

Diagnostica istologica delle malattie metaboliche dello scheletro: istomorfometria ossea

Histologic diagnosis of metabolic bone diseases: bone histomorphometry

L. Dalle Carbonare, S. Giannini

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Clinica Medica I, Università di Padova

SUMMARY

Histomorphometry or quantitative histology is the analysis on histologic sections of bone resorption parameters, formation and structure. It is the only technique that allows a dynamic evaluation of the activity of bone modelling after labelling with tetracycline. Moreover, the new measurement procedures through the use of the computer allow an assessment of bone microarchitecture too.

Histomorphometric bone biopsy is a reliable and well-tolerated procedure. Complications are reported only in 1% of the subjects (hematoma, pain, transient neuralgia). Histomorphometry is used to exclude or confirm the diagnosis of osteomalacia. It is employed in the evaluation of bone damage associated with particular treatments (for example, anticonvulsants) or in case of rare bone diseases (osteogenesis imperfecta, systemic mastocytosis). It is also an essential approach when clinical, biochemical and other diagnostic data are not consistent. Finally, it is a useful method to understand the pathophysiologic mechanisms of drugs.

The bone sample is taken at the level of iliac crest under local anesthesia. It is then put into methyl-metacrilate resin where the sections are prepared for the microscopic analysis of the various histomorphometric parameters.

Reumatismo, 2004; 56(1):15-23

Definizione

L'istomorfometria o istologia quantitativa è l'analisi su sezioni istologiche dei parametri riflettenti il riassorbimento, la neoformazione e la struttura del tessuto osseo. Inizialmente era una tecnica utilizzata per la valutazione della massa ossea. Con l'avvento degli apparecchi per densitometria ossea, rispetto ai quali presenta una buonissima correlazione (1), la metodica è stata destinata ad analisi più sofisticate. Essa è in grado di fornire infatti informazioni non ottenibili con altre tecniche diagnostiche. In particolare, è la sola metodica che permette uno studio dell'osso a tre livelli: cellulare, tessutale e della singola unità di rimodellamento (BMU). Inoltre, è l'unico approccio che consente di individuare un difetto di minera-

lizzazione attraverso una valutazione dinamica dell'attività osteoblastica. Infine, con la recente introduzione di nuovi metodi di misura che permettono la valutazione anche della microarchitettura e dell'organizzazione delle trabecole, la metodica può anche essere definita come un'analisi computerizzata d'immagini acquisite a partire da sezioni istologiche. I principi utilizzati per tali misure sono derivati dalla stereologia (2).

BIOPSIA OSSEA

Procedura

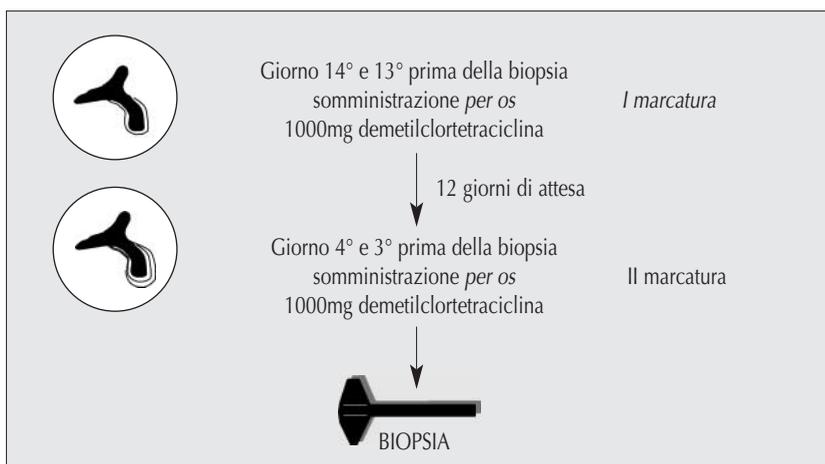
- *Marcatura con tetraciclina*

Per poter effettuare la valutazione dinamica dei parametri di neoformazione, il prelievo osseo deve essere preceduto dalla somministrazione al paziente di tetraciclina, un antibiotico riconoscibile alla lettura in fluorescenza una volta incorporato nell'osso. Lo schema di somministrazione prevede: 2 giorni di assunzione di tetraciclina (1 g/die) 12 giorni di intervallo

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Luca Dalle Carbonare
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Clinica Medica I
Università di Padova
Via Giustiniani 2 - 35128 Padova
E-mail: luca.dallecarbonare@unipd.it

Figura 1 - Procedura della marcatura con tetraciclina.



2 ulteriori giorni di assunzione di tetraciclina (1 g/die). La tetraciclina viene somministrata in due prese giornaliere (da 500 mg ciascuna), con un bicchiere d'acqua e a stomaco vuoto. Non deve essere assunta con calcio, latte e latticini, supplementi di ferro o antiacidi, che possono interferire con l'assorbimento e che per questo motivo non devono essere introdotti anche per tutta l'ora successiva all'assunzione. Inoltre, non devono essere assunte altre tetracicline per tutto il periodo dell'indagine. A distanza di 5-7 giorni dall'ultima somministrazione del farmaco si effettua la biopsia ossea.

È *fondamentale* riportare nella scheda del paziente l'esatto schema posologico della tetraciclina con i relativi intervalli, per consentire il calcolo dei parametri dinamici. Seguendo tale schema, in normali condizioni, è possibile osservare in fluorescenza 2 linee sul fronte di mineralizzazione, corrispondenti alle due somministrazioni di tetraciclina, separate da uno spazio che corrisponde al periodo di intervallo fra le due assunzioni del farmaco. Tale procedura permette di calcolare la capacità e la velocità di mineralizzazione dell'osso esaminato (Fig. 1).

• *Metodica di prelievo del campione*

Il campione osseo su cui viene effettuato lo studio istomorfometrico è prelevato a livello della cresta iliaca in anestesia locale. Il frammento osseo è di norma transiliaco, cioè costituito dalle due corticali ossee e dall'osso trabecolare tra esse compreso. Per il prelievo viene utilizzato un ago specifico (fra i più utilizzati vi è quello di Bordier-Meunier) di 7.5 mm di diametro (Fig. 2).

Prima del prelievo viene effettuata l'anestesia della zona intorno alla spina iliaca antero-superiore (in

corrispondenza dell'incisione), del periostio esterno e di quello interno. Può anche essere utile somministrare preventivamente una blanda sedazione per os al paziente.

Si incide quindi la cute per 2-3 cm, circa 2 cm sotto e all'interno della spina iliaca antero-superiore. Tutta la procedura va effettuata in ambiente sterile. Il frammento osseo transiliaco viene prelevato lentamente in modo da evitare possibili rotture della struttura ossea che limiterebbero fino a compromettere l'analisi del campione. Dopo il prelievo, l'incisione viene richiusa con 2-3 punti di sutura (5-0) e il paziente resta a riposo per alcune ore dopo le quali può riprendere le sue normali attività. Il campione prelevato viene posto in alcool al 70% per circa una settimana. Dopo specifica procedura di fissazione, il campione viene incluso in resina di metilmetacrilato senza decalcificazione. Utilizzando un microtomo, vengono quindi allestite sezioni



Figura 2 - Ago di Bordier-Meunier per prelievo biptico.

di circa 8 μm che vengono successivamente trattate con coloranti specifici: tricromo di Goldner, blu di toluidina, solocromo di cianina e per l'eventuale lettura qualitativa, May Grunwald-Giemsa. Alcune sezioni non vengono colorate e destinate alla lettura in fluorescenza delle tracce della tetraciclina per il calcolo dei parametri dinamici di neoformazione. La procedura di preparazione e di analisi del prelievo bioptico richiede circa 4 settimane. Queste due fasi della metodica, che richiedono competenze e attrezzature specifiche presenti solo in alcuni Centri Specializzati, rappresentano gli elementi cruciali di questo approccio e sono gli aspetti che ne limitano un ampio utilizzo.

Complicanze della biopsia ossea (3)

La biopsia ossea è generalmente sicura e ben tollerata, anche se in alcuni casi viene segnalato lieve malessere o dolore nella sede di prelievo che scompare entro 24-48 ore.

La complicanza di maggior rilievo legata al prelievo è la formazione di un ematoma, peraltro in genere in soggetti obesi o con alterazioni della coagulazione. È inoltre segnalato qualche raro caso di nevralgia transitoria, di osteomielite e di frattura della cresta iliaca. Va comunque sottolineato che nel loro complesso queste complicanze si osservano con eccezionale rarità (meno dell'1%).

Metodologia dell'analisi istomorfometrica

L'analisi istomorfometrica, che si attua su sezioni istologiche bidimensionali, si basa fondamentalmente sulla valutazione di 3 tipi di misure:

- Lunghezze
- Perimetri
- Aree

I parametri ottenuti, vengono espressi come rappresentazione della struttura tridimensionale dell'osso in termini di aree, distanze, volumi. L'estrapolazione dalle 2 alle 3 dimensioni costituisce il limite di questo approccio diagnostico, anche se la possibilità di effettuare la misurazione su sezioni a livello diverso nell'ambito del campione in esame, contribuisce a ridurre l'approssimazione della metodica.

I principali parametri analizzati riguardano la valutazione della *neoformazione ossea* sia in termini di attività osteoblastica che di mineralizzazione e dell'entità del riassorbimento scheletrico. Per le misurazioni viene utilizzato un microscopio ottico con ingrandimenti da 2.5 ad almeno 40X, con i quali è possibile effettuare misurazioni sul tessuto e anche a livello delle cellule ossee. A tal fine vengono uti-

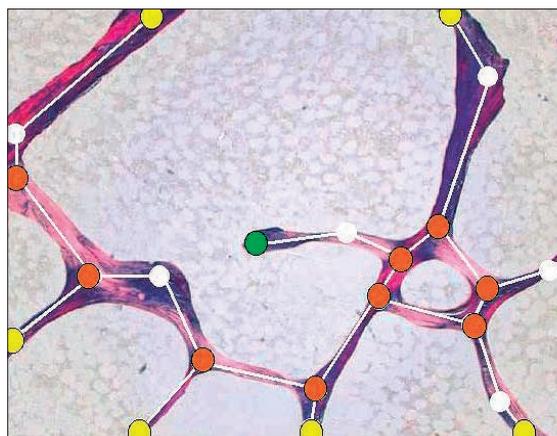


Figura 3 - Parametri di microarchitettura: Strut Analysis.
Arancione: Nodi; Verde: Termini (rami terminali)
Giallo: Termini creati dalla taglio della sezione (chiamati OUT).

lizzati speciali oculari dotati di griglie che consentono l'analisi quantitativa del campione in esame.

Recentemente, l'introduzione dell'analisi computerizzata ha comunque permesso di aggiungere alle misurazioni istomorfometriche classiche anche dei parametri di tipo statistico che forniscono informazioni sulla complessità dell'organizzazione microstrutturale della rete trabecolare e rendono ancor più completo questo tipo di approccio (Fig. 3). In particolare, tali misurazioni forniscono dati sulla microarchitettura ossea la cui compromissione costituisce un elemento importante nella genesi delle fratture da fragilità, indipendentemente dalla massa ossea.

Per questo approccio è necessario collegare il microscopio ad una telecamera analogica (3CCD) o digitale per l'acquisizione delle immagini istologiche. Le immagini immagazzinate vengono inviate ad un computer con il quale, attraverso l'ausilio di un software specifico, vengono effettuate le misurazioni dei diversi parametri. Il microscopio deve inoltre essere fornito di fluorescenza con filtro specifico (per l'evidenziazione della tetraciclina) e di un polarizzatore per il conteggio delle lamelle ossee e quindi delle dimensioni degli osteoni.

Principali parametri dell'analisi istomorfometrica

La definizione dei parametri istomorfometrici ha subito negli anni numerosi aggiornamenti anche in ragione delle nuove acquisizioni e dei progressi metodologici in tale ambito. Si è reso quindi necessario, per consentire un utilizzo di questa metodica su ampia scala, definire una standardizzazione delle principali misurazioni istomorfometri-

che e della relativa nomenclatura cui fare riferimento. In una riunione plenaria del 1987 (4) sono quindi state precisate le definizioni dei principali parametri, qui di seguito descritti.

Parametri di struttura ossea

Volume Osseo/Tessuto Osseo (BV/TV): è la percentuale di tessuto osseo trabecolare costituito da osso mineralizzato e matrice osteoide rispetto al tessuto totale esaminato.

Volume di Osso Mineralizzato (Md.V/TV): è la percentuale di osso mineralizzato rispetto al totale e corrisponde al Volume Osseo - Volume Osteoide.

Volume osseo totale (TBV): rappresenta la porzione di osso (comprensivo di corticali e trabecole ossee) espressa come percentuale del volume del campione esaminato. È una valutazione della densità ossea comparabile a quella ottenuta con metodiche non invasive (DXA).

Spessore Corticale (Ct.Wi): è lo spessore medio delle corticali espresso in millimetri.

Wall Thickness (W.Th): è il livello di osso mineralizzato formato in ogni unità di formazione e corrisponde allo spessore di un osteone. Viene espresso in mm.

Parametri di microarchitettura ossea

La microarchitettura è un determinante importante della qualità dell'osso (5) e sembra costituire un fattore di rischio per frattura indipendente dalla densità scheletrica (6). Sono stati recentemente definiti alcuni parametri che riflettono l'organizzazione tridimensionale della rete trabecolare, in termini di connettività fra le trabecole.

I parametri di base che descrivono la morfologia trabecolare sono:

Spessore Trabecolare (Tb.Th), Separazione Trabe-

colare (Tb.Sp) espressi in mm, **Numero di Trabecole (Tb.N)**, espresso come numero/mm. Essi rappresentano lo spessore delle trabecole, la distanza fra di esse e il loro numero (7).

Vi sono poi altri parametri, non routinariamente valutati, che consentono lo studio della connettività trabecolare. La valutazione diretta della connettività trabecolare (8-9) prevede la trasformazione manuale o computerizzata delle trabecole ossee in una rete di linee (*scheletrizzazione*) e dal successivo calcolo del **numero di Nodi (Nd.N)** cioè dei punti in cui 3 o più trabecole si riuniscono, dei rami terminali (*N.Tm*) e dei rami di connessione (*Struts*) fra i nodi (*Nd.Nd*) e fra i rami terminali (*Tm.Tm*) e fra nodi e rami terminali (*Nd.Tm*). Il rapporto tra le diverse componenti, quale ad esempio Nodi/Terminali (*Nd/Tm*), è un indice diretto della connettività trabecolare (Fig. 3).

Euler Number è la valutazione delle cavità ossee nel rapporto con le componenti trabecolare ad esse connesse. È anch'esso un indice diretto della connettività trabecolare e può essere definito come il numero massimo di porzioni che possono essere rimosse dalla struttura senza che questa perda la sua integrità.

Esistono inoltre parametri che, attraverso la valutazione spaziale della *connettività* delle cavità midollari, offrono una misura indiretta della complessità dell'organizzazione trabecolare:

Marrow Star Volume (MSV) (10): rappresenta il volume medio che viene circoscritto intorno ad un punto qualsiasi della cavità midollare (e da ognuno di essi) fino all'incontro con una trabecola ossea o al perimetro subcorticale (maggiore sarà il suo valore, minore sarà la connettività trabecolare nello spazio, Fig. 4).

Fractal Geometry o Dimension (FD) (11): descrive

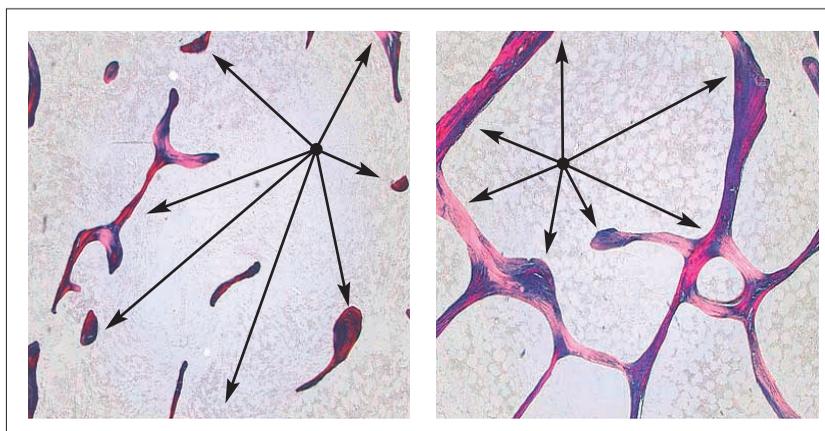


Figura 4 - Parametri di microarchitettura: Marrow Star Volume (MSV). A sinistra un esempio di struttura con valore maggiore di MSV, presenta una minor connettività trabecolare; a destra minor MSV, che corrisponde a maggiore connettività.

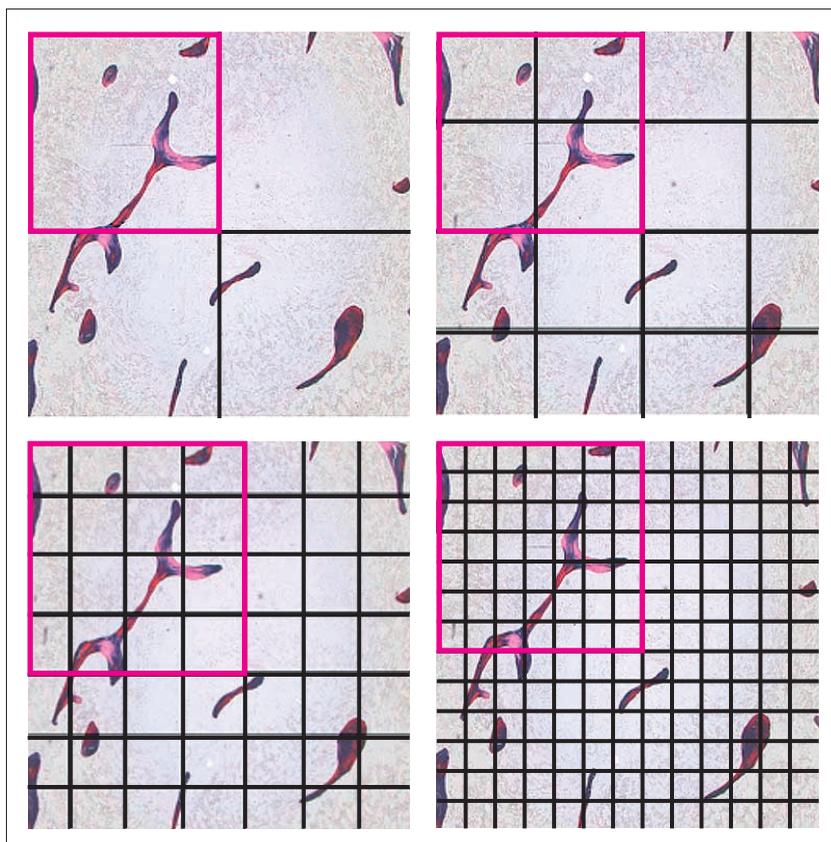


Figura 5 - Parametri di microarchitettura: Fractal Dimension (FD).

L'applicazione di una serie di griglie con maglie a diversa sezione permette di calcolare il rapporto tra un punto e lo spazio che lo circonda correlandolo alla complessità e quindi all'organizzazione spaziale della struttura analizzata.

il rapporto tra un punto e la sua posizione nello spazio, con particolare riguardo alla complessità della struttura di cui fa parte. Può essere correlato con il numero e la separazione fra le trabecole (Fig. 5). *Trabecular Bone Pattern Factor (TBPf)* (12): riduce la rete trabecolare ad un rapporto tra strutture concave e convesse, considerando una struttura concava come sinonimo di buona connettività.

Parametri statici di neoformazione ossea (Fig. 6) *Superficie Osteoide (OS/BV)*: è la frazione di superficie ossea coperta da osteoide, espressa in percentuale. *Volume Osteoide (OV/BV)*: rappresenta la frazione di tessuto osseo trabecolare non calcificato, espresso in percentuale. *Spessore Osteoide (O.Th)*: è lo spessore medio dei bordi osteoidi, espresso in μm .

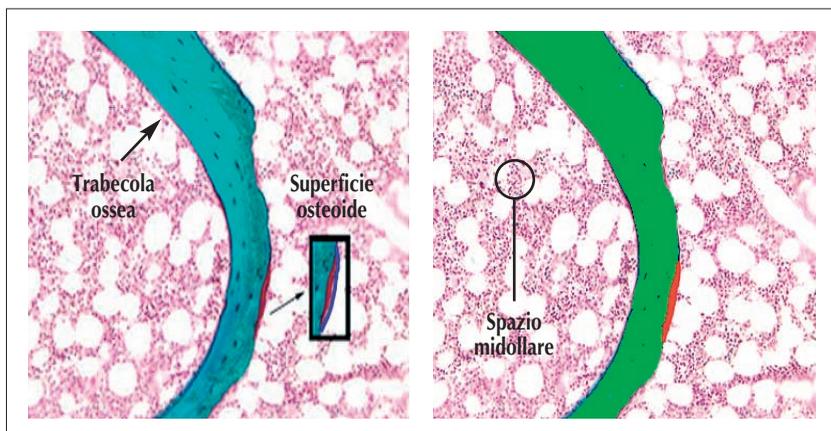


Figura 6 - Esempio di misurazione dei parametri di attività osteoblastica.

Parametri dinamici di neoformazione ossea

Mineral Apposition Rate (MAR): si determina misurando la distanza media fra due tracce di tetraciclina ed è espresso in $\mu\text{m}/\text{die}$ e rappresenta la frazione ossea neoapposta sul fronte di mineralizzazione.

Superfici Mineralizzate (MS/BS): è l'estensione delle superfici marcate con tetraciclina doppia (dLS/BS), singola (sLS/BS) o totale (LS/BS), espresse come percentuale delle superfici ossee trabecolari totali.

Parametri derivati

Bone Formation Rate (BFR/BS): rappresenta la quota di osso mineralizzato formato per unità di superficie trabecolare per giorno. È calcolato come il prodotto di MAR per le Superfici Mineralizzate (LS o dLS o $1/2 \text{ sLS} + \text{dLS}$) ed è espresso in $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{die}$.

Adjusted Apposition Rate (Aj.AR): calcolato come BFR/OS , rappresenta la quantità di osso mineralizzato neoapposto per giorno e per unità di superficie coperta da osteoide ed espresso in $\mu\text{m}/\text{die}$.

Formation Period (FP): è il tempo medio richiesto per ricostruire una nuova unità strutturale ed è espresso in giorni come $\text{W.Th}/\text{Aj.AR}$. Si parla anche di **Active Formation Period**, considerato il periodo in cui gli osteoblasti lavorano attivamente deponendo matrice. Quest'ultimo è calcolato dal rapporto $\text{W.Th}/\text{MAR}$.

Mineralization lag time (Mlt): è l'intervallo medio fra la deposizione dell'osteoido e la sua successiva mineralizzazione. È calcolato come $\text{O.Th}/\text{Aj.Ar}$ ed espresso in giorni.

Parametri di riassorbimento osseo (Fig. 7)

Superficie di Riassorbimento (ES/BS): è la percentuale della superficie trabecolare riassorbita,

rappresentata dalle zone in cui il riassorbimento osteoclastico è continuo o dove il riassorbimento è finito ma gli osteoblasti non hanno ancora cominciato a riempire la lacuna di Howship (13-14).

Numero di Osteoclasti (N.Oc/BS): il numero di osteoclasti è espresso sia per millimetri di superficie trabecolare che per mm^2 di sezione ossea.

Profondità dell'erosione (E.De): è calcolata in μm come il risultato della conta delle lamelle erose in ogni cavità di riassorbimento moltiplicato per lo spessore lamellare oppure come la lunghezza media della distanza fra superficie e base della lacuna. Viene anche espressa come il valore risultante dal riempimento della lacuna con l'ausilio di un analizzatore d'immagine.

Frequenza d'attivazione (BFR/W.Th): rappresenta la probabilità che un nuovo ciclo di rimodellamento inizi in un qualsiasi punto della superficie ossea. Viene normalmente espresso in giorni.

Tutte queste misurazioni vengono effettuate a livello dell'osso trabecolare, ma vi sono anche parametri che permettono la valutazione dell'osso corticale, anche se il suo studio presenta maggiori difficoltà tecniche. Infatti, sia l'angolazione del prelievo che la variabilità fra i diversi siti può influenzare i parametri misurati in tale sede.

I principali parametri misurabili in sede corticale sono l'**Area Corticale** espressa in μm^2 , lo **Spessore Corticale (Ct.Wi)** espresso in μm . Il parametro più interessante è comunque la **Porosità Corticale (Ct.Po)**. Questo parametro rappresenta la misura della prevalenza e della taglia delle cavità all'interno della corticale. Alcune di queste rappresentano i canali Haversiani, altre lacune osteocitiche o zone di riassorbimento in eccesso sulla neoformazione, prodotte dall'alterazione di fattori sistemici o locali. La porosità corticale è una misura

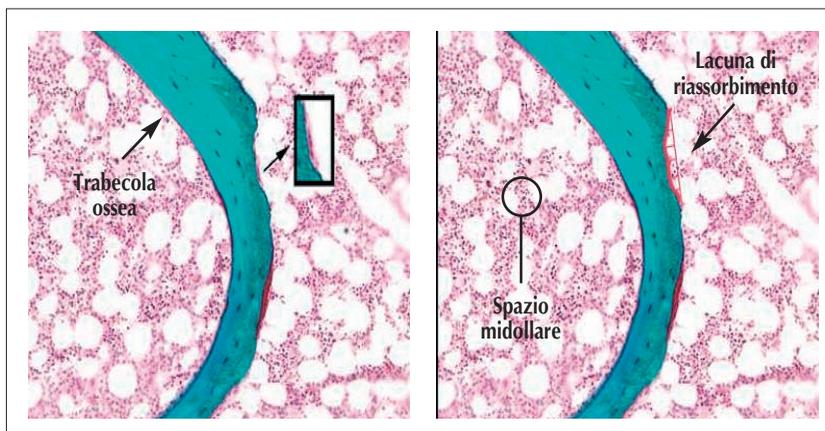


Figura 7 - Esempio di misurazione dei parametri di attività osteoclastica.

dello spazio di rimodellamento ed è quindi un indice della frequenza di attivazione in sede corticale. Un incremento della porosità corticale può anche essere il segno dell'aumento del riassorbimento scheletrico PTH-dipendente, per esempio connesso all'età.

INDICAZIONI CLINICHE

La biopsia ossea per istomorfometria viene impiegata soprattutto per escludere o confermare la diagnosi di osteomalacia e per caratterizzare le diverse forme di osteodistrofia renale. Inoltre trova impiego nella valutazione dei danni ossei legati a particolari trattamenti (es. anticonvulsivanti) o a quadri patologici nel corso dei quali l'eventuale interessamento scheletrico può essere rilevato precocemente con questa procedura, anche prima che appaiono segni clinici, biochimici o radiologici (es. malattie infiammatorie croniche dell'intestino, malassorbimento, morbo celiaco, ecc.) Vi sono poi altre patologie più rare che alterano il metabolismo osseo, nelle quali la biopsia ossea e l'istomorfometria costituiscono un ausilio importante per la precisazione diagnostica. In alcune di queste, la biopsia qualitativa è in genere sufficiente, ma l'istomorfometria fornisce anche in questi casi importanti informazioni sullo stato metabolico dello scheletro. Fra queste, vanno ricordate l'osteogenesi imperfetta, la mastocitosi sistemica, l'ipofosfatasi.

La biopsia ossea per istomorfometria può inoltre costituire un importante ausilio diagnostico nei casi in cui il quadro clinico, gli esami di laboratorio e gli accertamenti strumentali non siano consensuali e non consentano di raggiungere una diagnosi definitiva.

Infine, questa metodica risulta fondamentale per valutare la tollerabilità e l'efficacia di un trattamento a livello del tessuto osseo e per approfondire e chiarire i meccanismi fisiopatologici (15) alla base delle sue azioni farmacologiche anche nel caso di farmaci di nuova sintesi.

QUADRI ISTOMORFOMETRICI DELLE PRINCIPALI MALATTIE METABOLICHE DELL'OSSEO

Osteoporosi post-menopausale

Caratterizzata da un deficit sia della componente ossea corticale che trabecolare, associato a ridotta

connettività trabecolare. La diminuzione dello spessore trabecolare è modesto e le misure dinamiche non offrono indicazioni specifiche.

Osteoporosi cortisonica

All'inizio del trattamento, l'*Ac.f* è aumentato, mentre nelle fasi avanzate di trattamento, *Ac.f*, *MAR* e *MS/BS* sono tutti diminuiti.

Nelle forme di osteonecrosi femorale indotta da steroidi, sono presenti abbondanti osteociti e *lining cells* apoptotiche.

Iperparatiroidismo primitivo

Si associa a deficit di osso corticale, con incremento della porosità corticale. Sono state descritte correlazioni positive tra questo parametro e i livelli di PTH. *BV/TV* è solitamente preservato e la microarchitettura ossea è mantenuta. Vi può essere anche evidenza di osteoide alterata con fibrosi peritrabecolare.

Ipogonadismo

In entrambi i sessi si associa ad incremento di *Ac.f* che comporta una compromissione dell'osso corticale e trabecolare. Quando l'alterazione è rilevante, cioè quando vi sia importante diminuzione di *BV/TV* e *Tb.Th*, si osserva anche perdita della connettività.

Ipovitaminosi D

Il deficit di vitamina D a diversi livelli comporta peculiari alterazioni istomorfometriche. Modeste riduzioni dei livelli di vitamina D (pre-osteomalacia) si associano a diminuzione di *Ac.f* e *OS/BS*, senza alterazione di *O.Th*. L'accumulo di matrice osteoide non mineralizzata caratterizza il secondo e terzo grado della malattia (osteomalacia), nei quali troviamo pure aumento dei *Mlt* e *O.Th* (ad es. *Mlt* > 100 giorni e *O.Th* > 12.5 μm dopo correzione matematica per l'obliquità delle trabecole). Nel secondo grado della malattia, è possibile individuare qualche traccia di marcatura in fluorescenza, mentre nel grado più severo la marcatura è assente. A questa condizione si associano spesso i segni di iperparatiroidismo secondario, con presenza di fibrosi negli spazi midollari.

Osteopatia ipofosfatemica

La deplezione di fosfato di qualsiasi causa comporta osteomalacia, con pattern istomorfometrico simile a quello dei gradi severi di ipovitaminosi D. Questi casi comprendono i difetti di riassorbimento tubulare del fosfato. E' spesso associato iperpa-

ratiroidismo secondario. La biopsia ossea in questi pazienti può risultare utile per verificare l'efficacia di un particolare trattamento.

Patologia ossea gastrointestinale

Evidenza di ipovitaminosi D è spesso riscontrata in molte patologie dell'assorbimento e della digestione. In questi casi si osserva anche il deficit di calcio e altri nutrienti e comunque il malassorbimento non è l'unico aspetto. Sono descritti quadri di iperparatiroidismo secondario e patologia ossea a basso turnover.

Osteodistrofia renale

Sono descritti almeno tre quadri istomorfometrici nei pazienti con insufficienza renale terminale: osteodistrofia ad alto turnover con osteite fibrosa;

osteodistrofia a basso turnover (compresi i sottotipi osteomalacico e adinamico); osteodistrofia mista con elevato turnover, alterazione della formazione ossea e accumulo di osteoide non mineralizzata.

Anche attualmente la biopsia ossea rimane un'utile indagine di riferimento sulla quale basare la scelta terapeutica in questi quadri patologici.

Anche se oggi è possibile gestire la maggioranza delle patologie metaboliche e fragilizzanti dello scheletro senza ricorrere al prelievo biotico, tuttavia questa tecnica rimane un ausilio importante in molti quadri patologici in cui le informazioni cliniche, bioumorali e strumentali non consentano di raggiungere una diagnosi precisa e costituisce un approccio insostituibile per verificare possibili alterazioni nei processi di mineralizzazione, non altrimenti valutabili.

RIASSUNTO

L'istomorfometria o istologia quantitativa è l'analisi su sezioni istologiche dei parametri di riassorbimento, neoformazione e struttura dell'osso. È la sola metodica che permette, grazie alla marcatura con tetraciclina, una valutazione dinamica dell'attività di neoapposizione ossea. Inoltre, con la recente introduzione di nuovi metodi di misura e dell'ausilio del computer, consente anche di valutare la microarchitettura ossea.

La biopsia ossea per istomorfometria è una metodica sicura e ben tollerata e viene impiegata per escludere o confermare la diagnosi di osteomalacia, nella valutazione dei danni ossei legati a particolari trattamenti (es. glucocorticoidi, anticonvulsivanti) o in corso di altre patologie ossee più rare (osteogenesi imperfetta, mastocitosi sistemica).

Il campione osseo è prelevato a livello della cresta iliaca in anestesia locale e viene quindi incluso in resina da cui vengono allestite le sezioni per la lettura al microscopio dei vari parametri istomorfometrici.

Parole chiave - Histomorphometry, bone histology, bone diseases, microarchitecture.

Key words - *Istomorfometria, istologia ossea, malattie dello scheletro, microarchitettura.*

BIBLIOGRAFIA

1. Delmas PD, Fontanges E, Duboeuf F, Boivin G, Chavassieux P, Meunier PJ. Comparison of bone mass measured by histomorphometry on iliac biopsy and by dual photon absorptiometry of the lumbar spine. *Bone* 1988; 9: 209-13.
2. Levitz P, Tchoubar D. Disordered porous solids: From chord distributions to small angle scattering. *J Phys France II* 1992; 2: 771-90.
3. Rao SD, Matkovic V, Duncan H. Transiliac bone biopsy: Complications and diagnostic value. *Henry Ford Hosp Med J* 1980; 28: 112-15.
4. Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Maluche H, Meunier PJ et al. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. *J Bone Miner Res* 1987; 2: 595-610.
5. Dempster DW. The contribution of trabecular architecture to cancellous bone quality. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 20-3.
6. Audran M, Chappard D, Legrand E, Libouban H, Basle MF. Bone microarchitecture and bone fragility in men: DXA and histomorphometry in humans and in the orchietomized rat model. *Calcif Tissue Int* 2001; 69: 214-7.
7. Parfitt AM, Mathews CHE, Villanueva AR, Kleerekoper M, Frame B. Relationships between surface, volume, and thickness of iliac trabecular bone in aging and in osteoporosis. *J Clin Invest* 1983; 72: 1396-409.
8. Mellish RW, Ferguson-Pell MW, Cochran GV, Lindsay R, Dempster DW. A new manual method for assessing two-dimensional cancellous bone structure: comparison between iliac crest and lumbar vertebra. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 689-96.
9. Feldkamp LA, Goldstein SA, Parfitt AM, Jesion G, Kleerekoper M. The direct examination of three-dimensional bone architecture in vitro by computed tomography. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 3-11.
10. Vesterby A, Gundersen HJG, Melsen F. Star volume of

- marrow space and trabeculae of the first lumbar vertebra: sampling efficiency and biological variation. *Bone* 1989; 10: 7-13.
11. Weinstein RS, Majumdar S. Fractal geometry and vertebral compression fractures. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1797-802.
 12. Hahn M, Vogel M, Pompesius-Kempa M, Delling G. Trabecular bone pattern factor-a new parameter for simple quantification of bone microarchitecture. *Bone* 1992; 13: 327-30.
 13. Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Trabecular bone resorption depth decreases with age: Differences between normal males and females. *Bone* 1985; 6: 141-6.
 14. Garrahan NJ, Croucher PI, Compston JE. A computerized technique for the quantitative assessment of resorption cavities in trabecular bone. *Bone* 1990; 11: 241-5.
 15. Dalle Carbonare L, Arlot ME, Chavassieux PM, Roux JP, Portero NR, Meunier PJ. Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in Glucocorticoid-Induced and Post-menopausal Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 97-103.