

## L'ULTRASONOGRAFIA OSSEA IN NEFROLOGIA: APPLICAZIONI E LIMITI

Filippo Aucella<sup>1</sup>, Antonio Gesuete<sup>1</sup>, Antonio Cicchella<sup>1</sup>, Antonio Granata<sup>2</sup>, Fulvio Fiorini<sup>3</sup>, Giuseppe Guglielmi<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. di Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza", IRCCS, San Giovanni Rotondo (FG)

<sup>2</sup>U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale "San Giovanni di Dio", Agrigento

<sup>3</sup>U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Dietologia, Ospedale "S. Maria della Misericordia", Rovigo

<sup>4</sup>Dipartimento per Immagini, Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza", IRCCS, San Giovanni Rotondo (FG)

<sup>5</sup>Cattedra di Radiologia, Università degli Studi di Foggia, Foggia

### Bone ultrasonography in kidney disease: applications and limitations

*Quantitative ultrasound (QUS) of the bone is a technique that is generating great interest among bone structure researchers because of its intrinsic features. Its safety and low cost make it an ideal technique for repeated measurements over time such as in chronic disease or when it is necessary to monitor the effects of prescribed therapies. The method was developed for the study of osteoporosis and the sites of measurement are all peripheral, including the distal diaphyses and metaphyses of the phalanges, calcaneus, radius and tibia. QUS parameters, however, cannot be used directly for the diagnosis of osteoporosis according to the WHO criteria, although many authors have shown that ultrasound parameters, particularly those of calcaneal QUS, can predict the risk of osteoporotic fractures independently of MBD. Very promising results with the use of QUS have been obtained in corticosteroid-induced osteoporosis, rheumatoid arthritis, Cushing's syndrome, cystic fibrosis, osteomalacia, thalassemia and osteopenia related to parenteral nutrition. QUS can also monitor the effectiveness of therapy in various pathological conditions. In nephrology the combined use of phalangeal QUS and biochemical markers of bone turnover allows adequate follow-up of patients on dialysis and renal transplant recipients with alterations or disorders of the bone.*

Conflict of interest: None

Financial support: None

### KEY WORDS:

Osteoporosis,  
Chronic kidney  
disease-metabo-  
lic bone disease,  
Bone quantitative  
ultrasound

### PAROLE CHIAVE:

Osteoporosi,  
Patologia ossea  
correlata a  
malattia renale  
cronica,  
Ultrasonologia  
ossea (QUS)

### Indirizzo degli Autori:

Prof. Filippo Aucella  
Divisione di Nefrologia e Dialisi  
"Casa Sollievo della Sofferenza",  
IRCCS  
Viale Cappuccini 1  
71013 San Giovanni Rotondo (FG)  
e-mail: f.aucella@operapadrepio.it

## INTRODUZIONE

L'ultrasonografia ossea (QUS) è una metodica proposta circa 25 anni fa da Langton (1) per studiare le proprietà fisiche dell'osso. Le sue caratteristiche di trasportabilità, assenza di radiazioni ionizzanti, basso costo e possibilità di studiare caratteristiche strutturali e geometriche dell'osso hanno determinato un grande entusiasmo iniziale, anche se successivamente l'interesse per la QUS ha conosciuto fasi alterne. Dato che questa metodica nasce per lo studio dell'osteoporosi, nel valutare le sue potenzialità è importante rifarsi alle raccomandazioni emerse dall'Official Position dell'In-

ternational Society of Clinical Densitometry (ISCD), pubblicate nel 2008 (2). Infatti, anche se relative alla sola osteoporosi primitiva e non valide per le forme secondarie e le altre patologie ossee metaboliche, queste raccomandazioni possono risultare un'utile guida per applicare senza forzature la QUS nello studio della malattia minerale ossea tipica dell'insufficienza renale (CKD-MBD). Le raccomandazioni sono così riassumibili (2):

- la QUS predice il rischio di frattura nelle donne in post-menopausa e negli uomini di più di 65 anni anche indipendentemente dalla *Dual-energy X-ray absorptiometry* (DEXA): l'unico sito validato è il calcagno;

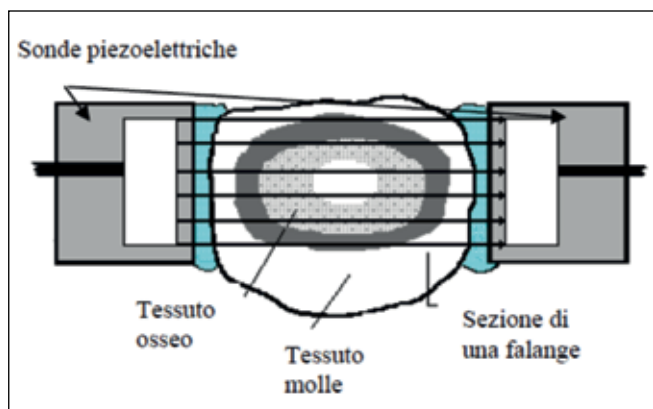


Fig. 1 - Geometria di trasmissione del fascio ultrasonoro attraverso il tessuto.

- la diagnosi di osteoporosi della World Health Organization (WHO) si basa su valori DEXA e quindi non può essere posta con la QUS;
- la terapia, in assenza del dato DEXA, può essere iniziata anche con la stima della probabilità di frattura indicata dalla QUS;
- la QUS, tuttavia, al momento non è validata per il monitoraggio della terapia.

## PRINCIPI FISICI

Una descrizione dettagliata dei principi su cui si basa questa metodica è stata già proposta su questa rivista e a quella si rimanda (3), oltre che a più recenti ed estese revisioni della letteratura in merito (4, 5). In breve, le leggi della fisica forniscono la relazione tra le proprietà meccaniche dell'osso, l'architettura ossea tridimensionale e la velocità e l'attenuazione delle onde ultrasonore trasmesse (Fig. 1).

I parametri ultrasonometrici utilizzati inizialmente per caratterizzare il tessuto osseo sono stati la velocità di propagazione (SOS, *Speed of Sound*, espressa in m/s) e l'attenuazione dell'onda (BUA, *Broadband Ultrasound Attenuation*, espressa in Db/mhz). È stato dimostrato che la velocità è più strettamente legata alla densità minerale dell'osso, mentre l'attenuazione del fascio risulta legata in modo più significativo alle caratteristiche morfologiche, quali, per esempio, la porosità del campione. L'orientamento trabecolare influenza perciò fortemente sia le proprietà meccaniche che la propagazione degli ultrasuoni, e i parametri QUS sono predittori delle proprietà meccaniche dell'osso indipendentemente dalla densità.

Velocità (SOS) e attenuazione (BUA) hanno dimostrato *in vitro* di essere influenzate dalle caratteristiche dell'osso non catturate dalla *mineral bone density*

(MBD): per esempio BUA è influenzata dall'anisotropia dell'osso trasversale, mentre SOS è influenzata positivamente dallo spessore corticale e inversamente dalla porosità corticale.

Attualmente vengono utilizzati due parametri più complessi che risultano dalla combinazione dei primi e cioè l'*Amplitude Dependent Speed of Sound* (AD-SoS) e lo *Stiffness*, o *Quantitative Ultrasound Index* (QUI). Questi ultimi si sono dimostrati più utili, nella diagnosi di osteoporosi, per identificare i soggetti con bassa densità minerale ossea e quindi ad alto rischio di frattura. I risultati dell'Indice *Stiffness* espressi come *T-score* vengono utilizzati dai medici per la diagnosi dell'osteoporosi, analogamente ai *T-score* ottenuti mediante l'assorbimetria a raggi X. I valori dell'Indice *Stiffness* sono influenzati in primo luogo dalle proprietà elastiche del calcagno, che, a sua volta, sono strettamente dipendenti dalla quantità e dalla struttura del contenuto minerale osseo. Diversi studi hanno evidenziato che l'Indice *Stiffness* è correlato al valore di *mineral bone density* (MBD) calcaneare e indica il rischio di frattura con una precisione analoga alla MBD dell'anca.

Negli ultimi anni la possibilità di analizzare la traccia grafica dell'onda ultrasonografica ha migliorato le possibilità di ottenere informazioni su aspetti strutturali e qualitativi. La Tabella I fornisce l'elenco e il significato dei parametri adoperati nella QUS. Un ulteriore passo avanti sarà rappresentato dalla possibilità di misurare i parametri QUS a livello del femore prossimale. Però, per quanto riguarda l'impiego clinico, il fatto che i parametri QUS siano correlati ad aspetti strutturali e geometrici dell'osso non significa necessariamente che essa sia in grado di misurare la qualità dell'osso. In conclusione, i parametri ultrasonografici possono fornire informazioni aggiuntive sulla struttura

TABELLA I - PARAMETRI QUS E RELATIVE CARATTERISTICHE DEL TESSUTO OSSEO CHE DESCRIVONO

PARAMETRO	SIGNIFICATO
Velocità dell'onda	Densità
Numero di picchi	Continuità strutturale della matrice mineralizzata
Energia	Elasticità
Ampiezza dell'onda	Elasticità e densità
Ampiezza del picco	Spazi mineralizzati (trabecole)
Tempo di trasmissione ossea	Area corticale, inerzia
Velocità dell'onda ampiezza-dipendente AD-SoS	Area corticale, inerzia e densità
Analisi di Fourier	Spazi midollari

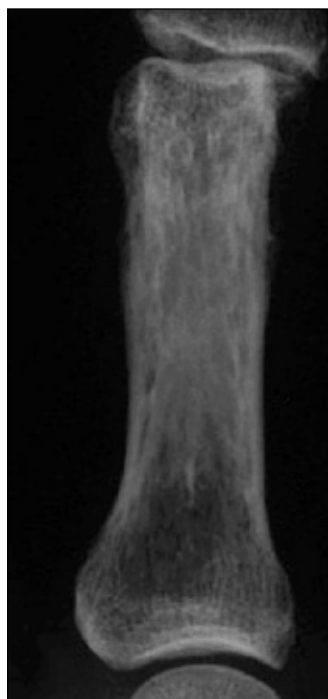


Fig. 2 - Radiografia della falange.

rispetto alla densitometria ossea, anche considerate le diverse caratteristiche di accuratezza e la discordanza biologica dei segmenti ossei studiati con le due modalità di misura.

### SITI DI MISURAZIONE

I siti di misurazione utilizzati nella QUS sono tutti periferici e sono rappresentati dalle diafisi/metafisi distali di falangi, calcagno, radio e tibia.

La falange (Figg. 2-4) è un osso lungo costituito da una componente trabecolare e da una corticale: quest'ultima è la principale determinante della resistenza meccanica dell'osso. La composizione ossea della falange è altamente predittiva della condizione del tessuto osseo in tutto il sistema scheletrico, correlando bene con l'osteoporosi e il rischio di fratture; la misura viene effettuata a livello della metafisi, dove l'osso trabecolare, circa il 40%, e quello corticale sono entrambi rappresentati. La metafisi falangea è caratterizzata da un alto turnover osseo ed è estremamente sensibile alle modificazioni dello scheletro sistemico sia fisiologiche (invecchiamento e crescita) sia patologiche (p. es., iperparatiroidismo) sia infine terapeutiche (p. es., uso di cortisonici) (6).

Il calcagno è composto interamente da osso trabecolare e ha il vantaggio di avere due superfici parallele e piatte ove la trasmissione geometrica dell'ultrasuono è facilmente ottimizzabile. Esistono diversi studi che hanno confermato l'alta predittività delle misurazioni

Fig. 3 - Radiografia della mano con l'indicazione del tratto osseo falangeo indagato dalla ultrasonografia ossea e la direzione della propagazione del fascio ultrasonoro nel corso della misura.



Fig. 4 - Misurazione QUS alla falange prossimale.

operate a tale livello per il rischio di frattura (7).

La tibia e il radio sono altri siti periferici in cui però l'onda si propaga soprattutto lungo la superficie esterna dell'osso e quindi le indicazioni sono relative quasi solo all'osso corticale, correlate al riassorbimento periostale (8).

### ULTRASONOGRAFIA OSSEA PER L'OSTEOPOROSI

Dal momento che la WHO ha definito l'osteoporosi in termini di *mineral bone content* (MBC o MBD), una diagnosi di questa patologia non può che avvalersi di una metodica che valuta direttamente il contenuto e la densità minerali ossei, come la densitometria. Pertanto i parametri QUS non possono essere usati direttamen-

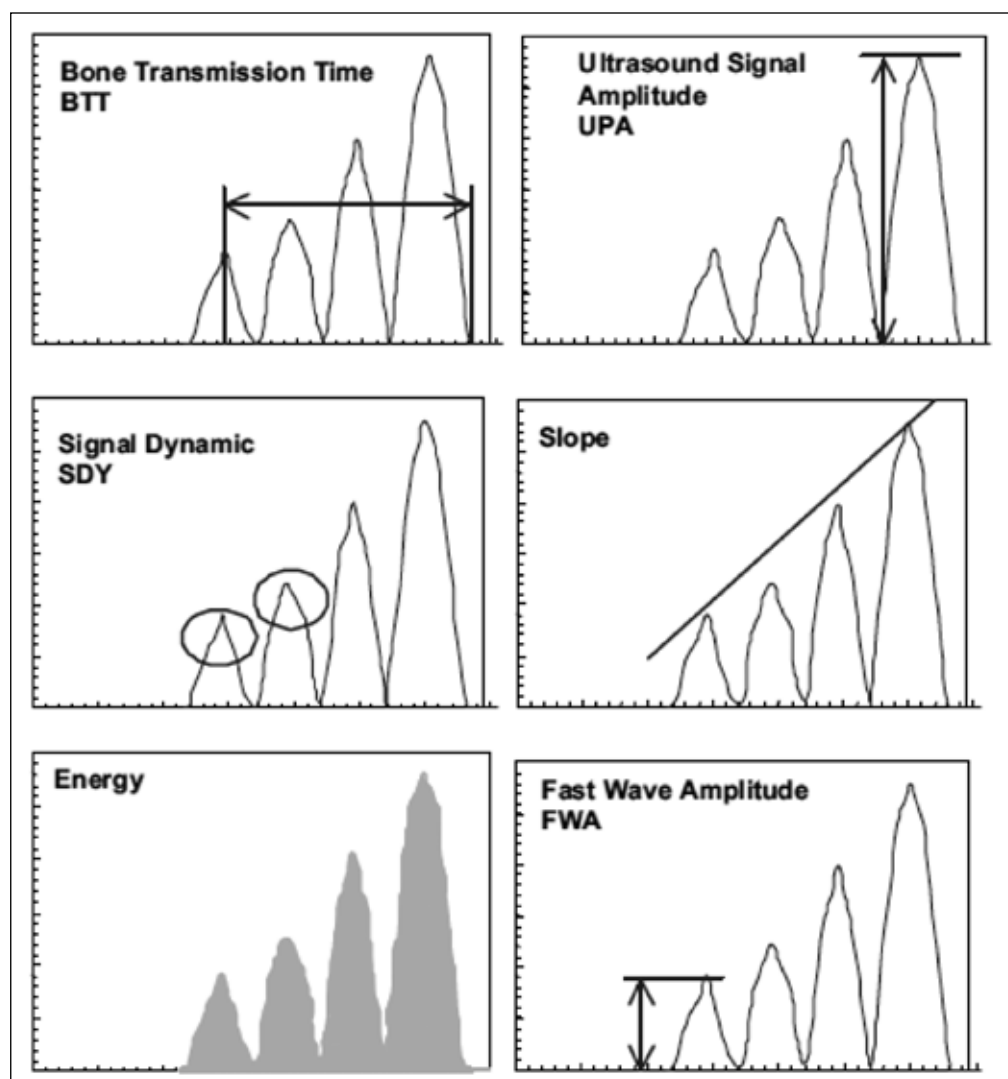


Fig. 5 - Parametri della QUS che possono essere utilizzati nell'analisi del segnale.

te per una diagnosi di osteoporosi secondo i criteri WHO. In passato si è cercato di identificare per ciascun parametro QUS valori di *T-score* corrispondenti al *T-score* -2.5 della MBD. Recentemente si è ritenuto più utile individuare dei *cut-off* che definiscano la probabilità di una diagnosi di osteoporosi sulla base dei criteri WHO applicati alla MBD del collo femorale.

Per esempio per lo *Stiffness* (apparecchiatura Achilles, Lunar-GE) un valore minore del 57% corrisponde a un'elevata probabilità di avere una *femoral neck mineral bone density* (FN-MBD) minore di -2.5, mentre un valore maggiore del 78% corrisponde a una bassa probabilità di osteoporosi. Per quanto riguarda l'apparecchio Sahara, Hologic, i *cut-off* per il QUI relativamente al rischio elevato e basso di osteoporosi sono rispettivamente del 59% e dell'83%. Quest'ultimo approccio è stato recepito nell'*Official Positions* dell'ISCD (Livello di Evidenza A) ed è particolarmente utile negli studi epidemiologici e quando la QUS è utilizza-

ta come *screening* di primo livello.

Tuttavia è importante rimarcare come numerosi lavori abbiano evidenziato come i parametri ultrasonografici, in particolare quelli del calcagno, siano in grado di predire il rischio di frattura osteoporotica in maniera indipendente dalla MBD (5). Alcuni recenti studi prospettici condotti su ampie casistiche hanno confermato come nella donna *caucasica* i parametri QUS del calcagno siano in grado di predire le fratture osteoporotiche (femorali, vertebrali e cliniche) in maniera uguale o superiore alla MBD lombare o femorale. Ci sono pertanto tutti i presupposti per un utile inserimento dei parametri QUS negli algoritmi che si propongono di calcolare il rischio di frattura (Fig. 5). L'evidenza per l'uso dell'ultrasonografia nella predizione del rischio di frattura nelle donne *non caucasiche* e nell'uomo è molto più limitata e, a tutt'oggi, carente di dati longitudinali.

Nella diagnosi di osteoporosi l'algoritmo diagnosti-

co da seguire comprende l'utilizzo di entrambe le metodiche, che si integrano a vicenda e che offrono informazioni esclusive e complementari. La validazione della tecnica a ultrasuoni per lo studio dell'osteoporosi post-menopausale è ormai completata e sostenuta da una ampia documentazione scientifica, che ha portato al seguente *statement* della *National Osteoporosis Society* britannica (NOS) (9):

a) un basso valore di QUS costituisce un fattore di rischio indipendente per frattura osteoporotica nelle donne post-menopausali; un basso valore di QUS costituisce un indicatore di bassa massa ossea più importante dei fattori di rischio clinici;

b) ai pazienti con bassi valori di QUS può essere prescritto un ulteriore esame MBD o può essere impostato un regime terapeutico se si è in presenza di altri fattori di rischio clinici.

Dati recenti mostrano come il potere predittivo di frattura della QUS sia almeno eguale a quello della DEXA nei soggetti anziani. Lo studio di Moayyeri et al. (10) è stato infatti il primo a calcolare il rischio assoluto di frattura a 10 anni comparando le due metodiche: i risultati hanno chiaramente indicato come, anche se la valutazione statistica assegna lo stesso potere predittivo a QUS e DEXA, la categorizzazione dei pazienti nelle diverse fasce di rischio risulta ancor più appropriata con la metodica ecografica. A riprova, anche le curve ROC mostrano una migliore *performance* della stima basata sulla QUS, configurando un rischio di frattura che si avvicina molto a quello osservato nel lungo *follow-up*, in particolar modo nella fascia di pazienti a più alto rischio (10). Tutti questi dati fanno quindi ipotizzare che QUS e DEXA misurino differenti caratteristiche del tessuto osseo e che l'utilizzo della QUS sia stato sinora scarso. A riprova di ciò, è segnalato come la QUS sia in grado di fornire informazioni sull'assetto geometrico dell'osso più dettagliate ed esaustive rispetto alla DEXA, con particolare riferimento ai parametri *Bone Transmission Time* (BTT) e *Ultrasound Signal Amplitude* (UPA) determinati sempre alle falangi, che indicano lo spessore della corticale, mentre i parametri *Fast Wave Amplitude* (FWA) e *Signal Dynamic* (SDY) indicano l'ampiezza dei canali midollari (11).

## ULTRASONOGRAFIA OSSEA E PATOLOGIE METABOLICHE

La versatilità della metodica a ultrasuoni ha suggerito di valutarne le potenzialità in campi di indagine del tessuto osseo diversi da quelli legati all'osteoporosi: in particolare, l'assenza di radiazioni ionizzanti ha suscitato l'interesse dei pediatri per lo studio della maturazione scheletrica, tanto che sono stati raccolti i dati normativi in soggetti compresi tra i 3 e i 18 anni in

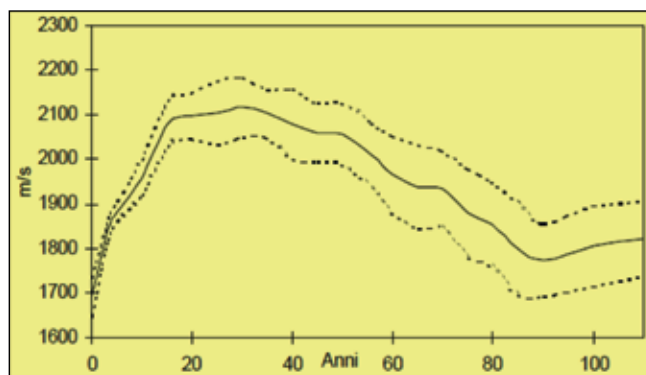


Fig. 6 - Andamento del parametro AD-SoS al variare dell'età in tutto l'arco della vita della popolazione femminile.

vari Paesi europei: Italia, Germania, Spagna e Polonia (12-14). In neonatologia si utilizza la QUS per lo studio e la cura dell'osteopenia nei neonati e nei prematuri. Nei prematuri, la possibilità di effettuare l'esame, a livello del metacarpo e dell'omero, come si è detto in precedenza, inserendo il calibro (DBM, *Sonic Bone Profiler*) all'interno dell'incubatrice, consente di effettuare le misure senza problemi per il neonato (15).

La tecnica di analisi del segnale ultrasonoro è risultata fondamentale nello studio e nella caratterizzazione di patologie metaboliche dell'osso diverse dall'osteoporosi post-menopausale. Studi condotti su osteoporosi indotta da corticosteroidi (16), artrite reumatoide (17), sindrome di Cushing (18), fibrosi cistica (19), osteomalacia (20), talassemia (21) e osteopenia legata alla nutrizione parenterale (22) hanno portato a risultati molto promettenti sull'utilizzo della QUS.

La QUS può inoltre monitorare l'efficacia della terapia nelle diverse condizioni patologiche (Fig. 6): per esempio, in corso di osteoporosi accertata in donne in post-menopausa, la terapia con teriparatide (peptide ricombinante di 34 aminoacidi, sequenza biologicamente attiva dell'ormone paratiroideo umano) determina importanti cambiamenti su BTT e FWA alle falangi, che quindi possono essere utili per seguire nel tempo l'efficacia della terapia (23).

## ULTRASONOGRAFIA OSSEA IN NEFROLOGIA

La migliore definizione delle alterazioni del metabolismo minerale e osseo secondarie a malattia renale cronica viene dalle Linee Guida KDIGO che hanno introdotto il concetto di CKD-MBD che va oltre la vecchia definizione di osteodistrofia uremica, in quanto comporta la contemporanea valutazione delle anomalie dei parametri biochimici, delle alterazioni ossee, ma anche del sistema cardiovascolare (24). I pazienti con malattia renale cronica (CKD) allo stadio 3-5

hanno un aumentato rischio di frattura rispetto alla popolazione generale, legato alla densità minerale ossea e alla qualità dell'osso, oltre che al rischio di cadute e ai traumi (25). La procedura d'elezione per valutare lo stato dell'osso rimane la biopsia che consente un'adeguata valutazione del turnover osseo, della mineralizzazione e del volume, ma la sua insita invasività ne limita notevolmente l'utilizzo clinico quotidiano. Inoltre, anche negli studi condotti con biopsia, i dati della MBD possono non essere rappresentativi dell'architettura vertebrale. Sarebbe, quindi, indicato il ricorso a metodiche non invasive, quali DEXA e QUS (26): le Linee Guida KDIGO affermano però chiaramente come nei pazienti con malattia renale cronica allo stadio 3-5 la valutazione della densità minerale ossea non sia utile di routine e vada invece effettuata in casi selezionati, in quanto la MBD non predice il rischio di frattura, a differenza di quanto riscontrato nella popolazione generale, né tantomeno predice il tipo di patologia ossea sottostante (25). In passato è stata proposta senza successo una classificazione dei soggetti con CKD basata su valori derivati dalla DEXA, associati a quelli biochimici indicativi dello stato del turnover osseo (27).

Secondo le Linee Guida KDIGO, nella CKD il radio distale rappresenta il sito d'elezione per la DEXA (28) nel predire il rischio di frattura (29, 30), in quanto composto prevalentemente dalla componente corticale dell'osso, più colpita dall'iperparatiroidismo secondario (31): inoltre, in molti pazienti dializzati, la DEXA eseguita a livello lombare può fornire dati fuorvianti a causa delle calcificazioni aortiche (32).

Nelle casistiche che hanno applicato la QUS nei pazienti con CKD allo stadio 3-5 si è documentata una mineralizzazione del femore e del radio minore che nella popolazione generale, mentre risultava simile quella della colonna lombare. La metanalisi di Jamal (33) ha dimostrato come nella CKD l'avambraccio fosse il sito più indicativo di MBD: l'avambraccio è infatti costituito quasi esclusivamente da osso corticale, mentre il corpo vertebrale è fatto per oltre il 40% di tessuto trabecolare e il femore ne contiene almeno il 25% (34). Queste differenze risultano importanti perché il rimodellamento osseo che si determina nella CKD è differente nell'osso trabecolare rispetto a quello corticale. La tomografia computerizzata quantitativa (Q-CT) riesce a discriminare le due componenti ossee grazie alla sua tridimensionalità. Ora se, nella popolazione generale, una bassa MBD predice fratture e mortalità, questa capacità non si applica ai soggetti nefropatici né consente di discriminare tra i vari tipi di osteodistrofia, per esempio tra alto e basso turnover osseo (24). Sempre la citata metanalisi non ha mostrato alcuna relazione tra frattura del femore nella CKD e relativa MBD dello stesso sito, anche se i soggetti con

frattura avevano una MBD inferiore a livello del radio distale (33).

Queste differenze possono essere ascrivibili verosimilmente al fatto che i soggetti con CKD, esposti a elevati valori di PTH, abbiano mediamente una riduzione specifica dello spessore corticale senza un calo netto del volume totale, il che altera i rapporti tra MBD, resistenza dell'osso e aumento del tessuto osseo (35). Altro fattore che può influire sull'elevata incidenza di fratture nei soggetti con CKD, specialmente in quelli in trattamento sostitutivo, è l'elevata frequenza di cadute e traumi (36).

Alcuni studi hanno comunque sottolineato una possibile relazione tra MBD e mortalità anche nei dializzati (37): il rischio risultava 4.3 volte maggiore nei soggetti con *T-score* femorale inferiore a 2.5, limite posto dalla WHO per la diagnosi di osteoporosi. Proprio per questo, le Linee Guida KDIGO non chiudono le porte alla valutazione della MBD, ma sottolineano la necessità di studi prospettici sul rischio di frattura in questi pazienti (24). Sempre nei dializzati, quando si è considerato il gruppo di soggetti con elevato turnover osseo separatamente dal gruppo di pazienti con basso turnover, si è potuto dimostrare come AD-SoS e *ultrasound bone profile score* (UBPS) misurati mediante QUS alle falangi, ma non SoS e BUA misurate mediante QUS al calcagno, fossero significativamente ridotti nel gruppo a elevato turnover (38). Tali risultati suggeriscono che l'osso corticale si rivela più sensibile al PTH con l'aumento dell'età dialitica, mentre l'osso trabecolare sembra mostrare una resistenza all'azione del PTH nel tempo. È verosimile che, in caso di resistenza al PTH, spesso associata a livelli elevati di PTH e a una maggiore età dialitica, l'osso corticale, prevalente nella falange, risulti più sensibile al PTH, mostrando un decremento più evidente dei valori ultrasonografici rispetto al calcagno (38). L'età dialitica sembra essere il fattore che maggiormente influenza la variabilità dell'AD-SoS alle falangi, insieme ad altri fattori significativi quali l'età, la durata della patologia e l'altezza (39). In popolazioni pediatriche è stato invece dimostrato come anche in questo particolare range di età i risultati della valutazione ultrasonografica alla falange siano fortemente influenzati dalla condizione patologica dei soggetti con insufficienza renale cronica trattata con emodialisi o con dialisi peritoneale. I dati pubblicati suggeriscono che la misura mediante QUS alla falange è un metodo semplice, non invasivo e innocuo di indagine del tessuto osseo nei pazienti dializzati (40, 41).

L'uso combinato di QUS alla falange e dei marker biochimici del turnover osseo consente un adeguato follow-up dei pazienti dializzati che presentano patologie o alterazioni a carico dell'osso. Il dato US fornisce infatti informazioni sia sul grado di turnover osseo,

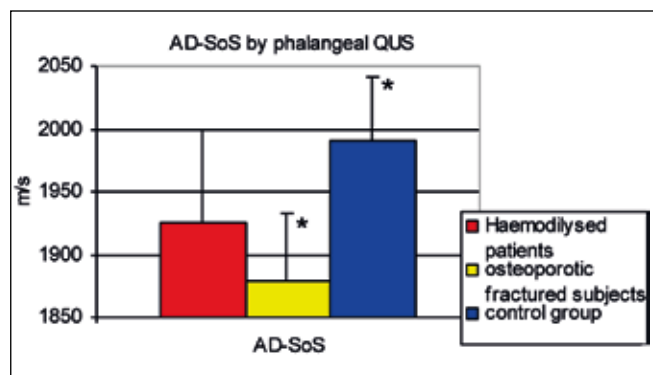


Fig. 7 - Differenti valore del parametro AD-SoS della QUS nei pazienti dializzati, negli osteoporotici e nei controlli.

come il PTH, ma anche sulla "qualità" complessiva dell'osso stesso e quindi sul rischio di frattura. Le sue modificazioni in corso di terapia, per esempio con calcitriolo, potrebbero segnalare gli effetti ottenuti anche indipendentemente dal grado di riduzione dell'attività paratiroidea. Numerosi studi hanno confermato questi riscontri sia nei pazienti in terapia sostitutiva (42-46) che in quelli trapiantati (47, 48).

In uno studio che ha messo a confronto soggetti di sesso femminile in dialisi cronica con pazienti dello stesso sesso con osteoporosi e frattura vertebrale e infine un gruppo di controllo senza fratture (49), la QUS, valutata a livello delle falangi, era in grado di discriminare i soggetti dializzati e i controlli con uguali valori di MBD valutati con DEXA, come pure i soggetti con fratture vertebrali (Fig. 7). Le differenti caratteristiche dell'onda ultrasonora ottenuta nei tre diversi gruppi possono essere attribuite alle diverse caratteristiche del tessuto osseo tipiche di ciascuna condizione: menopausa piuttosto che osteoporosi versus CKD-MBD. È quindi da sottolineare come la valutazione QUS a livello delle falangi possa essere utilmente adoperata insieme alla DEXA per valutare le caratteristiche del tessuto osseo non solo in termini di densità, ma anche di elasticità e fragilità (38). La differenziazione tra soggetti emodializzati e popolazione generale è stata recentemente confermata da altri riscontri in differenti gruppi etnici (50).

Nonostante questi dati interessanti, la metodica, non ha ancora avuto una validazione definitiva, sia perché sono state utilizzati dai vari Autori differenti parametri e differenti apparecchiature non sempre confrontabili, sia per l'esiguità delle casistiche. Nello stesso tempo, è mutato l'approccio diagnostico e terapeutico della patologia ossea in corso di malattia renale, con l'introduzione della nuova definizione di CKD-MBD.

## CONCLUSIONI

La QUS è una metodica che per le sue intrinseche caratteristiche suscita molto interesse in tutti gli studiosi del tessuto osseo. La sua innocuità e il basso costo ne fanno una tecnica ideale per misurazioni ripetute nel tempo come quelle necessarie nelle patologie croniche o in quelle in cui sia necessario monitorare gli effetti delle terapie prescritte. Nel caso della CKD è sufficiente pensare alla MBD e ai possibili campi terapeutici, compresi gli effetti della vitamina D (o relativi analoghi), dei calcio-mimetici e dell'attività fisica, per avere idea del possibile campo di applicazione. I clinici insieme ai tecnici dovranno tuttavia preliminarmente validare la metodica nel campo della CKD-MBD per poterne offrire un uso estensivo in una popolazione vasta e differenziata come quella nefrologica.

## RIASSUNTO

L'ultrasonografia ossea (QUS) è una metodica che per le sue intrinseche caratteristiche suscita molto interesse in tutti gli studiosi del tessuto osseo. La sua innocuità e il basso costo ne fanno una tecnica ideale per misurazioni ripetute nel tempo come quelle necessarie nelle patologie croniche o in quelle in cui sia necessario monitorare gli effetti delle terapie prescritte. Questa metodica nasce per lo studio dell'osteoporosi e i siti di misurazione utilizzati sono tutti periferici, rappresentati dalle dialisi/metatarsi distali di falangi, calcagno, radio e tibia: i parametri QUS, tuttavia, non possono essere usati direttamente per una diagnosi di osteoporosi secondo i criteri WHO, anche se numerosi Autori hanno evidenziato come i parametri ultrasonografici, in particolare quelli del calcagno, siano in grado di predire il rischio di frattura osteoporotica in maniera indipendente dalla MBD. Risultati molto promettenti con l'utilizzo della QUS sono stati riscontrati in osteoporosi indotta da corticosteroidi, artrite reumatoide, sindrome di Cushing, fibrosi cistica, osteomalacia, talassemia e osteopenia legata alla nutrizione parenterale. La QUS può inoltre monitorare l'efficacia della terapia nelle diverse condizioni patologiche. In nefrologia l'uso combinato di QUS alla falange e dei marker biochimici del turnover osseo consente un adeguato follow-up dei pazienti dializzati e trapiantati renali che presentano patologie o alterazioni a carico dell'osso.

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Langton CM, Palmer SB, Porter RW. The measurement of broadband ultrasonic attenuation in cancellous bone. *Eng Med* 1984; 13: 89-91.
2. Krieg MA, Barkmann R, Gonnelli S, et al. Quantitative ultrasound in the management of osteoporosis: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom* 2008; 11: 163-87.
3. Guglielmi G, de Terlizzi F, Aucella F. Quantitative bone ultrasonography: state of the art and perspectives. *G Ital Nefrol* 2004; 21 (4): 343-54.
4. Guglielmi G, Scalzo G, de Terlizzi F, Peh WC. Quantitative ultrasound in osteoporosis and bone metabolism pathologies. *Radiol Clin North Am* 2010; 48 (3): 577-88.
5. Guglielmi G, de Terlizzi F. Quantitative Ultrasound in the assessment of Osteoporosis. *Eur J Radiol* 2009; 71: 425-31.
6. Kleerekoper M, Nelson DA, Flynn MJ, et al. Comparison of radiologic absorptiometry with dual energy X-ray absorptiometry and quantitative computed tomography in normal older white and black women. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1745-50.
7. Khaw KT, Reeve J, Luben R, et al. Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the calcaneus: EPIC-Norfolk prospective population study. *Lancet* 2004; 363: 197-202.
8. Barkmann R, Kantorovich E, Singal C, et al. A new method for quantitative ultrasound measurements at multiple skeletal sites. *J Clin Densitom* 2000; 3: 1-7.
9. National Osteoporosis Society. The use of quantitative ultrasound in the management of osteoporosis. Position statement of 31th January 2002.
10. Moayeri A, Kaptoge S, Dalzell N, et al. Is QUS or DXA better for predicting the 10-year absolute risk of fracture? *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1319-25.
11. Guglielmi G, de Terlizzi F, Scalzo G, Battista C, Scillitani A. Cortical Thickness and Medullary Canal Dimensions of the Bone Phalanx Are Predicted by Quantitative Ultrasound Parameters. *J Clin Densitom* 2010; 13 (2): 219-27.
12. Halaba Z, Pluskiewicz W. The assessment of development of bone mass in children by quantitative ultrasound through the proximal phalanges of the hand. *Ultrasound Med Biol* 1997; 23: 1331-5.
13. Baroncelli GI, Federico G, Bertelloni S, de Terlizzi F, Cadossi R, Saggese G. Bone quality assessment by quantitative ultrasound of proximal phalanges of the hand in healthy subjects aged 3-21 years. *Pediatr Res* 2001; 49: 713-8.
14. Barkmann R, Rohrschneider W, Vierling M, et al. German pediatric reference data for quantitative transverse transmission ultrasound of finger phalanges. *Osteoporos Int* 2002; 13: 55-61.
15. Rubinacci A, Moro GL, Moro GE, Minoli I, de Terlizzi F, Cadossi R. Quantitative Ultrasound (QUS) Investigation of Bone in Preterm Infants. 22nd Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Toronto 2001 [Abs].
16. Cepollaro C, Gonnelli S, Montagnani A. QUS and DXA in the assessment of corticosteroid induced osteoporosis. Glucocorticoid induced osteoporosis (GIO) Mantova 19/21 Aprile 2001.
17. Roben P, Barkmann R, Ullrich S, Gause A, Heller M, Glüer CC. Assessment of Phalangeal Bone Loss and Erosions in Patients with Rheumatoid Arthritis by Quantitative Ultrasound. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 670-7.
18. Tauchmanova L, Rossi R, Nuzzo V, et al. Bone loss determined by quantitative ultrasonometry correlates inversely with disease activity in patients with endogenous glucocorticoid excess due to adrenal mass. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 241-7.
19. Rossini M, Delmarco A, Girardello S, et al. DXA and phalangeal osteosonogrammetry in males with Cystic Fibrosis. First International Conference on Osteoporosis in Men, Siena 22/24 Febbraio 2001.
20. Luisetto G, Camozzi V, de Terlizzi F. Use of quantitative ultrasonography in differentiating osteomalacia from osteoporosis: preliminary study. *J Ultrasound Med* 2000; 19: 251-6.
21. Filosa A, de Terlizzi F, Antonelli F. Osteosonografia in pazienti talassemici: un nuovo approccio per la valutazione dell'osteoporosi. Congresso Nazionale della Società Italiana Pediatria. Bologna 1999.
22. Gandullia P, Barabuno A, Calvi A, et al. Riduzione della densità ossea nei bambini in nutrizione parenterale per insufficienza intestinale cronica benigna: dati preliminari di uno studio sulla valutazione ultrasonografica dell'osso. Congresso Nazionale Società Italiana Nutrizione Parenterale ed Enterale. Roma 22-24 Novembre 2001.
23. Gonnelli S, Martini G, Caffarelli C, et al. Teriparatide's effects on quantitative ultrasound parameters and bone density in women with established osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1524-31.
24. Introduction and definition of CKD-MBD and the development of the guideline statements. *Kidney Int* 2009; 76 (Suppl. 113): S3-8.
25. Toussaint ND, Elder GJ, Kerr PG. A rational guide to reducing fracture risk in dialysis patients. *Semin Dial* 2010; 23 (1): 43-54.
26. Fusaro M, D'Angelo A, Scalzo G, Gallieni M, Giannini S, Guglielmi G. Vertebral fractures in dialysis: Endocrinological disruption of the bone-kidney axis. *J Endocrinol Invest* 2010; 33: 347-52.
27. Cunningham J, Sprague SM, Cannata-Andía J, et al. Osteoporosis in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 566-71.
28. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from KidneyDisease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69: 1945-53.
29. Yamaguchi T, Kanno E, Tsubota J, Shiomi T, Nakai M, Hattori S. Retrospective study on the usefulness of radius and lumbar bone density in the separation of hemodialysis patients with fractures from those without fractures. *Bone* 1996; 19: 549-55.
30. Ureña P, Bernard-Poenu O, Ostertag A, et al. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2325-31.
31. Duan Y, De Luca V, Seeman E. Parathyroid hormone deficiency and excess: similar effects on trabecular bone but differing effects on cortical bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 718-22.
32. Rodríguez-García M, Gómez-Alonso C, Naves-Díaz M, et al. Prevalence of vertebral fractures and aortic calcifications in hemodialysis patients: comparison with a population of the same age and sex. *Nefrologia* 2003; 23 (Suppl. 2): 106-11.
33. Jamal SA, Hayden JA, Beyene J. Low bone mineral density and fractures in long-term hemodialysis patients: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 674-81.
34. Nottestad SY, Baumel JJ, Kimmel DB, et al. The proportion of trabecular bone in human vertebrae. *J Bone Miner Res* 1987; 2: 221-9.
35. Lindergard B, Johnell O, Nilsson BE. Studies of bone morphology, bone densitometry, and laboratory data in patients on maintenance hemodialysis treatment. *Nephron* 1985; 39: 122-9.
36. Desmet C, Beguin C, Swine C, et al. Falls in hemodialysis patients: prospective study of incidence, risk factors, and complications. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 148-53.
37. Taal MW, Roe S, Masud T, et al. Total hip bone mass predicts survival in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63: 1116-20.
38. Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, et al. Quantitative Ultrasound in the Assessment of Skeletal Status in Uremic Patients. *J Clin Densitom* 1999; 2: 389-95.
39. Pluskiewicz W, Przedlacki J, Drozdowska B, Włodarczyk D, Matuszkiewicz-Rowinska J, Adamczyk P. Quantitative ul-



- trasound at hand phalanges in adults with end-stage renal failure. *Ultrasound Med Biol* 2004; 30 (4): 455-9.
40. Pluskiewicz W, Adamczyk P, Drozdowska B, et al. Skeletal status in children, adolescents and young adults with end-stage renal failure treated with hemo- or peritoneal dialysis. *Osteoporos Int* 2002; 13 (5): 353-7.
  41. Pluskiewicz W, Adamczyk P, Drozdowska B, et al. Skeletal status in children and adolescents with chronic renal failure before onset of dialysis or on dialysis. *Osteoporos Int* 2003; 14 (4): 283-8.
  42. Przedlacki J, Pluskiewicz W, Wieliczko M, et al. Quantitative ultrasound of phalanges and dual-energy X-ray absorptiometry of forearm and hand in patients with end-stage renal failure treated with dialysis. *Osteoporos Int* 1999; 10 (1): 1-6.
  43. Taal MW, Cassidy MJ, Pearson D, Green D, Masud T. Usefulness of quantitative heel ultrasound compared with dual-energy X-ray absorptiometry in determining bone mineral density in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (8): 1917-21.
  44. Arici M, Erturk H, Altun B, et al. Bone mineral density in haemodialysis patients: A comparative study of dual-energy X-ray absorptiometry and quantitative ultrasound. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (11): 1847-51.
  45. Peretz A, Penaloza A, Mesquita M, et al. Quantitative ultrasound and dual X-ray absorptiometry measurements of the calcaneus in patients on maintenance hemodialysis. *Bone* 2000; 27 (2): 287-92.
  46. da Costa JA, de Castro JA, Foss MC. The evaluation of renal osteodystrophy with cortical quantitative ultrasound at various bone sites. *Ren Fail* 2004; 26 (3): 237-41.
  47. Kovac D, Lindic J, Kandus A, Bren FA. Quantitative ultrasound of the calcaneus and dual X-ray absorptiometry of the lumbar spine in assessment and follow-up of skeletal status in patients after kidney transplantation. *Osteoporos Int* 2003; 14 (2): 166-70.
  48. Pajouhi M, Mahdavi-Mazdeh M, Larijani B, Soltani A, Sedaghat M, Hamidi Z. Assessment of bone structure in renal transplant recipients: comparison of phalangeal qualitative ultrasound and dual x-ray absorptiometry. *Transplant Proc* 2005; 37 (7): 3112-5.
  49. Guglielmi G, de Terlizzi F, Aucella F, Scillitani A. Quantitative ultrasound technique at the phalanges in discriminating between uremic and osteoporotic patients. *Eur J Radiol* 2006; 60: 108-14.
  50. Kuo CW, Ho SY, Chang TH, Chu TC. Quantitative ultrasound of the calcaneus in hemodialysis patients. *Ultrasound Med Biol* 2010; 36 (4): 589-94.