



## Gestione dell'osteoporosi nei pazienti affetti da lesione midollare

### Management of osteoporosis in patients with spinal cord injury

Giuseppe Cannata, Concetta Ljoka, Martina Quaranta, Elena Saccoliti, Maria Laura Sollini\*

*Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Medicina Clinica e Assistenziale, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"*

---

#### Riassunto

Lo sviluppo dell'osteoporosi in un paziente complesso come quello affetto da lesione midollare ha caratteristiche particolari e necessita di un'appropriata gestione. Questo report è stato stilato con l'obiettivo di individuare, definire e trattare questa forma di osteoporosi, apportando un contributo aggiornato ad una materia frequentemente oggetto di dibattito. La ricerca è stata condotta utilizzando i database elettronici dedicati. Vengono presi in esame gli aspetti relativi a dati epidemiologici, cause e fattori di rischio, principali sedi di insorgenza, complicanze quali fratture e alterazioni dell'equilibrio metabolico, diagnostica per immagini e di laboratorio e trattamenti disponibili per questa patologia quali farmaci, mezzi fisici, rieducazione motoria, ortesi e chirurgia.

*Parole chiave:* osteoporosi, lesione midollare, review.

#### Abstract

The development of osteoporosis in the complex patient with spinal cord injury has particular characteristics and requires appropriate management. This report was drawn up with the aim of identifying, defining and treating this form of osteoporosis, making an updated contribution to a frequently debated topic. This research was carried out using dedicated electronic databases. Aspects related to epidemiological data, causes and risk factors, main sites of onset, complications such as fractures and alterations in metabolic balance, imaging and laboratory diagnostics and treatments available such as drugs, physical agents, exercise, orthoses and surgery are examined.

*Key words:* osteoporosis, spinal cord injury, review.

---

### Introduzione

L'osteoporosi è una patologia conosciuta e diffusa, ma la sua gestione in un paziente con lesione midollare è poco chiara e frequentemente oggetto di dibattito. Il suo sviluppo, infatti, in un paziente complesso come quello affetto da *spinal cord injury* (SCI) ha delle caratteristiche particolari e necessita di un'appropriata gestione. Questo report è stato stilato con l'obiettivo di individuare, definire e trattare l'osteoporosi nei pazienti affetti da SCI.

La ricerca è stata condotta utilizzando i database elettronici dedicati Medline, Scopus, Pubmed, Google Scholar, inserendo i seguenti termini come testo libero: *osteoporosis*, *SCI*, *spinal injury* combinandoli con gli operatori booleani AND e OR. Come limiti della ricerca

---

\* Corresponding author: Maria Laura Sollini (m.laura.solli@gmail.com)



sono stati considerati solo gli articoli pubblicati da gennaio 2015 ad oggi e gli articoli più citati.

Nella prima parte della trattazione in oggetto abbiamo incluso gli studi che comprendessero dati epidemiologici inerenti i differenti tipi di mielolesione, le principali sedi di insorgenza di osteoporosi in questi pazienti, le cause e i fattori di rischio. Nella seconda parte sono stati inclusi quelli dedicati alle complicanze che possono insorgere; abbiamo poi preso in considerazione gli studi inerenti le varie metodiche di imaging al fine di individuare le metodiche di diagnosi e follow-up migliori. Infine abbiamo incluso gli studi riguardanti i trattamenti disponibili per questa patologia.

### *Cause e fattori di rischio*

Emergono alcune differenze tra l'osteoporosi nei pazienti con SCI e l'osteoporosi postmenopausale nelle donne. In queste ultime le fratture più frequenti sono quelle di polso, coste, vertebre e anca, mentre nei pazienti con SCI sono quelle del ginocchio. Quindi anche i fattori di rischio (FR) dell'osteoporosi nelle due popolazioni sono diversi. È stato infatti dimostrato come una bassa BMD al ginocchio, valutata mediante *dual-emission X-ray absorptiometry* (DEXA) al ginocchio, in pazienti con SCI sia associata, in ordine di rilevanza, a: completezza della lesione (il FR di gran lunga più strettamente associato a una bassa BMD al ginocchio), *body mass index* (BMI) ed età, mentre il consumo moderato di alcool sembra essere protettivo. I pazienti con SCI completa perdono l'1% di massa ossea al ginocchio nei primi 3-4 mesi dalla lesione, e la mobilizzazione nei pazienti con SCI cronica non aumenta in maniera significativa la BMD<sup>4</sup>. Nella patogenesi dell'osteoporosi dopo SCI non devono essere considerati come uniche cause il disuso dell'arto e lo scarico di quest'ultimo. Hanno un ruolo rilevante nella genesi dell'osteoporosi anche lesioni nervose, come denervazione simpatica o alterazioni sensitive, disturbi circolatori ed alterazioni ormonali<sup>1</sup>. Il carico meccanico è uno stimolo cruciale per la formazione ed il riassorbimento osseo: elevate sollecitazioni meccaniche stimolano gli osteociti, situati nella matrice ossea, che trasmettono il segnale per indurre la formazione ossea da parte degli osteoblasti e, parallelamente, l'inibizione del riassorbimento da parte degli osteoclasti. Si è dimostrato come il mancato carico meccanico, derivante dal disuso dell'arto, può portare ad una denervazione del sistema nervoso simpatico del segmento osseo in disuso. Le lesioni neurali possono avere un ruolo nella genesi dell'osteoporosi direttamente per il venir meno degli effetti trofici delle terminazioni nervose sull'osso, indirettamente per il loro mancato effetto di vasoregolazione a livello del tessuto osseo stesso. Infatti le alterazioni a carico del sistema nervoso simpatico causano l'apertura di shunt endovenosi nell'osso portando ad una stasi venosa. Questa stasi causa un ridotto scambio gassoso e di materiale nutritivo che potrebbe favorire la formazione di osteoclasti che quindi, a loro volta, accelerano il riassorbimento osseo<sup>5</sup>. Dimostrazione della compartecipazione di fattori ormonali è il fatto che gli stessi arti superiori, anche se normalmente sotto carico e innervati nei pazienti con SCI, comunque subiscono perdita di materiale osseo. I meccanismi sono diversi: aumento dell'eliminazione renale di calcio e ridotto assorbimento intestinale dello stesso; carenza di vitamina D indotta da SCI; la SCI antagonizza la funzione gonadica inibendo l'azione osteoanabolica degli ormoni sessuali; causa iperleptinemia che facilita l'osteoporosi; sopprime il TSH ipofisario; crea resistenza all'insulina e all'*insulin-like growth factor* (IGF)<sup>6</sup>. La stimolazione elettrica funzionale (FES), che va ad attivare il muscolo quando applicata ad arti paralizzati, non va ad aumentare la BMD nei pazienti con SCI, anzi in molti studi non si è trovata differenza di BMD degli arti inferiori prima e dopo l'intervento della FES<sup>3</sup>.



### *Sedi maggiormente colpite*

L'osteoporosi di solito va ad interessare le pelvi, gli arti inferiori ed in minima parte il rachide lombare nelle persone con paraplegia, in quelle con tetraplegia interessa anche gli arti superiori<sup>3</sup>. La demineralizzazione ossea predomina a livello delle ossa lunghe degli arti inferiori e i siti più colpiti risultano essere le aree metafisarie ed epifisarie del femore distale e della tibia prossimale; spesso sono colpiti anche il calcagno e l'anca. La colonna vertebrale risulta meno interessata per il continuo "carico" che tende a mantenerla in "esercizio" e viene ipotizzato che questo derivi dal carico ancora presente negli utilizzatori di carrozzina. Deformità a livello del rachide possono alterare il carico normale ed aumentare il rischio di osteoporosi a tale livello<sup>5</sup>. In una fase precoce successivamente al danno spinale la perdita di matrice ossea si verifica esclusivamente al di sotto della lesione e in massima parte a livello delle zone normalmente sottoposte a un carico maggiore; in particolare vengono coinvolte le regioni ricche di tessuto osseo trabecolare, come il femore distale o la tibia prossimale, mentre sono risparmiate le diafisi, più ricche di osso corticale. La perdita di osso trabecolare e non di osso corticale è attribuita ai meccanismi di alterazione della vascolarizzazione; l'osso trabecolare infatti è adiacente alle epifisi e presenta una migliore vascolarizzazione rispetto all'osso corticale<sup>6</sup>. Individui con SCI incompleta del tipo di Brown-Séguard mostrano una BMD del ginocchio patetico minore rispetto a quella del ginocchio non interessato dalla lesione. Non vi è alcuna alterazione a livello dell'osso corticale di ulna e radio, invece si manifesta una perdita di osso trabecolare a livello del radio nei pazienti tetraplegici e, in misura minore, anche nei pazienti paraplegici, cosa che non era stata mai dimostrata prima di questo studio. Questo tipo di osteoporosi è simile a quella che si manifesta in patologie come l'atrofia di Sudeck, l'osteartropatia diabetica o altre condizioni che provocano immobilità<sup>7</sup>.

### *Differenze di genere*

L'osteoporosi è prevalente nelle donne affette da SCI rispetto a quelle non affette da tale patologia, mentre non ci sono significative differenze di genere nell'insorgenza di osteoporosi tra uomini e donne affetti da SCI. Vi è tuttavia una maggiore prevalenza della lesione del midollo spinale negli uomini, con un rapporto uomo/donna di cinque a uno<sup>8</sup>.

I valori di BMD nei pazienti affetti da SCI sono risultati statisticamente inferiori rispetto ai pazienti non affetti da SCI in entrambi i sessi, in particolare a livello del femore prossimale, diafisi tibiale e epifisi distale tibiale<sup>9</sup>.

### *Fragilità, perdita ossea e markers di riassorbimento*

Le due settimane successive all'evento acuto da cui deriva la mielolesione rappresentano il periodo maggiormente coinvolto nella riduzione della formazione ossea<sup>10</sup>. Si verifica una perdita di tessuto osseo del 22% nei primi 3 mesi post-SCI, si aggiunge un ulteriore 5% di perdita tra il terzo e il quarto mese post-acuzie, a 14 mesi si arriva a una perdita del 32% fino a una deplezione del 37% a 10 anni dalla lesione. La perdita di buona parte del tessuto osseo avviene rapidamente nei primi 4 mesi post-SCI. Questa avviene in tutto lo scheletro tranne che nel cranio. Uno stato stazionario di massa ossea viene raggiunto nei 16 mesi dopo l'acuzie. C'è una differenza significativa di perdita ossea tra i pazienti tetraplegici e paraplegici a livello delle estremità superiori, mentre nessuna differenza viene evidenziata dalla pelvi in giù<sup>11</sup>. La perdita di osso in pazienti con SCI si divide in due fasi. La prima, subito dopo l'immobilizzazione, vede un aumento dell'attività degli osteoclasti, con un picco tra il terzo e il quinto giorno. Vi è una rottura nell'architettura trabecolare, con perdita delle



trabecole e delle connessioni tra di esse. Nella seconda fase vi è una diminuzione dell'attività degli osteoblasti<sup>3</sup>. Nelle prime 10 settimane l'aumentata attività osteoclastica si traduce in insorgenza di ipercalcemia e ipercalcemia, che rendono necessarie una precoce mobilizzazione di questi pazienti e l'immediata idratazione<sup>12</sup>. Nei pazienti con SCI si è notato un aumento della secrezione urinaria di idrossiprolina, piridinolina, deossipiridinolina e collagene di tipo I, suggerendo come la SCI promuova la formazione ex novo di osteoclasti. Vi è un importante rialzo dei valori dei markers di riassorbimento già alla prima settimana dopo l'acuzie, con il raggiungimento del picco alla decima e sedicesima settimana. I markers di formazione ossea invece, mostrano soltanto un lieve rialzo. Non è stata evidenziata alcuna differenza dei livelli dei markers di riassorbimento tra i pazienti tetraplegici e paraplegici, se non per i livelli di piridinolina, che risultano molto più elevati nei pazienti tetraplegici e da ricondurre alla localizzazione della piridinolina che, oltre che nel tessuto osseo, si trova anche nel tessuto connettivo. I pazienti con tetraplegia sviluppano anche una massiva atrofia degli arti superiori e in essi si manifesta un maggior riassorbimento e turnover anche dei tessuti connettivi<sup>13</sup>. Una molecola chiave sembra essere il ligando del *receptor activator of nuclear factor kappa-B* (RANKL), il quale lega il suo recettore affine RANK sulle cellule osteoclastiche. L'osteoprotegerina (OPG), invece, neutralizza il recettore RANK. Studi su ratti con SCI hanno dimostrato come ci sia un aumento del mRNA del RANKL, consensualmente ad una significativa riduzione dell'OPG. E questo nuovo rapporto che si viene a creare tra RANKL/OPG comporta un aumento dell'osteoclastogenesi portando all'osteoporosi. Nei pazienti affetti da SCI il meccanismo della via di trasmissione del segnale "Wnt", che induce apposizione ossea, sembra ostacolato dall'espressione di "sclerostina", la cui up-regolazione comporta un aumentato riassorbimento osseo<sup>14</sup>.

Nella corticale ossea le fibre nervose decorrono all'interno dei canali di Havers e di Volkmann, soprattutto nell'epifisi e metafisi delle ossa lunghe formano un network di fibre nervose che circondano i vasi sanguigni adiacenti al trabecolato, in stretto contatto con le cellule ossee. La privazione di questa fitta trama di nervi causa una ridotta deposizione e mineralizzazione ossea, nonché un aumento del suo riassorbimento, a dimostrazione del fatto che le terminazioni nervose sono essenziali per gli effetti trofici sul metabolismo dell'osso. Molti inoltre sono i neuropeptidi che influenzano la formazione e il riassorbimento osseo: *vasoactive intestinal peptide* (VIP), *pituitary adenylate cyclase-activating peptide* (PACAP), neuropeptide Y (NPY), sostanza P (SP), *calcitonin gene-related peptide* (CGRP), noradrenalina, glutammato e serotonina. Dopo l'infortunio i valori di calciuria sono aumentati: la prima causa di questo aumento è proprio l'eccessivo riassorbimento osseo causato dall'osteoporosi post-SCI, a cui va aggiunta una ridotta funzionalità renale osservata nei pazienti con SCI acuta, per cui l'aumentata eliminazione urinaria di calcio deriverebbe da un ridotto riassorbimento tubulare. In acuto vi è una soppressione dell'asse PTH-vitamina D, con una conseguenziale riduzione del PTH e della vitamina D, più marcata nei pazienti con SCI completa rispetto a pazienti con SCI incompleta. Parallelamente si è notato come in cronico, in questi pazienti, ci sia un'iperstimolazione delle ghiandole parotidiche con un iperparatiroidismo secondario<sup>5,37-40</sup>.

## 2 - Complicanze

### Fratture

Le complicanze più frequenti nei pazienti mielolesi sono le fratture, che insorgono a causa della fragilità ossea determinata dall'osteoporosi. Si stima che circa il 50% dei pazienti affetti da SCI vada incontro a frattura nel corso della loro vita. L'incidenza è maggiore nei pazienti



più anziani, nel sesso femminile, nei soggetti con lesione completa rispetto ad una incompleta e nei paraplegici piuttosto che nei tetraplegici<sup>15</sup>. In quest'ultimo caso l'aumentata incidenza è legata all'autonomia residua dei pazienti e si verificano generalmente a causa di cadute durante la deambulazione e i trasferimenti letto-carrozzina, in seguito ad eventi traumatici durante la rieducazione motoria, ma possono verificarsi anche in seguito ad eventi non traumatici come i cambi di decubito sul piano del letto. La sede più frequente di frattura è la regione del ginocchio, nel 30-70% della popolazione affetta da SCI, seguita da tibia e perone distali (27%) e femore prossimale (26%)<sup>16,17,18,4,19</sup>. A causa della mancata percezione dello stimolo doloroso nella zona colpita, le fratture possono rimanere misconosciute, rendendo ancora più difficile calcolare l'esatta incidenza delle stesse<sup>3</sup>. La presenza di una lesione fratturativa, in un paziente già compromesso da SCI, determina ulteriori complicanze ortopediche, con conseguente necessità di intervento chirurgico e aumento delle complicanze post-operatorie, aumento del tempo di degenza ospedaliero, delle complicanze locali e sistemiche come patologie infettive e complicanze legate all'immobilità del paziente<sup>16,18</sup>.

### *Alterazioni dell'equilibrio metabolico*

Oltre ai cambiamenti del sistema muscolo-scheletrico, i pazienti con SCI vanno incontro ad importanti alterazioni dell'equilibrio metabolico. In letteratura viene documentata una riduzione della massa magra in favore della massa grassa, pari a circa il 60%. Le cause sono riconducibili ad una riduzione del carico, dovuta all'immobilizzazione, ma anche ad ulteriori fattori come l'alterazione vascolare e metabolica ed in particolar modo i disordini del sistema nervoso autonomo causati dalla lesione stessa. Questa riduzione sembra avvenire nei primi 6 mesi dalla SCI, ma viene mantenuta nel tempo anche dalle alterazioni ormonali che si instaurano<sup>20</sup>.

Nei pazienti con SCI, infatti, a livello muscolare si ritrova una predominanza delle fibre di tipo IIb, meno sensibili all'azione dell'insulina e con una minore densità capillare, caratteristiche che si traducono in un ridotto uptake di glucosio insulino-dipendente, nonostante il trasporto dello stesso sia praticamente intatto. Questo a lungo tempo determina un'iperinsulinemia e predispone ad un aumentato rischio di diabete mellito. Gli elevati livelli plasmatici di insulina, inoltre, sembrano determinare aumentati livelli di trigliceridi e minori di colesterolo HDL. Sono state riportate anche delle anomalie della funzione tiroidea, come la "sindrome del T3 basso", caratterizzata da T3 sierico depresso e rT3 elevato, in stretta relazione con patologie concomitanti<sup>3</sup>.

In più l'aumentata attività osteoclastica, riscontrabile già nel primo mese dalla lesione midollare, determina l'insorgenza di ipercalciuria e ipercalcemia, aumentando il rischio di nefrolitiasi<sup>3,12</sup>.

L'attività motoria precoce è essenziale nei pazienti affetti da lesione midollare, in quanto permette di mantenere dei buoni livelli di massa ossea, massa magra e prevenire le complicanze associate alla loro perdita<sup>3,21</sup>.

### **3 – Tecniche di imaging**

La tecnica di imaging utilizzata per studiare la densità minerale ossea è la DEXA. In considerazione delle caratteristiche dei pazienti affetti da SCI, quali la diminuita massa ossea, l'osteoporosi e i tassi sostanzialmente più elevati di perdita di BMD rispetto alla popolazione sana di età e sesso simili, viene posta indicazione ad eseguire una scansione DEXA dell'anca, della tibia prossimale e del femore distale in tutti gli adulti con SCI e conseguente disfunzione motoria o sensoriale, non appena clinicamente stabili. I valori risultanti devono essere



utilizzati per diagnosticare l'osteoporosi, prevedere il rischio di frattura degli arti inferiori e monitorare la risposta alla terapia quando possibile<sup>22</sup>. Il limite principale della metodica DEXA è la mancanza di valori di riferimento per i pazienti mielolesi: i risultati ottenuti, infatti, vengono riferiti agli score dei soggetti sani. Inoltre non si hanno valori circa le sedi più colpite da osteoporosi nei pazienti affetti da SCI, in quanto la DEXA è di norma effettuata su colonna e femore. Ciò rischia di sottostimare la reale condizione osteoporotica del paziente con lesione midollare<sup>16</sup>.

Diversi studi hanno valutato lo stato osteoporotico di questi pazienti utilizzando altre metodiche di imaging come la radiografia della mano<sup>7</sup>, che ha permesso di evidenziare una perdita ossea importante anche agli arti superiori nei soggetti paraplegici. Altri hanno dimostrato come metodiche altamente specifiche, quali la TC qualitativa (QCT) integrata con il "finite element modelling"<sup>16</sup> e la TC qualitativa periferica ad alta risoluzione (HR-pQCT)<sup>2,23</sup>, siano in grado di mostrarci delle immagini dettagliate circa la perdita ossea, le zone più colpite e la tipologia di tessuto osseo che viene perso. Con queste tecniche è possibile integrare i dati con caratteristiche di ciascun paziente così da poter monitorare l'andamento della perdita ossea nel tempo, in funzione dell'esercizio terapeutico e della terapia effettuata. L'utilizzo di queste metodiche, però, non è sempre possibile, in quanto sono molto costose ed espongono il soggetto ad un'elevata quantità di radiazioni. La DEXA, perciò, si dimostra essere la metodica migliore, ma resta necessario delineare dei criteri specifici per i pazienti affetti da mielolesione<sup>16</sup>.

#### **4 – Profilassi e trattamento**

##### *Terapia farmacologica*

Le ricerche degli ultimi anni si sono focalizzate su possibili terapie profilattiche e trattamenti curativi volti a prevenire l'insorgenza di osteoporosi, e tutte le complicanze a questa legate, anche nelle fratture vertebrali<sup>24</sup>, nei pazienti mielolesi.

Tra i farmaci più conosciuti e più ampiamente somministrati nella pratica clinica fino ad oggi rientrano i bifosfonati, in particolare l'acido zoledronico, per il loro ruolo nella riduzione della perdita ossea nei soggetti osteoporotici dopo una SCI completa. Alcuni recenti studi ne hanno confermato il loro effetto protettivo sull'insorgenza di osteoporosi<sup>25</sup>, in particolare a livello dell'anca<sup>26</sup>. Nonostante ciò, in uno studio di Carbone et al. viene valutata la correlazione tra trattamento con bifosfonati e la riduzione dell'incidenza di fratture in pazienti mielolesi e dai risultati è emerso che non esiste un effettivo beneficio nell'applicare tale trattamento; tuttavia lo studio in questione presenta notevoli limiti, tra cui il fatto che si tratti di uno studio osservazionale, con uno scarso numero di donne esaminate, ed esigue sono le informazioni circa lo stile di vita ed i FR<sup>27</sup>. Un ulteriore studio è a favore del trattamento con bifosfonati in pazienti che presentano una lesione midollare incompleta, mentre ne descrive la poca efficacia nei pazienti con lesione midollare completa<sup>12</sup>.

Per quanto riguarda l'utilizzo di bifosfonati come trattamento preventivo nell'insorgenza di osteoporosi in pazienti affetti da SCI, uno studio di Dionyssiotis mostra il beneficio del trattamento preventivo con bifosfonati, purché venga combinato con la deambulazione del paziente<sup>28</sup> o con un'adeguata attività fisica<sup>5</sup>. Un altro studio di Anderson e Park, invece, mostra come non sia raccomandabile un trattamento farmacologico per prevenire l'osteoporosi SCI-indotta con bifosfonati, in quanto questi ultimi, e in particolare l'acido zoledronico, sembrano attenuare la perdita di BMD solo a livello dell'anca ma la aumenterebbero a livello di femore distale e tibia prossimale; le linee guida della FDA per la popolazione generale non raccomandano l'utilizzo di bifosfonati come terapia preventiva per



l'osteoporosi, soprattutto perché un trattamento prolungato può causare molti effetti collaterali, tra cui l'osteonecrosi dell'osso mascellare e l'aumentato rischio di fratture femoro-acetabolari. Non esistono attualmente linee guida a tal riguardo per i pazienti affetti da SCI per cui se ne sconsiglia l'utilizzo nella pratica clinica<sup>29</sup>.

La fase acuta di SCI è caratterizzata, inoltre, da un'aumentata attività osteoclastica, il che produce nei pazienti un aumento iniziale dei livelli di calcemia e calciuria con conseguente aumento di rischio di sviluppare nefrolitiasi: è raccomandato, quindi, non solo mobilitare precocemente il paziente e garantirgli un'adeguata idratazione ma anche associare al trattamento con bifosfonati la giusta supplementazione di vitamina D, per garantire l'assorbimento di calcio a livello intestinale<sup>12</sup>. Anche in altri studi è raccomandata l'integrazione con vitamina D e calcio nel trattamento con bifosfonati<sup>6,27</sup> al fine di ridurre l'incidenza di fratture nei pazienti mielolesi<sup>10</sup>. Anche nella popolazione generale, infatti, la supplementazione con vitamina D e calcio è risultata necessaria per ottenere un aumento della massa ossea e della forza muscolare e una riduzione del rischio di caduta nel soggetto osteoporotico<sup>30</sup>. La calcitonina inibisce la formazione e l'attività degli osteoclasti ma il suo utilizzo non sembra essere vantaggioso, poiché produce un effetto limitato nel tempo e si associa frequentemente a nausea, che riduce notevolmente la compliance del paziente al trattamento<sup>6</sup>.

Un recente studio ha dimostrato l'efficacia terapeutica del denosumab: lo studio, effettuato su un gruppo di 14 persone, ha mostrato che il trattamento con questo farmaco non solo ha impedito la perdita di BMD, ma ha anche aumentato significativamente la BMD lombare e femorale e ridotto i marcatori di turnover osseo a livello sublesionale; inoltre, durante il follow-up di questi pazienti, non sono state osservate fratture scheletriche e non sono stati notati eventi avversi gravi legati al trattamento<sup>25,31</sup>.

Infine, anche i farmaci anabolizzanti, come il teriparatide, sembrano ad oggi rivestire un ruolo positivo nel trattamento dell'osteoporosi in pazienti mielolesi, sia in associazione con vibrazioni meccaniche che senza; un recente studio, infatti, ha dimostrato l'azione del farmaco nell'aumentare massa ossea a livello della colonna vertebrale, dell'anca e del ginocchio<sup>10,32</sup>.

È chiaro, quindi, che i lavori di ricerca condotti fino ad oggi hanno dato risultati promettenti, dimostrando l'efficacia di diversi farmaci nel trattamento dell'osteoporosi in pazienti affetti da SCI; in prima linea si trovano i bifosfonati, associati a controllo del metabolismo del calcio e a un programma rieducativo motorio e/o strumentale<sup>12,26</sup>. Studi futuri sono necessari per approfondire meglio il ruolo del denosumab e di farmaci anabolizzanti, quali testosterone e teriparatide, nonché di nuovi anticorpi monoclonali che sembrano essere promettenti, come il romosozumab (anticorpi anti-sclerostina)<sup>10,25</sup>. Sarà importante, inoltre, comprendere meglio la terapia farmacologica più appropriata per il singolo paziente e il giusto timing di somministrazione<sup>12</sup>.

### *Mezzi fisici*

Un altro importante capitolo riguarda l'analisi degli effetti dei mezzi fisici nei pazienti mielolesi e di come possano influire sulla resistenza dell'osso e sul prevenire e ridurre le conseguenze dell'osteoporosi e delle fratture ossee. In modo particolare sono stati raccolti studi su: ultrasuoni, vibrazioni meccaniche, FES e campi elettromagnetici pulsati (PEMF).

Il primo studio ad aver analizzato gli effetti degli ultrasuoni (US) pulsati a bassa intensità sull'uomo è stato condotto da Warden et al. e ha valutato gli effetti di questo trattamento sulla perdita di osso calcaneare. Il calcagno, infatti, ha una struttura che rispecchia quella della tibia prossimale e del femore distale, i siti più frequenti di fratture in pazienti con SCI, per cui



riproduce bene la perdita ossea dei pazienti nella fase acuta post-SCI. I risultati, tuttavia, sono stati deludenti, in quanto non sono emerse differenze tra il gruppo trattato con US e il gruppo che ha ricevuto un trattamento placebo: l'inefficacia emersa potrebbe essere legata alle proprietà acustiche dell'osso, che limitano la penetrazione e la propagazione delle onde ultrasonore nell'osso intatto. È necessario, tuttavia, approfondire gli effetti degli US su altri modelli di osteoporosi, in particolare approfondendo il loro ruolo a livello della corticale esterna dell'osso<sup>6,33</sup>.

Le vibrazioni meccaniche sono state incluse in alcuni programmi riabilitativi di pazienti affetti da osteoporosi post-SCI: i risultati ottenuti sono stati promettenti ma non determinanti nel modificare il decorso della patologia<sup>30,34</sup>.

Uno dei mezzi fisici che ha prodotto più risultati nei pazienti affetti da SCI è la FES. Questo strumento, infatti, ha lo scopo di ripristinare, tramite la stimolazione assonale con correnti elettriche in modo sincrono, un grado di controllo muscolare per le funzioni anormali o assenti, aumentando la massa muscolare, migliorando le prestazioni cardiovascolari, prevenendo e curando ulcere da pressione e osteoporosi e controllando la spasticità; inoltre il sistema FES migliora l'equilibrio e il controllo posturale e genera una contrazione attiva dei muscoli degli arti inferiori. In particolare, però, è stato analizzato il possibile ruolo dei FES ciclo-ergometri per gli arti inferiori (FES-LCE) nell'inversione della perdita ossea in pazienti affetti da SCI<sup>21</sup>. In un altro studio è stato analizzato l'effetto dei *FES rowing exercises* sulla perdita di massa ossea dopo SCI con risultati promettenti, soprattutto sulla riduzione del tessuto osseo trabecolare<sup>23</sup>. In generale, quindi, è necessario approfondire gli effetti del trattamento con FES con ulteriori studi che ne analizzino i punti di criticità, gli effetti benefici e il protocollo di applicazione più adeguato<sup>6,34,35</sup>.

Infine, in uno studio di Garland et al., sono stati analizzati gli effetti dei PEMF e sono emersi promettenti risultati nel rallentamento dell'insorgenza dell'osteoporosi in pazienti mielosi, in particolare a carico dell'articolazione del ginocchio<sup>36</sup>.

### *Esercizio fisico*

L'esercizio fisico ha sicuramente un effetto positivo sull'osteoporosi in pazienti affetti da SCI, perché contrasta una delle principali cause di insorgenza della perdita ossea, il disuso e l'assenza di carico. Sono pochi gli studi condotti fino ad oggi che ne hanno valutato gli effetti benefici. Tra quelli presenti è emerso l'effetto positivo dello svolgere esercizi volti al miglioramento della postura, della coordinazione ed esercizi di addestramento allo svolgimento delle ADL: in particolare il Tai Chi sembra avere un ruolo importante nella prevenzione delle cadute grazie agli esercizi di miglioramento dell'equilibrio<sup>30</sup>. Un altro approccio analizzato nel contrastare l'insorgenza di osteoporosi o nel frenarne l'avanzamento è stato la verticalizzazione e la deambulazione con ausili, quando vengono applicati precocemente e svolgere esercizio fisico, soprattutto a livello degli arti superiori<sup>6</sup>. L'attività fisica, infatti, oltre a stimolare la produzione di endorfine contribuisce alla sovraregolazione del BDNF (fattore neurotrofico derivato dall'encefalo) che favorisce la plasticità sinaptica e il mantenimento dei circuiti neuronali<sup>21</sup>.

### *Programma Rieducativo Motorio*

Le prime settimane successive all'evento acuto sono fondamentali per prevenire lo stabilizzarsi di un quadro di osteoporosi irreversibile e tutte le complicanze ad essa correlate: molti studi sono concordi nell'affermare l'importanza di avviare un programma riabilitativo motorio già dalle prime due settimane dopo la SCI<sup>12,20</sup>, e i risultati sono stati ancora più



positivi lì dove è stata associata una terapia farmacologica con bifosfonati, soprattutto per prevenire la perdita ossea a livello del ginocchio<sup>26</sup>, e una terapia di controllo del metabolismo del calcio<sup>10,12</sup>. Tra gli esercizi terapeutici fondamentali nei pazienti mielolesi affetti da osteoporosi risultano molto utili gli esercizi di rinforzo della muscolatura del tronco, soprattutto dei muscoli estensori della colonna, e anche un programma rieducativo respiratorio<sup>24</sup>.

### *Ortesi*

Un recente studio, condotto da Dionyssiotis et al., ha mostrato una relazione significativa tra l'uso di ortesi per mantenere la stazione eretta e le alterazioni nell'osso corticale e trabecolare della tibia in uomini paraplegici a causa di SCI: infatti la paraplegia associata a SCI provoca un'immobilizzazione estrema e improvvisa che porta ad uno schema alterato di carico degli arti inferiori e ad un'alterazione nella struttura scheletrica. Lo studio si proponeva di valutare la perdita ossea nei primi mesi e negli anni successivi a una SCI; sono stati analizzati 31 pazienti paraplegici cronici e 30 soggetti di età, sesso e peso simili senza SCI. I risultati ottenuti hanno mostrato come in tutti i pazienti paraplegici i parametri ossei fossero significativamente ridotti e i paraplegici che usavano ortesi per permettere la deambulazione hanno mostrato una densità minerale ossea trabecolare e totale statisticamente maggiore ma anche uno spessore corticale maggiore rispetto ai paraplegici che hanno utilizzato la sedia a rotelle. In questo studio i pazienti paraplegici che hanno usato ortesi per mantenere la posizione eretta hanno ottenuto una massa ossea statisticamente maggiore e uno spessore corticale maggiore indipendentemente dal livello della lesione, suggerendo che la deambulazione terapeutica o la possibilità di mantenere una posizione eretta possano avere effetti positivi sia sull'osso corticale che trabecolare<sup>2</sup>.

L'utilizzo di ortesi, quali busti e corsetti, inoltre, ha mostrato effetti positivi sulla gestione delle fratture vertebrali nei pazienti osteoporotici<sup>24</sup> e un effetto migliorativo sul "back pain" che spesso è presente in questi pazienti<sup>30</sup>, producendo una riduzione del dolore e un aumento della mobilità dell'articolazione. Le ortesi sono inoltre un fattore protettivo nei confronti del rischio di ulteriori fratture.

### *Trattamento chirurgico*

Infine, il trattamento chirurgico nei pazienti con osteoporosi affetti da SCI viene riservato ai pazienti in cui la gestione del dolore e della riduzione della mobilità non abbia ottenuto successo con i metodi sopra elencati. In particolare è stato applicato nella gestione delle fratture vertebrali<sup>24</sup>, sempre in associazione ad un'adeguata terapia farmacologica, all'utilizzo di ortesi ed a programmi rieducativi motori adatti al singolo paziente.

### *Bibliografia*

1. Karapolat I, Karapolat HU, Kirazli Y, Capaci K, Akkoc Y, Kumanlioglu K. Longitudinal study of bone loss in chronic spinal cord injury patients. *J Phys Ther Sci.* 2015;27(5):1429-1433.
2. Dionyssiotis Y, Lyritis GP, Mavrogenis AF, Papagelopoulos PJ. Factors influencing bone loss in paraplegia. *Hippokratia.* 2011;15(1):54-59.
3. Bauman WA, Spungen AM. Metabolic changes in persons after spinal cord injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2000;11(1):109-140.
4. Garland DE, Adkins RH, Kushwaha V, Stewart C. Risk factors for osteoporosis at the knee in the spinal cord injury population. *J Spinal Cord Med.* 2004;27(3):202-206.



5. Jiang SD, Jiang LS, Dai LY. Mechanisms of osteoporosis in spinal cord injury. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(5):555-565.
6. Maïmoun L, Fattal C, Micallef JP, Peruchon E, Rabischong P. Bone loss in spinal cord-injured patients: from physiopathology to therapy. *Spinal Cord*. 2006;44(4):203-210.
7. Griffiths H, Bushueff B, Zimmerman R. Investigation of the loss of bone mineral in patients with spinal cord injury. *Paraplegia*. 1976;14:207-212.
8. Garland DE, Adkins RH, Stewart CA, Ashford R, Vigil D. Regional osteoporosis in women who have a complete spinal cord injury. *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83(8):1195-1200.
9. Frotzler A, Krebs J, Göhring A, Hartmann K, Tesini S, Lippuner K. Osteoporosis in the lower extremities in chronic spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2020;58(4):441-448.
10. Varacallo M, Davis DD, Pizzutillo P. *Osteoporosis in Spinal Cord Injuries*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
11. Garland DE, Stewart CA, Adkins RH, Hu SS, Rosen C, Liotta FJ et al. Osteoporosis after spinal cord injury. *J Orthop Res*. 1992;10(3):371-378.
12. Dionyssiotis Y. Is prophylaxis for osteoporosis indicated after acute spinal cord injury? *Spinal Cord Ser Cases*. 2019;5:24.
13. Roberts D, Lee W, Cuneo RC, Wittmann J, Ward G, Flatman R et al. Longitudinal study of bone turnover after acute spinal cord injury. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(2):415-422.
14. Zamarioli, A, de Andrade Staut C, Volpon JB. Review of secondary causes of osteoporotic fractures due to diabetes and spinal cord injury. *Curr Osteoporos Rep*. 2020;18(3):148-156.
15. Dionyssiotis Y. Spinal cord injury-related bone impairment and fractures: an update on epidemiology and physiopathological mechanisms. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2011;11(3):257-265.
16. Edwards WB, Schnitzer TJ. Bone imaging and fracture risk after spinal cord injury. *Curr Osteoporos Rep*. 2015;13(5):310-317.
17. Champs APS, Maia GAG, Oliveira FG, de Melo GCN, Soares MMS. Osteoporosis-related fractures after spinal cord injury: a retrospective study from Brazil. *Spinal Cord*. 2020;58(4):484-489.
18. Fattal C, Mariano-Goulart D, Thomas E, Rouays-Mabit H, Verollet C, Maimoun L. Osteoporosis in persons with spinal cord injury: the need for a targeted therapeutic education. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011;92(1):59-67.
19. Morse LR, Battaglino RA, Stolzmann KL, Hallett LD, Waddimba A, Gagnon D et al. Osteoporotic fractures and hospitalization risk in chronic spinal cord injury. *Osteoporos Int*. 2009;20(3):385-392.
20. Dionyssiotis Y. Body composition in spinal cord injured-paraplegic men. In: Preedy VR. *Handbook of Anthropometry*. New York: Springer; 2012. p. 2317-2339.
21. Ragnarsson K. Functional electrical stimulation after spinal cord injury: current use, therapeutic effects and future directions. *Spinal Cord*. 2008;46(4):255-274.
22. Morse LR, Biering-Soerensen F, Carbone LD, Cervinka T, Ciriigliaro CM et al. Bone mineral density testing in spinal cord injury: 2019 ISCD official position. *J Clin Densitom*. 2019;22(4):554-566.
23. Draghici AE, Taylor JA, Bouxsein ML, Shefelbine SJ. Effects of FES-rowing exercise on the time-dependent changes in bone microarchitecture after spinal cord injury: a cross-sectional investigation. *JBMR Plus*. 2019;3(9):e10200.
24. Dionyssiotis Y. Management of osteoporotic vertebral fractures. *Int J Gen Med*. 2010;3:167-171.
25. Ciriigliaro CM, Myslinski MJ, La Fontaine MF, Kirshblum SC, Forrest GF, Bauman WA. Bone loss at the distal femur and proximal tibia in persons with spinal cord injury: imaging approaches, risk of fracture, and potential treatment options. *Osteoporos Int*. 2017;28(3):747-765.
26. Bauman, W.A., Ciriigliaro, C.M., La Fontaine, M.F., Martinez, L.A., Kirshblum, S.C., Spungen, A.M. Zoledronic acid administration failed to prevent bone loss at the knee in persons with acute spinal cord injury: an observational cohort study. *J Bone Miner Metab*. 2015;33(4):410-421.
27. Carbone LD, Gonzalez B, Miskevics S, Ray C, Etingen B, Guihan M et al. Association of bisphosphonate therapy with incident of lower extremity fractures in persons with spinal cord injuries or disorders. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020;101(4):633-641.
28. Morse L. Osteoporosis prophylaxis in acute SCI. *Spinal Cord Ser Cases*. 2019;5(1):27.



29. Anderson D, Park AJ. Prophylactic treatment of osteoporosis after SCI: promising research, but not yet indicated. *Spinal Cord Ser Cases*. 2019;5:25.
30. Dionyssiotis Y, Skarantavos G, Papagelopoulos P. Modern rehabilitation in osteoporosis, falls, and fractures. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2014;7:33-40.
31. Gifre L, Vidal J, Carrasco JL, Muxi A, Portell E, Monegal A et al. Denosumab increases sublesional bone mass in osteoporotic individuals with recent spinal cord injury. *Osteoporos Int*. 2016;27(1):405-410.
32. Edwards WB, Simonian N, Haider IT, Anshel AS, Chen D, Gordon KE et al. Effects of teriparatide and vibration on bone mass and bone strength in people with bone loss and spinal cord injury: a randomized, controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2018;33(10):1729-1740.
33. Warden S, Bennell K, Matthews B, Brown D, McMeeken J, Wark J. Efficacy of low-intensity pulsed ultrasound in the prevention of osteoporosis following spinal cord injury. *Bone*. 2001;29(5):431-436.
34. Bauman WA, Cardozo CP. Osteoporosis in individuals with spinal cord injury. *PM R*. 2015;7(2):188-201.
35. Zleik N, Weaver F, Harmon RL, Le B, Radhakrishnan R, Jirau-Rosaly WD et al. Prevention and management of osteoporosis and osteoporotic fractures in persons with a spinal cord injury or disorder: a systematic scoping review. *J Spinal Cord Med*. 2019;42(6):735-759.
36. Garland DE, Adkins RH, Matsuno NN, Stewart CA. The effect of pulsed electromagnetic fields on osteoporosis at the knee in individuals with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 1999;22(4):239-245.
37. Haider IT, Lobos SM, Simonian N, Schnitzer TJ, Edwards WB. Bone fragility after spinal cord injury: reductions in stiffness and bone mineral at the distal femur and proximal tibia as a function of time. *Osteoporos Int*. 2018;29(12):2703-2715.
38. Jiang SD, Dai LY, Jiang LS. Osteoporosis after spinal cord injury. *Osteoporos Int*. 2006;17(2):180-192.
39. Lazo MG, Shirazi P, Sam M, Giobbie-Hurder A, Blacconiere MJ, Muppidi M. Osteoporosis and risk of fracture in men with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2001;39(4):208-214.
40. Bélanger M, Stein RB, Wheeler GD, Gordon T, Leduc B. Electrical stimulation: can it increase muscle strength and reverse osteopenia in spinal cord injured individuals? *Arch Phys Med Rehabil*. 2000;81(8):1090-1098.

*Conflitti di interessi*

Gli Autori dichiarano l'assenza di conflitti di interessi.

*Finanziamenti*

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto finanziamenti.

*Contributi degli Autori*

Tutti gli Autori hanno contribuito in egual misura all'articolo.