASSUNTO

Introduzione: La mastocitosi è una patologia rara caratterizzata da un eccessivo accumulo di mastociti in uno o più organi e tessuti. Comprende una vasta gamma di entità cliniche, estremamente eterogenee per sintomi, decorso clinico e prognosi. Nella forma sistemica indolente è rilevante il coinvolgimento scheletrico, che ha tra le sue manifestazioni principali le fratture da fragilità, soprattutto a livello vertebrale. Le conoscenze sugli aspetti epidemiologici della mastocitosi negli adulti sono limitate, ed è ampiamente ritenuto che la malattia sia largamente sottodiagnosticata a causa della presentazione clinica molto eterogenea e della mancanza di un'adeguata conoscenza a riguardo. Inoltre, proprio in ragione della scarsa conoscenza della malattia oltre che della sua rarità, spesso i pazienti con forma indolente e severo coinvolgimento scheletrico vengono erroneamente inquadrati come affetti da osteoporosi primitiva. Il nostro studio ha voluto esplorare il contributo che l'utilizzo della morfometria vertebrale potrebbe dare nell'identificazione dei pazienti affetti da mastocitosi sistemica.

Pazienti e Metodi: È stato condotto uno studio retrospettivo monocentrico su soggetti adulti affetti da mastocitosi sistemica indolente con interessamento scheletrico, complicato dalla presenza di almeno due fratture vertebrali. I soggetti così identificati, sono stati comparati con un gruppo di controllo, nel quale sono stati inclusi soggetti adulti con una diagnosi di osteoporosi primitiva con almeno due fratture vertebrali da fragilità. Per ogni paziente sono stati valutati gli esami radiografici della colonna vertebrale dorsale e lombo-sacrale, nella proiezione latero-laterale. È stata eseguita una valutazione morfometrica del tratto D4-L4 e secondo il metodo ABQ (Algorithm-Based Qualitative Method) a livello di ciascuna vertebra è stata identificata la presenza o meno di una frattura, classificata per morfologia e severità.

Risultati: Sono stati inclusi un totale di 60 pazienti, di cui 15 fanno parte del gruppo casi e 45 rientrano nel gruppo di controllo. Si è osservato che i soggetti con mastocitosi abbiano mediamente un numero più alto di fratture vertebrali ($p = 0.015$) e di queste, la maggior parte sono a morfologia biconcava, sia in termini di numero assoluto ($p = 0.001$) che di percentuale rispetto al numero totale di fratture ($p = 0.001$). Abbiamo quindi voluto testare se questi parametri potessero avere un ruolo nella distinzione tra mastocitosi sistemica indolente e osteoporosi primitiva. Tramite l'analisi con curve ROC (Receiver Operating Characteristic), si è così riscontrato che sia il numero che la percentuale di

fratture vertebrali biconcave hanno un buon potere discriminatorio in tale applicazione, con AUC (Area Under the Curve) rispettivamente di 0.959 ($p < 0.001$) e 0.995 ($p < 0.001$). In particolare, dai nostri dati emerge che i soggetti con un numero di fratture biconcave superiore o uguale a 2, oppure quelli che nel computo totale di tutte le fratture vertebrali hanno una percentuale di fratture biconcave superiore o uguale al 50%, hanno una probabilità molto alta di essere affetti da mastocitosi sistemica indolente.

Discussioni e Conclusioni: In conclusione, possiamo affermare che nel contesto di un paziente affetto da un severo quadro di fragilità scheletrica caratterizzato dalla presenza di multiple fratture vertebrali, l'utilizzo della morfometria vertebrale può essere un valido supporto per porre il sospetto clinico di mastocitosi sistemica indolente. Dopo aver escluso le condizioni più frequentemente caratterizzate dalla presenza di fratture vertebrali biconcave (es. osteomalacia e ipercortisolismo endogeno o esogeno), il riscontro di almeno due fratture biconcave o di una percentuale di fratture biconcave superiore al 50% può portare a sospettare una mastocitosi sistemica indolente, con conseguente rapida effettuazione di indagini di secondo livello per ottenere l'eventuale conferma diagnostica della patologia e la netta riduzione del ritardo diagnostico.

INTRODUZIONE

1.1. Le malattie osteo-fragilizzanti: definizione e concetto di fragilità ossea

Le alterazioni qualitative e quantitative del tessuto osseo che causano fragilità scheletrica sono in linea con la definizione di osteoporosi, concetto che va oltre il mero valore densitometrico del T score, utilizzato per fare diagnosi. L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una riduzione della massa ossea e da un deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo con un conseguente incremento nella fragilità scheletrica e nella suscettibilità a sviluppare fratture. La diagnosi si basa sulla misurazione della densità minerale ossea (BMD) attraverso la quale è possibile valutare la resistenza ossea. Tuttavia, altri fattori oltre che la BMD contribuiscono al rischio di frattura e perciò si deve operare una distinzione tra la diagnosi di osteoporosi e la valutazione del rischio di fratture. Inoltre, si evidenzia come il significato clinico dell'osteoporosi risiede maggiormente nel rischio di fratture che emerge dalla condizione patologica, più che per la patologia in sé (1).

Infatti, la rilevanza clinica dell'osteoporosi – da intendersi dunque anche come fragilità scheletrica - deriva dall'evento morboso a cui può andare incontro il paziente, ovvero, la frattura ossea da fragilità. Essa è tipicamente la frattura del paziente anziano ed è causata da un trauma minimo, come, ad esempio, quello derivante da una caduta dalla propria altezza o inferiore ad essa o infine da un urto lieve. L'importanza della fragilità scheletrica risiede dunque nelle sue conseguenze cliniche, le quali impattano negativamente sulla qualità e l'aspettativa di vita. In particolare, il tasso di mortalità della frattura ossea da fragilità (15-30% a seconda dei siti ossei) è paragonabile a quello dell'infarto del miocardio e dell'ictus cerebrale (2) (3).

La capacità di un osso di resistere a danni fratturativi dipende dalla quantità di tessuto osseo, dalla distribuzione spaziale della massa ossea e dalle proprietà intrinseche dei materiali costituenti. In relazione a quest'ultimi si ricorda che i cristalli di idrossiapatite, formano la componente inorganica della matrice ossea, responsabile della resistenza alla compressione, mentre la componente organica è quella resistente alla torsione ed è formata principalmente da fibre di collagene di tipo I che conferiscono flessibilità consentendo di assorbire le sollecitazioni grazie alla deformazione elastica (4).

La forza di un osso si riflette nell'integrazione di due principali caratteristiche: la densità ossea e la qualità ossea. Quest'ultima si può descrivere attraverso la microarchitettura e la geometria del tessuto osseo, il grado di mineralizzazione e di rimodellamento tissutale. La funzione fisiologica del rimodellamento osseo nell'omeostasi dello scheletro è quella di rimuovere il tessuto osseo danneggiato e sostituirlo con tessuto osseo sano, distribuito in modo appropriato in relazione ai carichi posizionati su di esso. Un rimodellamento osseo eccessivo, che supera le necessità date da questo scopo, potrà solo condurre all'indebolimento dello scheletro.

Nello specifico un'attività di rimodellamento troppo intensa causa la perdita di connettività trabecolare e la riduzione degli elementi trabecolari e si traduce nella comparsa di molte aree di matrice ossea sotto-mineralizzata le quali, non riusciranno a supportare il carico ed andranno incontro a cedimento e fratturazione.

Anche la disposizione geometrica oltre che all'integrità dei compartimenti corticali e trabecolari impatta nella determinazione della resistenza ossea. Infatti, una data struttura geometrica sarà in grado di rispondere adeguatamente o meno alle sollecitazioni meccaniche che si possono sviluppare in condizioni di carico (2).

La forza di un osso è data dal massimo carico che può sostenere prima che si verifichino danni strutturali e dunque tanto più è bassa la resistenza ossea e tanto più sarà probabile che il tessuto osseo venga compromesso anche nei confronti di carichi contenuti (5) (6).

1.2. Le malattie osteo-fragilizzanti: epidemiologia

Nel 2017 a livello mondiale sono stati stimati 2.7 milioni di nuovi casi di fratture da fragilità. Più della metà di essi è rappresentato da fratture da fragilità maggiori (MOF) cioè quelle che coinvolgono l'omero prossimale, il polso, il femore prossimale o la colonna vertebrale. Si considerano invece come minori le fratture meno frequenti e a carico di segmenti scheletrici a minor impatto sull'autonomia funzionale dell'individuo (7).

In Italia, secondo l'International Osteoporosis Foundation, si stima che la prevalenza dei soggetti osteoporotici con un'età superiore ai 50 anni corrisponda al 23.1% nelle donne ed al 7% negli uomini. In aggiunta, a partire dai 50 anni, il "lifetime risk" ovvero, il rischio nel corso della vita futura di subire una MOF, in Italia, per le donne è più alto rispetto alla media dei più grandi paesi europei (34% vs. 31%), mentre per la popolazione

maschile è leggermente inferiore (16% vs. 18%). I motivi di tale diversità non sono del tutto noti e non risultano riconducibili a differenze di densità ossea. Probabilmente, ciò che può spiegare complessivamente le ragioni di tale dissimilitudine è tenere in considerazione un insieme di più elementi come la variabilità nell'apporto di calcio, nell'esposizione alla luce solare, nell'indice di massa corporea e nella prosperità socioeconomica, la quale risulta associata a scarsi livelli di attività fisica.

Generalmente, le fratture da fragilità colpiscono una donna su tre e un uomo su cinque tra i soggetti con età superiore ai 50 anni, ma è importante sottolineare che si stima che il 20% delle fratture avvenga in età di prepensionamento. Con il progressivo invecchiamento della popolazione italiana, l'incidenza e il contributo delle fratture da fragilità sulla spesa sanitaria complessiva continueranno a crescere.

Nel 2017 si sono verificate 560.000 fratture da fragilità; di queste, il 51% risulta attribuibile a MOF, e in particolare, si stima che il 15% sia attribuibile a fratture vertebrali, 20% a fratture femorali, e 65% ad altre. L'aumento nell'incidenza delle fratture nel 2030 in Italia è stimato fino al 22.4%, di cui 18.1% per le donne e 32.1% per gli uomini, in linea con l'aumento previsto anche per i più grandi paesi dell'EU nello stesso periodo (23.3%) (7).

Le fratture da fragilità sono attualmente la quarta principale causa di morbilità associata alle malattie croniche, mentre erano solo al sesto posto nel 2009, e in particolare, per le fratture del femore prossimale è stata dimostrata una rilevante mortalità a 1 mese e 1 anno, rispettivamente pari al 5% e al 20%. Si stima che il 30% dei pazienti diventano permanentemente disabili, mentre il 40% perde la capacità di camminare autonomamente e l'80% di svolgere autonomamente le attività di vita quotidiana (8).

Entro il 2050 la popolazione osteoporotica globale raggiungerà i 6 milioni (9).

1.3. Le malattie osteo-fragilizzanti: le principali patologie

1.3.1. Osteoporosi post-menopausale

- Considerazioni sull'osteoporosi post-menopausale secondo l'OMS

L'organizzazione mondiale della sanità definisce la menopausa naturale come almeno 12 mesi consecutivi di amenorrea non dovuta a cause patologiche. L'età media d'inizio è di

51 anni nelle nazioni industrializzate mentre nei paesi non industrializzati è leggermente inferiore, di 48 (10).

Considerando l'aumento dell'aspettativa di vita si possono fare due importanti considerazioni:

- la maggior parte delle donne spenderà oltre che un terzo della loro vita in menopausa,
- la proporzione delle donne in menopausa è in aumento; considerato che tutta la popolazione di anziani si sta espandendo.

Per queste ragioni, la salute delle donne in menopausa sta diventando una delle principali occupazioni per la sanità a livello mondiale.

- Patogenesi

La ragione dell'insorgenza di una fragilità scheletrica nell'osteoporosi post-menopausale è da ricondurre alla funzione degli estrogeni in relazione al tessuto osseo e al metabolismo fosfo-calcico.

Infatti, l'estradiolo ha un ruolo importante nel rimodellamento osseo e possiede una funzione centrale sia nel prevenire il riassorbimento che nello stimolare la deposizione di nuovo tessuto osseo.

Gli estrogeni influenzano il tessuto osseo attraverso i seguenti meccanismi:

1. Diminuiscono la sensibilità dell'osso al paratormone PTH, riducendo così il riassorbimento osseo,
2. Aumentano la produzione di calcitonina, inibendo il riassorbimento osseo,
3. Accelerano l'assorbimento del calcio a livello intestinale,
4. Riducono l'escrezione renale di calcio (9).

Durante la menopausa il normale ciclo del rinnovamento tissutale osseo è sbilanciato a causa della deficienza estrogenica. Si assiste ad una diminuzione dell'attività osteoblastica ed un incremento di quella osteoclastica: come risultato la quantità di nuovo tessuto osseo depositato è superata da quella riassorbita e ciò conduce ad una netta perdita di massa ossea.

L'incremento del processo di riassorbimento è dovuto ad un indebolimento degli effetti inibitori degli estrogeni sulla proliferazione osteoclastica. Difatti, sia l'attività osteoclastica che la stessa osteoclastogenesi risultano non inibite. Questo potrebbe essere dovuto alla presenza di recettori per gli estrogeni a livello dei progenitori degli osteoclasti (9).

In aggiunta, la riduzione dei livelli di estradiolo durante la menopausa si associa con l'incremento nel siero di determinate citochine in grado di aumentare il numero degli osteoclasti. Nello specifico esse sono l'interleuchina 1 (IL-1), l'interleuchina 6 (IL-6), l'interleuchina 7 (IL-7) e il Tumor Necrosis Factor α (TNF α). Gli estrogeni infatti sono in grado di sopprimere direttamente l'espressione del TNF α e dell'IL-1 e di inibire indirettamente l'espressione dell'IL-6. In più, sono in grado di promuovere l'apoptosi dell'osteoclasto maturo e l'espressione dell'osteoprotegerina così come inibiscono l'attività di RANK e RANK-L andando ad interferire negativamente sull'attività osteoclastica (11) (12).

Gli effetti stimolatori degli estrogeni sulla formazione del tessuto osseo sono meno compresi, ma si ipotizza che siano dati, da elementi responsivi al recettore degli estrogeni in corrispondenza dei geni codificanti elementi coinvolti nella biosintesi dei costituenti della matrice ossea, come ad esempio il collagene di tipo I. Vi potrebbero essere anche geni codificanti per altre citochine il cui ruolo potrebbe risiedere nel coniugare e bilanciare i processi di riassorbimento osseo e di formazione ossea (13).

- Riduzione della densità minerale ossea

Durante la menopausa si riscontra una riduzione della BMD dal 10% al 12%. A partire dagli 80 anni le donne hanno perso in media il 30% della massa ossea rispetto al picco massimo di formazione che si raggiunge intorno ai 30 anni di età (14).

La perdita di tessuto osseo dopo la menopausa risulta in un graduale ma progressivo deterioramento della microarchitettura sia dell'osso trabecolare che di quello corticale e ciò condurrà all'indebolimento dello scheletro e all'aumento del rischio di frattura. Si assiste ad un assottigliamento e perforazione delle trabecole fino al loro completo riassorbimento, lasciando spazi vuoti in cui una volta esisteva tessuto osseo. Lo spesso guscio esterno di osso corticale è assottigliato dall'interno e diventa maggiormente poroso perché il processo di riassorbimento domina su quello di formazione. Questo sbilanciamento nel rimodellamento osseo può essere accentuato da uno stile di vita sedentario, contribuendo a un'accelerata perdita dello scheletro. Molte patologie e trattamenti farmacologici possono aggravare questo fenomeno inibendo ulteriormente la formazione ossea e favorendo il riassorbimento più di quanto faccia già il calo dei livelli di estradiolo.

Altri fattori, come il grado di mineralizzazione, la composizione della matrice ossea, la microstruttura, i micro-danni così come fattori correlati all'età quali l'accumulo dei

prodotti finali della glicazione avanzata, possono influire sulla qualità del tessuto osseo. Questi fattori non possono essere misurati direttamente nella pratica clinica. Questi cambiamenti nella massa, struttura e qualità ossea – combinati – causano una riduzione nella forza ossea ed un aumento del rischio di frattura nell'osteoporosi post-menopausale (15).

- Diagnosi e FRAX

La diagnosi di osteoporosi nelle donne in menopausa si basa sulla misurazione del T-score tramite la densitometria ossea DXA. Il T-score è espresso in unità di deviazione standard e va a comparare la densità ossea di un dato paziente a quella di una donna sana e giovane (25-30 anni di età), la quale viene presa come riferimento in relazione al picco di attività osteogenica.

Sulla base di un valore del T-score uguale o inferiore a -2.5 si può fare diagnosi di osteoporosi. Esso viene calcolato a livello del collo femorale, lombare e femorale totale. Nel caso in cui l'individuo presentasse una frattura ossea da fragilità, si potrà fare diagnosi di osteoporosi senza eseguire la densitometria ossea.

Laddove invece vi siano valori del T-score compresi tra -2.5 e -1.0 si potrà fare diagnosi di osteoporosi qualora i pazienti avessero già sviluppato fratture ossee, nello specifico nei casi in cui:

- vi sia una storia di frattura dell'omero prossimale, della pelvi o del radio distale,
- una storia di multiple fratture in altri siti (escludendo la faccia, i piedi e le mani)
- un aumentato rischio di frattura calcolato in base al FRAX – il Fracture Risk Assessment Tool (16).

Il FRAX è un algoritmo che tiene in considerazione 12 elementi per calcolare la probabilità a 10 anni di sviluppare una MOF. Essi sono: età, sesso, peso, altezza, consumo di alcol, abitudine al fumo, uso di glucocorticoidi, frattura pregressa, familiarità per fratture di femore, diagnosi di artrite reumatoide, BMD, cause secondarie di osteoporosi. Grazie a questo strumento si sono anche potute costruire delle tabelle in cui si riporta la probabilità a dieci anni di sviluppare una frattura da fragilità maggiore. Le tabelle variano da paese a paese perché prendono in considerazione anche i dati epidemiologici nazionali. Nella Figura 1 si riporta la tabella italiana che informa sulla probabilità a dieci anni di sviluppare una MOF secondo i diversi valori della BMD del collo femorale ed il numero dei fattori di rischio clinici presenti (CRFs). I valori della probabilità calcolata in base al

FRAX sono indicati attraverso un valore medio ed un intervallo. L'intervallo è stimato in base al differente peso dei fattori di rischio. Nello specifico, il fumo ed il consumo di alcol, rientrano nei fattori di rischio relativamente lievi, mentre una precedente frattura o una storia familiare di fratture del femore sono da considerarsi fattori di rischio più gravi. I pazienti che riportano quindi fattori di rischio lievi saranno più soggetti ad avere una probabilità di frattura vicina alla soglia più basso dell'intervallo. La specifica tabella fa riferimento a donne di 50 anni con un BMI di 24 kg/m².

Age = 50 years

Number of CRFs	BMD T-score (femoral neck)										
	-4.0	-3.5	-3.0	-2.5	-2.0	-1.5	-1.0	-0.5	0	0.5	1.0
0	16	10	6.9	5.1	4.0	3.3	2.8	2.5	2.4	2.3	2.2
1	24 (21-30)	16 (14-20)	11 (8.9-13)	7.7 (6.1-9.7)	6.0 (4.4-7.5)	4.9 (3.4-6.4)	4.2 (2.8-5.6)	3.8 (2.5-5.2)	3.6 (2.3-4.9)	3.4 (2.2-4.8)	3.3 (2.1-4.6)
2	35 (27-47)	23 (18-32)	16 (12-22)	12 (8.0-17)	9.0 (5.6-14)	7.3 (4.3-12)	6.2 (3.4-10)	5.6 (3.0-9.5)	5.3 (2.8-9.1)	5.0 (2.6-8.7)	4.8 (2.5-8.4)
3	48 (36-63)	33 (24-43)	23 (16-33)	17 (11-26)	13 (7.5-22)	11 (5.6-19)	9.0 (4.5-16)	8.1 (3.9-15)	7.7 (3.6-14)	7.3 (3.4-14)	7.0 (3.2-13)
4	64 (47-76)	46 (32-56)	33 (22-41)	24 (16-33)	19 (12-28)	15 (9.4-24)	13 (7.4-21)	12 (6.4-19)	11 (5.8-18)	10 (5.5-18)	10 (5.2-17)
5	78 (68-86)	60 (50-68)	45 (36-50)	34 (26-40)	26 (20-33)	21 (16-28)	18 (14-24)	16 (12-22)	15 (11-21)	14 (10-20)	14 (9.5-20)
6	90	75	59	45	35	29	24	22	21	20	19



© World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK

1

Figura 1 (17)

- Classificazione e cenni sul trattamento

L'osteoporosi è classificata come primaria o secondaria: l'osteoporosi primaria si riferisce principalmente alla perdita di tessuto osseo che avviene dopo la menopausa con l'invecchiamento. L'osteoporosi post-menopausale è la più rilevante delle forme di osteoporosi primaria ma esistono anche l'osteoporosi senile e quella idiopatica. L'osteoporosi secondaria invece è diagnosticata quando è un'altra patologia oppure un certo tipo di trattamento farmacologico a rappresentare la causa della fragilità scheletrica che risulta solo come una complicanza di un quadro clinico a monte.

Indicazioni non farmacologiche quali la regolare attività fisica, l'astinenza dal fumo, la moderazione nel consumo d'alcol ed un'adeguata nutrizione con un congruo apporto proteico, di calcio e di vitamina D sono misure appropriate per tutte le donne dopo la menopausa. Per coloro che presentassero un alto rischio di sviluppare osteoporosi, specialmente per le donne che in periodo perimenopausale già presentano una ridotta BMD, sono disponibili terapie ormonali sostitutive per prevenire la perdita ed il danno osseo. Per le donne che hanno osteoporosi o altri fattori di rischio di frattura, includendo

l'età avanzata e precedenti fratture, l'obiettivo primario della terapia è di prevenire nuove fratture. Questo può essere perseguito attraverso la combinazione di misure non farmacologiche, farmaci in grado di aumentare la BMD e la forza ossea ed infine strategie per ridurre il rischio di caduta. Le opzioni terapeutiche possono inibire il riassorbimento osseo (farmaci anti-riassorbitivi che inibiscono l'attività osteoclastica come i bifosfonati o il Denosumab, anticorpo monoclonale il cui meccanismo d'azione vede l'inibizione di RANK-L) oppure stimolare la deposizione di nuovo tessuto osseo (farmaci anabolici come il teriparatide ed il Romosozumab, anticorpo monoclonale che stimola l'attività osteoblastica legando e bloccando la sclerostina) (15).

1.3.2. Osteoporosi indotta da glucocorticoidi

- Patogenesi

I glucocorticoidi sono largamente utilizzati in una varietà di condizioni infiammatorie come farmaci immunosoppressivi. L'utilizzo a lungo termine o la somministrazione ad alti dosaggi si associa con effetti dannosi sull'osso, conducendo allo sviluppo dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi (GIO) e incrementando il rischio di frattura. La GIO è la forma più comune di osteoporosi secondaria ed il consumo di glucocorticoidi per tempi prolungati rappresenta la principale causa di osteoporosi iatrogena (18) (19).

La perdita ossea a cui si assiste nei casi di GIO può suddividersi in due fasi

- una fase iniziale durante il primo anno di trattamento, caratterizzata da una rapida perdita di tessuto osseo in cui il tasso di riduzione della BMD va dal 6 al 12%
- una seconda fase a lungo termine che vede una lenta perdita di tessuto osseo ed una riduzione della BMD di circa il 3% all'anno.

Ciononostante, si riscontra una grande eterogeneità nella suscettibilità scheletrica individuale (20) (21).

La fisiopatologia della GIO si può comprendere a partire dal ruolo che hanno i glucocorticoidi nei confronti delle cellule coinvolte nel processo di rimodellamento osseo. Essi sono infatti in grado di inibire l'osteoblastogenesi, di stimolare l'apoptosi degli osteoblasti e degli osteociti ed infine di aumentare la durata vitale degli osteoclasti (22).

Nei confronti degli osteoblasti i glucocorticoidi vanno a

- modificare i pattern di differenziazione dei loro precursori pluripotenti, portando le cellule a differenziarsi preferibilmente in adipociti piuttosto che in osteoblasti ed andando così a ridurre il numero di osteoblasti totali,
- aumentare l'espressione del fattore stimolante le colonie macrofagiche, un fattore di crescita che promuove l'attività e la differenziazione osteoclastica (23),
- incrementare l'espressione della sclerostina che riduce l'attività osteoblastogenica (24),
- promuovere la sintesi delle collagenasi interstiziali, gli enzimi che vanno a degradare il collagene di tipo I contenuto nella biomatrice ossea (25),
- influenzare il processo di autofagia in modo dose-dipendente. A dosi fisiologiche i glucocorticoidi sembrano indurre il processo autofagico in modo tale da mantenere una buona vitalità e funzionalità della cellula. Invece alte dosi andranno a sopprimere il processo, portando alla perdita di osteoblasti ed incrementando i processi di morte cellulare programmata (26),
- incrementare la produzione di RANK-L e ridurre quella dell'osteoprotegerina (27) (28).

Nel breve termine, dunque, l'attività osteoclastica risulterà favorita, questo si spiega specialmente tenendo in considerazione l'influenza che hanno i glucocorticoidi sugli osteoblasti in relazione alla produzione di RANK-L e osteoprotegerina. Oltre a questi meccanismi anche l'espressione promossa dai glucocorticoidi di alcune citochine (IL-6 e INF- β 66) potrebbe essere alla base del transitorio aumento nel processo di riassorbimento osseo che si osserva specialmente nel primo anno di terapia.

Gli effetti a lungo termine dei glucocorticoidi sugli osteoclasti sono meno chiari, alcuni studi suggeriscono che i glucocorticoidi possono distruggere il citoscheletro dell'osteoclasto portando ad una diminuzione della sua attività – nonostante sia promossa la sua durata vitale (29).

Quello che succede è che, dopo l'iniziale stimolazione dell'espressione di RANK-L da parte degli osteoblasti e degli osteociti esistenti, si aumenterà il riassorbimento osseo e si assisterà ad una rapida perdita di massa ossea. In parallelo, la decrescita dell'osteoblastogenesi e l'incremento dell'apoptosi degli osteoblasti e degli osteociti ridurrà la neoformazione di tessuto osseo e a lungo termine, si avrà anche un feed-back negativo nel segnale d'osteoclastogenesi. La riduzione della popolazione cellulare

osteoblastica conduce in conclusione ad una riduzione dei processi sia di riassorbimento che di formazione di tessuto osseo (30).

- Effetti indiretti sul metabolismo osseo

I glucocorticoidi sono in grado di sopprimere l'espressione di IGF1, Insulin-like growth factor 1, il quale ha il ruolo di promuovere la formazione di nuovo tessuto osseo, stimolando la sintesi di collagene di tipo 1 e sopprimendo sia la degradazione del collagene osseo che l'apoptosi osteoblastica (31).

Anche l'omeostasi del calcio è influenzata dai glucocorticoidi. In particolare, ne viene inibito il riassorbimento a livello dei tubuli renali ed anche la capacità intestinale di assorbirlo è ridotta a causa della diminuzione dell'espressione a livello duodenale dei trasportatori attivi del calcio, indipendentemente dai livelli di vitamina D (32).

Questi stimoli ipocalcemici possono contribuire allo sviluppo di un iperparatiroidismo secondario in quei pazienti che sono in trattamento con glucocorticoidi. Inoltre, sembra che questi farmaci possano influenzare direttamente la secrezione del PTH ed incrementare il numero e l'affinità dei recettori del PTH sulle cellule del tessuto osseo, le quali risulterebbero avere una sensibilità intensificata per quest'ormone. Ciononostante, questo stato predisponente all'iperparatiroidismo sembra avere un ruolo nella perdita ossea limitato ad una fase iniziale e non sembra avere effetti che contribuiscono a lungo termine. L'OIG, tra l'altro, si associa classicamente ad una perdita di tessuto osseo spugnoso mentre l'iperparatiroidismo si caratterizza maggiormente per la perdita di osso corticale (33).

I glucocorticoidi sono infine in grado di sopprimere

- la secrezione dell'ormone della crescita (GH) inibendo i diversi effetti anabolici del GH sull'osso (34),
- la secrezione delle gonadotropine, conducendo ad una ridotta produzione di estrogeni e testosterone e dunque intensificando il riassorbimento osseo (35) (36).

- Effetti sul metabolismo osseo in relazione alla via d'assorbimento

Gli effetti sul rimodellamento osseo e sul rischio di frattura dei glucocorticoidi somministrati oralmente sono quelli maggiormente noti; invece, il ruolo che hanno le altre vie di somministrazione sulla BMD e sul rischio di frattura non è stato ancora ben chiarito. In particolare, una somministrazione pulsatile intravenosa di metilprednisolone, con un dosaggio fino a 1 mg per 3 giorni, largamente utilizzata nel trattamento acuto di

molte condizioni autoimmuni, non sembra associarsi a una statistica significativa di perdita ossea (37).

Diversamente, in relazione ai glucocorticoidi inalabili, gli studi hanno avuto difficoltà a discernere il puro effetto della via di assorbimento inalatoria, dal momento che in molti casi, i pazienti in trattamento con questo tipo di farmaci, assumono in concomitanza glucocorticoidi orali. Ad ogni modo, sembra esservi un aumento del rischio di frattura senza una riduzione della BMD (38).

Infine, non si è riscontrato un aumento del rischio di frattura in quei pazienti trattati con glucocorticoidi somministrati per via topica a livello oculare, buccale, nasale, cutaneo o rettale; anche nei casi in cui il farmaco veniva somministrato ad alte dosi (39).

L'interruzione del trattamento con glucocorticoidi si associa ad una significativa riduzione del rischio di frattura. Ad esempio, in pazienti affetti da artrite reumatoide, dopo 2-6 mesi dalla fine del trattamento, il rischio di frattura rispetto ad un paziente che continuava ad assumere i farmaci era più basso del 29% (40).

In conclusione:

- La perdita di tessuto osseo e l'incremento del rischio di frattura avvengono rapidamente dopo l'inizio della terapia ed entrambi aumentano con la dose e con la durata del trattamento. Sebbene questo riduca BMD e dunque influenzi il rischio di frattura, è ben riconosciuto che i glucocorticoidi hanno un effetto indipendente dalla BMD su tale rischio (41).
- Perciò le misurazioni della BMD risultano necessarie ma non sufficienti ad avere una valutazione predittiva ottimale del rischio di frattura nell'OIG. Il consumo di glucocorticoidi è stato incorporato come parametro da considerare in diversi algoritmi predittivi, incluso il FRAX, che stima la probabilità a dieci anni di sviluppare una MOF.

1.3.3. Osteomalacia

- Definizione e biomineralizzazione scheletrica

L'osteomalacia è un disturbo metabolico dei minerali ossei caratterizzato principalmente da un processo di mineralizzazione insufficiente ed alterato (42).

Questo processo si riferisce a una serie di meccanismi che portano alla deposizione e al mantenimento dei cristalli di idrossiapatite $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ nella matrice ossea, in un ambiente con pH adeguato e con una struttura tridimensionale specifica.

Il processo di biomineralizzazione conferisce la giusta rigidità alla struttura ossea per resistere a molteplici forze e per trasformare l'apparato muscoloscheletrico in un sistema di leve. Oltre alla sua funzione strutturale, la mineralizzazione ha anche una funzione metabolica chiave, poiché regola il microambiente delle cellule ossee e fornisce costantemente minerali agli spazi extracellulari (43).

Mentre le alterazioni ossee correlate al rachitismo nell'età di crescita sono raramente osservate nei paesi sviluppati e sono principalmente diagnosticate nel contesto di malattie rare a base genetica, l'osteomalacia è una condizione diffusa e spesso sottovalutata che può gravemente compromettere la qualità e l'aspettativa di vita delle persone affette (42). Come l'osteoporosi anche l'osteomalacia si caratterizza per un'alterazione sia della quantità che della qualità ossea e conduce ad una riduzione della resistenza ossea.

Quando si verificano insieme in un singolo paziente, concorrono in modo indipendente alla fragilità ossea (44).

- Patogenesi

Essendo l'osteomalacia risultante da una biomineralizzazione alterata dell'osteotide neoformato durante il rimodellamento osseo, la sua patogenesi è strettamente correlata dalla disponibilità dei substrati protagonisti di questo processo, ovvero calcio e fosfato. Essi sono attivamente assorbiti nel tratto intestinale in relazione a una quota adeguata di vitamina D metabolicamente attiva, cioè di calcitriolo o 1,25-diidrossicolecalciferolo. Esso è prodotto a livello renale grazie all'azione dell'enzima 1-alfa idrossilasi che processa il suo precursore 25-idrossicolecalciferolo. Questa reazione enzimatica è promossa dall'ormone paratiroideo (PTH) ed è necessaria ad ottimizzare la biomineralizzazione dal momento che aumenta la concentrazione dei substrati fondamentali. Dunque, la carenza di calcio e/o fosfato e disturbi ormonali possono condurre a un livello di mineralizzazione insufficiente o possono alterare profondamente il processo (45).

Oltre a quello che si riscontra nella carenza prolungata di vitamina D, anche le malattie croniche da malassorbimento, come la celiachia o le malattie infiammatorie intestinali, così come le epatopatie e le nefropatie croniche o gli effetti a medio e a lungo termine

d'interventi di chirurgia bariatrica resettiva possono condurre a un deficit di calcio e fosfato almeno in parte vitamina D-dipendente (46) (47).

Anche alcuni farmaci come i glucocorticoidi oppure gli antiepilettici possono agire negativamente sulla biotrasformazione della vitamina D ed in alcuni casi possono direttamente ridurre i livelli di calcio andando a promuoverne l'escrezione renale e riducendone l'assorbimento intestinale.

- Classificazione

Si possono suddividere le cause di osteomalacia in base ai livelli sierici di calcio e fosfato. Tra le forme acquisite calciopeniche osservate nell'adulto, quella più rilevante è l'osteomalacia nutrizionale e questa diagnosi deve essere presa in considerazione nei pazienti con malattie croniche dell'apparato digerente o in cura con farmaci che inducono il catabolismo epatico della vitamina D. I deficit ereditari di vitamina D esordiscono in età pediatrica e sono una causa rara di osteomalacia.

Nei casi in cui fossero invece i fosfati ad essere principalmente carenti, la causa nutrizionale è improbabile dal momento che le diete abituali contengono abbastanza fosforo. Ciò che è importante valutare in questi casi è la concentrazione di FGF23. Esso è un ormone prodotto da parte di osteoblasti ed osteociti in risposta al PTH. Viaggerà nel circolo ematico per agire a livello delle cellule tubulari distali dove legherà il proprio recettore e medierà diversi effetti tra cui:

- l'inibizione dell'1-alfa idrossilasi,
- l'attivazione dell'enzima 24-alfa idrossilasi che processa il 25-idrossicolecalciferolo in 24,25-idrossicalciferolo il quale è metabolicamente inattivo,
- promuovere l'escrezione dei fosfati a livello renale dal momento che ridurrà l'espressione del trasportatore adibito al loro riassorbimento (NPT2).

Considerare i livelli di FGF23 facilita la diagnosi delle forme fosfopeniche di osteomalacia. Concentrazioni elevate potrebbero essere dovute a mutazioni X-linked che vedono difetti nella sua degradazione oppure un'eccessiva produzione. Esiste anche una forma di osteomalacia neoplastica in cui sono le cellule tumorali a produrre FGF23 (48).

- Manifestazioni cliniche

Le caratteristiche cliniche generali dell'osteomalacia, talvolta indicate come sindrome osteomalacica, sono comuni tra le patologie derivanti da diverse cause.

Se le deformità ossee correlate al rachitismo sono visibili (gambe arcuate, bozze frontali, irregolarità del torace e statura bassa, insieme a una storia di molteplici osteotomie per raddrizzare le gambe), la diagnosi dovrebbe essere orientata verso disturbi congeniti o a insorgenza precoce (42).

Segni e sintomi nella forma lieve o precoce possono essere vaghi e aspecifici, mentre l'osteomalacia conclamata di solito è sintomatica con caratteristiche muscoloscheletriche distintive. In questo caso, i pazienti affetti possono presentare dolore osseo generalizzato ed un aumento della sensibilità scheletrica, che spesso possono portare all'abuso di farmaci antinfiammatori. Il dolore osseo opaco e diffuso nell'osteomalacia è dovuto all'idratazione della matrice non mineralizzata al periostio, che stimola i nocicettori periferici. Esso è presente anche a riposo, ma peggiora quando si è in posizione eretta e si sollevano o trasportano pesi.

La sensibilità scheletrica si riferisce alla capacità di evocare una risposta dolorifica applicando con la mano una leggera pressione su ossa superficiali, come lo sterno, le tibie anteriori, i polsi e le costole.

La non specificità di questi segni e sintomi, che possono anche essere correlati a disturbi reumatologici, può ritardare significativamente la diagnosi e il trattamento appropriato (42) (49).

Quando si verifica un'anomalia grave nel metabolismo minerale in un periodo relativamente breve, come accade nell'osteomalacia neoplastica, in cui si verifica una grave ipofosfemia dovuta ad un aumento dei livelli di FGF23, potrebbero verificarsi deformità scheletriche, simili a quelle che si riscontrano nelle forme gravi di iperparatiroidismo primario non trattato, che possono costituire un fenocopia di questa malattia. I pazienti affetti dall'osteomalacia neoplastica possono presentare deformità della gabbia toracica con un torace a "pectus carinatum" (con protrusione sternale) e un aumento della curvatura spinale associata a una diminuzione dell'altezza (50).

L'interessamento del muscolo scheletrico, una volta chiamato "miopatia osteomalacica", è caratterizzato da una debolezza muscolare moderata-severa a livello dei muscoli prossimali, che coinvolge principalmente la cintura scapolare e pelvica, ostacolando la deambulazione con conseguente andatura a passo d'anatra e/o la difficoltà nel rialzarsi dalla posizione seduta.

- Aspetti radiologici

Dato che l'osso non mineralizzato è più fragile, possono verificarsi spaccature corticali spontanee dell'osso, anche chiamate pseudofratture. Queste crepature appaiono come bande radiotrasparenti e trasversali e sono note anche come linee del latte, zone di Looser o fratture da insufficienza/stress.

Le pseudofratture sono più comuni nelle ossa portanti maggiormente il carico, come il femore prossimale e diafisario, il bacino e le ossa metatarsali, e spesso sono simmetriche e bilaterali, anche se poiché rappresentano l'outcome clinico di una malattia sistemica, possono verificarsi in modo asincrono nel tempo.

Nella Figura 2 si osserva un quadro di pseudofratture ricorrenti a livello del femore prossimale di un uomo di 65 anni affetto da osteomalacia ipofosfatemica idiopatica (51).

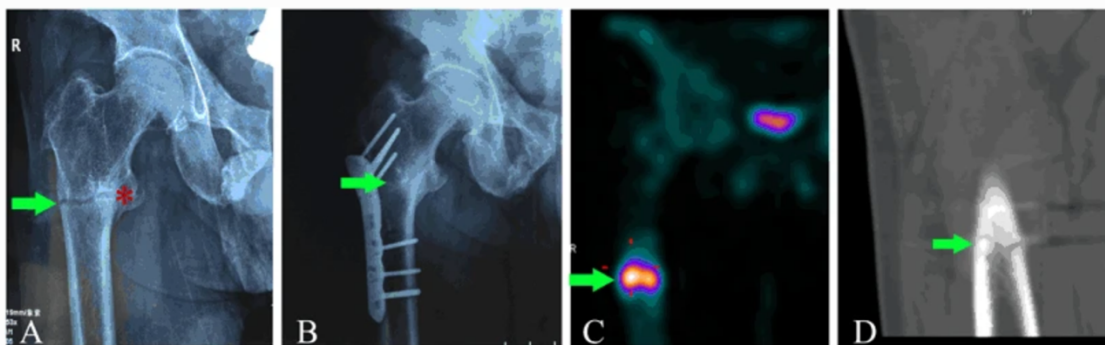


Figura 2. (A): Linea di frattura trasversale del femore prossimale, con formazione di callo osseo (stellina rossa) e rottura del corticale (freccia) simultaneamente. (B): Guarigione riuscita della pseudofrattura primaria del femore prossimale. (C): Elevata captazione di ^{99m}Tc -MDP sotto la placca di osteosintesi, indicante una nuova pseudofrattura del femore prossimale. (D): La linea di frattura trasversale rivelata dalla tomografia computerizzata.

Le fratture vertebrali osteoporotiche, anche quando sono multiple nello stesso paziente, presentano deformità di forma eterogenea; mentre, nell'osteomalacia un segno radiologico specifico è dato da anomalie simili tra vertebre adiacenti (52).

1.4. Le malattie osteo-fragilizzanti: diagnosi differenziale

Rispetto alla diagnosi differenziale della fragilità scheletrica, si devono prendere in considerazione le cause di osteoporosi secondaria. Infatti, qualora il paziente in esame non fosse una donna in età post-menopausale o un uomo anziano si dovrà risalire alla

patologia che è a monte del quadro clinico di cui la fragilità scheletrica è solo una conseguenza, accompagnata o meno da una determinata sintomatologia evocatrice. Dunque, risulta importante identificare quanto prima possibile la patologia a cui si deve ricondurre la condizione osteoporotica e le sue manifestazioni cliniche, come le fratture da fragilità, per poter trattare adeguatamente il paziente. Infatti, qualora la patologia scatenante la condizione di fragilità scheletrica fosse curabile, si risolverebbe il problema della riduzione della densità minerale ossea e dell'aumentato rischio di fratture.

In prima istanza si dovranno eseguire quegli esami di primo livello per inquadrare le condizioni generali del paziente e valutare eventuali disturbi nel metabolismo fosfo-calcico. In particolare, si tratta di esami quali: emocromo, PCR, VES, elettroforesi proteica, concentrazioni sieriche di calcio e fosfato, creatinemia, calciuria, fosfaturia, transaminasi, gamma glutamil-transferasi e fosfatasi alcalina.

Gli esami di primo livello permettono complessivamente di valutare le condizioni generali del paziente, escludendo o rilevando condizioni di malassorbimento o stati infiammatori. In più permettono di osservare se effettivamente vi siano alterazioni nella concentrazione dei minerali ossei e di conseguenza disturbi del metabolismo fosfo-calcico. Inoltre, valutano la funzionalità renale ed epatica: rene e fegato sono profondamente connessi a diverse patologie che sono causa di osteoporosi secondaria. Il rene, infatti, è l'organo dove ha sede la biotrasformazione della forma metabolicamente attiva della vitamina D ed è un importante organo che regola le concentrazioni di calcio e fosfato attraverso i processi di riassorbimento ed escrezione tubulare e dunque un suo deficit funzionale può risultare in un disturbo del metabolismo dei principali minerali ossei. Per il fegato vi è un discorso analogo, infatti in quest'organo si localizza un ulteriore enzima che metabolizza intermedi della vitamina D necessari alla biotrasformazione ultima che avverrà a livello renale. In aggiunta, nei casi di epatopatia cronica si altera il metabolismo amminoacidico andando a favorire l'attività osteoclastica di riassorbimento osseo. La valutazione dei livelli di fosfatasi alcalina totale può escludere nel caso di normalità anomalie come il morbo di Paget o l'ipofosfatasia mentre l'elettroforesi proteica risulta un modo semplice per valutare l'ipotesi del mieloma multiplo.

Successivamente qualora il paziente dovesse essere ulteriormente indagato si sottoporrà agli esami di secondo livello, tra i quali la misurazione di: ormone tireotropo (TSH),

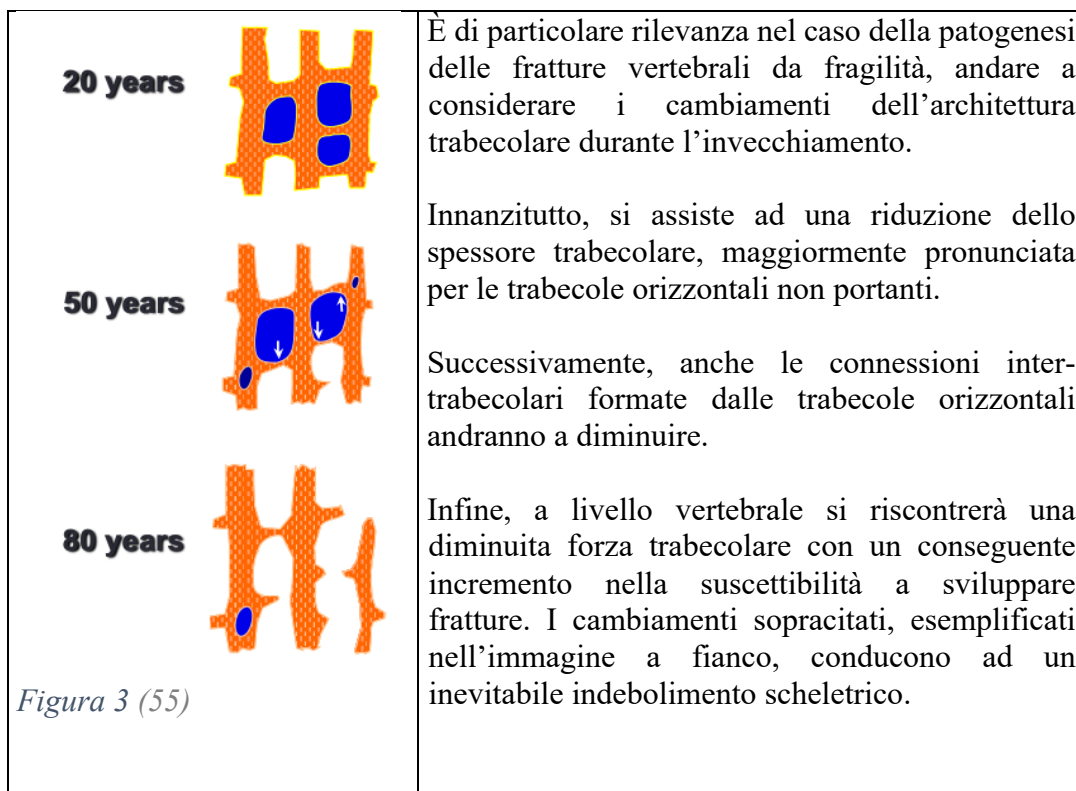
paratormone (PTH), testosterone, triptasi, vitamina D, anticorpi anti-transglutaminasi e cortisolemia delle 24 ore.

Gli esami di II livello permettono di valutare quei deficit o disturbi endocrini e del metabolismo che possono causare alterazioni dell'equilibrio fosfo-calcico, intensificare il processo di riassorbimento osseo o ridurre quello di formazione ossea (ipertiroidismo, iperparatiroidismo, ipercortisolismo, ipogonadismo). Si indagano inoltre, eventuali cause di malassorbimento (le trasnglutaminasi sono utilizzate nella diagnosi del morbo celiaco) o disturbi del metabolismo della vitamina D. La valutazione della triptasi risulta molto utile per considerare l'ipotesi della mastocitosi sistemica, malattia ematologica che comporta un danno osseo sia per l'infiltrazione mastocitaria a livello delle trabecole ossee sia per il rilascio dei mediatori dei mastociti.

2.1. Le fratture vertebrali da fragilità: patogenesi

Le fratture vertebrali da fragilità si presentano nella maggior parte dei casi dopo un trauma minimo, come ad esempio, un urto lieve (11.4%), una caduta dalla propria altezza o inferiore ad essa (41%). Talvolta si verificano successivamente ad una caduta superiore alla propria altezza (8.2%), o dalle scale (8.1%), oltre che nei casi di traumi moderati (3.3%) e severi (6.6%). Le circostanze rimangono sconosciute nel 21.4% dei casi (53).

I fenomeni che si ultimano con la fratturazione dei siti vertebrali hanno meccanismi patogenetici che risiedono fondamentalmente nella riduzione della forza ossea, accompagnata eventualmente da una propensione alla caduta e dunque anche da una predisposizione allo sviluppo di traumi. Come chiarito in precedenza, la riduzione della forza ossea può dipendere da alterazioni della qualità ossea (grado di mineralizzazione, microarchitettura e rimodellamento osseo) e/o della quantità ossea (densità minerale ossea). In relazione alla forza dell'osso vertebrale, essa è data dal 50% al 70% dalla BMD. Il restante 30-50% è determinato dalla qualità ossea, la quale è principalmente circoscritta dal grado di mineralizzazione, dalla microarchitettura e dal rimodellamento osseo ricordando che cellularità del midollo osseo, micro-danni accumulati nel corso del tempo e geometria ossea vanno a specificarne la definizione (54).



Il ruolo delle trabecole orizzontali nella stabilità e solidità della struttura vertebrale può essere meglio compreso considerando la Figura 4: a parità di volume, dimensioni e materiali, la prima struttura è 16 volte più stabile della seconda, in virtù delle interconnessioni orizzontali.



Figura 4

Il meccanismo iniziale che permette l'instaurarsi della frattura vertebrale è da ricondursi ad una depressione centrale sulla superficie vertebrale superiore, la quale si verifica successivamente a sforzi ripetuti oppure in seguito ad un danno acuto. Questa lieve frattura centrale del piatto vertebrale è sufficiente a generare una deformazione concava della superficie ossea con una riduzione della rigidità e della forza muscolare. Il perpetuarsi di una condizione di carico causerà in questi casi, il collasso vertebrale (56). Complessivamente, la successione di questi fenomeni, spiega ciò che accade spesso: le fratture vertebrali da fragilità possono verificarsi spontaneamente. In aggiunta, essi permettono di definire più precisamente cos'è una frattura vertebrale osteoporotica o da fragilità: per farlo prendiamo in considerazione le seguenti immagini (57).

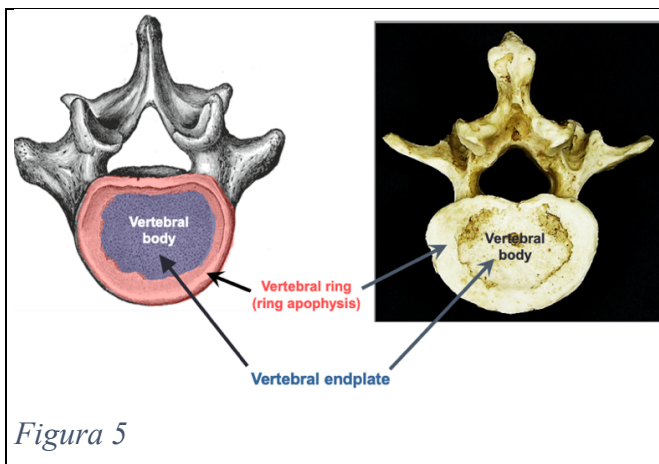


Figura 5

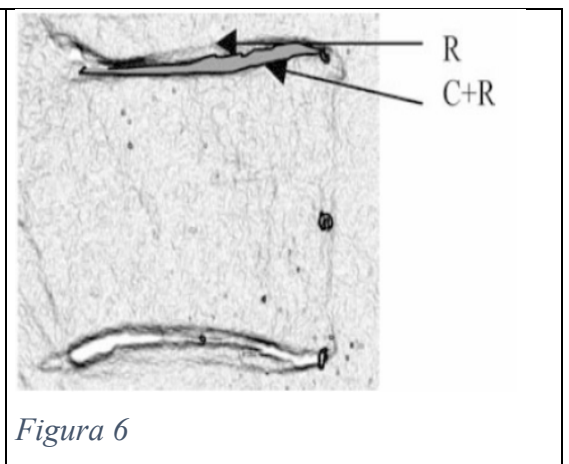


Figura 6

Osservando la Figura 5, definiamo piatto vertebrale, quell'area centrale di tessuto cartilagineo delimitata dall'anello epifisario sulla quale poggia il disco vertebrale. Nella Figura 6 la lettera "R" rappresenta la linea dell'anello epifisario, evidenziata in nero, mentre la dicitura "C + R" indica il piatto vertebrale la cui estensione si sovrappone ed è contenuta dalla linea dell'anello epifisario. Come rappresentato nella Figura 7, una frattura vertebrale da fragilità è definita dall'evidenza di una depressione centrale del piatto vertebrale con o senza segni di frattura dell'anello vertebrale o della corteccia del corpo vertebrale (57).

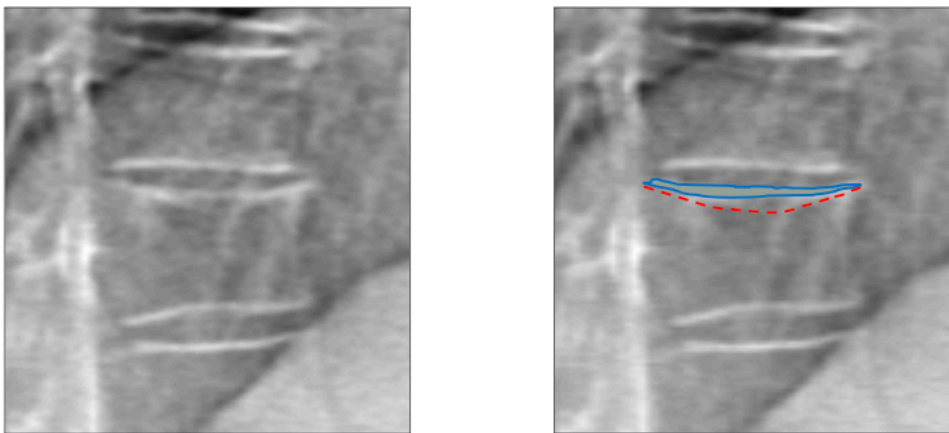


Figura 7

Questa definizione è di fondamentale importanza dal momento che rende il collasso del piatto vertebrale una caratteristica peculiare ed essenziale della frattura vertebrale osteoporotica.

Nello specifico le fratture vertebrali possono essere classificate in base alla morfologia e al tipo di altezza ridotta del corpo vertebrale in: fratture biconcave, cuneiformi oppure da schiacciamento. La frattura biconcava si caratterizza per il collasso centrale del piatto vertebrale con una conseguente riduzione della sola altezza media del corpo vertebrale. Invece, nella frattura cuneiforme vi è anche una riduzione dell'altezza anteriore del corpo vertebrale ed esso in proiezione laterale assume l'aspetto di un cuneo. Questo tipo di fratture sono quelle che si riscontrano maggiormente nella pratica clinica e solitamente sono causate da una caduta per la quale la vertebra si schiaccia su sé stessa. Infine, nella frattura da schiacciamento sarà l'intero corpo vertebrale a collassare e risulterà ridotta anche l'altezza posteriore. Nella Figura 8 si possono osservare in proiezione laterale una frattura biconcava (a sinistra), una frattura a cuneo anteriore (al centro) e una frattura da

schacciamento (a destra), con le frecce in rosso che evidenziano la riduzione delle altezze vertebrali (57).



Figura 8

La frattura osteoporotica comunemente coinvolge un singolo piatto vertebrale (superiore o inferiore). Quando entrambi i piatti vertebrali risultano fratturati, uno delle due fratturazioni è spesso più severa e sarà più facilmente determinabile.

Il peggioramento di una frattura preesistente può essere considerato nel momento in cui

- si rilevi una nuova frattura sul piatto vertebrale opposto (in una vertebra con una frattura prevalente su un solo piatto vertebrale),
- si identifichi un cambiamento della morfologia della frattura: da biconcava a cuneiforme o da schiacciamento oppure da una frattura a cuneo a una frattura da schiacciamento,
- si riscontrino ulteriori riduzioni dell'altezza vertebrale sullo stesso piatto vertebrale (57).

2.2. Le fratture vertebrali da fragilità: epidemiologia e conseguenze cliniche

Le fratture vertebrali da fragilità sono tipiche delle donne in età post-menopausale. Circa un quarto delle donne sopra i 50 anni ne ha almeno una. Si è osservato che oltre alla riduzione della BMD e l'età avanzata, forti fattori di rischio statisticamente significativi per lo sviluppo di una frattura vertebrale nel genere femminile possono essere l'utilizzo di un supporto alla deambulazione, una precedente frattura vertebrale, l'abitudine al fumo

e la menopausa precoce. Negli uomini invece, l'unico rischio che sembra essere stato statisticamente significativo, è la presenza di una precedente frattura non vertebrale (58). Le conseguenze cliniche della frattura vertebrale si riscontrano nell'aumento della mortalità e della morbilità. Rispetto a quest'ultima, consiste innanzitutto nell'incremento del rischio di frattura futura. Nel caso di frattura vertebrale è importante infatti ricordare, al fine di una corretta presa in carico del paziente, che più del 20% degli individui svilupperà un'ulteriore frattura vertebrale nell'arco di un anno (59).

Nello specifico, le donne con una frattura vertebrale hanno un rischio aumentato di 5 volte di svilupparne una nuova e un rischio aumentato di 2 volte di sviluppare una frattura dell'anca.

La spiegazione di questo fenomeno anche noto come "Vertebral Fracture Cascade" è da ricondursi a due principali considerazioni:

- la frattura vertebrale genera dei cambiamenti nelle curvature spinali incrementando le condizioni di carico vertebrale e rendendo dunque più probabile una nuova frattura,
- le vertebre che non si sono ancora fratturate, sono da considerarsi con buona probabilità, già indebolite nel caso in cui si fosse verificata una frattura ossea da fragilità.

Perciò, in relazione ai pazienti che presentassero già numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di fratture, nel momento della presa in carico, si dovrà parlare di rischio imminente e risulterà aumentato il rischio di frattura anche dei siti non vertebrali (60).

Infine, tra le conseguenze e le manifestazioni cliniche si cita la cifosi, il dolore in corrispondenza dei siti di fratturazione, una diminuzione della statura ed il peggioramento della qualità di vita in relazione all'inficiata capacità di svolgere le attività quotidiane. Nella Tabella 1 sono riassunte le principali conseguenze cliniche della frattura vertebrale (61).

Tabella 1

Sintomi	Segni	Attività quotidiane	Rischi futuri
Dolore alla schiena (acuto o cronico)	Riduzione della statura	Difficoltà nel vestirsi dovute alla cifosi e all'addome prominente	Aumento del rischio di frattura futura

Disturbi del sonno	Cifosi	Difficoltà nel salire e scendere le scale	Aumento della mortalità
Ansia o depressione	Addome prominente	Difficoltà nel piegarsi	
Riduzione dell'autostima	Riduzione della funzionalità polmonare	Difficoltà nell'alzarsi dal letto	
Paura di cadere	Perdita di peso		
Riduzione della qualità di vita			
Sazietà precoce			

Le donne con una frattura vertebrale hanno un significativo incremento della mortalità. Donne con fratture vertebrali multiple e coloro che hanno fratture severe hanno un aumento maggiore della mortalità, a prescindere che siano consapevoli o meno di questa condizione. Un gran numero di fratture vertebrali, infatti, non viene rilevata clinicamente e molte di esse possono anche essere severe.

L'aumento della mortalità all'aumentare del numero di fratture vertebrali è mostrato nella Figura 9 (62).

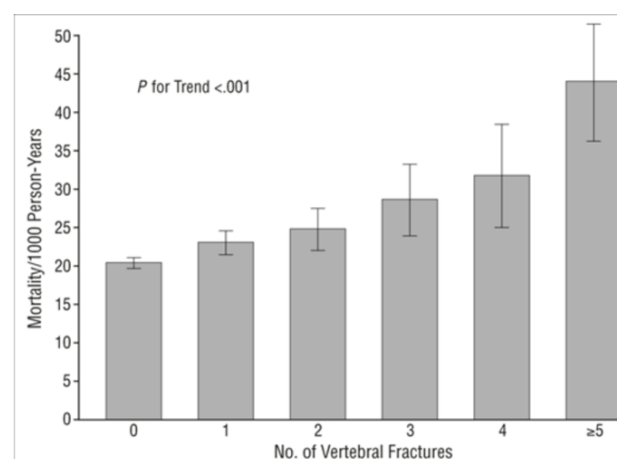


Figura 9

Le fratture vertebrali sembrano influenzare la mortalità attraverso dei meccanismi che non sono correlati all'aumentare dell'età, alla riduzione della BMD, a condizioni patologiche croniche o comportamenti dannosi per la salute come l'abitudine al fumo o il consumo d'alcol eccessivo (62).

Le donne con fratture vertebrali hanno un rischio aumentato dalle 2 alle 3 volte di morire per cause polmonari rispetto alle donne senza frattura. Questo non è correlato all'utilizzo protratto di corticosteroidi o all'abitudine al fumo. Una cifosi grave è un fattore fortemente predittivo di morte polmonare, probabilmente perché coloro che hanno una patologia polmonare sottostante e una riserva polmonare ridotta, non possono tollerare cambiamenti restrittivi nell'anatomia toracica che risultano dalla frattura vertebrale. Infatti è stato dimostrato che vi è una decrescita del 9% della capacità vitale forzata per ciascuna frattura vertebrale (63).

Infine, le fratture vertebrali sono state associate con un incremento della mortalità oncologica. Di base, questo è suggerito dal paragone tra le curve di sopravvivenza libera da malattia cancerosa delle donne con o senza frattura e l'assunzione che le donne con cancro in uno stadio avanzato sufficiente a causare fratture patologiche maligne non avrebbero vissuto per più di due anni, sembra infatti improbabile che la malattia metastatica della colonna vertebrale possa essere la spiegazione di questo fenomeno. In aggiunta, è stato anche dimostrato che l'utilizzo di bifosfonati nelle donne affette da cancro alla mammella oltre a ridurre l'incidenza delle fratture vertebrali riduceva anche il tasso di mortalità per cancro alla mammella e il tasso di organi e di ossa coinvolti dalla metastatizzazione. Questo sembra supportare l'idea che tra la frattura vertebrale e la diffusione della malattia cancerosa ci possano essere dei fattori condivisi (64).

2.3. Le fratture vertebrali da fragilità: identificazione

- VFA - Vertebral Fracture Assessment

L'International Society for Clinical Densitometry (ISCD) definisce VFA - Vertebral Fracture Assessment - come il termine meglio adatto a descrivere l'esecuzione di esami volti a raccogliere immagini densitometriche della colonna, allo scopo di accertare la presenza di fratture vertebrali.

Le tecniche di imaging più frequentemente utilizzate sono la Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA) ovvero l'assorbimetria a raggi X a doppia energia e la radiologia convenzionale. La Fondazione Internazionale dell'Osteoporosi (IOF – International Osteoporosis Foundation) ha proposto di utilizzare l'assorbimetria a raggi X a doppia energia in tutti i pazienti giunti a un Fracture Liaison Service (FLS).

I Fracture Liaison Service (FLS) rappresentano quelle unità operative in cui si attua il modello coordinato di prevenzione secondaria delle fratture e ciò consiste in un determinato percorso diagnostico-terapeutico, il quale ha l'obiettivo di raggiungere un trattamento ed un monitoraggio ottimale nella gestione della frattura osteoporotica.

Eseguire la densitometria in tutti i pazienti permetterebbe di:

- poter rilevare fratture vertebrali subcliniche e dunque modificare il rischio di frattura futura e influenzare l'inizio, il tipo o la durata del trattamento,
- ottenere un'importante documentazione iniziale del paziente, cosicché eventuali fratture future possano essere discriminate da quelle precedenti (65).

- DXA

L'assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA) è un esame che si può svolgere in diversi modi a seconda della tipologia del macchinario utilizzato. In particolare, alcuni macchinari sono provvisti di un braccio-C rotante e le immagini potranno essere raccolte in direzione posteroanteriore o laterale senza che il paziente modifichi il decubito assunto durante la procedura, difatti, sarà il braccio-C a ruotare intorno ad esso. Al contrario, nel caso in cui il macchinario disponesse di un braccio-C fisso, dopo l'acquisizione dell'immagine con proiezione laterale in decubito laterale, si dovrà modificare la posizione del paziente passando a quella supina per la cattura dell'immagine con proiezione posteroanteriore.

Il fattore principale che influisce sull'efficienza dell'esame è la posizione assunta dal paziente durante l'acquisizione delle immagini.

Infatti, la posizione supina permette al paziente di assumere e mantenere facilmente una postura stabile e dunque la qualità dell'immagine risulta difficile da compromettere. Avviene il contrario, quando l'esame si esegue in decubito laterale con macchinari dotati di un braccio C-fisso, dove il paziente, specialmente se anziano, troverà difficoltà nell'assumere la posizione correttamente e soprattutto nel mantenerla per la durata totale dell'esame.

Nonostante vi siano differenze significative nella qualità delle immagini ottenute, tra la posizione supina ed il decubito laterale, esse non hanno comunque inficiato l'abilità d'identificare le fratture vertebrali (66).

Nella Figura 10 si possono osservare le modalità d'esecuzione dell'assorbimetria a raggi X a doppia energia tramite macchinario provvisto di braccio-C rotante. A sinistra, la

paziente ha posizionato le gambe sul blocco del lettino ed è dritta e centrale rispetto a quest'ultimo per l'acquisizione delle immagini in direzione posteroanteriore. A destra, il braccio-C è stato mosso lateralmente alla paziente, muovendosi intorno ad essa. La paziente ha alzato le braccia, mettendo le mani dietro la testa per eliminare le scapole dall'acquisizione dell'immagine in proiezione laterale.



Figura 10

Le immagini in proiezione posteroanteriore sono particolarmente utili quando la qualità dell'immagine in proiezione laterale risulta compromessa oppure quando il paziente presentasse scoliosi.

La radiologia convenzionale messa a confronto con la DXA offre una risoluzione migliore anche se in questo caso, la presenza di fratture vertebrali del segmento toracico potrebbe essere oscurata dai polmoni. Un'ulteriore importante differenza è la quantità delle immagini raccolte e di conseguenza anche la dose di esposizione alle radiazioni. La DXA raccoglie due immagini ed espone il paziente ad una dose di radiazioni pari a circa 24microSv, ovvero, 4 volte il valore della dose di radiazioni per la quale il paziente risulta naturalmente esposto durante una giornata (6 microSv circa). Invece, con le tecniche radiologiche convenzionali, dobbiamo raccogliere quattro immagini, due del segmento toracico e due del segmento lombare, una in proiezione laterale e una in proiezione anteroposteriore per ciascuno tratto della colonna. Ebbene in questo caso, il paziente

risulta esposto a 1700 microSv che corrisponde al valore di nove mesi d'esposizione alle radiazioni naturali.

DXA e radiologia convenzionale sono le due metodiche radiografiche principalmente utilizzate per identificare le fratture vertebrali. Negli ultimi anni si sono sviluppati altri strumenti che hanno permesso di raffinare il processo d'identificazione, tra cui gli algoritmi diagnostici che possono essere applicati sia su immagini DXA che di radiologia convenzionale. Essi sono il Semi-Quantitative Method e l'Algorithm-Based Qualitative Method.

- Semi-quantitative method

Il metodo semiquantitativo è un metodo pratico e veloce per identificare le fratture vertebrali, esso è utilizzato dall'International Society for Clinical Densitometry e dall'International Osteoporosis Foundation, oltre essere ampiamente impiegato in diversi trials clinici.

La frattura vertebrale viene definita secondo il metodo semiquantitativo (SQ) di Genant come una riduzione almeno del 20% di una delle altezze del corpo vertebrale (67).

Il metodo SQ si basa su una prima fase di valutazione visiva delle immagini del rachide per la diagnosi differenziale delle deformità vertebrali e, quindi, sulla gradazione visiva della frattura vertebrale osteoporotica (68).

La deformazione del corpo vertebrale è classificata in quattro gradi di severità. Al grado 0, il corpo vertebrale ha una forma normale, ai gradi 1, 2 e 3, i corpi vertebrali mostrano deformità rispettivamente lievi, moderate e severe. I pazienti con un grado tre di frattura sono quelli che presentano un rischio più elevato di successive fratture vertebrali e non vertebrali (69).

Il metodo SQ classifica la deformazione come lieve o di grado 1 quando rileva valori di riduzione dell'altezza vertebrale dal 20% al 24%. Il range di riduzione del grado 2 per le deformazioni moderate è del 25% - 39%. Infine, nel caso di deformazioni severe la riduzione dell'altezza vertebrale è \geq al 40%, come illustrato nella Figura 11.

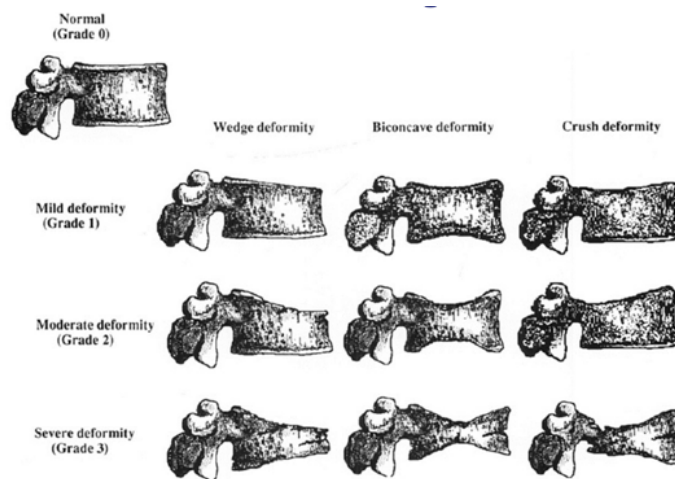


Figura 2 (67)

Nella Tabella 2 sono riportati la sensibilità, la specificità ed i livelli di evidenza circa l'impiego clinico delle metodiche di diagnostica per immagini delle fratture vertebrali (68).

Tabella 2

Metodo di valutazione	Sensibilità	Specificità	Impiego diagnostico	Follow-up
SQ-Rx	+++	+++	A	A
SQ-VFA	+++	++-	A	A
Morfometria Rx	+++	+--	B	B
Morfometria VFA	++-	+--	B	B

Uno studio del 2019 condotto in Giappone, si è posto l'obiettivo di valutare l'efficacia del metodo SQ per il VFA, utilizzando immagini ottenute dalla radiologia convenzionale del tratto lombare. Lo status osseo determinato utilizzando questo metodo è stato poi comparato con le immagini della DXA per ciascun paziente. Successivamente, è stato possibile calcolare l'abilità del metodo SQ di predire la riduzione della BMD (70).

Nello specifico, si sono eseguite le radiografie in proiezione laterale ed anteroposteriore per ciascun paziente. Successivamente due radiologi abilitati hanno utilizzato il metodo SQ per stratificare il grado di severità delle deformazioni. I radiologi hanno stabilito il grado di severità basandosi principalmente sulla proiezione laterale del tratto lombare. Nel caso in cui la stadiazione risultasse difficile con la sola proiezione laterale, in aggiunta, veniva utilizzata l'immagine in proiezione anteroposteriore.

In base ai dati raccolti si è potuto stabilire che il metodo SQ utilizzato su radiologie convenzionali del tratto lombare poteva predire la decrescita della densità minerale ossea. La severità della deformazione vertebrale è stata associata con un basso valore della BMD al collo femorale. Il metodo semiquantitativo può rappresentare dunque uno strumento di screening accessibile per l'osteoporosi e un indicatore della severità del declino della BMD. Questo metodo presenta alcuni svantaggi come, ad esempio, la mancanza di una distinzione eziologica della frattura vertebrale (traumatica, osteoporotica) e la soggettività operatore – dipendente. Inoltre, non vi è alcuna diagnosi differenziale tra la frattura vertebrale e le deformità vertebrali non fratturative. Infine, un ulteriore svantaggio è che la frattura vertebrale viene identificata nel momento in cui la deformità è caratterizzata da una riduzione dell'altezza pari almeno al 20%.

- Algorithm-Based Qualitative Method

Il metodo ABQ offre due principali vantaggi nell'identificazione della frattura vertebrale rispetto al metodo SQ:

- non è richiesto un valore minimo nella riduzione dell'altezza del corpo vertebrale per poterne valutare la deformità; infatti, il metodo non valuta questo parametro bensì considera la presenza della frattura del piatto vertebrale,
- include delle linee guida per la differenziazione della frattura vertebrale e della deformità non fratturativa (57).

Grazie al metodo ABQ, nella valutazione delle immagini della colonna vertebrale, seguendo l'algoritmo diagnostico, si potrà classificare il corpo vertebrale come normale oppure:

- con una frattura osteoporotica,
- con una deformità non fratturativa (normali variazioni anatomiche del corpo vertebrale) o con una frattura non dovuta a osteoporosi.

La diagnosi della frattura osteoporotica secondo il metodo ABQ si basa sulla premessa che quest'ultima implica sempre la frattura del piatto vertebrale contenuto all'interno dell'anello vertebrale. Essa si verifica quando la placca terminale collassa sotto la pressione del disco intervertebrale. Utilizzando questo approccio, sarà l'evidenza della frattura del piatto vertebrale piuttosto che una variazione della forma vertebrale ad essere il primario indicatore della frattura osteoporotica (57).

Si assume anche che in ogni tipo di frattura vertebrale, il collasso avvenga primariamente al centro del piatto vertebrale che rappresenta la parte più debole del corpo vertebrale dal momento che non è protetta dall'anello vertebrale esterno. In questo modo, le fratture a cuneo e da schiacciamento possono considerarsi fratture concave perché comportano la depressione centrale del piatto vertebrale. La frattura concava è indicata dalla depressione della linea che rappresenta la placca terminale all'interno dell'anello vertebrale (l'anello vertebrale intatto può essere evidente o meno). La concavità è situata prevalentemente in corrispondenza del centro del piatto vertebrale o comunque vicina ad esso. Nella frattura cuneiforme, è presente la frattura concava del piatto vertebrale con la frattura della corticale anteriore del corpo vertebrale, possibile dislocamento dell'anello vertebrale anteriore e riduzione dell'altezza anteriore. Anche la frattura da schiacciamento comporta la frattura concava del piatto vertebrale ed in più vi sarà la fratturazione della corticale latero-posteriore e anteriore con la conseguente riduzione di tutte le altezze vertebrali: anteriore, media e posteriore. Potrebbe verificarsi un'instabilità della superficie anteriore del corpo vertebrale e, molto occasionalmente, un'instabilità posteriore (questo non si osserva comunemente, perché la porzione posteriore del corpo vertebrale è più forte di quella anteriore).

Nella Figura 12 è illustrato l'algoritmo per l'identificazione qualitativa della frattura vertebrale, delle deformità non fratturative e delle normali varianti (57).

The Algorithm-Based Qualitative (ABQ) Diagnostic Algorithm

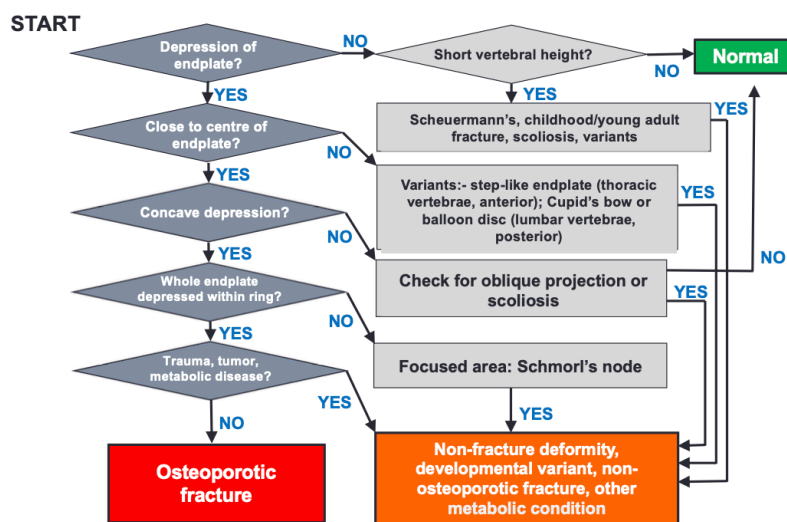


Figura 3 (57)

Senza l'ausilio dei metodi quantitativi non si può stimare con accuratezza la riduzione dell'altezza vertebrale e di conseguenza non si può stimare la severità della frattura.

2.4. Le fratture vertebrali da fragilità: trattamento

La gestione terapeutica del paziente affetto da frattura vertebrale prevede innanzitutto il trattamento del dolore, il quale può essere presente durante la fase acuta e a seconda dei casi può cronicizzare. Il trattamento analgesico è principalmente farmacologico. A seconda della severità e del sito del dolore, come illustrato nella Figura 13, si inizia la terapia con farmaci analgesici come il paracetamolo oppure farmaci appartenenti ai FANS, aumentando gradualmente le dosi a seconda dell'efficacia del controllo. Successivamente nel caso questo risultasse insufficiente, si procederà all'utilizzo di farmaci oppioidi, prima deboli come la codeina e poi forti nei casi più gravi, come la morfina.

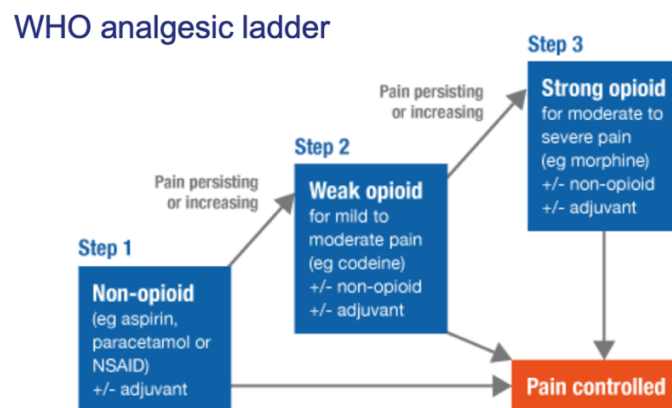


Figura 4 (71)

È molto importante che il paziente sia inserito in un programma di prevenzione secondaria delle fratture. Infatti, dato l'elevato tasso di rischio di sviluppare ulteriori fratture su siti vertebrali, dopo un'iniziale e completa valutazione, il paziente dovrà essere informato sulle norme da adottare per minimizzare eventi fratturativi (come alzarsi da seduto oppure dal letto, come sollevare e trasportare pesi) e dovrà fare delle sedute di fisioterapia per migliorare la postura e l'equilibrio e dove possibile anche degli esercizi fisici personalizzati per aumentare la forza muscolare; in questo modo si andrà anche a ridurre il rischio di caduta. Tutto questo dovrà essere accompagnato dalla terapia farmacologica anti-riassorbitiva o anabolica che resta il cardine del trattamento dell'osteoporosi.

Nei casi selezionati, tipicamente per pazienti ospedalizzati, la frattura vertebrale acuta con dolore di grado moderato o severo può essere trattata con la vertebroplastica percutanea, un intervento che prevede l'iniezione di cemento nel sito di fratturazione tramite un ago guidato radiograficamente.

Il dolore e la prevenzione secondaria delle fratture sono i punti principali per una buona gestione terapeutica, ma a seconda dei casi, la frattura vertebrale prevede anche la gestione di sintomi polmonari, gastro-intestinali e psicologici come l'ansia e la depressione, entrambi aggravati da eventuali disturbi del sonno spesso presenti e correlati al dolore di grado moderato - severo.

Infine, si dovrà considerare anche la prevenzione della cifosi e il suo eventuale trattamento tramite cifoplastica. Quest'ultima è una procedura miniminvasiva che prevede inizialmente l'inserimento di un ago a livello della porzione anteriore del corpo vertebrale. L'ago è dotato in corrispondenza dell'estremità di un palloncino che verrà adeguatamente gonfiato per creare spazio sufficiente all'inserimento del cemento che verrà iniettato come nella vertebroplastica per via percutanea. Ciò è volto a correggere la deformità della colonna vertebrale.

3.1. Mastocitosi: definizione ed epidemiologia

La mastocitosi è una patologia rara caratterizzata da un eccessivo accumulo di mastociti in uno o più organi e tessuti. Comprende una vasta gamma di entità cliniche (che possono suddividersi in cutanee e sistemiche), estremamente eterogenee per sintomi, decorso clinico e prognosi. L'eterogeneità e la complessità dei suoi segni clinici la rendono una patologia multidisciplinare, coinvolgente diversi specialisti come ematologi, internisti, dermatologi, immunologi e pediatri. Nello specifico è una malattia clonale dei mastociti associata nella maggior parte dei casi a una mutazione somatica (D816V) del proto-oncogene c-kit (KIT), che codifica per il recettore del fattore di crescita delle cellule staminali (SCF). Quest'ultimo è il principale fattore che stimola la proliferazione, la chemiotassi e l'attivazione dei mastociti (72).

La mastocitosi sistemica (SM) ha una prevalenza stimata inferiore a 1/50.000, colpisce maggiormente le popolazioni caucasiche e non è stata osservata una predilezione di genere (73). Le conoscenze sugli aspetti epidemiologici della mastocitosi negli adulti sono limitate, ed è ampiamente ritenuto che la malattia sia largamente sottodiagnosticata a causa della presentazione clinica molto eterogenea e della mancanza di un'adeguata conoscenza a riguardo. Uno studio nazionale basato sui registri sanitari danesi ha riportato una prevalenza stimata della SM negli adulti di 10 su 100.000 abitanti, e una prevalenza simile di mastocitosi sistemica indolente era stata riportata nella popolazione adulta della regione di Groningen (13 per 100.000 abitanti) (74) (75).

La crescente diffusione di metodi diagnostici sensibili e la creazione di gruppi multidisciplinari dedicati alla mastocitosi permetteranno di documentare un maggior numero di diagnosi di SM. In base ai dati del Gruppo di Studio Interdisciplinare per la Mastocitosi (GISM), la prevalenza stimata della SM nella popolazione di età ≥ 15 anni della provincia italiana di Verona è di 17.2 su 100.000 abitanti (dati basati sul rapporto ISTAT della popolazione della provincia di Verona al 1° gennaio 2021) (76).

Sebbene la mastocitosi sia considerata una malattia somatica non ereditaria, sono stati segnalati casi familiari in serie pediatriche, con una frequenza stimata dell'11-13% (77), mentre uno studio condotto su una grande serie di pazienti adulti ha riportato una prevalenza stimata di casi familiari dell'1.5% (78).

3.2. Mastocitosi: patogenesi

La mastocitosi è una neoplasia mieloide caratterizzata da un'espansione clonale e dall'accumulo di mastociti anormali da un punto di vista morfologico e immunofenotipico in uno o più organi (79) (80).

I pazienti con mastocitosi mostrano presentazioni cliniche eterogenee. La variante limitata alla pelle, la mastocitosi cutanea (CM), è particolarmente comune tra i pazienti pediatrici; infatti, l'insorgenza della malattia avviene più frequentemente entro i primi due anni di vita e vi è una comune regressione spontanea delle lesioni cutanee.

Al contrario della forma cutanea, la SM si caratterizza per un coinvolgimento extra-cutaneo e si osserva generalmente nei pazienti adulti. Essa è generalmente più aggressiva e in alcuni casi può essere associata a disfunzione o insufficienza multiorgano e sopravvivenza ridotta (81) (82).

La classificazione della SM secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) suddivide le varianti della mastocitosi sistemica nelle seguenti categorie (83) (84) (85) :

- SM indolente (ISM)
- SM aggressiva (ASM)
- SM associata a neoplasia ematologica (SM-AHN)
- Leucemia mastocitaria (MCL)

Questa classificazione ha un valore prognostico dal momento che le forme di SM avanzata (ASM, SM-AHN e MCL) sono associate a una cattiva prognosi, mentre i pazienti con ISM di solito hanno una speranza di vita comparabile a quella della popolazione generale.

Per comprendere la patogenesi della mastocitosi sistemica la ricerca si è concentrata sull'identificazione del fattore di crescita delle cellule staminali (SCF) e del suo recettore KIT. L'attivazione di quest'ultimo è cruciale per la proliferazione, la differenziazione e la sopravvivenza dei mastociti.

L'attivazione indipendente dal legame con il ligando SCF del recettore KIT è alla base dell'espansione clonale dei mastociti.

Oltre l'80% dei pazienti con SM presenta una mutazione attivante al codone 816 in c-kit, ma esistono altre tipologie di mutazioni coinvolgenti questo proto-oncogene. Infine, le

cellule che portano mutazioni c-kit hanno una risposta chemiotattica aumentata verso il SCF (86).

Dunque, la mastocitosi rappresenta un disturbo clonale dovuto ad una mutazione delle cellule somatiche confinata alle linee ematopoietiche, dal momento che coinvolge una cellula progenitrice ematopoietica pluripotente.

Il legame tra SCF e KIT induce la dimerizzazione, con l'attivazione dell'attività tirosin-chinasica intrinseca e la fosforilazione del recettore. Ciò porta all'esposizione di specifici motivi di riconoscimento per proteine di legame intracellulari contenenti domini di omologia di SH, come: la fosfolipasi C γ -1, la fosfatidilinositolo-3-chinasi PI3K, la chinasi attivata da mitogeno MAPK e la proteina Ras.

Le mutazioni *gain of function* di c-kit sono associate a un'attivazione costitutiva della tirosin-chinasi e a una auto-fosforilazione indipendente dal legame con il ligando. Questo, da un punto di vista biochimico, sconvolge l'equilibrio delle vie di trasduzione del segnale che mantengono una regolare funzionalità e vitalità dei mastociti. Infatti, le proteine e le chinasi la cui attività sarà costantemente promossa, sono le stesse che mediano quei segnali biochimici che generalmente portano all'inibizione dell'apoptosi e favoriscono la sopravvivenza e la proliferazione cellulare. Questi fenomeni permetteranno ai mastociti di espandersi e perciò saranno presenti infiltrati mastocitari in più organi (87) (88) (89).

L'attivazione costitutiva di KIT nella mastocitosi si associa ad un'espressione aberrante di CD25 e CD2. CD25 sembra essere un marcatore più specifico di CD2, poiché quest'ultimo è assente sui mastociti in circa il 20% di tutti i casi di SM.

La sensibilità di CD25 è stata riportata fino al 100% con una specificità del 99% per la diagnosi di SM (90).

3.3. Mastocitosi Sistemica: diagnosi

La diagnosi di SM e delle sue varianti cliniche si basa sulla presenza:

- di un criterio maggiore
- di quattro criteri minori
- di ulteriori reperti associati suddivisi in classe B e C.

In particolare, i criteri diagnostici sono per definire la presenza di SM mentre i reperti di tipo B e C sono utilizzati per poter fare diagnosi differenziale della specifica variante clinica della patologia (83) (84) (85).

Il criterio maggiore è rappresentato dalla presenza d'infiltrati mastocitari multifocali densi (numero superiore o uguale a 15 aggregati di mastociti) rilevati in sezioni nel midollo osseo e/o in altri organi extra-cutanei.

I quattro criteri minori invece sono:

1. Il riscontro nelle sezioni biotiche del midollo osseo o di altri organi extra-cutanei, di più del 25% dei mastociti costituenti l'infiltrato con forma fusiforme e/o morfologia atipica, oppure, la presenza di più del 25% di mastociti immaturi o atipici nell'aspirato midollare.
2. L'evidenza di una mutazione puntiforme attivante al codone 816 di KIT nel midollo osseo, nel sangue o in un altro organo extra-cutaneo.
3. La rilevazione di mastociti nel midollo osseo, nel sangue o in altri organi extra-cutanei che esprimono CD25, con o senza CD2, oltre ai normali marcatori dei mastociti.
4. La misurazione di un livello sierico totale di triptasi che supera persistentemente i 20 ng/mL (a meno che non ci sia una neoplasia mieloide clonale associata, caso in cui questo parametro non è valido).

I reperti di tipo B sono:

- Biopsia del midollo osseo che mostra un'infiltrazione superiore o uguale al 30% di mastociti (aggregati focali densi) e/o un livello totale di triptasi sierica \geq a 200 ng/mL.
- Segni di displasia o mieloproliferazione nelle linee cellulari non mastocitarie ma criteri insufficienti per una diagnosi definitiva di una neoplasia ematopoietica, con conta ematica normale o leggermente anomala.
- Epatomegalia senza compromissione della funzione epatica e/o splenomegalia palpabile senza compromissione della funzione splenica, e/o linfadenopatia alla palpazione o all'imaging.

Infine, i reperti di tipo C sono:

- Difetti nella funzione del midollo osseo manifestati da una o più citopenie (conta neutrofili assoluta inferiore a $1,0 \times 10^9/L$, Hb < 10 g/dL, o piastrine $< 100 \times 10^9/L$) causate dall'infiltrazione neoplastica dei mastociti.
- Epatomegalia palpabile con compromissione della funzione epatica, ascite e/o ipertensione portale.

- Coinvolgimento scheletrico con lesioni osteolitiche di grandi dimensioni e/o fratture patologiche (quelle causate da osteoporosi non rientrano qui).
- Splenomegalia palpabile con ipersplenismo.
- Malassorbimento con perdita di peso dovuta all'infiltrazione dei mastociti gastrointestinali.

A questo punto possiamo classificare le diverse varianti cliniche con le relative diagnosi nella Tabella 3 (84).

Tabella 3

Variante clinica	Diagnosi
Mastocitosi Cutanea (CM), inclusa la forma maculopapulare (MPCM), quella diffusa (DCM) ed il mastocitoma cutaneo	Infiltrati mastocitari tipici multifocali o diffusi su biopsia.
Mastocitosi Sistemica (SM)	È presente un criterio maggiore associato ad un criterio minore o almeno tre criteri minori
Mastocitosi Sistemica Indolente (ISM)	Come sopra per SM. Nessun reperto C, assenza di prove di neoplasia ematologica associata e solitamente si riscontrano lesioni cutanee. La forma con coinvolgimento midollare senza lesioni cutanee associate è denominata mastocitosi del midollo osseo
Mastocitosi Sistemica Intermedia o Smoldering (SSM)	Come sopra per ISM, ma con due o più reperti B e nessun reperto C, nessun segno di AHN o leucemia dei mastociti (MCL)
Mastocitosi Sistemica con Neoplasia ematologica associata (SM-AHN)	Soddisfa i criteri per la SM e per un disordine clonale associato a una linea ematologica non mastocitaria come, ad esempio, <ul style="list-style-type: none"> - la leucemia mieloide acuta AML, - un disturbo appartenente alle sindromi mielodisplastiche MDS o alle neoplasie mieloproliferative MPN, - un linfoma, - un'altra neoplasia ematologica che rispetta i criteri per un'entità distinta nella classificazione dell'OMS.
Mastocitosi Sistemica Aggressiva (ASM)	Soddisfa i criteri per SM con uno o più reperti C. Nessun segno di MCL, solitamente non si riscontrano lesioni cutanee.
Leucemia mastocitaria (MCL)	Soddisfa i criteri per SM e la biopsia del midollo osseo mostra un'infiltrazione diffusa da parte di mastociti immaturi atipici. I preparati dell'aspirato midollare mostrano $\geq 20\%$ di mastociti. Nella MCL tipica che si riscontra nella maggioranza dei pazienti, i mastociti rappresentano $\geq 10\%$ dei globuli bianchi periferici. Esiste una variante aleucemica in cui i mastociti rappresentano $< 10\%$ dei globuli bianchi; di solito senza lesioni cutanee
Sarcoma mastocitario (MCS)	Tumore mastocitario unifocale e nessuna evidenza di SM. Modello di crescita distruttivo, citologia di alto grado.

Il percorso diagnostico dovrebbe iniziare con la ricerca di tipiche lesioni cutanee, che anche se isolate costituiscono un'indicazione per effettuare una valutazione completa del midollo osseo. Esse sono rappresentate tipicamente da un'eruzione maculopapulare diffusa di color marrone, spesso pruriginosa. La biopsia cutanea non è strettamente necessaria se le lesioni cutanee sono tipiche.

In assenza di lesioni cutanee tipiche, il percorso diagnostico varia in base al valore della triptasi rilevato. Tuttavia, è necessario tenere presente che durante e dopo un evento anafilattico, le triptasi aumentano e quindi è necessario rivalutare i livelli almeno dopo 24 ore e la completa risoluzione dei sintomi (91).

Se il valore basale della triptasi sierica fosse superiore a 25 ng/mL, sarebbe indicata immediatamente una valutazione completa del midollo osseo.

Per i valori di triptasi che vanno da 15 a 25 ng/mL, l'indicazione a procedere con la biopsia del midollo osseo dipende da ulteriori parametri, come un punteggio REMA ≥ 2 (92), la rilevazione della mutazione D816V nel sangue periferico o la presentazione clinica della patologia.

Il REMA score considera tre variabili:

- il genere (si assegna 1 punto per individui di sesso maschile e se ne sottrae 1 per individui di sesso femminile),
- la sintomatologia (si assegnano 3 punti nel caso di sincopi, 1 punto per l'assenza di angioedema e orticaria e si sottraggono 2 punti per la presenza di angioedema o orticaria),
- il livello di triptasi (si assegnano 2 punti quando maggiori a 25 ng/mL e se ne sottrae 1 quando minore di 15 ng/mL).

3.4. Mastocitosi: manifestazioni cliniche

Le manifestazioni cliniche della mastocitosi sono eterogenee tra loro e sono da ricondurre principalmente a due fattori:

- la presenza d'infiltrati mastocitari in diversi organi,
- il rilascio dei mediatori contenuti e prodotti dai mastociti.

Infatti, è opportuno ricordare che i mastociti sono cellule appartenenti al sistema immunitario ed hanno un ruolo centrale nelle reazioni allergiche. Nello specifico, stazionano in corrispondenza dei tessuti vascolari e connettivi, come la mucosa del tratto gastrointestinale e genitourinario ed in prossimità dell'epitelio cutaneo e di quello delle vie respiratorie.

Per poter cogliere il significato di alcune manifestazioni cliniche, dunque, si dovranno considerare i mediatori che i mastociti sono in grado di rilasciare e produrre in seguito alla loro attivazione che può avvenire in seguito a stimoli FcR ϵ -dipendenti o FcR ϵ -indipendenti (come, ad esempio, il legame al SCF).

Nelle sezioni di tessuto, i mastociti appaiono ripieni di granuli citoplasmatici e corpi lipidici. I granuli citoplasmatici contengono molecole biologicamente attive, tra cui il fattore di necrosi tumorale- α , l'istamina, le idrolasi acide, la catepsina G e le carbossipeptidasi. Queste molecole sono immediatamente rilasciate tramite esocitosi dal mastocita attivato, dal momento che esse sono già prodotte al suo interno e conservate nelle vescicole citoplasmatiche (93).

Successivamente, i mastociti incominciano a generare sostanze prodotte a partire dai lipidi. Tra i principali mediatori lipidici prodotti vi sono la prostaglandina D₂ e il leucotriene C₄. Essi sono in grado di indurre risposte allergiche immediate come:

- prurito e arrossamento cutaneo,
- aumento rapido della temperatura corporea e vampate di calore,
- palpitazioni, tachicardia,
- ipotensione e sincope,
- crampi addominali.

Alcune ore dopo dall'attivazione, vi sarà il rilascio di ulteriori mediatori come chemochine e citochine. Queste includono l'IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-13, IL-16 e IL-31. Verranno prodotti anche FGF, il NGF, il fattore stimolante

colonie di granulociti-macrofagi (M-CSF), ed il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) (93).

I disturbi gastrointestinali possono essere vari ed includere anche nausea, vomito, gonfiore e diarrea mentre il malassorbimento tende ad essere lieve tranne che nei pazienti con malattia aggressiva. Fino al 50% dei pazienti presenta anche malattia ulcerosa peptica (94).

Le manifestazioni locali della mastocitosi sono generalmente associate a infiltrati mastocitari, come la fibrosi che si osserva nel fegato nelle forme di malattia avanzata.

Per alcuni pazienti, in particolare quelli con malattia avanzata o con una malattia ematologica associata, i sintomi includono affaticamento, debolezza, anoressia, perdita di peso, febbre, sudorazioni notturne, dolori muscoloscheletrici, mal di testa, depressione, alterata capacità di attenzione, irritabilità e sottili deficit cognitivi come lievi problemi di memoria. Alcuni di questi sintomi possono essere in parte il risultato degli effetti dei mediatori dei mastociti sul sistema nervoso centrale.

Uno dei problemi clinici più rilevanti è il trattamento del dolore muscoloscheletrico grave e/o delle fratture patologiche dovute all'osteoporosi associata agli infiltrati di mastociti e all'espansione del compartimento midollare. I polmoni di solito sono risparmiati nella mastocitosi. L'atopia (ad esempio, eczema, rinite allergica) e l'ipersensibilità delle vie aeree (ad esempio, asma) non sono generalmente caratteristiche di questa malattia (84).

Nei pazienti affetti da ISM è assente una significativa disfunzione organica ed infatti la prognosi in questi individui è generalmente buona. La maggioranza dei pazienti adulti con malattia indolente mostra un'infiltrazione dei mastociti principalmente nel midollo osseo.

Gli infiltrati focali sono frequentemente osservati in corrispondenza delle aree paratrabecolari e perivascolari e possono essere associati ad aggregati linfoidi o eosinofili adiacenti, o entrambi (95).

I mastociti in questi pazienti mostrano caratteristiche anormalità citologiche, tra cui proiezioni superficiali citoplasmatiche, nuclei ovali eccentrici e un citoplasma ipogranulato.

Le lesioni midollari della SM possono contenere una popolazione mista di cellule B e T oltre ai mastociti identificati mediante colorazione anti-triptasi. L'istopatologia di questi aggregati linfoidi è simile a quella degli aggregati linfoidi benigni. Infatti, generalmente, le malattie linfoproliferative, sono poco comuni nei pazienti con ISM insorta in età adulta. In presenza di una diffusa infiltrazione dei mastociti nel midollo osseo, le trabecole possono essere moderatamente o marcatamente ispessite, sebbene le aree adiacenti agli aggregati mastocitari sembrano mostrare delle erosioni. (84)

A differenza dell'ISM, i pazienti affetti da SSM presentano un carico di mastociti più elevato. Spesso si riscontra organomegalia, con estensione del processo clonale della malattia a diverse linee mieloidi. Sebbene questi pazienti non presentino una malattia mieloproliferativa o mielodisplastica evidente, sembrano essere a maggior rischio di progressione verso forme più aggressive di mastocitosi e hanno una prognosi peggiore rispetto agli individui affetti da malattia indolente. Gli indicatori di una prognosi peggiore includono l'ipercellularità del midollo osseo, epatomegalia e linfadenopatia (84).

La linfadenopatia è presente in un sottogruppo di pazienti con mastocitosi ed è più comune in quelli con una patologia ematologica associata. Si è segnalato che l'adenopatia periferica è presente nel 26% dei pazienti e l'adenopatia linfatica centrale nel 19% dei pazienti al momento della diagnosi di SM (96).

La presenza di linfadenopatia di per sé non segnala una malattia avanzata. Tuttavia, i pazienti che presentano linfadenopatia progressiva, dovrebbero essere attentamente monitorati per l'evoluzione verso una malattia sistemica più aggressiva, specialmente se dovesse associarsi ad anomalie evidenziate nel sangue periferico.

3.5. Mastocitosi: coinvolgimento scheletrico

L'osteoporosi e le lesioni ossee sono tra le manifestazioni più frequenti della SM. D'altra parte, uno studio recente su oltre 8000 pazienti osteoporotici ha riconosciuto la SM come sua causa nell'0.5% della popolazione campionaria (97). La prevalenza dell'osteoporosi si attesta tra l'8% e il 40% nei pazienti affetti da SM, mentre le fratture tra il 3% e il 41% (98). Utili modalità di imaging in questo contesto sono la DXA, la radiografia (scheletro in toto o almeno assiale), la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica, mentre tecniche avanzate come la PET potrebbero essere riservate a casi speciali.

La fragilità scheletrica legata alla SM coinvolge principalmente la colonna vertebrale, provocando frequentemente fratture da fragilità vertebrali (99).

Pertanto, la diagnosi di SM dovrebbe essere presa in considerazione come possibile eziologia sottostante quando si approccia un paziente con fratture da fragilità inspiegabili, osteoporosi o densità minerale ossea inappropriata. La presenza di osteoporosi nei pazienti di sesso maschile o in giovani donne in età pre-menopausale dovrebbe indurre a sospettare la SM.

L'osteoporosi secondaria alla SM causa frequentemente una BMD ridotta maggiormente nella colonna lombare rispetto all'anca, indicando principalmente una perdita di tessuto trabecolare rispetto al tessuto corticale. Ciò potrebbe essere dovuto sia a una maggiore sensibilità del tessuto trabecolare ai fattori locali sintetizzati dai mastociti sia allo sviluppo dei mastociti a livello midollare, che è prevalentemente concentrato nel tessuto osseo trabecolare (97). Inoltre, sia lo Z-score che il T-score dovrebbero essere presi in considerazione in questi pazienti, poiché quest'ultimo potrebbe essere fuorviante a causa della scarsa sensibilità e specificità nel rilevare le malattie ossee secondarie in individui giovani. Di fronte a una bassa BMD con uno Z-score < -2, dovrebbero essere escluse le cause secondarie di osteoporosi con ulteriori esami diagnostici. Allo stesso modo, le fratture da fragilità che si verificano in presenza di valori di BMD normali o quasi normali dovrebbero essere investigate per escludere possibili cause secondarie (100).

Il coinvolgimento osseo nei pazienti affetti da mastocitosi comprende sia un problema qualitativo che quantitativo, come dimostrato dalla comparsa di fratture in pazienti osteopenici o con valori normali di BMD.

Uno studio ha descritto un aumento del livello di triptasi sierico in un'ampia coorte di pazienti con osteoporosi, ma solo una piccola percentuale (19%) di coloro che si sono sottoposti a biopsia del midollo osseo era affetta dalla patologia (101).

Pertanto, poiché i valori di triptasi sierica mancano dell'alta affidabilità necessaria, la biopsia del midollo osseo dovrebbe essere considerata indipendentemente dal loro valore. La valutazione diagnostica talvolta risulta complessa perché, secondo dati recenti, l'assenza del coinvolgimento cutaneo rappresenta un fattore di rischio significativo per le fratture nella SM. Questo è probabilmente dovuto a un maggiore ritardo diagnostico e ad una diagnosi errata nei pazienti che non presentano lesioni cutanee tipiche (102) (103).

Bisogna ricordare che l'osteoporosi e le fratture da fragilità non sono le uniche manifestazioni ossee della SM. Una minoranza di pazienti presenta un modello osteosclerotico diffuso, caratterizzato da elevata BMD e captazione diffusa alla

scintigrafia ossea. Nella maggior parte dei casi, questi pazienti presentano anche un livello molto elevato di triptasi sierica e hanno una maggiore probabilità di essere colpiti da forme avanzate di SM.

Può anche accadere che nel contesto di un osso sclerotico compaiano piccole lesioni litiche, che non hanno l'aspetto classico delle lesioni litiche "reperto C". Un piccolo numero di pazienti può anche presentare lesioni focali sclerotiche o lesioni litiche singole o multiple.

I farmaci anti-rassorbitivi sono il pilastro del trattamento dell'osteoporosi causata dalla mastocitosi. In particolare, lo zoledronato somministrato per via endovenosa alla dose di 5 mg all'anno sembra essere un'opzione terapeutica efficace per ridurre i marcatori del riassorbimento osseo e prevenire la perdita di massa ossea. L'effetto collaterale più frequente, che si verifica più frequentemente rispetto alla popolazione generale, è la reazione acuta alla prima somministrazione del farmaco. Tuttavia, questa reazione è transitoria e si informa adeguatamente il paziente della sua evenienza per poi gestire i sintomi. Dato il ruolo fondamentale che il sistema RANK-RANKL sembra svolgere nella patogenesi dell'osteoporosi causata dalla SM, il denosumab potrebbe rappresentare un'ulteriore opzione terapeutica. Nei pazienti con osteoporosi grave o refrattaria ai bifosfonati, si suggerisce la terapia con alfa-interferone che in base ad alcuni studi, ha riportato una buona efficacia dell'uso combinato di bifosfonati e interferone, anche se con problemi di tolleranza. In futuro, il ruolo dell'alfa-interferone potrebbe essere sostituito da farmaci più innovativi. Se la dieta è povera di calcio, la prescrizione di integratori di vitamina D e persino integratori di calcio rimane fondamentale in tutte le condizioni, dalla lieve osteopenia all'osteoporosi grave (76).

3.6. Mastocitosi: prognosi e terapia

La prognosi dei pazienti con SM dipende dalla variante di mastocitosi diagnosticata. I pazienti con ISM tendono ad avere una buona prognosi, anche se una sottocategoria progredirà verso forme più aggressive di malattia come la mastocitosi sistemica con neoplasia ematologica associata (SM-AHN). Per i bambini con malattia cutanea solamente, ci si aspetta che almeno il 50% dei casi si risolva in età adulta (104).

I pazienti con SM-AHN hanno un decorso che dipende principalmente dalla prognosi della specifica malattia ematologica e dalla risposta alla terapia.

Il tempo medio di sopravvivenza dei pazienti con MCL è di solito di 1-2 anni, anche se la prognosi sta migliorando con l'uso di nuovi inibitori delle tirosin chinasi. Il tempo di sopravvivenza con ASM è di circa 2-4 anni con un trattamento aggressivo. Le variabili fortemente associate a una scarsa sopravvivenza nei pazienti adulti includono l'età avanzata, la perdita di peso, l'anemia, la trombocitopenia, l'ipoalbuminemia e un eccesso di blasti midollari (105).

Sono state segnalate diverse variabili cliniche, sierologiche, citomorfologiche ed immunologiche come fattori prognostici nella SM. Alcune di queste variabili sono state incluse nella classificazione dell'OMS, come la citopenia e l'organomegalia.

Altre variabili associate a una prognosi peggiore sono l'età >60 anni, un basso livello sierico di albumina, l'aumento dei livelli sierici di β 2-microglobulina e fosfatasi alcalina. Alcuni parametri biologici sono stati proposti e testati nella SM per migliorare la stratificazione del rischio basata sull'OMS: una prognosi peggiore è associata a una mutazione KIT multilinea, un elevato carico allelico KIT D816V e la presenza e il numero di mutazioni in geni diversi da KIT (ad esempio, SRSF2, ASXL1, RUNX1) (106).

Il trattamento della SM indolente e della mastocitosi limitata al midollo osseo è sintomatico. L'obiettivo primario è alleviare i sintomi dell'attivazione dei mastociti, come il prurito, l'arrossamento e i crampi gastrointestinali. Gli antistaminici H1 (anti-H1) vengono utilizzati per trattare il prurito e i sintomi cutanei. Per i sintomi gastrointestinali, sono efficaci gli anti-H2, che possono essere somministrati in combinazione con gli anti-H1, il cromoglicato bisodico o gli inibitori dei leucotrieni. I corticosteroidi possono essere utilizzati per trattare i sintomi refrattari agli antistaminici. L'epinefrina è indicata per l'ipotensione, che può essere spontanea o causata da una puntura d'insetto. I pazienti devono essere educati all'autosomministrazione dell'epinefrina iniettabile. Alcuni pazienti affetti da mastocitosi sono allergici al veleno delle api o delle vespe. Questi pazienti necessitano di un'immunoterapia specifica di protezione per tutta la vita. Nei pazienti con SM e osteoporosi, si raccomanda l'uso dei bifosfonati, associati a un'adeguata integrazione di calcio e vitamina D (107).

Rispetto al trattamento della mastocitosi sistemica avanzata è indicata la terapia citoreducente, la quale comprende chemioterapici, come cladribina, alfa-interferone e inibitori delle tirosin-chinasi (TK), come l'imatinib. L'interferone-alfa (IFN- α) sembra avere un'efficacia limitata e trova la sua indicazione nel trattamento di forme a lento progresso o, nelle forme non avanzate, nell'osteoporosi grave refrattaria alla terapia con bifosfonati. (81) (108).

4. Razionale dello studio

La mastocitosi è una patologia rara caratterizzata da un eccessivo accumulo di mastociti in uno o più organi e tessuti. Comprende una vasta gamma di entità cliniche (che possono suddividersi in cutanee e sistemiche), estremamente eterogenee per sintomi, decorso clinico e prognosi.

Le conoscenze sugli aspetti epidemiologici della mastocitosi negli adulti sono limitate, ed è ampiamente ritenuto che la malattia sia largamente sottodiagnosticata a causa della presentazione clinica molto eterogenea e della mancanza di un'adeguata conoscenza a riguardo.

In questo studio si analizza la mastocitosi sistemica in relazione al coinvolgimento scheletrico, nello specifico, nel contesto della manifestazione clinica della frattura vertebrale che emerge dal quadro di fragilità scheletrica dei pazienti affetti.

Infatti, quasi un terzo dei pazienti con mastocitosi sistemica è affetto da osteoporosi e dal 15 al 50% di essi presenta fratture da fragilità (109) (110). In particolare, i pazienti con SM mostrano un'alta prevalenza di fratture vertebrali (22.5%), perlopiù multiple (111). È importante considerare in questo contesto che i pazienti con SM caratterizzati da fratture vertebrali sono più anziani quando ricevono la diagnosi rispetto ai pazienti che invece non presentano fratture e vale lo stesso per l'esordio della malattia.

Inoltre, la maggior parte dei pazienti ottiene la diagnosi di SM con un ritardo di anni dall'esordio, anche se prevalentemente i sintomi iniziali che portano alla diagnosi sono quelli più evidenti, come lesioni cutanee o reazioni anafilattiche (112).

Le principali manifestazioni ossee clinicamente rilevanti sono fratture da fragilità o dolori ossei scarsamente localizzati spesso diagnosticati erroneamente a causa della rarità della SM. Questa rarità è probabilmente la ragione per cui, tra i pazienti maschi al momento della diagnosi, il 20% ha già deformità vertebrali multiple (100).

A contribuire ad un ritardo diagnostico, si aggiunge il fatto che nei pazienti affetti dalla patologia e da fratture vertebrali, non sempre viene rilevata osteoporosi tramite le indagini densitometriche. A questo proposito in uno studio pubblicato nel 2019 sulla rivista *Osteoporosis International* condotto con lo scopo di stimare la prevalenza delle fratture vertebrali nei pazienti affetti da mastocitosi cutanea, da SM e da sindrome da attivazione dei mastociti, tra i 25 pazienti con SM affetti da fratture: solo 3 su 25 (12%) presentavano

osteoporosi densitometrica dell'anca, 7 su 19 (36.8%) avevano osteoporosi densitometrica della colonna lombare, 11 su 19 (57.9%) non avevano né osteoporosi dell'anca né della colonna lombare (6 pazienti su 25 non erano idonei alla valutazione della colonna lombare tramite DXA) (111).

Dunque, vi sono numerose ragioni che portano a un ritardo diagnostico di anni nel caso della SM e nel caso in cui vi fossero manifestazioni scheletriche non sempre si riesce adeguatamente a risalire alla causa della fragilità scheletrica. In questo ambito, la morfometria vertebrale può avere un ruolo importante.

Infatti, questo studio si propone d'indagare il nesso tra la morfologia della frattura vertebrale ed il suo ruolo nel contesto della diagnosi differenziale della fragilità scheletrica. Evidenziare un collegamento tra un certo tipo di morfologia di frattura vertebrale e la malattia a monte permetterebbe di anticipare la diagnosi e iniziare un trattamento adeguato per tempo, portando benefici all'aspettativa e alla qualità di vita del paziente.

PAZIENTI E METODI

1. Criteri di inclusione e di esclusione

Il presente è uno studio retrospettivo monocentrico condotto su soggetti adulti affetti da mastocitosi sistemica indolente con interessamento scheletrico, complicato dalla presenza di fratture vertebrali, valutati presso il Centro Regionale per l'Osteoporosi della UOC Clinica Medica 1 dell'Azienda Ospedale-Università di Padova. I criteri di inclusione sono rappresentati da: 1) Età superiore o uguale a 18 anni; 2) Diagnosi di mastocitosi sistemica indolente definita secondo i criteri dell'OMS precedentemente descritti; 3) Presenza di almeno due fratture vertebrali da fragilità.

I soggetti così identificati, sono stati comparati con un gruppo di controllo, nel quale sono stati inclusi soggetti con le seguenti caratteristiche: 1) Età superiore o uguale a 18 anni; 2) Diagnosi di osteoporosi primitiva definita dalla presenza di ridotta densità minerale ossea associata ad una frattura da fragilità; 3) Presenza di almeno due fratture vertebrali da fragilità. Il numero di soggetti inclusi nel gruppo di controllo è in rapporto di 3:1 rispetto al numero di casi reclutati.

Sono stati esclusi i soggetti con: fratture vertebrali patologiche o secondarie a traumi maggiori, ipovitaminosi D (< 50 nmol/L) non in terapia di supplementazione, osteomalacia, iperparatiroidismo primitivo, ipercortisolismo endogeno o esogeno, malattia di Paget dell'osso, insufficienza renale cronica stadio 3-5 (ovvero una velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] < 60 mL/min/1.73 m², secondo l'equazione to Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [CKD-EPI]), patologie del tratto gastro-enterico responsabili di malassorbimento, presenza di neoplasie maligne, gravidanza o allattamento.

2. Valutazione clinica e laboratoristica

Per tutti i partecipanti allo studio sono stati raccolti retrospettivamente i dati anagrafici (età e sesso), i dati antropometrici (peso e altezza), i dati clinico-anamnestici relativi al quadro fragilità scheletrica (es. presenza di fratture femorali o di altre fratture osteoporotiche maggiori, familiarità per osteoporosi o fratture, eventuale

supplementazione di vitamina D o terapia anti-osteoporosi prescritta) e i dati densitometrici (T-score a livello lombare, femore prossimale e collo femorale).

Sono stati inoltre raccolti i dati di laboratorio riferiti alle indagini eseguite presso la UOC Medicina di Laboratorio dell'Azienda Ospedale-Università di Padova; in particolare: creatininemia (metodo enzimatico calibrato sullo standard di riferimento IDMS), fosfatemia e fosfaturia su raccolta urinaria delle 24 ore (metodo colorimetrico, blu di molibdato), calcemia e calciuria su raccolta urinaria delle 24 ore (metodo colorimetrico con 5-nitro-5'-metil-BAPTA), 25-OH-vitamina D e PTH molecola intera (immunochemiluminescenza, Liaison XL, DiaSorin), CTx, P1NP e ALP ossea (immunochemiluminescenza, strumento IDS- iSYS, Pantec), ALP totale (metodo enzimatico-colorimetrico, racc. IFCC) e triptasi (Fluoro-enzyme-Immuno-Assay, Phadia Immunocap 1000). L'eGFR è stato calcolato secondo la formula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

3. Morfometria vertebrale

Per ogni paziente sono stati valutati gli esami radiografici della colonna vertebrale dorsale e lombo-sacrale, nella proiezione latero-laterale. È stata eseguita una valutazione morfometrica del tratto D4-L4, attraverso il software ImageJ (113), collocando sei punti morfometrici per ciascuna vertebra, in corrispondenza degli angoli e al centro del corpo vertebrale; tali punti sono stati utilizzati per valutare le riduzioni delle altezze anteriori, medie e posteriori delle vertebre, determinando in particolare se una misura di altezza fosse ridotta rispetto a un'altra.

Secondo il metodo ABQ (Algorithm-Based Qualitative Method) precedentemente descritto (57), a livello di ciascuna vertebra è stata identificata la presenza o meno di una frattura, classificata per morfologia (a cuneo anteriore o biconcava) e severità (lieve, moderata o severa). La presenza di una frattura a cuneo anteriore è stata valutata dividendo l'altezza anteriore per l'altezza posteriore (hA/hP), mentre quella biconcava dividendo l'altezza mediana per l'altezza posteriore (hM/hP). Una perdita di altezza inferiore al 20% è considerata normale. La frattura lieve (grado 1) è definita come una perdita di altezza $\geq 20\%$ e $< 25\%$, la frattura moderata (grado 2) $\geq 25\%$ e $< 40\%$, e la frattura grave (grado 3) $\geq 40\%$ secondo lo schema di classificazione di Genant per le fratture vertebrali osteoporotiche.

4. Analisi statistica

Le variabili continue distribuite normalmente sono espresse come media \pm deviazione standard; quelle non distribuite normalmente come mediana e range interquartile. Per il confronto di variabili continue distribuite normalmente è stato utilizzato il test ANOVA, per quelle continue non distribuite normalmente è stato utilizzato il test di Mann-Whitney, infine per il confronto di variabili categoriche è stato utilizzato il test del chi-quadrato. Per l'analisi di correlazione è stato utilizzato il test di Pearson. Il calcolo delle curve Receiver operating characteristic (ROC) e delle relative aree sotto la curva (AUC) è stato utilizzato per valutare la potenza diagnostica del numero o della percentuale di fratture vertebrali; il valore di soglia ottimale per ciascun parametro è stato determinato calcolando l'indice di Youden. Sensibilità, specificità likelihood ratio positivi e negativi sono stati calcolati per ciascuna curva ROC. È stato considerato come statisticamente significativo un valore p di 0.05. L'analisi statistica dei dati è stata condotta tramite il software IBM SPSS Statistics.

RISULTATI

1. Caratteristiche dei Pazienti

Le caratteristiche anagrafiche, antropometriche, clinico-anamnestiche e densitometriche dei pazienti, suddivisi nei due gruppi, sono riportate nella Tabella 4.

In relazione all'età e al sesso, il gruppo dei controlli è caratterizzato da un'età media significativamente maggiore (77 ± 7 vs 69 ± 8 anni, $p = 0.020$) ed è composto da una percentuale maggiore di pazienti di sesso femminile (91.1% vs 60% , $p = 0.011$). Non sono state riscontrate differenze significative relativamente agli altri parametri, e in particolare alla percentuale di soggetti con anamnesi positiva per allergie e/o shock anafilattici ($p = 0.503$), alle pregresse fratture femorali ($p = 0.689$) e non vertebrali non femorali ($p = 0.669$), alla densità minerale ossea femorale totale ($p = 0.164$) e del collo ($p = 0.719$). Sembra esserci una tendenza a una densità ossea più bassa a livello vertebrale nei soggetti con mastocitosi, seppur senza raggiungere la significatività statistica ($p = 0.070$).

Tabella 4

	Controlli (n = 45)	Mastocitosi (n = 15)	p
Età	77±7	69±8	0.020
Sesso (% F)	91.1	60	0.011
Peso (Kg)	68 (60-74)	60 (51-80)	0.306
Altezza (cm)	157 (150-161)	154 (149-165)	0.914
BMI (Kg/m²)	26.8 (24.4-30.6)	26.7 (22.1-27.8)	0.288
Familiarità per osteoporosi (%)	26.7	30.8	0.739
Allergie/shock anafilattici (%)	13.3	15.4	0.503
Pregresse fratture di femore (%)	8.9	7.7	0.689
Pregresse fratture non vertebrali non femorali (%)	15.6	7.7	0.669
T-score vertebrale	-1.8±1.4	-2.7±1.2	0.070
T-score femore totale	-2.0±0.9	-1.6±0.7	0.164
T-score femore collo	-2.2±1.0	-2.2±0.6	0.719

La Tabella 5 invece permette di confrontare i due gruppi in relazione ai dati di laboratorio. Non sono state riscontrate differenze significative relativamente agli indici di funzionalità renale, e agli esami inerenti al metabolismo fosfo-calcico e scheletrico. È stata invece riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi relativamente ai livelli di triptasi sierica, con valori di 39.7 (20.1-53.3) µg/L nel gruppo dei casi e 5.3 (4.4-7.0) µg/L nel gruppo dei controlli (p = 0.004). Da segnalare che in entrambi i gruppi i livelli di vitamina D sono tendenzialmente più elevati rispetto a quelli riscontrati nella popolazione generale, perché trattandosi di soggetti con patologia osteo-fragilizzante sono spesso posti in terapia di supplementazione con colecalciferolo o altri metaboliti della vitamina D.

Tabella 5

	Controlli (n = 45)	Mastocitosi (n = 15)	p
Creatinina (mg/dL)	0.73 (0.66-0.89)	0.73 (0.64-0.83)	0.592
GFR (mL/min/1.73 m²)	84 (63-90)	86 (72-95)	0.405
Calcemia (mg/dL)	9.6 (9.3-9.8)	9.6 (9.4-9.8)	0.866
Fosfatemia (mg/dl)	3.2 (2.8-3.7)	3.3 (3.1-3.7)	0.382
Calciuria (mg/24h)	122 (85-186)	174 (124-218)	0.146
Fosfaturia (mg/24h)	505 (400-620)	610 (490-710)	0.100
PTH (ng/L) 3a gen	24.1 (19.2-33.1)	21.8 (16.7-30.2)	0.310
25-OH-Vitamina D (nmol/L)	87 (76-104)	80 (77-99)	0.751
CTx (pg/mL)	267 (148-429)	240 (168-562)	0.276
ALP ossea (µg/L)	10.8 (7.4-17.6)	20.6 (10.0-24.1)	0.202
P1NP (µg/L)	46.8 (25.8-74.0)	38.7 (20.2-90.5)	0.867
Triptasi (µg/L)	5.3 (4.4-7.0)	39.7 (20.1-53.3)	0.004

La Tabella 6 mette in evidenza il confronto della tipologia di fratture vertebrali tra il gruppo dei controlli e il gruppo dei casi. Si osserva che i soggetti con mastocitosi abbiano mediamente un numero più alto di fratture vertebrali (p = 0.015) e di queste, la maggior parte sono a morfologia biconcava, sia in termini di numero assoluto (p = 0.001) che di percentuale rispetto al numero totale di fratture (p = 0.001). Al contrario, le fratture a cuneo sono più frequenti nei soggetti con osteoporosi primitiva.

Tabella 6

	Controlli (n = 45)	Mastocitosi (n = 15)	p
Fratture vertebrali (n)	3 (2-4)	4 (3-6)	0.015
Fratture a cuneo anteriore (n)	3 (2-3)	1 (0-1)	0.001
Fratture a cuneo anteriore (%)	78 (67-100)	14 (0-29)	0.001
Fratture biconcave (n)	1 (0-1)	3 (2-5)	0.001
Fratture biconcave (%)	25 (0-33)	86 (71-100)	0.001

Infine, la Figura 14 rappresenta le percentuali di fratture a cuneo anteriore e fratture biconcave per ciascun sito vertebrale. Nella parte sinistra della figura si conferma come le fratture a cuneo anteriore siano maggiormente presenti nei pazienti affetti da osteoporosi primitiva mentre nella parte destra dell'immagine osserviamo come le fratture biconcave lo siano principalmente nella mastocitosi sistemica indolente.

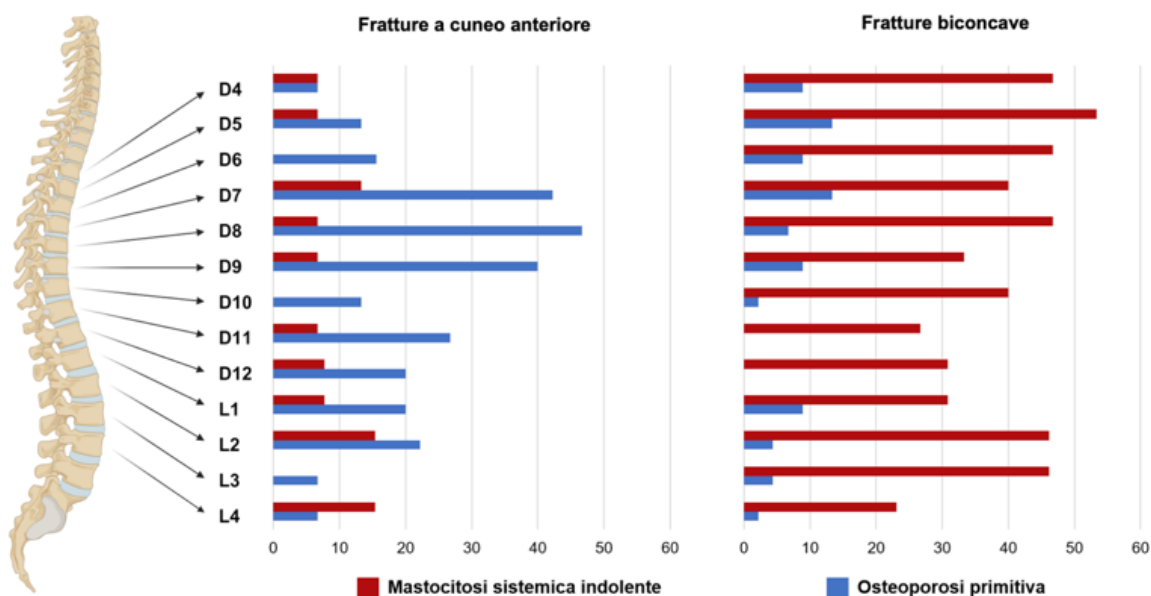


Figura 14. Numero di fratture per 100 individui, suddivise per morfologia, in soggetti affetti da osteoporosi primitiva e mastocitosi sistemica indolente.

2. Analisi mediante curve ROC (Receiver-Operating Characteristics)

Nella Figura 15 è possibile osservare un primo grafico con le curve ROC costruite sulla base del numero totale delle fratture vertebrali (sia a cuneo che biconcave), del numero delle sole fratture vertebrali biconcave e della percentuale di quest'ultime; con lo scopo di definire il potere predittivo di tali parametri nel distinguere i due gruppi di pazienti. Le AUC relative sono riportate nella Tabella 7 e sono le seguenti: numero totale di fratture vertebrali (AUC = 0.706, 95% CI: 0.532 – 0.880, $p = 0.018$), numero di fratture vertebrali biconcave (AUC = 0.959, 95% CI: 0.914– 1,000, $p < 0.001$) e percentuale di fratture vertebrali biconcave rispetto al computo totale delle fratture vertebrali (AUC = 0.995, 95% CI: 0.982– 1.000, $p < 0.001$).

Successivamente, come illustrato nel pannello inferiore della Tabella 7, sono stati determinati i migliori cut-off per ognuna delle tre variabili tramite il calcolo dell'indice di Youden, con i relativi valori di sensibilità, specificità, likelihood ratio positivo e negativo.

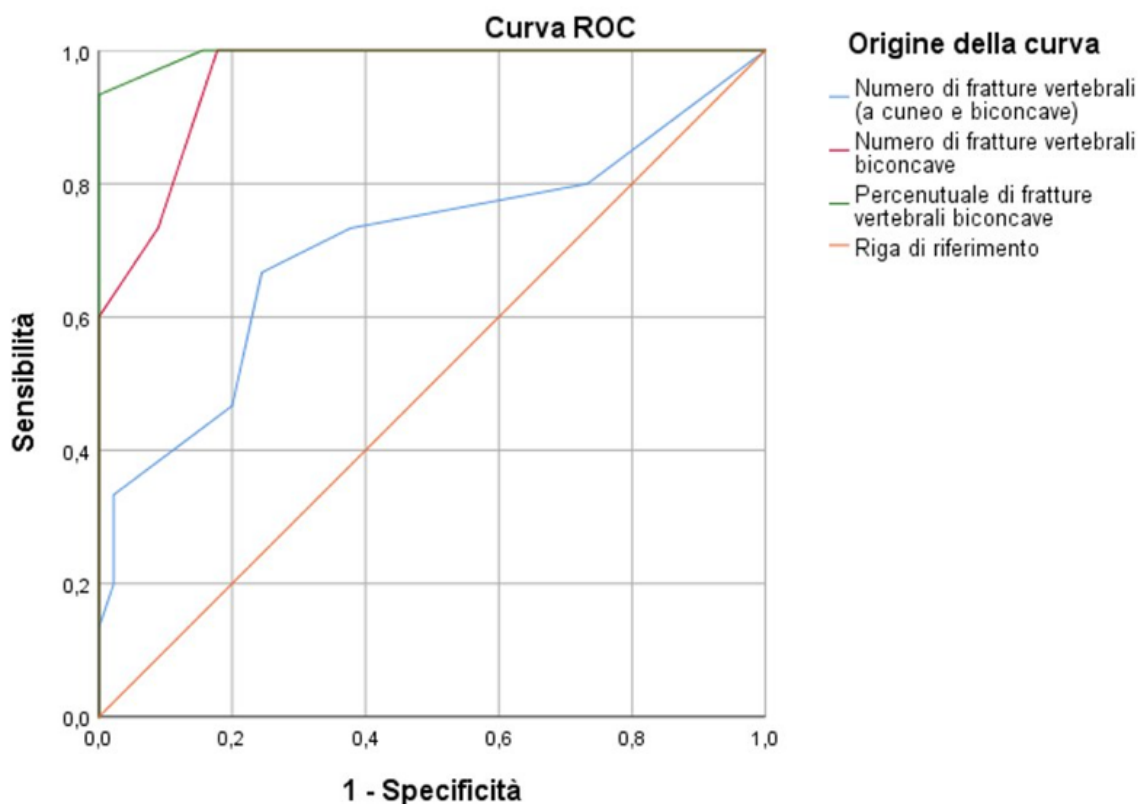


Figura 55

Tabella 7

Area sotto la curva ROC					
Variabile/i del risultato del test	Area	Errore standard	Sign. asintotica	Intervallo di confidenza asintotica 95%	
				Limite inferiore	Limite superiore
Numero di fratture vertebrali (a cuneo e biconcave)	0.706	0.089	0.018	0.532	0.880
Numero di fratture vertebrali biconcave	0.959	0.022	0.000	0.914	1.000
Percentuale di fratture vertebrali biconcave	0.995	0.007	0.000	0.982	1.000

Best cut-off						
Variabile/i del risultato del test	Cut-off	Sensibilità (Veri positivi)	1 – Specificità (Falsi positivi)	Likelihood ratio positivo	Likelihood ratio negativo	Youden index
Numero di fratture vertebrali (a cuneo e biconcave)	5	0.667	0.244	2.775	0.440	0.423
Numero di fratture vertebrali biconcave	2	1.000	0.178	5.617	0.000	0.822
Percentuale di fratture vertebrali biconcave	50	0.933	0.001	933	0.067	0.932

Dal momento che è stata riscontrata una differenza significativa tra i due gruppi di pazienti in relazione all'età e al sesso (come riportato nella Tabella 4), è stato valutato in che misura queste due variabili aggiungessero potere discriminatorio ai tre parametri considerati (numero totale di fratture vertebrali, numero di fratture vertebrali biconcave e alla percentuale di quest'ultime) per discriminare i pazienti affetti da ISM dal gruppo di controllo. Nella Figura 16 si può osservare il grafico con le curve ROC per ciascun parametro, corretto per età e sesso. La Tabella 8 riporta i valori delle AUC, con relativi valori di significatività statistica.

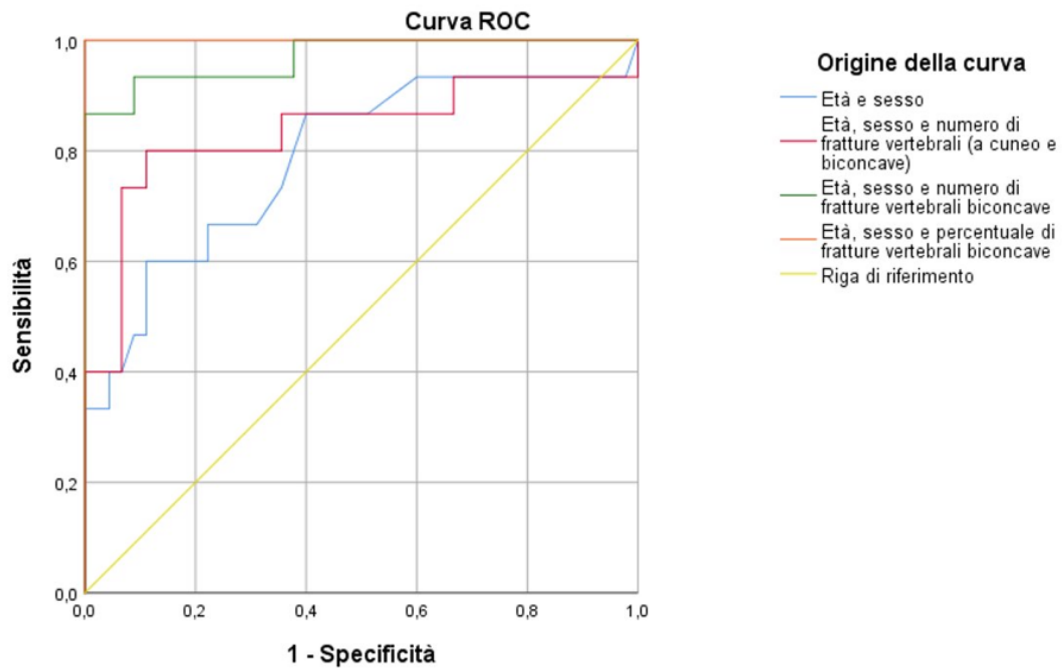


Figura 16

Tabella 8

Area sotto la curva ROC					
Variabile/i del risultato del test	Area	Errore standard	Sign. asintotica	Intervallo di confidenza asintotica 95%	
				Limite inferiore	Limite superiore
Età e sesso	0.787	0.075	0.001	0.639	0.934
Età, sesso e numero di fratture vertebrali (a cuneo e biconcave)	0.836	0.076	0.000	0.687	0.984
Età, sesso e numero di fratture vertebrali biconcave	0.969	0.260	0.000	0.918	1.000
Età, sesso e percentuale di fratture vertebrali biconcave	1.000	0.000	0.000	1.000	1.000

3. Correlazioni tra livelli di triptasi e fratture vertebrali nei pazienti con mastocitosi

La Figura 17 illustra infine, nei soli pazienti con mastocitosi, il livello di correlazione tra triptasi sierica e i parametri relativi alle fratture. In particolare, non sono state riscontrate correlazioni significative con il numero totale di fratture vertebrali (grafico A, $p = 0.339$), il numero delle fratture a cuneo anteriore (grafico B, $p = 0.595$), il numero delle fratture biconcave (grafico C, $p = 0.232$) e la percentuale delle fratture biconcave (grafico D, $p = 0.431$).

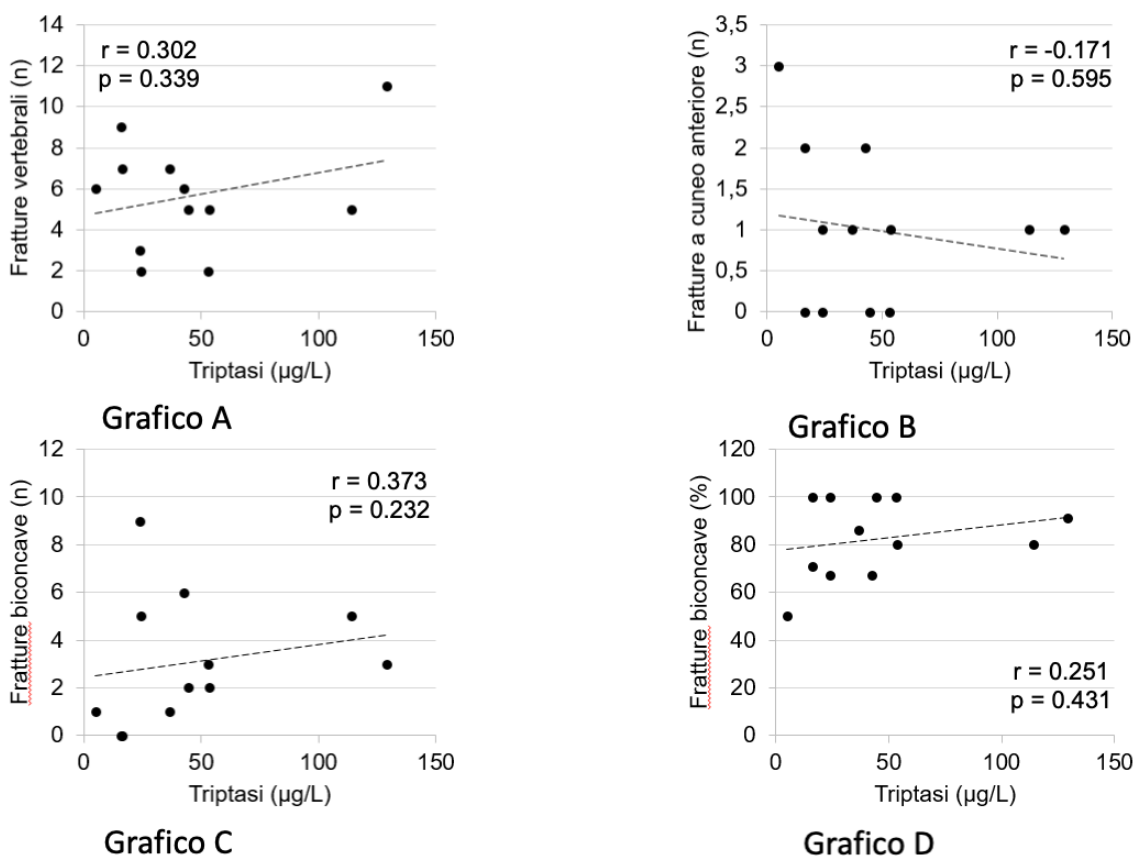


Figura 17

DISCUSSIONI E CONCLUSIONI

La mastocitosi è una patologia caratterizzata da un'espansione clonale e dall'accumulo di mastociti anormali da un punto di vista morfologico e immunofenotipico in uno o più organi. I pazienti con mastocitosi hanno presentazioni cliniche eterogenee e nel caso della forma sistemica, possono comprendere disfunzione o insufficienza multiorgano e sopravvivenza ridotta. Nella forma sistemica indolente, sono meno presenti le manifestazioni sistemiche, ma diventa rilevante il coinvolgimento scheletrico, che ha tra le sue manifestazioni principali le fratture da fragilità soprattutto a livello vertebrale. Le conoscenze sugli aspetti epidemiologici della mastocitosi negli adulti sono limitate; pertanto, è ampiamente ritenuto che la malattia sia largamente sottodiagnosticata a causa della presentazione clinica molto eterogenea e della mancanza di un'adeguata conoscenza a riguardo. Infatti, si riscontra tipicamente un ritardo diagnostico rispetto all'esordio della patologia e i pazienti ricevono la diagnosi quando già presentano un coinvolgimento scheletrico che è spesso rappresentato da un quadro di fratture vertebrali multiple.

Inoltre, proprio in ragione della scarsa conoscenza della malattia oltre che della sua rarità, spesso i pazienti con forma indolente e severo coinvolgimento scheletrico vengono erroneamente inquadrati come affetti da osteoporosi primitiva. In tale setting di pazienti, non esistono robusti elementi clinici che possono indurre a sospettare tale patologia; ad esempio, la presenza di allergie e/o shock anafilattici nel nostro campione non sembra essere un elemento dirimente, e ciò è in linea con le attuali conoscenze scientifiche. Infatti, l'assenza nella storia clinica del paziente di episodi di shock anafilattico non deve far escludere il sospetto diagnostico della malattia. Inoltre, anche il dosaggio della triptasi sierica, come suggerito dai nostri dati, non sembra essere predittivo dell'estensione del danno scheletrico nei pazienti con mastocitosi. Esistono infatti dei pazienti con diagnosi confermata di mastocitosi sistemica indolente che, seppur caratterizzati dalla presenza di numerose fratture vertebrali, hanno dei valori di triptasi solo modestamente aumentati.

Il nostro studio ha voluto esplorare il contributo che l'utilizzo della morfometria vertebrale potrebbe dare nell'identificazione dei pazienti affetti da mastocitosi sistemica o comunque nel porre il sospetto clinico della patologia, da corroborare con ulteriori indagini (es. l'esecuzione di biopsia osteo-midollare). Dai nostri dati emerge che, a parità di coinvolgimento scheletrico, i pazienti con mastocitosi sistemica indolente hanno un numero e una percentuale di fratture vertebrali a morfologia biconcava che sono superiori

rispetto a quelli osservati nella popolazione di controllo, ovvero soggetti con osteoporosi primitiva. È da precisare che nello studio sono state escluse quelle condizioni che possono predisporre allo sviluppo di fratture biconcave, quali l'osteomalacia e l'ipercortisolismo endogeno o esogeno; condizioni che possono comunque essere facilmente escluse o sospettate attraverso un raccordo clinico-anamnestico e degli esami bioumorali.

Abbiamo quindi voluto testare l'utilizzo di alcuni parametri relativi al grado di coinvolgimento scheletrico (numero totale di fratture vertebrali, numero e percentuale di fratture vertebrali biconcave) nella distinzione tra mastocitosi sistemica indolente e osteoporosi primitiva. In particolare, abbiamo riscontrato che sia il numero che la percentuale di fratture vertebrali biconcave hanno elevata sensibilità e specificità in tale applicazione, permettendo di calcolare anche i possibili cut-off per questi parametri. Dai nostri dati emerge che i soggetti con un numero di fratture biconcave superiore o uguale a 2, oppure quelli che nel computo totale di tutte le fratture vertebrali hanno una percentuale di fratture biconcave superiore o uguale al 50%, hanno una probabilità molto alta di essere affetti da mastocitosi sistemica indolente. Al contrario, le fratture con morfologia a cuneo anteriore sembrano essere più tipiche dei soggetti con osteoporosi primitiva.

Tra i limiti dello studio vi è la non omogeneità dei due gruppi rispetto a età e sesso, essendo i pazienti con mastocitosi più giovani e con un tasso maggiore di soggetti di sesso maschile. Tali differenze sono attese poiché la mastocitosi dà un coinvolgimento scheletrico spesso più precoce, pur trattandosi nel nostro caso di pazienti con età media superiore ai 60 anni; inoltre considerando l'epidemiologia dell'osteoporosi post-menopausale, è più probabile trovare una causa di fragilità scheletrica secondaria (quale ad esempio la mastocitosi sistemica indolente) nei soggetti di sesso maschile rispetto a quelli di sesso femminile. Per evitare un possibile effetto confondente dato da età e sesso, abbiamo effettuato un'analisi con curve ROC anche correggendo per queste due variabili i parametri precedentemente descritti (numero totale di fratture vertebrali, numero e percentuale di fratture vertebrali biconcave). In particolare, il contributo aggiunto da età e sesso al potere discriminatorio del numero di fratture biconcave e della loro percentuale sembra essere molto modesto (rispettivamente +1% e +0.5%).

In conclusione, possiamo affermare che nel contesto di un paziente affetto da un severo quadro di fragilità scheletrica caratterizzato dalla presenza di multiple fratture vertebrali, l'utilizzo della morfometria vertebrale può essere un valido supporto per porre il sospetto clinico di mastocitosi sistemica indolente. Questa è infatti una patologia rara che, in

quanto tale, è spesso non correttamente identificata o al contrario scambiata per altre condizioni più frequenti (es. osteoporosi primitiva), che possono portare all'utilizzo di terapie non adeguatamente sperimentate nella mastocitosi e potenzialmente dannose. Escludendo altre condizioni più frequenti caratterizzate dalla presenza di fratture vertebrali biconcave (es. osteomalacia e ipercortisolismo endogeno o esogeno), il riscontro di almeno due fratture biconcave o di una percentuale di fratture biconcave superiore al 50% può portare a sospettare una mastocitosi sistemica indolente, con conseguente rapida effettuazione di indagini di secondo livello per ottenere l'eventuale conferma diagnostica della patologia e netta riduzione del ritardo diagnostico.

BIBLIOGRAFIA

1. Kanis JA. Diagnosis and Clinical Aspects of Osteoporosis. In: Ferrari SL, Roux C, curatori. Pocket Reference to Osteoporosis [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [citato 9 settembre 2023]. p. 11–20. Disponibile su: https://doi.org/10.1007/978-3-319-26757-9_2
2. Fonseca H, Moreira-Gonçalves D, Coriolano HJA, Duarte JA. Bone Quality: The Determinants of Bone Strength and Fragility. *Sports Med.* 1 gennaio 2014;44(1):37–53.
3. Compston J. Osteoporosis: Social and Economic Impact. *Radiol Clin North Am.* 1 maggio 2010;48(3):477–82.
4. John D. Currey. Role of collagen and other organics in the mechanical properties of bone. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* settembre 2003;14 Suppl 5:S29-36.
5. Unnanuntana A, Rebolledo BJ, Khair MM, DiCarlo EF, Lane JM. Diseases Affecting Bone Quality: Beyond Osteoporosis. *Clin Orthop Relat Res.* agosto 2011;469(8):2194.
6. Bouxsein ML. Determinants of skeletal fragility. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 1 dicembre 2005;19(6):897–911.
7. Borgström F, Karlsson L, Ortsäter G, Norton N, Halbout P, Cooper C, et al. Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. *Arch Osteoporos.* 19 aprile 2020;15(1):59.
8. Piscitelli P, Neglia C, Feola M, Rizzo E, Argentiero A, Ascolese M, et al. Updated incidence and costs of hip fractures in elderly Italian population. *Aging Clin Exp Res.* 1 dicembre 2020;32(12):2587–93.
9. Primary osteoporosis in postmenopausal women - Ji - 2015 - Chronic Diseases and Translational Medicine - Wiley Online Library [Internet]. [citato 10 settembre 2023]. Disponibile su: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.cdtm.2015.02.006>
10. Sapre S, Thakur R. Lifestyle and dietary factors determine age at natural menopause. *J-Life Health.* marzo 2014;5(1):3.
11. Krum SA, Brown M. Unraveling estrogen action in osteoporosis. *Cell Cycle.* 15 maggio 2008;7(10):1348–52.
12. Bhatnagar A, Kekatpure AL, Bhatnagar A, Kekatpure AL. Postmenopausal Osteoporosis: A Literature Review. *Cureus [Internet].* 20 settembre 2022 [citato 16 settembre 2023];14(9). Disponibile su: <https://www.cureus.com/articles/114102->

postmenopausal-osteoporosis-a-literature-review

13. Lerner UH. Bone Remodeling in Post-menopausal Osteoporosis. *J Dent Res.* 1 luglio 2006;85(7):584–95.
14. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1 ottobre 2014;25(10):2359–81.
15. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* settembre 2021;28(9):973.
16. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis—2020 Update. *Endocr Pract.* 1 maggio 2020;26:1–46.
17. frax.shef.ac.uk/FRAX/charts.aspx?lang=it [Internet]. [citato 16 settembre 2023]. Disponibile su: <https://frax.shef.ac.uk/FRAX/charts.aspx?lang=it>
18. Caplan A, Fett N, Rosenbach M, Werth VP, Micheletti RG. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: A review of glucocorticoid pharmacology and bone health. *J Am Acad Dermatol.* 1 gennaio 2017;76(1):1–9.
19. Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open.* 1 aprile 2015;1(1):e000014.
20. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. [citato 16 settembre 2023]; Disponibile su: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.22294>
21. van Staa TP, Leufkens HGM, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology.* 1 dicembre 2000;39(12):1383–9.
22. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest.* 15 luglio 1998;102(2):274–82.
23. Rubin J, Biskobing DM, Jadhav L, Fan D, Nanes MS, Perkins S, et al. Dexamethasone Promotes Expression of Membrane-Bound Macrophage Colony-Stimulating Factor in Murine Osteoblast-Like Cells*. *Endocrinology.* 1 marzo 1998;139(3):1006–12.

24. Hildebrandt S, Baschant U, Thiele S, Tuckermann J, Hofbauer LC, Rauner M. Glucocorticoids suppress Wnt16 expression in osteoblasts in vitro and in vivo. *Sci Rep.* 7 giugno 2018;8(1):8711.
25. Delany AM, Jeffrey JJ, Rydziel S, Canalis E. Cortisol Increases Interstitial Collagenase Expression in Osteoblasts by Post-transcriptional Mechanisms (*). *J Biol Chem.* 3 novembre 1995;270(44):26607–12.
26. Han Y, Zhang L, Xing Y, Zhang L, Chen X, Tang P, et al. Autophagy relieves the function inhibition and apoptosis-promoting effects on osteoblast induced by glucocorticoid. *Int J Mol Med.* 1 febbraio 2018;41(2):800–8.
27. Piemontese M, Xiong J, Fujiwara Y, Thostenson JD, O'Brien CA. Cortical bone loss caused by glucocorticoid excess requires RANKL production by osteocytes and is associated with reduced OPG expression in mice. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* settembre 2016;311(3):E587–93.
28. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, et al. Stimulation of Osteoprotegerin Ligand and Inhibition of Osteoprotegerin Production by Glucocorticoids in Human Osteoblastic Lineage Cells: Potential Paracrine Mechanisms of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis¹. *Endocrinology.* 1 ottobre 1999;140(10):4382–9.
29. Jia D, O'Brien CA, Stewart SA, Manolagas SC, Weinstein RS. Glucocorticoids Act Directly on Osteoclasts to Increase Their Life Span and Reduce Bone Density. *Endocrinology.* 1 dicembre 2006;147(12):5592–9.
30. Chotiarnwong P, McCloskey EV. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nat Rev Endocrinol.* agosto 2020;16(8):437–47.
31. Delany AM, Durant D, Canalis E. Glucocorticoid Suppression of IGF I Transcription in Osteoblasts. *Mol Endocrinol.* 1 ottobre 2001;15(10):1781–9.
32. Huybers S, Naber THJ, Bindels RJM, Hoenderop JGJ. Prednisolone-induced Ca²⁺ malabsorption is caused by diminished expression of the epithelial Ca²⁺ channel TRPV6. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol.* gennaio 2007;292(1):G92–7.
33. Rubin MR, Bilezikian JP. The Role of Parathyroid Hormone in the Pathogenesis of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: A Re-Examination of the Evidence. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 settembre 2002;87(9):4033–41.
34. Lombardi G, Colarusso S, Di Somma C, Guerra E, Tauchmanova L, Colao A. The role of growth hormone in glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Endocrinol Invest.* luglio 2008;31(7 Suppl):38–42.

35. Reduction of Serum Testosterone Levels During Chronic Glucocorticoid Therapy | *Annals of Internal Medicine* [Internet]. [citato 17 settembre 2023]. Disponibile su: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-104-5-648>
36. van Staa TP. The Pathogenesis, Epidemiology and Management of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 1 settembre 2006;79(3):129–37.
37. Frediani B, Falsetti P, Bisogno S, Baldi F, Acciai C, Filippou G, et al. Effects of high dose methylprednisolone pulse therapy on bone mass and biochemical markers of bone metabolism in patients with active rheumatoid arthritis: a 12-month randomized prospective controlled study. *J Rheumatol.* giugno 2004;31(6):1083–7.
38. Sosa M, Saavedra P, Valero C, Guañabens N, Nogués X, del Pino-Montes J, et al. Inhaled Steroids Do Not Decrease Bone Mineral Density But Increase Risk of Fractures: Data from the GIUMO Study Group. *J Clin Densitom.* 1 aprile 2006;9(2):154–8.
39. Vestergaard P. Skeletal Effects of Systemic and Topical Corticosteroids. *Curr Drug Saf.* 3(3):190–3.
40. Balasubramanian A, Wade SW, Adler RA, Lin CJF, Maricic M, O'Malley CD, et al. Glucocorticoid exposure and fracture risk in patients with new-onset rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int.* 1 novembre 2016;27(11):3239–49.
41. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton III LJ, et al. A Meta-Analysis of Prior Corticosteroid Use and Fracture Risk. *J Bone Miner Res.* 2004;19(6):893–9.
42. Fukumoto S, Ozono K, Michigami T, Minagawa M, Okazaki R, Sugimoto T, et al. Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia—proposal by an expert panel supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research, and the Japan Endocrine Society. *J Bone Miner Metab.* 1 settembre 2015;33(5):467–73.
43. Jannin A, Kerlan V, Desailly R. Endocrinology of bone mineralization: An update. *Ann Endocrinol.* 1 febbraio 2022;83(1):46–53.
44. Vieth R. Weaker bones and white skin as adaptations to improve anthropological “fitness” for northern environments. *Osteoporos Int.* 1 aprile 2020;31(4):617–24.
45. Bhadada SK, Rao SD. Role of Phosphate in Biomineralization. *Calcif Tissue Int.* 1 gennaio 2021;108(1):32–40.
46. Allan PJ, Lal S. Metabolic bone diseases in intestinal failure. *J Hum Nutr Diet.* 2020;33(3):423–30.
47. Gagnon C, Schafer AL. Bone Health After Bariatric Surgery. *JBMR Plus.*

2018;2(3):121–33.

48. Collins MT, Chebli C, Jones J, Kushner H, Consugar M, Rinaldo P, et al. Renal Phosphate Wasting in Fibrous Dysplasia of Bone Is Part of a Generalized Renal Tubular Dysfunction Similar to That Seen in Tumor-Induced Osteomalacia. *J Bone Miner Res.* 2001;16(5):806–13.

49. Bhan A, Rao AD, Rao DS. Osteomalacia as a Result of Vitamin D Deficiency. *Endocrinol Metab Clin.* 1 giugno 2010;39(2):321–31.

50. Brandi ML, Clunie GPR, Houillier P, Jan de Beur SM, Minisola S, Oheim R, et al. Challenges in the management of tumor-induced osteomalacia (TIO). *Bone.* 1 novembre 2021;152:116064.

51. Chen YX, Gao YS. Idiopathic hypophosphatemic osteomalacia: recurrent pseudofracture of the proximal femur in a 65-year-old man. *Endocrine.* 1 febbraio 2017;55(2):651–2.

52. Imaging of vertebral fractures : *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* [Internet]. [citato 27 settembre 2023]. Disponibile su: https://journals.lww.com/indjem/fulltext/2014/18030/imaging_of Vertebral_fractures.8.aspx

53. Freitas SS, Barrett-Connor E, Ensrud KE, Fink HA, Bauer DC, Cawthon PM, et al. Rate and circumstances of clinical vertebral fractures in older men. *Osteoporos Int.* 1 maggio 2008;19(5):615–23.

54. Christiansen BA, Bouxsein ML. Biomechanics of Vertebral Fractures and the Vertebral Fracture Cascade. *Curr Osteoporos Rep.* 1 dicembre 2010;8(4):198–204.

55. Mosekilde L. Vertebral structure and strength *In vivo* and *In vitro*. *Calcif Tissue Int.* 1 febbraio 1993;53(1):S121–6.

56. Schmidt H, Häußler K, Wilke HJ, Wolfram U. Structural Behavior of Human Lumbar Intervertebral Disc under Direct Shear. *J Appl Biomater Funct Mater.* 1 gennaio 2015;13(1):66–71.

57. Jiang G, Eastell R, Barrington NA, Ferrar L. Comparison of methods for the visual identification of prevalent vertebral fracture in osteoporosis. *Osteoporos Int.* novembre 2004;15(11):887–96.

58. van der Klift M, de Laet CE, McCloskey EV, Johnell O, Kanis JA, Hofman A, et al. Risk Factors for Incident Vertebral Fractures in Men and Women: The Rotterdam Study. *J Bone Miner Res.* 2004;19(7):1172–80.

59. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk

- of New Vertebral Fracture in the Year Following a Fracture. *JAMA*. 17 gennaio 2001;285(3):320–3.
60. Briggs AM, Wrigley TV, van Dieën JH, Phillips B, Lo SK, Greig AM, et al. The effect of osteoporotic vertebral fracture on predicted spinal loads in vivo. *Eur Spine J*. 1 dicembre 2006;15(12):1785–95.
61. Papaioannou A, Watts NB, Kendler DL, Yuen CK, Adachi JD, Ferko N. Diagnosis and management of vertebral fractures in elderly adults. *Am J Med*. 15 agosto 2002;113(3):220–8.
62. Kado DM, Browner WS, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR, et al. Vertebral Fractures and Mortality in Older Women: A Prospective Study. *Arch Intern Med*. 14 giugno 1999;159(11):1215–20.
63. Leech JA, Dulberg C, Kellie S, Pattee L, Gay J. Relationship of Lung Function to Severity of Osteoporosis in Women. *Am Rev Respir Dis*. gennaio 1990;141(1):68–71.
64. Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, Gollan C, Goerner R, Wallwiener D, et al. Reduction in New Metastases in Breast Cancer with Adjuvant Clodronate Treatment. *N Engl J Med*. 6 agosto 1998;339(6):357–63.
65. Lems WF, Paccou J, Zhang J, Fuggle NR, Chandran M, Harvey NC, et al. Vertebral fracture: epidemiology, impact and use of DXA vertebral fracture assessment in fracture liaison services. *Osteoporos Int*. 1 marzo 2021;32(3):399–411.
66. Paggiosi MA, Finigan J, Peel N, Eastell R, Ferrar L. Supine vs Decubitus Lateral Patient Positioning in Vertebral Fracture Assessment. *J Clin Densitom*. 1 ottobre 2012;15(4):454–60.
67. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993;8(9):1137–48.
68. Rossini M, Adami S, Bertoldo F, Diacinti D, Gatti D, Giannini S, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo*. 23 giugno 2016;68(1):1–39.
69. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone*. 1 ottobre 2003;33(4):522–32.
70. Kunitoki K, Mutoh T, Tatewaki Y, Takano Y, Yamamoto S, Shimomura H, et al. Clinical Utility of a Semiquantitative Method Using Lumbar Radiography as a Screening Tool for Osteoporosis in Elderly Subjects. *Med Sci Monit*. 14 settembre 2019;25:6917–23.

71. HDFT-guidelines-for-prescribing-opioids-in-palliative-care-15.06.20.pdf [Internet]. [citato 8 ottobre 2023]. Disponibile su: <https://northyorkshireccg.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/03/HDFT-guidelines-for-prescribing-opioids-in-palliative-care-15.06.20.pdf>
72. Merante S, Magliacane D, Neri I, Pascutto C, Zanotti R, Forer I, et al. The New Italian Mastocytosis Registry. *Blood*. 19 novembre 2010;116(21):3805.
73. RISERVATI IUTID. Orphanet: Mastocitosi sistemica [Internet]. [citato 30 settembre 2023]. Disponibile su: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=IT&Expert=2467
74. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Møller M, Bindslev-Jensen C, et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol*. 2014;166(4):521–8.
75. Doormaal JJ van, Arends S, Brunekreeft KL, Wal VB van der, Sietsma J, Vader PC van V, et al. Prevalence of indolent systemic mastocytosis in a Dutch region. *J Allergy Clin Immunol*. 1 maggio 2013;131(5):1429-1431.e1.
76. Zanotti R, Bonifacio M, Tanasi I, Schena D, Orsolini G, Tebaldi M, et al. SYSTEMIC MASTOCYTOSIS: MULTIDISCIPLINARY APPROACH: Systemic Mastocytosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 29 ottobre 2021;13(1):e2021068–e2021068.
77. Bodemer C, Hermine O, Palmérini F, Yang Y, Grandpeix-Guyodo C, Leventhal PS, et al. Pediatric Mastocytosis Is a Clonal Disease Associated with D816V and Other Activating c-KIT Mutations. *J Invest Dermatol*. 1 marzo 2010;130(3):804–15.
78. Tanasi I, Bonifacio M, Pizzolato M, Irene Grifoni F, Sciumè M, Elena C, et al. Familial occurrence of systemic and cutaneous mastocytosis in an adult multicentre series. *Br J Haematol*. 2021;193(4):845–8.
79. Mast Cells, Mastocytosis, and Related Disorders. *N Engl J Med*. 5 novembre 2015;373(19):1884–6.
80. Valent P, Akin C, Hartmann K, Nilsson G, Reiter A, Hermine O, et al. Advances in the Classification and Treatment of Mastocytosis: Current Status and Outlook toward the Future. *Cancer Res*. 14 marzo 2017;77(6):1261–70.
81. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2021;96(4):508–25.
82. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 16 marzo 2017;129(11):1420–7.

83. Horny HP, Sotlar K, Valent P. Mastocytosis: State of the Art. *Pathobiology*. 25 giugno 2007;74(2):121–32.
84. Metcalfe DD, Mekori YA. Pathogenesis and Pathology of Mastocytosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2017;12(1):487–514.
85. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, Brockow K, Carter MC, Alvarez-Twose I, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 1 gennaio 2016;137(1):35–45.
86. Nagata H, Worobec AS, Oh CK, Chowdhury BA, Tannenbaum S, Suzuki Y, et al. Identification of a point mutation in the catalytic domain of the protooncogene c-kit in peripheral blood mononuclear cells of patients who have mastocytosis with an associated hematologic disorder. *Proc Natl Acad Sci*. 7 novembre 1995;92(23):10560–4.
87. Féger F, Ribadeau Dumas A, Leriche L, Valent P, Arock M. Kit and c-kit Mutations in Mastocytosis: A Short Overview with Special Reference to Novel Molecular and Diagnostic Concepts. *Int Arch Allergy Immunol*. 28 marzo 2002;127(2):110–4.
88. Miettinen M, Lasota J. KIT (CD117): A Review on Expression in Normal and Neoplastic Tissues, and Mutations and Their Clinicopathologic Correlation. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. settembre 2005;13(3):205.
89. Furitsu T, Tsujimura T, Tono T, Ikeda H, Kitayama H, Koshimizu U, et al. Identification of mutations in the coding sequence of the proto-oncogene c-kit in a human mast cell leukemia cell line causing ligand-independent activation of c-kit product. *J Clin Invest*. 1 ottobre 1993;92(4):1736–44.
90. Morgado JMT, Sánchez-Muñoz L, Teodósio CG, Jara-Acevedo M, Álvarez-Twose I, Matito A, et al. Immunophenotyping in systemic mastocytosis diagnosis: ‘CD25 positive’ alone is more informative than the ‘CD25 and/or CD2’ WHO criterion. *Mod Pathol*. aprile 2012;25(4):516–21.
91. Valent P, Akin C, Arock M, Brockow K, Butterfield JH, Carter MC, et al. Definitions, Criteria and Global Classification of Mast Cell Disorders with Special Reference to Mast Cell Activation Syndromes: A Consensus Proposal. *Int Arch Allergy Immunol*. 27 ottobre 2011;157(3):215–25.
92. Alvarez-Twose I, González-de-Olano D, Sánchez-Muñoz L, Matito A, Jara-Acevedo M, Teodosio C, et al. Validation of the REMA Score for Predicting Mast Cell

Clonality and Systemic Mastocytosis in Patients with Systemic Mast Cell Activation Symptoms. *Int Arch Allergy Immunol*. 28 ottobre 2011;157(3):275–80.

93. Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. *Blood*. 15 agosto 2008;112(4):946–56.

94. Cherner JA, Jensen RT, Dubois A, O’Dorisio TM, Gardner JD, Metcalfe DD. Gastrointestinal Dysfunction in Systemic Mastocytosis: A Prospective Study. *Gastroenterology*. 1 settembre 1988;95(3):657–67.

95. Horny HP, Valent P. Histopathological and Immunohistochemical Aspects of Mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol*. 28 marzo 2002;127(2):115–7.

96. Horny HP, Kaiserling E, Parwaresch M r., Lennert K. Lymph node findings in generalized mastocytosis. *Histopathology*. 1992;21(5):439–46.

97. Gehlen M, Schmidt N, Pfeifer M, Balasingam S, Schwarz-Eywill M, Maier A, et al. Osteoporosis Caused by Systemic Mastocytosis: Prevalence in a Cohort of 8392 Patients with Osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 1 dicembre 2021;109(6):685–95.

98. Degboé Y, Eischen M, Nigon D, Apoil PA, Mailhol C, Tournier E, et al. Prevalence and risk factors for fragility fracture in systemic mastocytosis. *Bone*. 1 dicembre 2017;105:219–25.

99. Leone A, Criscuolo M, Gulli C, Petrosino A, Carlo Bianco N, Colosimo C. Systemic mastocytosis revisited with an emphasis on skeletal manifestations. *Radiol Med (Torino)*. 1 aprile 2021;126(4):585–98.

100. Orsolini G, Viapiana O, Rossini M, Bonifacio M, Zanotti R. Bone Disease in Mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 1 agosto 2018;38(3):443–54.

101. Guillaume N, Desoutter J, Chandesris O, Merlusca L, Henry I, Georgin-Lavialle S, et al. Bone Complications of Mastocytosis: A Link between Clinical and Biological Characteristics. *Am J Med*. 1 gennaio 2013;126(1):75.e1-75.e7.

102. Zanotti R, Tanasi I, Bernardelli A, Orsolini G, Bonadonna P. Bone Marrow Mastocytosis: A Diagnostic Challenge. *J Clin Med*. gennaio 2021;10(7):1420.

103. van der Veer E, Arends S, van der Hoek S, Versluijs JB, de Monchy JGR, Oude Elberink JNG, et al. Predictors of new fragility fractures after diagnosis of indolent systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1 dicembre 2014;134(6):1413–21.

104. Diagnosis and Treatment of Cutaneous Mastocytosis in Children | SpringerLink [Internet]. [citato 3 ottobre 2023]. Disponibile su: <https://link.springer.com/article/10.2165/11588890-000000000-00000>

105. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, et al. Systemic

- mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood*. 4 giugno 2009;113(23):5727–36.
106. Escribano L, Álvarez-Twose I, Sánchez-Muñoz L, Garcia-Montero A, Núñez R, Almeida J, et al. Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: A long-term study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1 settembre 2009;124(3):514–21.
107. RISERVATI IUTID. Orphanet: Mastocitosi sistemica indolente [Internet]. [citato 3 ottobre 2023]. Disponibile su: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=98848&lng=IT
108. Casassus P, Caillat-Vigneron N, Martin A, Simon J, Gallais V, Beaudry P, et al. Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon- α : results of a multicentre phase II trial on 20 patients. *Br J Haematol*. 2002;119(4):1090–7.
109. van der Veer E, van der Goot W, de Monchy JGR, Kluin-Nelemans HC, van Doormaal JJ. High prevalence of fractures and osteoporosis in patients with indolent systemic mastocytosis. *Allergy*. 2012;67(3):431–8.
110. Rossini M, Zanotti R, Orsolini G, Tripi G, Viapiana O, Idolazzi L, et al. Prevalence, pathogenesis, and treatment options for mastocytosis-related osteoporosis. *Osteoporos Int*. 1 agosto 2016;27(8):2411–21.
111. Degboé Y, Eischen M, Apoil PA, Mailhol C, Dubreuil P, Hermine O, et al. Higher prevalence of vertebral fractures in systemic mastocytosis, but not in cutaneous mastocytosis and idiopathic mast cell activation syndrome. *Osteoporos Int*. 1 giugno 2019;30(6):1235–41.
112. Pieri L, Bonadonna P, Elena C, Papayannidis C, Grifoni FI, Rondoni M, et al. Clinical presentation and management practice of systemic mastocytosis. A survey on 460 Italian patients. *Am J Hematol*. 2016;91(7):692–9.
113. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods*. luglio 2012;9(7):671–5.