

Il rimodellamento osseo e l'osteoporosi

Roberto Toni

L'Endocrinologo

ISSN 1590-170X

L'Endocrinologo

DOI 10.1007/s40619-015-0147-9



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer International Publishing AG. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

Il rimodellamento osseo e l'osteoporosi

Roberto Toni^{1,2,3}

© Springer International Publishing AG 2015

L'idea che le ossa fossero strutture dinamiche soggette a una continua variazione di composizione nell'arco della vita e in corso di riparazione si deve all'anatomico e chirurgo britannico John Hunter, allievo di Percival Pott (dal quale il nome della malattia di Pott, la spondilite tubercolare) al St. Bartolomew's Hospital di Londra (Fig. 1a). Nella seconda metà del XVIII sec., studiando sviluppo, ossificazione e patologie della mandibola e delle ossa lunghe nei mammiferi e nell'Uomo osservò e comprese il rimodellamento osseo, distinguendo l'apposizione di nuovo tessuto mineralizzato sulla superficie periostale dal riassorbimento contemporaneo di massa ossea su quella endostale (Fig. 1b, c). Hunter concluse che, in assenza di questo processo simultaneo, l'accrescimento somatico sarebbe stato inibito [1, 2].

Effettivamente, oggi sappiamo che, nell'osteoporosi idiopatica giovanile, patologia verosimilmente monogenica, l'inibizione della funzione osteoblastica, da inattivazione del sistema Wnt e/o riduzione della produzione di 5HT enterica [3, 4] favorirebbe il riassorbimento osseo, inducendo arresto dell'accrescimento delle ossa lunghe, che ricrescono alla ripresa del rimodellamento osseo, prima della pubertà [5]. Tuttavia, sebbene la prima descrizione dell'osteoporosi si debba all'anatomico e chirurgo francese Guichard Joseph Duverney, nella prima metà del XVIII sec. (Fig. 1d), il termine osteoporosi (dal greco antico ὀστεόν =

osso e πόρος = foro, passaggio) fu introdotto ufficialmente solo nel 1829 dal patologo e chirurgo alsaziano Jean Georges Chrétien Frédéric Martin Lobstein (Fig. 1e), noto per avere descritto, per primo, l'*osteogenesis imperfecta* (OI) o sindrome di Lobstein (da lui definita osteopsatirosi, da ψαθυρός = fragile), c.d. malattia delle sclere blu, nell'85% dei casi condizione autosomica dominante (tipi I–IV) da mutazione dei geni COL1A1 (17q21.33) e COL1A2 (7q21.3) che codificano per le catene $\alpha 1$ e $\alpha 2$ del collagene tipo 1, caratterizzata da estrema fragilità ossea e lesioni viscerali (Fig. 1f).

Lobstein osservò in sede autoptica anche soggetti di ogni età con porosità sulla superficie esterna delle ossa, in forma generalizzata o distrettuale, descrivendo due forme “porotiche”, analoghe a quelle oggi note: (1) rarefazione dell'osso spugnoso metafisario/epifisario nelle ossa lunghe e nella diploe delle ossa piatte; (2) assottigliamento dell'osso compatto nelle ossa lunghe, sino alla sua spongiosizzazione (riassorbimento subperiostale), ampliamento della cavità diafisaria (riassorbimento endostale), aumento delle strie intracorticali (riassorbimento intracorticale), accumulo di adipe midollare [6]. Sottolineò, inoltre, che la rarefazione dell'osso compatto nelle ossa lunghe avrebbe potuto indurre una deposizione “compensatoria” di nuova sostanza ossea entro gli spazi porotici, aspetto confermato di recente nell'epifisi del radio in corso di osteoporosi postmenopausale, dove apposizione di nuova massa mineralizzata ispessisce le trabecole dell'osso spugnoso per contrastare la riduzione di densità ossea [7]. Infine, ascrisse un ruolo patogenetico all'iperstimolo dell'innervazione sull'osso (da *noxa* patogena imprecisata) ed esclude una causa nutrizionale, come in corso di rachitismo, di cui era nota da secoli la presentazione osteomalacia, anticipando di oltre 180 anni l'odierna evidenza sperimentale che l'innervazione (simpatica) dell'osso favorisce il

✉ R. Toni

roberto.toni@unipr.it; roberto.toni@unibo.it;
roberto.toni@tufts.edu

¹ Unità di Antropometria e Medicina delle Costituzioni, Centro Interdipartimentale di Medicina dello Sport e dell'Esercizio Fisico, Università degli Studi di Parma, Parma, Italia

² Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna, Bologna, Italia

³ Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Tufts Medical Center, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA

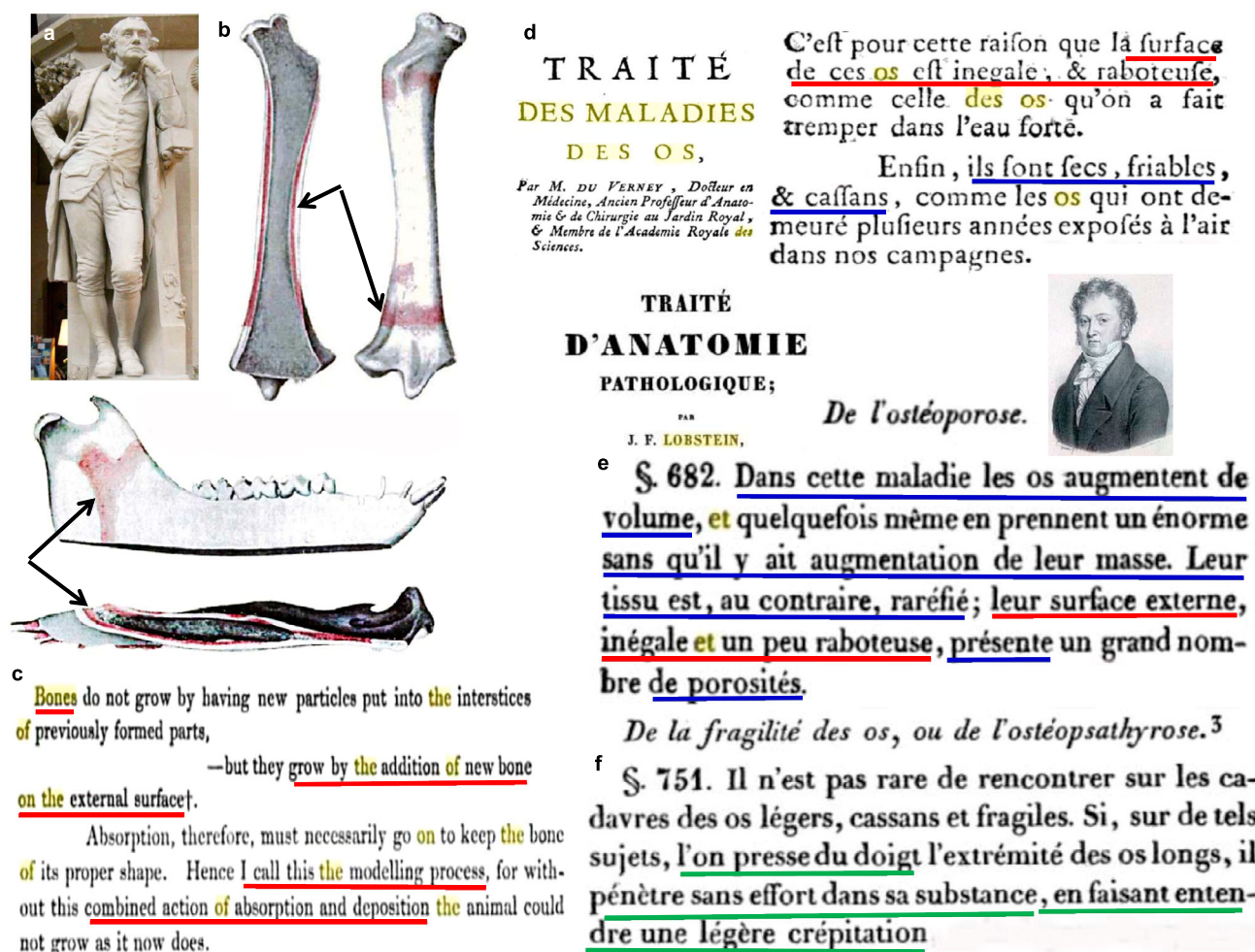


Fig. 1 **a** Statua di John Hunter (Museo di Storia Naturale, Università di Oxford). Hunter fondò il museo hunteriano di Londra, dove raccolse oltre 13.000 pezzi, tra i quali lo scheletro di Charles Byrne, il "gigante scozzese" di 231 cm, morto nel 1793 a 22 anni, la cui diagnosi di adenoma ipofisario fu fatta da H. Cushing e A. Keith nel 1909 e, di recente, identificato portatore di una mutazione germinale nella proteina AIP, comparsa in un antenato tra il III e il V sec. d.C. e poi diffusasi sino ai giorni nostri in Irlanda, in un aplotipo (variante allelica) comune. Il sito mutato, ad alta reattività epigenetica (CpG), regola l'espressione oncogenica. Sebbene il gigantismo possa essere causa di osteoporosi secondaria trabecolare, né Cushing, né Keith, né successive indagini hanno mai riportato dati sulla qualità ossea di questo caso. Il Museo ispirò R.L. Stevenson per il romanzo *Dr. Jekyll and Mr. Hyde*; **b** disegni delle metà dx di femore e mandibola di maiale, ottenuti da Hunter alimentando gli animali prima con radici della pianta di robbia (*rubia tinctorum*),

che contiene alizarina, in grado di accumularsi nelle zone di deposizione minerale, rendendole rosse (*freccie*) e poi in sua assenza, che lascia l'osso neosintetizzato di colore naturale. In questo modo Hunter (**c**) riconobbe l'alternanza di assorbimento e deposizione minerale, che oggi sappiamo coinvolgere sia l'osso subperiostale che subendostale, a seconda del segmento osseo considerato e ne ipotizzò un ruolo nell'accrescimento somatico; **d** prima descrizione dell'osso osteoporotico, dal lavoro di Duverney (1751); **e** ritratto di Lobstein con frontespizio del suo trattato e prima definizione dell'osteoporosi [6]. Si noti l'uso dei medesimi termini di Duverney (*la surface [...] inégale et [...] raboteuse* = la superficie esterna irregolare e ricca in avvallamenti), che Lobstein associò alle "porosità"; **f** prima descrizione dell'*ostegenesis imperfecta* [6]. Si noti il "segno della crepitazione", dovuto al cedimento dell'osso da digitoppressione, come in corso di frattura

riassorbimento scheletrico stimolando il differenziamento osteoclastico, primariamente in presenza di ridotta funzione gonadica [8].

Relazione diretta tra funzione gonadica e rimodellamento osseo fu provata, per la prima volta, solo nel 1934, quando fu osservato che sia l'osso compatto che trabecolare del femore del piccione femmina "ossificava ciclicamente" in coincidenza con la maturazione follicolare ovarica (Fig. 2a) men-

tre nel maschio non era evidenziabile alcuna modificazione osteogenica ciclica [9].

Sulla base di questo dato sperimentale e dell'evidenza che la somministrazione di estrogeni favoriva l'ossificazione delle ossa lunghe di uccelli e roditori di entrambi i sessi (Fig. 2b–d), l'endocrinologo americano Fuller Albright pubblicò per primo, nel 1940, l'effetto della somministrazione intramuscolare intermittente (1,66 mg/3 giorni) o continua

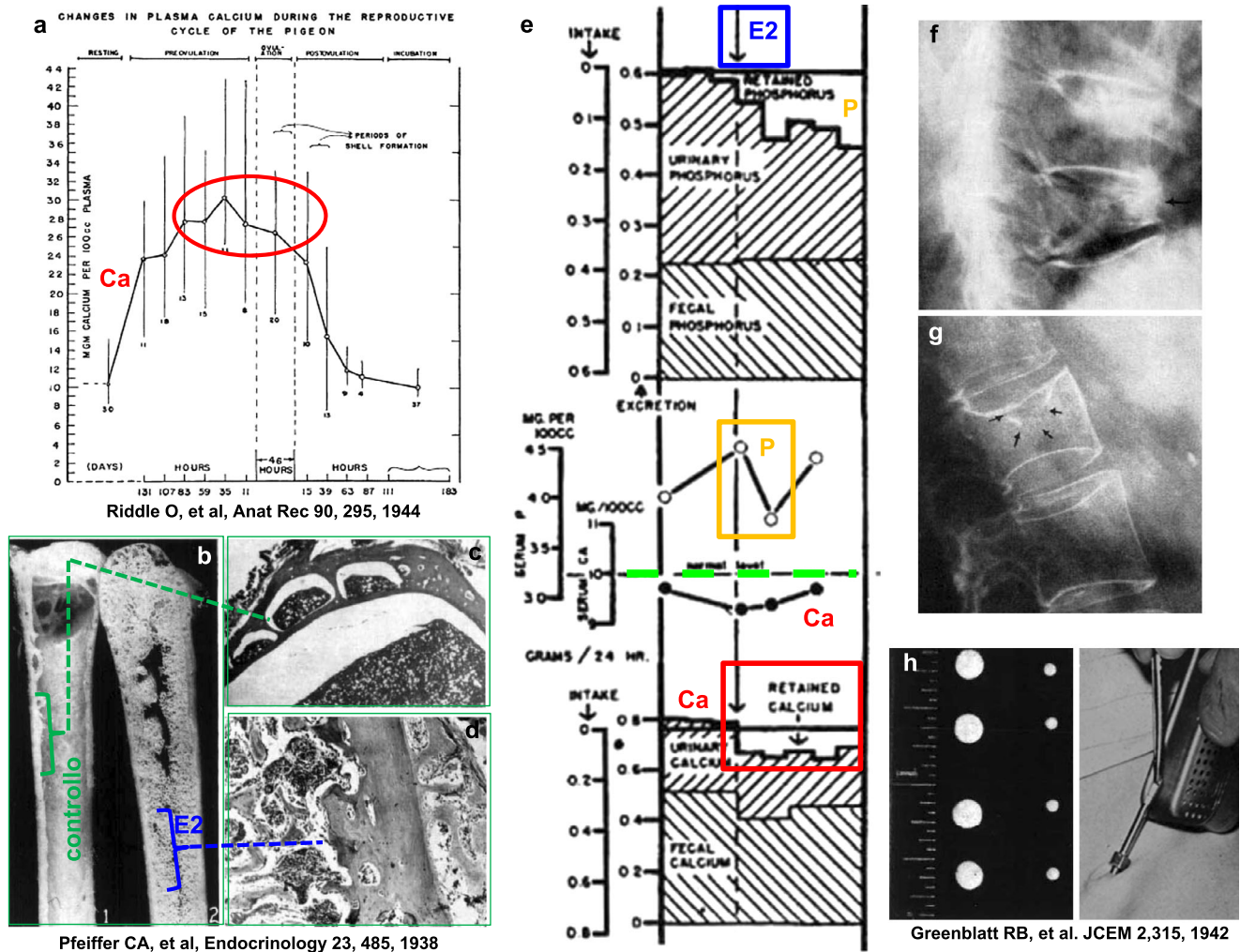


Fig. 2 **a** Calcio (Ca) serico nel piccione durante il ciclo ovarico: picco in fase periovulatoria (*cerchio rosso*), cui corrisponde ossificazione. Analogamente, nella donna il Ca ionizzato serico raggiunge un picco in fase post-ovulatoria, successivo al primo surge estrogenico, rimanendo elevato in fase luteinica, in corrispondenza del secondo surge estrogenico; **b-d** anche nel piccione maschio (come nel maschio umano) la somministrazione di estrogeni (E2) favorisce l'ossificazione della diafisi (osso corticale), per apposizione endostale (tibia); **e** caso n. 1 di

Albright (42 anni, menopausa chirurgica per endometriosi, da 1 anno). Ciclo di 40 giorni di terapia estrogenica (E2), che indusse riduzione serica del fosforo (P, in giallo) e dell'escrezione di Ca (in rosso), tendente a risalire nel siero verso la norma (*linea verde*). La simultanea riduzione nell'escrezione di P è ascrivibile a sua fissazione ossea; **f**, **g** caso n. 2 di Albright (60 anni, menopausa a 53): crollo vertebrale ed erniazione intravertebrale del nucleo polposo; **h** primi pellets di testosterone propionato (*sinistra*) e iniettore di Kearn's (*destra*) per la somministrazione s.c.

(3,32 mg/die) di estradiolo benzoato su metabolismo azotato, bilancio fosfo-calcico e ritenzione di fluidi in 3 pazienti postmenopausali (Fig. 2e), variamente esordite con dolore alla colonna vertebrale, cifosi toracica, perdita di equilibrio con caduta, vertebrolistesi, collasso e/o frattura delle vertebre toraciche e/o lombari (Fig. 2f, g), per la cui patologia conio il termine *osteoporosi postmenopausale* [10]. Osservò lieve miglioramento nel bilancio azotato (da azione anabolizzante dello steroide), caduta nel fosforo serico (da aumenta fissazione ossea e ridotto riassorbimento nel tubulo prossimale), netta riduzione nell'escrezione di calcio, sia urinario che fecale (oggi sappiamo da aumento del suo riassorbimento renale, via recettore TRV5 nel tubulo distale e

da aumentato assorbimento intestinale) e aumento del peso corporeo, ascrivito a ritenzione dei fluidi extracellulari (in realtà da aumento del volume plasmatico, per aumentata ritenzione albuminica intravascolare da ridotta permeabilità endoteliale). Clinicamente sottolineò la riduzione del dolore al tronco e l'ossificazione dei crolli vertebrali.

Tuttavia, alla data di quella pubblicazione, Albright aveva già osservato altri 37 casi analoghi, due casi maschili e aveva riconosciuto anche alcune cause di osteoporosi non menopausale, quali invecchiamento, immobilizzazione, gravidanza, tireotossicosi, ipercortisolismo [11]. Inoltre, in linea con l'idea di Lobstein (che mai citò), concluse che l'osteoporosi (in generale) non era dovuta a basso introito di calcio, ma di-

pendeva da ridotta attività biosintetica degli osteoblasti (oggi sappiamo tipica della senile e da ipercortisolismo, mentre per la postmenopausale prevale il riassorbimento osteoclastico da citokine locali) e quindi una dieta arricchita di calcio e vitamina D non sarebbe stata sufficiente per contrastarla. Infine, nel 1947 [12] insieme a E.C. Reifenshtein (poi noto per la sindrome da insensibilità parziale agli androgeni) considerò sia il rischio di induzione di carcinoma endometriale con la terapia estrogenica continua nella donna, raccomandando 5 mg/die di progesterone $\times$ 5 giorni/4–6 settimane per indurre deiscenza uterina, similmente alla posologia progestinica attuale, sia l'uso sottocute (s.c.) di pellets di 75 mg di testosterone propionato / 3–4 mesi, specie nel maschio, inaugurando il trattamento androgenico dell'osteoporosi maschile (Fig. 2h).

Conflitto di interesse L'autore Roberto Toni dichiara di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali L'autore di questo articolo non ha eseguito studi sugli animali.

Bibliografia

1. Hunter J (1771) The natural history of the human teeth: explaining their structure, use, growth, and disease, 1st edn. John Johnson, London
2. Palmer JF (1839) Lectures on the principles of surgery, Haswell, Barrington, and Haswell, Philadelphia, p 48
3. Yadav VK, Ryu JH, Suda N et al (2008) Lrp5 controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum. *Cell* 135:825–837
4. Cui Y, Niziolek PJ, MacDonald BT et al (2011) Lrp5 functions in bone to regulate bone mass. *Nat Med* 17:684–692
5. Lorenc RS (2002) Idiopathic juvenile osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 70:395–397
6. Lobstein J (1829) *Traité d'anatomie pathologique*. Tome 2. Levrault FG, Paris, pp 116–122, 204–212
7. Kawalilak CE, Johnston JD, Olszynski WP, Kontulainen SA (2014) Characterizing microarchitectural changes at the distal radius and tibia in postmenopausal women using HR-pQCT. *Osteoporos Int* 25:2057–2066
8. Eleftheriou F, Ahn JD, Takeda S et al (2005) Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature* 434:514–520
9. Keys P, Potter TS (1934) Physiological marrow ossification in female pigeons. *Anat Rec* 40:377–379
10. Albright F, Bloomberg E, Smith PH (1940) Post-menopausal osteoporosis. *Tr Assoc Am Physicians* 55:298–305
11. Albright F, Smith PH, Richardson AM (1941) Postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 116:2465–2474
12. Reifenshtein EC, Albright F (1947) The metabolic effects of steroids in osteoporosis. *J Clin Invest* 26:24–56