



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2019/2020

Campus Universitario di Savona

I FATTORI DI RISCHIO DELLA FRATTURA VERTEBRALE SECONDARIA ALLA PREGNANCY AND LACTATION-ASSOCIATED OSTEOPOROSIS: REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

Candidata: Dott.ssa Francesca Taverna

Relatore: Dott. Federico Andreoletti, OMPT, MSc

INDICE

ABSTRACT.....	1
INTRODUZIONE.....	2
Obiettivo della ricerca	3
MATERIALI E METODI.....	4
Strategia di ricerca.....	4
Stringa di ricerca	4
Criteri di eleggibilità per la selezione degli studi.....	6
Estrazione e analisi dei dati	7
RISULTATI.....	8
Selezione degli studi.....	8
Qualità metodologica	10
Estrazione e analisi dei dati	12
DISCUSSIONE.....	24
Limiti dello studio	29
CONCLUSIONI.....	29
BIBLIOGRAFIA	30
ALLEGATO 1	34

ABSTRACT

Introduzione: La Pregnancy and lactation-associated Osteoporosis (PLO) è una rara sindrome che colpisce le donne durante il periodo della gravidanza o nell'immediato post-parto. In questo arco temporale è possibile che si sviluppino delle fratture da fragilità, prevalentemente nel distretto toraco-lombo-pelvico, la cui eziologia rimane ad oggi poco chiara. Nonostante questa sindrome sia infrequente, è opportuno prenderla in considerazione durante la valutazione di una donna in gravidanza/post partum e che lamenta un back pain. La revisione si pone l'obiettivo di ricercare quali possano essere i fattori di rischio che la facciano sospettare.

Materiali e metodi: La ricerca è stata effettuata in funzione di un quesito clinico formulato seguendo la metodologia PECOT (Population, Exposure, Comparison, Outcome, Time). Sulla base di esso è stata formulata una stringa di ricerca con cui sono state quindi consultate le banche dati MEDLINE, PEDro e Cochrane Library. Sono stati selezionati gli articoli sulla base dei seguenti criteri di inclusione: che indagano l'epidemiologia e i principali fattori di rischio della PLO; in lingua italiana o inglese; inerenti l'umano; il cui campione è composto da soggetti con età superiore a 18 anni; presenza di fratture nel tratto toraco-lombo-pelvico nelle donne durante la gravidanza o nei 3 mesi successivi ad essa in assenza di traumi. L'analisi è stata condotta da 1 revisore e la qualità metodologica degli articoli considerati è stata valutata tramite i Critical Appraisal Tools della Joanna Briggs Institute.

Risultati: Le stringhe di ricerca hanno prodotto 177 record. Di questi, hanno soddisfatto i criteri di inclusione 35 articoli, di cui 26 case report, 6 case series e 3 studi caso-controllo. In totale 15 articoli riguardavano donne con fratture toraco-lombari, mentre 11 articoli riguardavano fratture del sacro. Gli elementi maggiormente riscontrati come fattori di rischio per PLO sono: malnutrizione, effetto collaterale da trattamento farmacologico, storia familiare di osteoporosi, insufficiente apporto di vitamina D, immobilità, ridotta pratica di attività fisica, fumo di sigaretta, fattori genetici, iperlordosi, riduzione di altezza, problematiche legate al momento del parto, eccessivo aumento di peso durante la gravidanza.

Conclusioni: Ad oggi la letteratura in questo ambito risulta ancora molto povera e con studi di bassa qualità, principalmente report di singoli casi. La ricerca ha prodotto risultati parecchio eterogenei e risulta ancora difficile individuare dei fattori di rischio che indichino una frattura da PLO.

INTRODUZIONE

L'osteoporosi rappresenta la patologia ossea più comune. È caratterizzata da riduzione della massa ossea, deterioramento del tessuto osseo e alterazione dell'architettura ossea, che causano la compromissione della forza dell'osso e aumentano il rischio di sviluppare fratture (Yun et al. 2017). La sua insorgenza è correlata principalmente all'invecchiamento e alla menopausa. Per questi motivi è molto comune nelle donne anziane. Esistono, però, anche delle forme di osteoporosi che si sviluppano in età più giovane, spesso definite idiopatiche. In particolare, la prevalenza dell'osteoporosi è minore del 2% nelle donne con meno di 50 anni, ed è dell'1,2% nelle donne con età compresa tra i 20 e i 40 anni (Yun et al. 2017).

Per le donne giovani un momento particolarmente critico per rischiare di sviluppare una forma di osteoporosi è quello della gravidanza, del parto e del periodo ad esso subito successivo. Infatti, la gravidanza e l'allattamento rappresentano per il corpo della donna un'elevata richiesta di calcio, associati ad una rapida, fisiologica e asintomatica riduzione della densità minerale dell'osso (Cohen et al. 2019).

Durante la gravidanza l'assorbimento intestinale di calcio raddoppia per soddisfare la domanda fetale di calcio, ma se l'assunzione materna di calcio è insufficiente per soddisfare i fabbisogni combinati della madre e del bambino, lo scheletro materno rischia di subire un riassorbimento di calcio durante il terzo trimestre. Durante l'allattamento, diversi cambiamenti ormonali, indipendentemente dall'assunzione di calcio materna, portano ad una perdita del 5-10 % del contenuto di osso trabecolare al fine di fornire calcio per il latte per il neonato. In seguito a questa fase, vi è solitamente un recupero spontaneo della massa e della forza ossea della donna (Kovacs e Ralston 2015).

Le fratture durante questo periodo e nella donna in premenopausa in generale sono molto rare. Nonostante ciò, in letteratura sono stati riportati casi di donne in gravidanza o nel primo periodo post parto, che lamentavano dolore alla colonna rivelatosi derivare da fratture vertebrali atraumatiche verificatesi in questo periodo. La loro patogenesi non è completamente compresa, ma alcune pazienti possono avere riduzioni preesistenti della densità ossea che, combinate con gli stress meccanici e metabolici della gravidanza e dell'allattamento, provocano fratture a basso trauma (Kovacs e Ralston 2015).

Già dagli anni 50' Nordin B.E.C. e Roper A. ipotizzavano un'associazione non casuale tra osteoporosi e donna in stato di gravidanza (Nordin e Roper 1955). Questa relazione diretta viene oggi chiamata Pregnancy and lactation-associated Osteoporosis (PLO). Essa rappresenta una forma

rara, severa e precoce di osteoporosi, in cui giovani donne sono colpite da fratture spontanee o a basso trauma, solitamente fratture vertebrali multiple, durante l'ultima fase della gravidanza o nel primo periodo del post partum (Cohen et al. 2019). Proprio per la sua bassa incidenza, ad oggi non è possibile determinare l'epidemiologia, l'eziologia e i fattori di rischio che favoriscono l'insorgenza della PLO. Inoltre, la sua diagnosi o la stima della gravità dell'osteoporosi durante la gravidanza sono difficili, in quanto gli esami radioattivi sono limitati per evitare l'esposizione del feto a radiazioni (Jun Jie et al. 2020).

Tuttavia, nonostante la PLO sia una condizione non frequente, è opportuno prenderla in considerazione nella diagnosi differenziale di pazienti in gravidanza o nel periodo post partum che lamentano un back pain. Infatti, essa può portare a conseguenze gravi come dolore cronico e problematiche irreversibili della colonna vertebrale nelle giovani donne (Laroche et al. 2017). È quindi importante per il clinico ricercare degli indicatori che possano fargli sospettare tale condizione, in assenza della possibilità di fare esami diagnostici come le radiografie a causa dello stato di gravidanza della paziente.

Obiettivo della ricerca

Lo scopo di questa revisione è quello di indagare quali siano i principali fattori di rischio per lo sviluppo di PLO riportati in letteratura, al fine di facilitare il clinico nella conduzione della diagnosi differenziale durante la valutazione di un mal di schiena in una donna in gravidanza o nel periodo successivo al parto.

MATERIALI E METODI

Strategia di ricerca

Per soddisfare gli obiettivi dell'elaborato sono state consultate le banche dati elettroniche MEDLINE, attraverso il motore di ricerca PubMed, PEDro e Cochrane Library.

La ricerca è stata effettuata nel periodo compreso tra giugno 2020 e marzo 2021.

La selezione degli articoli è stata effettuata in funzione di un quesito clinico formulato seguendo la metodologia PECOT (Population, Exposure, Comparison, Outcome, Time).

P	Donne in gravidanza o nei 3 mesi post-parto, che lamentano un dolore toracico-lombare
E	Fattori di rischio
C	Donne non in gravidanza
O	Frattura vertebrale da osteoporosi (da fragilità)
T	Giugno 2020

Quesito clinico: “Quali sono i fattori di rischio che correlano con le fratture vertebrali da osteoporosi tipica della gravidanza o del periodo subito successivo ad essa?”

Stringa di ricerca

Sulla base dei termini utilizzati nel quesito appena proposto sono state successivamente individuate le key words “pregnancy”, “lactation”, “osteoporosis”, “fracture”, “low back pain”, “risk factors” e “prevalence”.

È stata dunque formulata una stringa di ricerca sul database elettronico MEDLINE (attraverso Pubmed) prevedendo l'utilizzo di Medical Subject Headings (MeSH) terms e Text words, associando i vari termini attraverso gli operatori booleani AND e OR; sulla base della strategia di ricerca utilizzata nel *database* elettronico MEDLINE (PubMed), sono state formulate delle stringhe di ricerca specifiche per ciascun *database* (PEDro, Cochrane Library), adattandone i termini e la sintassi.

Il lavoro svolto ha quindi permesso di realizzare le seguenti stringhe di ricerca:

MEDLINE:

((((((((((((((((((pregnancy and lactation-associated osteoporosis) OR (pregnancy associated osteoporosis)) OR (pregnancy[MeSH Terms])) OR (pregnancy)) OR (lactation[MeSH Terms])) OR (lactation)) OR (puerperium)) OR ("postpartum period"[MeSH Terms])) OR ("postpartum period")) OR (gravity[MeSH Terms])) OR (gravity)) OR ("breast feeding"[MeSH Terms])) OR ("breast feeding")) OR ("pregnancy associated osteoporosis")) OR ("pregnancy and lactation-associated osteoporosis")) AND (((osteoporosis[MeSH Terms]) OR (osteoporosis)) OR (osteoporoses)) OR ("bone loss*")) AND (((((((((((((((((((fracture[MeSH Terms]) OR (fracture*)) OR (vertebral fracture*)) OR ("osteoporotic vertebral fracture*")) OR (spinal fracture*[MeSH Terms])) OR ("spinal fracture*")) OR (multiple fracture*[MeSH Terms])) OR ("multiple fracture*")) OR (stress fracture*[MeSH Terms])) OR ("stress fracture*")) OR (avulsion fracture*[MeSH Terms])) OR ("avulsion fracture*")) OR (spontaneous fracture*[MeSH Terms])) OR ("spontaneous fracture*")) OR (closed fracture*[MeSH Terms])) OR ("closed fracture*")) OR (comminuted fracture*[MeSH Terms])) OR ("comminuted fracture*")) OR (compression fracture*[MeSH Terms])) OR ("compression fracture*")) AND (((((((((((("low back pain*[MeSH Terms]) OR ("low back pain*")) OR ("back pain"[MeSH Terms])) OR ("back pain*")) OR (lumbago)) OR ("lower back pain*")) OR ("low backache*")) OR ("postural low back pain*")) OR ("recurrent low back pain*")) OR ("mechanical low back pain*")) OR (((((((((((("spine"[MeSH Terms]) OR (spine)) OR ("Lumbar Vertebrae"[MeSH Terms])) OR ("lumbar vertebrae")) OR ("sacrum"[MeSH Terms])) OR (sacrum)) OR ("thoracic vertebrae"[MeSH Terms])) OR ("thoracic vertebrae")) OR ("lumbosacral region"[MeSH Terms])) OR ("lumbosacral region")) OR ("lumbar region")) OR ("thoracic region"))))

PEDro:

Pregnancy and lactation-associated osteoporosis

Cochrane Library:

Pregnancy AND Lactation AND osteoporosis AND “vertebral fracture”

Criteri di eleggibilità per la selezione degli studi

Non sono stati posti limiti temporali per la data di pubblicazione degli articoli, in modo da includere il maggior numero di studi possibile.

Sono stati considerati eleggibili solo i paper con un disegno di studio di coorte, caso-controllo, case series o case reports.

Al termine della ricerca preliminare degli articoli sulle banche dati, è stata effettuata una selezione sulla base dei seguenti criteri:

Criteri di inclusione

Sono stati selezionati gli articoli sulla base dei seguenti criteri di inclusione:

- Articoli che indagano l'epidemiologia e i principali fattori di rischio della PLO;
- Articoli in lingua italiana o inglese;
- Articoli inerenti l'umano;
- Articoli il cui campione è composto da soggetti con età superiore a 18 anni;
- Presenza di fratture nel tratto toraco-lombo-pelvico nelle donne durante la gravidanza o nei 3 mesi successivi ad essa in assenza di traumi.

Criteri di esclusione

Non sono stati presi in considerazione articoli con le seguenti caratteristiche:

- Articoli il cui full text non è reperibile;
- Articoli non in lingua italiana o inglese;
- Articoli con disegni di studi secondari o Randomized Controlled Trial (RCT);
- Articoli riguardanti esclusivamente il trattamento della PLO.
- Articoli riguardanti PLO in associazione ad altre patologie concomitanti

Estrazione e analisi dei dati

Estrazione dei dati

Al fine di sintetizzare i contenuti degli articoli inclusi all'interno della revisione, è stata creata una tabella sinottica che include i seguenti item: tipo di studio (caso controllo/case series/case report), incidenza stimata della PLO nella popolazione generale (se riportata), tipo di popolazione studiata (età e tempo di insorgenza del dolore toraco-lombare nelle donne studiate), localizzazione anatomica della/e frattura/e, fattori di rischio che vengono citati in associazione allo sviluppo della PLO.

L'estrazione dei dati è stata condotta da un unico revisore.

Valutazione della qualità metodologica

Il processo di *critical appraisal* degli articoli inclusi è stato condotto da un unico revisore. Una volta selezionati gli articoli dalla letteratura, si è proceduto con la loro valutazione tramite i Critical Appraisal Tools proposti dal Joanna Briggs Institute. Questa organizzazione internazionale di ricerca fornisce, infatti, delle checklist specifiche per ogni disegno di studio per la valutazione degli articoli pubblicati. Ognuna di queste è composta da una serie di *item* che indagano la qualità metodologica dello studio. La valutazione di ciascun *item* è misurata attraverso una scala qualitativa comprendente 4 possibili risposte: "Yes", "No", "Unclear", "Not Applicable".

Nel caso degli studi caso-controllo gli item della checklist sono 10 e riguardano la selezione dei casi e dei controlli e il loro match, i loro criteri di identificazione, il metodo di valutazione all'esposizione, i fattori confondenti e le strategie per gestirli, la definizione degli outcome, il periodo di esposizione e l'analisi statistica.

La checklist per i case series è composta anch'essa da 10 item, riguardanti i criteri di inclusione, i metodi per identificare e misurare la condizione in studio, l'inclusione consecutiva e completa dei partecipanti, il report delle loro caratteristiche demografiche e informazioni cliniche, la spiegazione degli outcome e l'analisi statistica.

La checklist inerente i case report comprende, invece, 8 item che indagano la precisione di uno studio nel riportare: le caratteristiche demografiche del paziente, la sua storia clinica e la sua condizione clinica; la valutazione e il trattamento; la condizione clinica post intervento; la presenza di eventi avversi; i punti chiave emersi dal caso clinico.

Analisi dei dati

È stata effettuata un'analisi qualitativa e quantitativa sistematica dei dati ottenuti dagli studi inclusi nella revisione. Le differenze tra i diversi studi sono state identificate e sintetizzate grazie anche all'utilizzo di tabelle.

Data l'eterogeneità delle caratteristiche dei partecipanti, delle gravi patologie diagnosticate e dei test utilizzati non è stato possibile condurre una metanalisi dei dati.

RISULTATI

Selezione degli studi

Le stringhe di ricerca riportate precedentemente hanno prodotto 177 record (MEDLINE: 176; Cochrane: 1; PEDro: 0). Di ciascuno di essi sono stati analizzati titolo e abstract, al fine di valutarne l'aderenza o meno agli obiettivi della revisione. Questa fase ha permesso di escludere 115 record in quanto non pertinenti allo scopo dell'elaborato, mentre 15 in quanto non è stato possibile reperirne il full text. Si è proceduto quindi con la lettura dei full text dei 47 articoli rimanenti e la conseguente esclusione di 7 articoli poiché non in lingua italiana o inglese, 3 articoli in quanto riportavano casi di PLO in associazione ad altre patologie (spondilite anchilosante ed epilessia), 1 articolo perché riportava una frattura traumatica e un altro articolo in quanto il campione era composto da una donna con un dolore toraco-lombare insorto da più di 3 mesi post-parto.

Il processo di selezione ha quindi portato all'inclusione di 35 articoli, in particolare di 26 case report, 6 case series e 3 studi caso-controllo.

Questo processo è riassunto nel diagramma di flusso raffigurato nel Grafico 1.

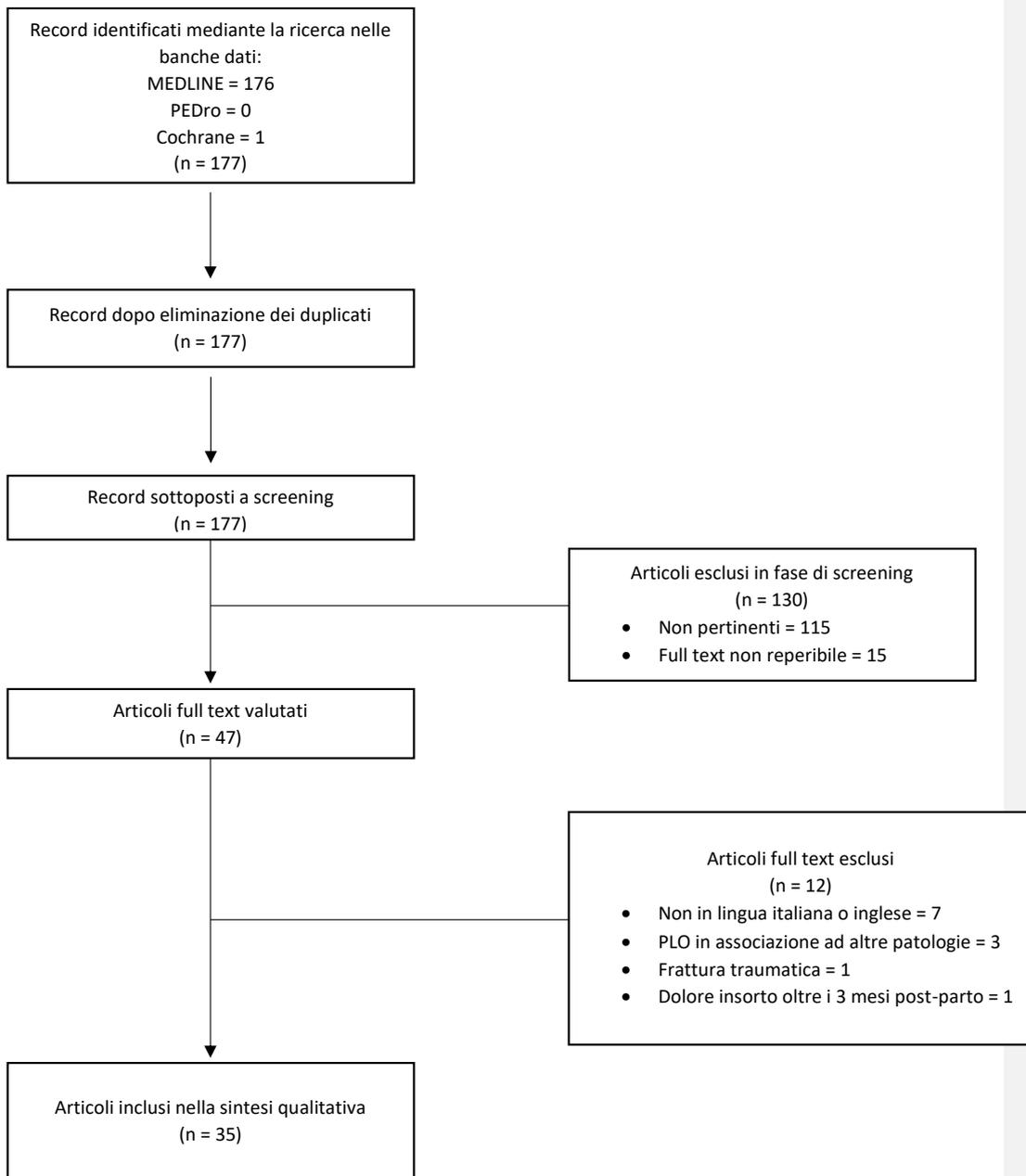


Grafico 1: flow chart che sintetizza il processo di selezione degli studi.

Qualità metodologica

Le valutazioni della qualità metodologica degli articoli considerati, effettuate tramite i Critical Appraisal Tools della Joanna Briggs Institute sono riassunte nella Tabella 1 (Studi caso-controllo), nella Tabella 2 (Case series) e nella Tabella 3 (Case report).

Tabella 1: Valutazione qualitativa degli studi caso-controllo. Abbreviazioni: NOT A. (Not applicable).

Autore (anno)	Comparable groups	Appropriated matching of cases and controls	Criteria used for identification of cases and controls	Exposure measured in a standard, valid and reliable way	Exposure measured in the same way for cases and controls	Identification of confounding factors	Strategies to deal with confounding factors	Outcomes assessed in a standard, valid and reliable way	Meaningful exposure period	Appropriate statistical analysis
Dunne 1993	YES	YES	NOT A.	YES	YES	NO	NO	YES	NOT A.	YES
Hadji 2017	YES	YES	YES	YES	YES	YES	NOT A.	YES	NOT A.	YES

Tabella 2: Valutazione qualitativa dei Case Series. Abbreviazioni: NOT A. (Not applicable).

Autore (anno)	Criteria for inclusion	Standard measurements	Method's validity for identification of the condition	Consecutive inclusion of participants	Complete inclusion of participants	Reporting of the demographics	Reporting of clinical information	Outcome or follow up results	Reporting of the presenting side(s)/clinic(s) demographic information	Statistical analysis
Butscheidt 2018	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	NOT A.	YES	YES
Di Gregorio 2000	YES	YES	YES	NO	NO	YES	YES	YES	YES	NO
Hardcastle 2018	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	NO
Krishnakumar 2016	YES	YES	NO	YES	YES	NO	YES	YES	YES	NO
Laroche 2017	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	NO
Li 2018	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES
O'Sullivan 2006	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES

Commento [FA1]: Dovrei aver inserito il codice colore in tutte le caselle. Sono in modalità revisione e non so se me lo abbia salvato o meno.

Tabella 3: Valutazione qualitativa Case Report

Autore (anno)	Patient's demographic characteristics	Patient's history	Current clinical condition	Diagnostic tests or assessment methods and results	Intervention(s) or treatment(s) procedure	Post-intervention clinical condition	Adverse events	Takeaway lessons
Babbitt 1998	YES	YES	YES	YES	YES	YES	NO	YES
Campos-Obando 2014	YES	YES	YES	YES	YES	YES	NO	YES
Chung 1988	YES	YES	YES	YES	YES	YES	NO	YES
Hadgaonkar 2015	YES	YES	YES	YES	YES	YES	NO	YES
Jia 2020	YES	YES	YES	YES	YES	YES	NO	YES
Kara 2009	YES	YES	YES	YES	YES	NO	NOT A.	YES
Ofluoglu 2008	YES	YES	YES	YES	YES	YES	NO	YES
Ozdemir 2014	YES	YES	YES	YES	YES	YES	NO	YES
Ozturk 2014	YES	YES	YES	YES	YES	YES	NO	YES
Ozturk 2017	YES	YES	YES	YES	YES	YES	NO	YES
Raffaetà 2014	YES	YES	YES	YES	YES	YES	NO	YES
Terzi 2014	YES	YES	YES	YES	YES	YES	NO	YES
Yamaga 1999	YES	UN.	YES	YES	YES	UN.	NO	YES
Yun 2017	YES	YES	YES	YES	YES	NO	NO	YES
Zhang 2017	YES	YES	YES	YES	YES	YES	NO	YES
Breuil 1997	YES	YES	YES	YES	YES	UN.	NO	YES
Davel 2019	YES	YES	YES	YES	YES	YES	NO	YES
Giannoulis 2015	YES	YES	YES	YES	YES	YES	NO	YES
Goëb 2008	YES	YES	YES	YES	YES	YES	NO	YES
Hilal 2016	YES	YES	YES	YES	YES	YES	NO	YES
Karatas 2008	YES	YES	YES	YES	YES	YES	NO	YES
Öztürk 2013	YES	YES	YES	YES	YES	YES	NO	YES
Park 2013	YES	YES	YES	YES	YES	YES	NO	YES
Rousière 2000	YES	YES	YES	YES	YES	YES	NO	YES
Schmid 1999	YES	YES	YES	YES	YES	YES	NO	YES
Speziali 2015	YES	YES	YES	YES	YES	YES	NO	YES

Estrazione e analisi dei dati

All'interno dei 35 articoli inclusi è stato considerato un campione totale di 263 donne affette da PLO.

L'età media dei soggetti studiati è di 31,6 anni negli studi caso-controllo, 32 anni nei case series e 29,7 anni nei case report.

250 donne hanno riportato almeno una frattura ossea. In molti casi sono stati riscontrati diverse fratture nello stesso soggetto.

In 222 donne è stata riscontrata una frattura ad uno o più livelli vertebrali. In particolare, si evidenzia una maggiore prevalenza di frattura nella giunzione toraco-lombare T10-L2, seguita dalla regione toracica e lombare. In 13 soggetti è stata descritta una frattura dell'osso sacro, mentre in altri 3 una frattura costale. Solo in 3 soggetti è stata riportata una frattura del femore.

Per 72 soggetti, invece, non è possibile determinare con precisione il distretto anatomico fratturato.

I dati emersi dall'analisi degli studi inclusi all'interno della revisione sono sintetizzati nella Tabella 4 (studi Caso-controllo), nella Tabella 5 (Case series) e nella Tabella 6 (Case report).

Commento [FA2]: Ho fatto dei calcoli un po' spicci sulla base delle tue tabelle. Non sono sicuro siano perfetti, ma dovrebbero essere giusti.

Tabella 4: Analisi dei dati degli **studi caso-controllo inclusi all'interno della revisione. Acronimi: BMI (Body Mass Index); PLO (Pregnancy and lactation-associated Osteoporosis)**

Autore e anno	Incidenza stimata	Popolazione	Fratture	Fattori di rischio identificati
Dunne 1993	-	<p>35 donne confrontate a un gruppo di controllo per età, peso, altezza e stato di calcio.</p> <p>A 6 pazienti è stata fatta diagnosi di osteoporosi secondaria: → 2 casi da trattamento con eparina → 1 caso associato a celiachia → 1 caso con epilessia trattata con antiepilettici → 1 caso con asma cronica trattata con terapia steroidea intermittente → 1 caso con patologia tiroidea</p> <p>Alle restanti 29 donne, di età media 29 anni, è stata fatta diagnosi di osteoporosi idiopatica.</p> <p>Sintomatologia insorta durante o immediatamente dopo il parto.</p>	<p>27 soggetti con fratture vertebrali da compressione (localizzazione non specificata); 2 casi di fratture d'anca</p>	<p>Sintomi principali lamentati in ordine di frequenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> - forte dolore alla schiena (83%) - dolore all'anca unilaterale o bilaterale (33%) - diminuzione dell'altezza (27%) - aumento della difficoltà con il carico (17%). <p>21 donne (72,4%) prima gravidanza a termine. 5 casi (17,2%) seconda gravidanza. 3 soggetti (10,3%) terza gravidanza.</p> <p>Sviluppo della sintomatologia: in 13 pazienti (44,8%) nel terzo trimestre di gravidanza; in 2 (6,8%) al momento del parto; in 14 (48,2%) nel periodo post-parto.</p> <p>19 neomamme (65%) allattavano e 50% di queste aveva notato peggioramento dei sintomi con l'allattamento e miglioramento con lo svezzamento.</p> <p>Differenza statisticamente significativa tra la prevalenza di fratture nelle madri di questa popolazione (16/29) rispetto ai controlli. La maggior parte di queste fratture avvenute prima dei 45 anni (11/16). Ciò sottolinea una probabile correlazione genetica.</p>

Hadj 2017	4-8/ 1 000 000	102 pazienti con età media 34± 5,1 anni confrontate a 102 controlli sani per età regione, e gravidanze. Tempo medio della diagnosi: 3 mesi post-parto.	91 soggetti (88.8%) con fratture. 78.8% fratture nella colonna vertebrale. Media di 3,3 fratture toracolombari: 29,5% T11, 37,1% T12, 48,6% L1, 35,2% L2	Soggetti con PLO presentavano più spesso un BMI < 18 cm/kg ² rispetto ai controlli (5 vs 0). 62% dei casi mostrava riduzione di altezza, mentre solo 1 controllo. 88.7% delle donne con PLO riportava mal di schiena acuto. Inoltre, questo gruppo riportava: <ul style="list-style-type: none"> - più frequenti problemi dentali durante l'infanzia - una statisticamente ridotta pratica di attività fisica sia prima che dopo la pubertà - meno nati vivi - 3 parti gemellari vs 2 - di aver sofferto di problemi gravi come contrazioni premature, sanguinamenti e ipertensione durante la gravidanza il doppio delle volte, ricevendo trattamenti con eparina o glucocorticoidi - immobilizzazione durante la gravidanza con frequenza doppia rispetto al gruppo dei controlli sani. Altri fattori di rischio citati: disordini preesistenti noti per ridurre la densità ossea come terapia corticosteroidea, trattamento con eparina, osteogenesi imperfetta e precedente anoressia nervosa. Dieta a basso apporto di calcio, peso corporeo molto basso, storia familiare di osteoporosi, predisposizione genetica.
--------------	-------------------	---	--	---

Laroche 2017	-	<p>52 pazienti con età media di $32,1 \pm 5$ anni, 35 delle quali primipare, 8 alla seconda gravidanza, 5 alla terza, 2 alla quarta e 2 alla quinta.</p> <p>In 1 soggetto le fratture si sono verificate al quinto mese di gravidanza, in 10 nell'ultimo trimestre di gravidanza, in 36 al parto o nei due mesi ad esso successivi, in 5 casi mancano i dati cronologici. Tutti i casi sono stati atraumatici, a parte per 2 pazienti.</p>	<p>Media di $3,8 \pm 2,0$ fratture vertebrali.</p> <p>13 fratture toraciche, 28 toraco-lombari, 5 lombari. 1 donna con frattura della testa del femore bilaterale, 2 fratture del sacro, 3 casi di fratture costali oltre alle vertebrali.</p>	<p>Storia familiare di fratture osteoporotiche in 20 delle 52 pazienti.</p> <p>15 soggetti presentavano patologie preesistenti potenziali fattori di rischio per osteoporosi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 celiachia - 1 morbo di Crohn - 5 anoressia - 2 osteogenesi imperfetta - 1 displasia vitreoretinica con osteoporosi - 1 riceveva terapia corticosteroidica per lupus - 1 ipertiroidismo - 1 mastocitosi cutanea - 1 spondilite anchilosante <p>8 pazienti con potenziali fattori predisponenti per bassa massa ossea prima della gravidanza: 6 fumatrici e 2 casi di insufficienza ovarica.</p> <p>Fattori predisponenti presenti anche durante la gravidanza in 12 soggetti: 3 trattamento con eparina, 6 prolungato riposo a letto e 3 vomito prolungato.</p> <p>Solo 17 delle 52 pazienti non presentavano patologie o fattori di rischio per l'osteoporosi.</p>
--------------	---	---	---	--

Tabella 5: Analisi dei dati dei **Case Series**

Autore e anno	Incidenza stimata	Popolazione	Fratture	Fattori di rischio identificati
Butscheidt 2018	4-8 in 1 milione di gravidanze	7 donne con età media 35 anni, 3 con sintomatologia insorta prima del parto, 1 al parto e 3 post-parto	T5 - L5	Malnutrizione (anorexia nervosa) o effetti collaterali farmacologici (corticosteroidi, eparina), gravi problemi dentali, mancanza di esercizio durante l'infanzia e immobilità; fattori genetici (mutazioni in LRP5, COL1A1, COL1A2)
Di Gregorio 2000	-	Donna di 38 anni con mal di schiena insorto a 3 mesi dal secondo parto Donna di 33 anni con dolore insorto a 4 mesi dopo il secondo parto Primipara di 30 anni con dolore insorto al quinto mese di gravidanza.	T12, L1 T6-10 T7-11	Cattiva alimentazione generale, basso apporto di calcio e una storia familiare positiva di osteoporosi
Hardcastle 2018	-	10 pazienti con età media di 33 anni con dolore insorto: - Al parto o nei 3 mesi post-parto in 7 casi - A 4 mesi dal parto in 2 casi - Post-parto indefinito in 1 caso	Tutte le pazienti con fratture multiple, media di 3,3, T3-L5	4 pazienti senza fattori di rischio, 4 pazienti con insufficienza di vitamina D (1 poi diagnosticata osteogenesi imperfetta), 2 pazienti in trattamento con eparina
Krishnakumar 2016	0,4/100 000	Primipara di 27 anni con dolore insorto all'ottavo mese di gravidanza Primipara di 31 anni con dolore insorto un mese post-parto	T10 T12, L1, L2	Parenti di primo grado con osteoporosi, basso indice di massa corporea, assunzione di calcio insufficiente, cattiva alimentazione e inattività fisica
Li 2018	-	12 pazienti di età media 31 ± 5 anni, con dolore insorto in media 1,5 mesi post-parto	10 pazienti con fratture vertebrali multiple con media 3	Fattori genetici, basso peso, insufficienza di vitamina D, iperlordosi, immobilizzazione
O'Sullivan 2006	-	11 donne con età media di 30 anni, 10 delle quali con fratture vertebrali in media ad 1 mese dal parto	Media di 3 a soggetto in 9 casi, 1 soggetto con singola frattura vertebrale e 1 con frattura non vertebrale. T6-L2	Fratture a basso trauma e fattori di rischio per osteoporosi: fumo di sigaretta, basso peso corporeo, carenza di estrogeni, personale storia di frattura da trauma e una storia familiare di fratture a basso trauma o osteoporosi

Tabella 6: **Analisi dei dati dei Case Report. Abbreviazioni: BMI (Body Mass Index).**

Autore e anno	Incidenza stimata	Popolazione	Fratture	Fattori di rischio identificati
Babbitt 1998	-	Donna con mal di schiena insorto a 3 mesi dopo il primo parto a 28 anni, ripresentatosi anche dopo il terzo parto a 36 anni a 2 mesi post-parto.	T10, T12, L1, L2, L4	Prima gravidanza, perdita di altezza, madri con osteoporosi, bassa densità ossea e osteopenia preesistente
Campos-Obando 2014	-	Primipara di 27 anni con mal di schiena dal settimo mese di gravidanza	T7, T9, T10, T12	Preesistenti cause secondarie di osteoporosi come carenza di vitamina D, celiachia, anoressia nervosa, mastocitosi e iper(para)tiroidismo; fattori genetici (mutazioni LRP5)
Chung 1988	-	Primipara di 26 anni, diagnosi a 3 mesi post-parto	L1, L3	Disturbo dell'assunzione intestinale di calcio, riduzione di altezza
Hadgaonkar 2015	-	Multi gravida di 24 anni con mal di schiena insorto a 2 mesi post-parto	T8, T9, T11, L2, L3	Riduzione di altezza, cattiva alimentazione, basso apporto di calcio e vitamina D, storia familiare di osteoporosi, fumo, malattie preesistenti, disregolazione dell'ormone paratiroideo, osteogenesi imperfetta, anoressia nervosa, assunzione di farmaci (corticosteroidi o eparina)
Jia 2020	0,4/100 000	Primipara di 33 anni con dolore insorto a 21 giorni dal parto	T12, L1	Fattori ereditari, mutazioni genetiche, immobilità, gravi problemi dentali, mancanza di esercizio durante l'infanzia, basso peso corporeo, abuso di alcol o tabacco, mestruazioni irregolari, malattie intestinali, uso di clomifene o eparina
Kara 2009	0,4/100 000	Primipara di 23 anni con dolore insorto nell'ultimo trimestre di gravidanza	T8-12	Insufficiente apporto di calcio e aumento dello stress meccanico nel corso del gravidanza (iperlordosi)
Ofluoglu 2008	-	Primipara di 30 anni con moderato mal di schiena nell'ultimo mese di gravidanza, peggiorato dopo il parto.	8 fratture vertebrali: T6, T8, T10, L1-L5	Riduzione dell'altezza, storia familiare di osteoporosi, fattori ereditari, bilancio negativo di calcio nell'ultimo trimestre di gravidanza e nel primo periodo post-parto

Ozdemir 2014	-	Donna di 34 anni, diagnosi a 3 mesi post secondo parto. Primipara di 36 anni, 3 settimane post-parto.	T12, L1, L2 T5-8, T11, T12, L2-5	Utilizzo di enoxaparina durante la gravidanza, storia familiare di osteoporosi, ridotta assunzione di calcio, fumo di sigaretta, spondilite anchilosante, anoressia nervosa, oligomenorrea, tireotossicosi, iperparatiroidismo e assunzione di corticosteroidi, clomifene e menopropina, enoxaparina, osteogenesi imperfetta
Ozturk 2014	-	Primipara di 22 anni con mal di schiena dall'ultimo mese di gravidanza e aumentato dopo 1 settimana post-parto. Diagnosi a 9 mesi dal parto. Primipara di 34 anni con mal di schiena dal sesto/settimo mese di gravidanza. Diagnosi a 1 mese post-parto.	T6, 8, 9, 10, 11 T8-L5	Basso peso corporeo, fumo, storia familiare di osteoporosi / frattura e carenza di vitamina D, assenza di supplementazione di calcio e vitamina D durante la gravidanza
Ozturk 2018	0.4/100,000	Primipara di 33 anni, dolore insorto nell'ultimo mese di gravidanza. Primipara di 28 anni, dolore nei primi 2 mesi post-parto.	T4-7 T12, L1, L5	Trattamento con LMWH-enoxaparina durante la gravidanza
Raffaetà 2014	-	Primipara di 42 anni, dolore dal quinto mese di gravidanza. Primipara di 21 anni con mal di schiena acuto durante l'ottavo mese di gravidanza.	T12, L2, L3 L1-4	Storia familiare di osteoporosi, riposo a letto di 2 mesi. Miastenia gravis trattata con glucocorticoidi, storia di disordini alimentari, fumo di sigaretta
Terzi 2014	-	Donna di 32 anni con mal di schiena insorto all'inizio dell'ultimo trimestre di gravidanza e peggiorato a 2 mesi post-parto.	Fratture multiple toracolumbari (non specificate)	Prima gravidanza, riduzione di altezza, basso BMI, ridotta assunzione di calcio
Yamaga 1999	-	Primipara di 25 anni, mal di schiena dalla quinta settimana post-parto. Diagnosi a 14 settimane.	L1, L2	Eccessiva secrezione di latte

Yun 2017	1,2% delle donne tra 20 e 40 anni	6 primipare con età media 33 anni, con diagnosi a 1-3 mesi dal parto	T4 - L5	Differenze genetiche o razziali, storia ostetrica e malattie ostetriche (come parto pretermine o ipertensione indotta dalla gravidanza)
Zhang 2017	0,4/100 000	Donna di 23 anni con mal di schiena 1 mese post-parto	Fratture multiple toraco-lombari	Presenza di PLO nei parenti di primo grado, BMI basso, inattività fisica, scarsa nutrizione, assunzione di calcio e vitamina D insufficienti, e fumo
Breuil 1997	-	Donna di 29 anni con mal di schiena dal secondo mese di gravidanza	Sacro	Trattamento con eparina a seguito di un precedente aborto spontaneo
Davel 2019	-	Donna di 26 anni con dolore lombare e sintomi radicalari 4 giorni dopo la seconda gravidanza	S1	Eccessivo aumento di peso ed esercizio fisico intenso durante la gravidanza, iperlordosi grave, macrosomia, parti vaginali spontanei rapidi, parti mediante forcipe e anticoagulanti con eparina
Giannoulis 2015	-	Donna di 36 anni alla 36esima settimana di gestazione	Sacro	-
Goëb 2008	-	Primipara di 19 anni con mal di schiena a 3 settimane dal parto	Sacro	Trattamento con eparina
Hilal 2016	-	Primipara di 30 anni con mal di schiena insorto 10 giorni dopo il parto	Sacro	Parti vaginali di bambini di grandi dimensioni, aumentata lordosi lombare, aumento di peso eccessivo e parto vaginale rapido (travaglio precipitoso), insufficienza di vitamina D e trattamenti con eparina
Karatas 2008	-	Primipara di 32 anni con mal di schiena insorto 15 giorni dopo il parto	Sacro	Aumento dei livelli di relaxina, aumento eccessivo di peso, iperlordosi, debolezza dei legamenti pelvici, osteopenia causata da un aumento dei livelli di prolattina e osteoporosi della gravidanza, o limitazioni meccaniche del parto durante la discesa della testa fetale (in particolare, parto vaginale rapido e alto peso infantile)

Öztürk 2013	-	Primipara di 32 anni con dolore insorto 3 giorni dopo il parto.	Sacro	Eccessivo aumento di peso durante la gravidanza, neonato di peso elevato alla nascita, macrosomia fetale e l'uso di forcipe
Park 2013	0,4/100 000	Primipara di 28 anni con dolore insorto nell'ultimo trimestre di gravidanza e diagnosi a 2 mesi post-parto	Sacro	Condizioni mediche che possono causare osteoporosi secondaria, come malattie della tiroide, anoressia nervosa, o una storia farmacologica significativa per corticosteroidi o eparina. Scarso stato nutrizionale o mancanza di esposizione al sole
Rousière 2000	-	Primipara di 36 anni con dolore insorto 38 giorni dopo il parto	Sacro	Parto vaginale di un neonato di alto peso alla nascita, aumento della lordosi lombare, eccessivo aumento di peso e parto vaginale rapido
Schmid 1999	-	Donna di 33 anni con dolore insorto durante l'ultimo trimestre della sua seconda gravidanza	Sacro	Complicanze in gravidanza (quali diabete gestazionale e altri disturbi del metabolismo), eccessivo aumento di peso, immobilizzazione, storia familiare di osteoporosi, trattamento con eparina, scarso apporto di calcio e vitamina D
Speziali 2015	-	Donna di 36 anni con dolore insorto 2 giorni dopo il parto cesareo	Sacro	Aumento dei livelli di relaxina, aumento eccessivo di peso, iperlordosi, debolezza dei legamenti pelvici, osteopenia causata da un aumento del livello di prolattina

Dall'analisi dei dati emerge come alcune patologie preesistenti alla gravidanza costituiscano un motivo di rischio per l'insorgenza di PLO e una conseguente frattura ossea. Tra queste si segnalano: anoressia, celiachia, carenza di estrogeni e mutazioni genetiche a carico di LRP5, COL1A1, COL1A2.

Altri fattori di rischio descritti all'interno degli studi inclusi sono: fumo, basso peso corporeo, malnutrizione, trattamento con eparina, prolungato riposo a letto, vomito frequente durante la gravidanza e storia familiare di osteoporosi.

Solo per i Case Report è stato possibile effettuare un'analisi quantitativa dei dati. I fattori di rischio più frequentemente riportati nei case report sono:

- 1) Malnutrizione (insufficienza di calcio dalla dieta, basso peso corporeo e disturbi alimentari), riportato in 13 studi;
- 2) Effetto collaterale da trattamento farmacologico (eparina, glucocorticoidi o corticosteroidi), riportato in 11 studi;
- 3) Storia familiare di osteoporosi (parenti di primo grado), riportata in 8 studi;
- 4) Insufficiente apporto di vitamina D, immobilità, ridotta pratica di attività fisica, riportati in 7 studi
- 5) Fumo di sigaretta, riportato in 6 studi;
- 6) Fattori genetici, iperlordosi, riduzione di altezza, problematiche legate al momento del parto, eccessivo aumento di peso durante la gravidanza; riportati in 4 studi.

Oltre a questi fattori vengono riportati, seppure meno frequentemente, anche i seguenti fattori di rischio: malattie preesistenti, gravi problematiche dentali, aumento di relaxina e prolattina, mestruazioni irregolari, prima gravidanza, debolezza dei legamenti pelvici, eccessiva secrezione di latte ed esercizio fisico intenso durante la gravidanza.

L'analisi quantitativa dei dati emersi dai Case Report è sintetizzata in Tabella 7.

Commento [FA3]: Qui sostanzialmente bisogna sintetizzare i dati che ci sono nelle diverse tabelle. Dunque, nel primo paragrafo ti ho scritto due cosette che riassumano un po' l'andazzo generale di tutti gli studi. Nel secondo paragrafo invece ho lasciato il tuo testo che si riferisce però in modo specifico ai dati emersi nei case report (solo lì infatti hai fatto un'analisi quantitativa). Se nel primo paragrafo non dovessi essere d'accordo con qualche mio contenuto o volessi ampliare in modo specifico fallo pure, perché la mia è una proposta elaborata in poco tempo.

Tabella 7: Sintesi quantitativa dei case report.

Popolazione totale	35
Età media totale	29,7
Tempo medio alla diagnosi	11 casi nell'ultimo trimestre di gravidanza, 1 caso al quinto mese di gravidanza e 1 caso al secondo mese di gravidanza. 22 casi nei primi 3 mesi post-parto.
Incidenza	0,4/1000000 in 5 studi, 1,2% delle donne tra 20 e 40 anni in 1 studio, 20 non riportata
Numero fratture totali	117 fratture totali, numero non riportato in 2 studi
Distretto	31 tra T4 e T9; 53 nel tratto T10-L2; 22 tra L3 e L5; 11 sacro
Malnutrizione/anorexia nervosa/insuff. Ca/basso peso/ceciachia	13 studi
Effetti collaterali farmacologici (CS, eparina)	11 studi
Storia familiare di osteoporosi	8 studi
Insufficienza di vitamina D	7 studi
Problematiche nel parto (rapido, utilizzo di forcipe, macrosomia)	7 studi
Aumento eccessivo di peso	7 studi
Fumo di sigaretta/abuso di alcool	6 studi
Iperlordosi	6 studi
Perdita di altezza	5 studi
Fattori genetici	4 studi
Mancanza esercizio fisico/immobilità	4 studi
Patologie tiroidee	4 studi
Aumento relaxina	2 studi
Aumento prolattina	2 studi
Malattie preesistenti, SpA, osteogenesi imperfetta	2 studi
Mestruazioni irregolari	2 studi
Prima gravidanza	2 studi
Debolezza legamenti pelvici	2 studi
Eccessiva secrezione di latte	1 studio
Esercizio fisico intenso durante la gravidanza	1 studio
Mastocitosi	1 studio
Malattie intestinali	1 studio
Osteopenia preesistente	1 studio
Problemi dentali	1 studio

DISCUSSIONE

Ad oggi, la letteratura riguardante la PLO presenta pochi studi e di scarsa qualità. La frequenza con cui si verificano le fratture in associazione alla gravidanza o all'allattamento è incerta. Tuttavia, sebbene non sia comune, tale problematica potrebbe essere sottostimata. Infatti, durante la gravidanza o nel post-partum, una qualsiasi frattura, come per esempio di un polso o di una caviglia, potrebbe non indurre a pensare che il ciclo riproduttivo sia plausibilmente un fattore causale. Inoltre, oltre il 75% delle fratture vertebrali da compressione sembra svilupparsi silenziosamente (Kovacs e Ralston 2015).

Dall'analisi degli articoli riportati, si nota come non siano stati ancora identificati con precisione dei fattori di rischio che possano aiutare il clinico nel momento in cui questo debba valutare un back pain insorto in gravidanza o nel periodo subito successivo ad essa. Ad oggi, infatti, sono state proposte solamente delle ipotesi preliminari, molto eterogenee. La maggior parte della popolazione femminile che presenta una frattura durante questo periodo è infatti sana; pertanto, ci sono pochi dati biochimici, ormonali o nutrizionali di baseline disponibili. Le fratture vertebrali sono quelle più comunemente descritte, ma potrebbero verificarsi fratture anche di altro tipo (Kovacs e Ralston 2015).

Il primo aspetto da considerare in presenza di una donna in gravidanza o di una neomamma che riporta mal di schiena in seguito al parto, è l'età (media di 31,6 anni nel caso degli studi caso-controllo, 32 nei case series e 29,7 nei case report). In secondo luogo è opportuno considerare il tempo di insorgenza del dolore. Un dolore insorto principalmente nell'ultimo trimestre di gravidanza, durante il momento del parto e durante il primo trimestre post-parto (periodo minimo secondo mese di gravidanza nello studio di Breuil et al. 1997, e massimo di 4 mesi dopo il parto nello studio di Di Gregorio et al. 2000), potrebbe infatti far sospettare una frattura secondaria a una PLO. Un altro aspetto da considerare è il distretto anatomico interessato. Dai dati emersi in questa revisione emerge una maggiore prevalenza di frattura nella giunzione toraco-lombare T10-L2, seguita dalla regione toracica, lombare e sacrale. È quindi importante che le indagini di imaging per la valutazione della colonna vertebrale di una paziente che dopo il parto lamenta lombalgia includano anche l'intero sacro. Infatti, si potrebbero incidentalmente individuare delle anomalie sacrali che meriterebbero ulteriori indagini, soprattutto per i soggetti che presentano altri fattori di rischio che predispongono all'osteoporosi (Yan et al. 2015).

Facendo un'analisi più approfondita tramite l'anamnesi, si possono quindi indagare i principali fattori di rischio che sono stati individuati. In particolare, dai risultati di questa revisione emerge che il fattore di rischio per presenza di PLO più comune sia la malnutrizione, intesa prevalentemente come insufficienza di calcio dalla dieta, basso peso corporeo e disturbi alimentari come anoressia nervosa o celiachia. Questo dato è infatti indicato negli studi caso-controllo di Hadji et al. (in particolare, in questo caso gli autori affermano che i soggetti con PLO presentavano spesso un BMI < 18, avevano una dieta a basso apporto di calcio e un peso corporeo molto basso) e di Laroche et al. (in cui 15 soggetti presentavano patologie preesistenti tra cui 2 casi di celiachia e 5 di anoressia). Esso viene riportato anche negli articoli di Butscheidt et al. (anoressia nervosa), Di Gregorio et al. (cattiva alimentazione generale), Krishkumar et al. (basso indice di massa corporea, assunzione di calcio insufficiente e cattiva alimentazione), Li et al. (basso peso corporeo), O'Sullivan et al. (basso peso corporeo) e in 12 case report (Campos-Obando et al., Chung et al., Hadgaonkar et al., Jia et al., Kara et al., Ofluoglu et al., Ozdemir et al., Ozturk et al. 2014., Raffaetà et al., Terzi et al., Zhang et al., Park et al., Schimdt et al.).

Il secondo fattore più indicato nella letteratura è l'effetto collaterale da trattamento farmacologico tramite eparina o glucocorticoidi o corticosteroidi durante la gravidanza. Questo è riportato in un totale di 15 studi tra quelli considerati, di cui due caso-controllo (Hadji et al., Laroche et al.), due case-series (Butscheidt et al., Hardcastle et al.) e 11 case report (Hadgaonkar et al., Jia et al., Ozdemir et al., Ozturk et al. 2018, Raffaetà et al., Breuil et al., Davel et al., Goeb et al., Hilal et al., Park et al., Schmidt et al.). Questi farmaci venivano solitamente somministrati in seguito a problematiche come contrazioni premature, sanguinamenti e ipertensione durante la gravidanza, oppure facevano parte di trattamenti già attuati da lungo tempo (per esempio per patologie come il Lupus nello studio di Laroche et al., o la Miastenia Gravis nel case report di Raffaetà et al.), causando una riduzione della densità ossea del soggetto.

Il terzo fattore più frequentemente descritto all'interno degli studi inclusi è rappresentato dalla presenza di storia familiare di osteoporosi, nello specifico nei parenti di primo grado. Questo dato è solamente citato nello studio caso-controllo di Hadji et al., mentre è riportato in 20 delle 52 pazienti facenti parte dello studio di Laroche et al.. Esso viene ancora identificato come rischio per PLO nei case series di Di Gregorio et al., Krishnakumar et al., O'Sullivan et al., e in 8 case report (Babbitt et al., Hadgaonkar et al., Ofluoglu et al., Ozdemir et al., Ozturk et al. 2014, Raffaetà et al., Zhang et al., Schmidt et al.). Sarà quindi importante, durante la conduzione dell'anamnesi, chiedere al soggetto di indagare se nella sua famiglia sono presenti casi di soggetti con osteoporosi.

Un altro probabile fattore di rischio per PLO è l'insufficiente apporto di vitamina D. Questo fattore non è riportato negli studi caso-controllo, ma è presente nei case series di Hardcastle et al. (in cui vengono identificati 4 pazienti su 10 con questa carenza, di cui 1 poi diagnosticata come osteogenesi imperfetta) e di Li et al.. Viene inoltre identificato nei case report di Campos-Obando et al., Hadgaonkar et al., Ozturk et al. 2013, Zhang et al., Hilal et al., Park et al. (in questo studio espresso come mancanza di esposizione al sole), e Schmidt et al..

Sempre in un totale di 9 articoli viene anche indicata come fattore di rischio l'immobilità prolungata durante la gravidanza e, in generale, una ridotta pratica di attività fisica sia prima che dopo la pubertà. Nello studio di Laroche et al., infatti, gli autori riportano che 12 soggetti dei 52 presentanti PLO avevano come fattore predisponente un prolungato periodo di tempo di riposo a letto durante la gravidanza. Hadji et al, invece, identificano più la ridotta pratica di sport nel periodo giovanile. Butsheidt et al., Krishnakumar et al. e Li et al. sottolineano ancora i possibili rischi legati alla mancanza di esercizio durante l'infanzia, all'inattività fisica e all'immobilizzazione rispettivamente. I case report che trattano questo aspetto sono, invece, quelli di Jia et al. (immobilità e mancanza di esercizio durante l'infanzia), Raffaetà et al. (riposo a letto di 2 mesi), Zhang et al. (inattività fisica), Schimdt et al. (immobilizzazione).

Al quinto posto come fattore di rischio più frequentemente segnalato c'è il fumo di sigaretta. Esso viene infatti riportato in 8 studi complessivamente.

Nello specifico, il fumo di sigaretta rappresenta un potenziale fattore predisponente per bassa massa ossea prima della gravidanza. Così è descritto nello studio caso-controllo di Laroche et al., in cui 6 soggetti dei 52 diagnosticati con PLO erano fumatrici. Tra i case-series solo O'Sullivan et al. riportano questo fattore, mentre esso è presente in 6 case report (Hadgaonkar et al., Jia et al., Ozdemir et al., Ozturk et al. 2013, Raffaetà et al., Zhang et al.).

In un totale di 7 studi si parla, invece, di fattori genetici, di iperlordosi, di riduzione di altezza, di problematiche legate al momento del parto e di eccessivo aumento di peso durante la gravidanza.

I fattori genetici sono identificati nello studio di Dunne et al. (in cui questi rappresentano il principale indice di probabilità di PLO) e sono citati da Hadji et al., Butsheidt et al. (mutazioni in LRP5, COL1A1, COL1A2), Li et al., Campos-Obando et al. (mutazioni LRP5), Ofluoglu et al, Yun et al..

L'iperlordosi, invece, non viene riportata negli studi caso-controllo, ma in un solo case series (Li et al.) e in 6 case report (Kara et al., Davel et al., Hilal et al., Karatas et al., Rousiere et al., Speziali et al.). Essa rappresenta un aumento dello stress meccanico sulla colonna nel corso della gravidanza. Tra i 6 case report in cui viene indicata, solo quello di Kara et al. riguarda fratture toraciche (T8-12), mentre i restanti 5 riguardano tutti fratture a livello sacrale.

La riduzione di altezza, riportata in 7 articoli come fattore di rischio per PLO, è stata riscontrata nelle donne che lamentavano mal di schiena durante la gravidanza o nei mesi successivi al parto. Risulta quindi importante osservare tale aspetto nella valutazione di una paziente di questo genere, in quanto potrebbe rappresentare un indicatore piuttosto immediato di fratture vertebrali. Questa riduzione di altezza si osservava nel 27% dei casi dello studio di Dunne et al., in cui erano le stesse pazienti a lamentare un cambio di altezza in negativo come sintomo principale. Associato a questo segno clinico sono stati descritti anche: forte dolore alla schiena (83%), dolore unilaterale o bilaterale all'anca (33%) e aumento della difficoltà con il carico (17%). Nello studio di Hadji et al., addirittura, il 62% dei casi mostrava riduzione di altezza, ed essa veniva ancora osservata nei case report di Babbitt et al., Chung et al., Hadgaonkar et al., Ofluoglu et al., Terzi et al.. Essa non è caratteristica dei casi di fratture sacrali.

Sempre in un totale di 7 studi vengono indicate come probabili indicatori di PLO anche alcune problematiche legate al parto. In questo caso si tratta di 6 case report riguardanti fratture del sacro (Davel et al., Hilal et al., Karatas et al., Ozturk et al. 2013, Rousiere et al., Schmidt et al.) e un case report riguardante fratture toraco-lombari (Yun et al.). Quest'ultimo riferisce come malattie ostetriche il parto pretermine o l'ipertensione indotta dalla gravidanza. Nei case report inerenti le fratture sacrali, invece, vengono principalmente riconosciute come problematiche legate al parto la macrosomia o l'elevato peso fetale, i parti vaginali spontanei rapidi (con travaglio precipitoso) e i parti effettuati mediante l'utilizzo di forcipe.

Ancora 7 case report, questa volta tutti di fratture del sacro, identificano come ulteriore fattore di rischio l'aumento eccessivo di peso della paziente nel corso della gravidanza (Davel et al., Hilal et al., Karatas et al., Ozturk et al. 2013, Rousiere et al., Schmidt et al., Speziali et al.).

Altri fattori di rischio identificati meno frequentemente all'interno degli studi inclusi sono costituiti dalle malattie preesistenti come le patologie tiroidee e le malattie intestinali. In particolare, 15

soggetti dello studio di Laroche et al. (tra cui 1 caso di morbo di Crohn, 2 di osteogenesi imperfetta, 1 di displasia vitreoretinica, 1 di ipertiroidismo, 1 di mastocitosi cutanea e 1 di spondilite anchilosante); mastocitosi e iper(para)tiroidismo identificati nel case report di Campos-Obando et al.; disregolazione dell'ormone paratiroideo nello studio di Hadgaonkar et al.; malattie intestinali (Jia et al.); spondilite anchilosante, oligomenorrea, tireotossicosi, iperparatiroidismo (Ozdemir et al.); malattie della tiroide (Park et al.).

Oltre alle malattie preesistenti vengono citate le gravi problematiche dentali: discusse nello studio caso-controllo di Hadji et al., nel case series di Butshied et al. e nel case report di Jia et al.. Come riportano Hadji et al., le pazienti con PLO hanno sofferto più frequentemente di problemi dentali nell'infanzia, dovendo recarsi quindi più frequentemente dai dentisti, avendo spesso mal di denti e avendo subito diverse otturazioni dentali. In particolare, questa associazione è stata segnalata anche per l'osteoporosi postmenopausale.

Altri fattori identificati sono l'aumento degli ormoni relaxina e prolattina, riportato come fattore di rischio per PLO in due case report di fratture del sacro (Karatas et al., Speziali et al.); le mestruazioni irregolari (case report di Jia et al. e di Ozdemir et al.); la prima gravidanza (case report di Babbit et al. e di Terzi et al.); la debolezza dei legamenti pelvici (case report di Karatas et al. e di Speziali et al.), l'eccessiva secrezione di latte (case report di Yamaga et al.); l'esercizio fisico intenso durante la gravidanza (case report di Davel et al.).

Kovacs e Ralston propongono nel loro studio una tabella riassuntiva circa i fattori contribuenti allo sviluppo di fratture correlate alla gravidanza e all'allattamento che è riportata nell'ALLEGATO 1.

Limiti dello studio

Vista la carenza di studi in letteratura sull'argomento considerato, in questa revisione sono stati inclusi anche disegni di studio che non permettono di individuare statisticamente la presenza di fattori di rischio per una determinata patologia (e.g. case report e case series). Inoltre, la selezione degli studi, nonché l'acquisizione e l'interpretazione dei dati in essi riportati, è stata condotta da un unico revisore. Gli articoli presi in considerazione in questa revisione, infine, sono stati analizzati prevalentemente da un punto di vista qualitativo e non quantitativo.

CONCLUSIONI

Questa revisione si è posta l'obiettivo di indagare i fattori di rischio correlati alla PLO.

All'interno dei 35 studi inclusi in questa revisione i fattori di rischio più frequentemente riportati sono la malnutrizione, gli effetti dati da farmaci (e.g. eparina) e una storia familiare di osteoporosi, seguite poi da: immobilità, ridotta pratica di attività fisica, fumo di sigaretta, fattori genetici, iperlordosi, riduzione di altezza, problematiche legate al momento del parto, eccessivo aumento di peso durante la gravidanza.

Tuttavia, la PLO risulta essere ancora una patologia piuttosto rara o misconosciuta. Pertanto, ad oggi la letteratura inerente a questo argomento è composta per lo più da studi di bassa qualità e prevalentemente da report di singoli casi. Per questo motivo non è possibile identificare con sicurezza dei fattori di rischio che possano indicare una forte correlazione con lo sviluppo di fratture nelle donne che lamentano mal di schiena durante la gravidanza o nel periodo post partum.

Vista l'eterogeneità dei risultati, è ancora difficile capire quali aspetti approfondire nella valutazione di queste pazienti, per escludere che l'insorgenza del dolore sia causata da una frattura da PLO. Saranno quindi necessari ulteriori studi, effettuati su popolazioni più ampie, che valutino quali siano i fattori più importanti da ricordare nel caso in cui il clinico debba affrontare tale condizione.

BIBLIOGRAFIA

- Babbitt AM. Post-pregnancy osteoporosis (PPO). *J Clin Densitom.* 1998;1(3):269-273. doi:10.1385/jcd:1:3:269
- Breuil V, Brocq O, Euller-Ziegler L, Grimaud A. Insufficiency fracture of the sacrum revealing a pregnancy associated osteoporosis. First case report. *Ann Rheum Dis.* 1997;56(4):278-279. doi:10.1136/ard.56.4.278b
- Butscheidt S, Delsmann A, Rolvien T, et al. Mutational analysis uncovers monogenic bone disorders in women with pregnancy-associated osteoporosis: three novel mutations in LRP5, COL1A1, and COL1A2. *Osteoporos Int.* 2018;29(7):1643-1651. doi:10.1007/s00198-018-4499-4
- Campos-Obando N, Oei L, Hoefsloot LH, et al. Osteoporotic vertebral fractures during pregnancy: be aware of a potential underlying genetic cause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1107-1111. doi:10.1210/jc.2013-3238
- Chung HC, Lim SK, Lee MK, Lee MH, Huh KB. Pregnancy-associated osteoporosis. *Yonsei Med J.* 1988;29(3):286-294. doi:10.3349/ymj.1988.29.3.286
- Cohen A, Kamanda-Kosseh M, Dempster DW, et al. Women With Pregnancy and Lactation-Associated Osteoporosis (PLO) Have Low Bone Remodeling Rates at the Tissue Level. *J Bone Miner Res.* 2019;34(9):1552-1561. doi:10.1002/jbmr.3750
- Di Gregorio S, Danilowicz K, Rubin Z, Mautalen C. Osteoporosis with vertebral fractures associated with pregnancy and lactation. *Nutrition.* 2000;16(11-12):1052-1055. doi:10.1016/s0899-9007(00)00430-5
- Dunne F, Walters B, Marshall T, Heath DA. Pregnancy associated osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;39(4):487-490. doi:10.1111/j.1365-2265.1993.tb02398.x
- Giannoulis DK, Koulouvaris P, Zilakou E, Papadopoulos DB, Lykissas MG, Mavrodontidis AN. Atraumatic Sacral Fracture in Late Pregnancy: A Case Report. *Global Spine J.* 2015;5(3):248-251. doi:10.1055/s-0035-1549429
- Goëb V, Strotz V, Verdet M, Le Loët X, Vittecoq O. Post-partum sacral fracture associated with heparin treatment. *Clin Rheumatol.* 2008;27 Suppl 2:S51-S53. doi:10.1007/s10067-008-0898-9
- Hadgaonkar S, Shah KC, Bhatt H, Shyam A, Sancheti P. Post Pregnancy Severe Spinal Osteoporosis with Multiple Vertebral Fractures and Kyphoscoliosis in a Multigravida: A Rare Case with Management. *Asian Spine J.* 2015;9(4):625-628. doi:10.4184/asj.2015.9.4.625

- Hadji P, Boekhoff J, Hahn M, Hellmeyer L, Hars O, Kyvernitakis I. Pregnancy-associated osteoporosis: a case-control study. *Osteoporos Int.* 2017;28(4):1393-1399. doi:10.1007/s00198-016-3897-8
- Hardcastle SA, Yahya F, Bhalla AK. Pregnancy-associated osteoporosis: a UK case series and literature review. *Osteoporos Int.* 2019;30(5):939-948. doi:10.1007/s00198-019-04842-w
- Hilal N, Nassar AH. Postpartum sacral stress fracture: a case report. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16:96. Published 2016 Apr 30. doi:10.1186/s12884-016-0873-4
- Jia P, Wang R, Yuan J, et al. A case of pregnancy and lactation-associated osteoporosis and a review of the literature. *Arch Osteoporos.* 2020;15(1):94. Published 2020 Jun 25. doi:10.1007/s11657-020-00768-7
- Jun Jie Z, Ai G, Baojun W, Liang Z. Intertrochanteric fracture in pregnancy- and lactation-associated osteoporosis. *J Int Med Res.* 2020;48(2):300060519858013. doi:10.1177/0300060519858013
- Kara G, Ozçakar L, Malas FU, Akinci A, Başgöze O. Pregnancy-associated osteoporosis revisited. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;281(4):777-778. doi:10.1007/s00404-009-1247-1
- Karataş M, Başaran C, Özgül E, Tarhan C, Ağildere AM. Postpartum sacral stress fracture: an unusual case of low-back and buttock pain. *Am J Phys Med Rehabil.* 2008;87(5):418-422. doi:10.1097/PHM.0b013e318164a8e6
- Kovacs CS, Ralston SH. Presentation and management of osteoporosis presenting in association with pregnancy or lactation. *Osteoporos Int.* 2015;26(9):2223-2241. doi:10.1007/s00198-015-3149-3
- Krishnakumar R, Kumar AT, Kuzhimattam MJ. Spinal compression fractures due to pregnancy-associated osteoporosis. *J Craniovertebr Junction Spine.* 2016;7(4):224-227. doi:10.4103/0974-8237.193263
- Laroche M, Talibart M, Cormier C, Roux C, Guggenbuhl P, Degboe Y. Pregnancy-related fractures: a retrospective study of a French cohort of 52 patients and review of the literature. *Osteoporos Int.* 2017;28(11):3135-3142. doi:10.1007/s00198-017-4165-2
- Li LJ, Zhang J, Gao P, et al. Clinical characteristics and bisphosphonates treatment of rare pregnancy- and lactation-associated osteoporosis. *Clin Rheumatol.* 2018;37(11):3141-3150. doi:10.1007/s10067-018-4185-0
- Malherbe JAJ, Davel S. An Atraumatic Sacral Fracture with Lumbosacral Radiculopathy Complicating the Early Postpartum Period: A Case Report. *Am J Case Rep.* 2019;20:794-799. Published 2019 Jun 6. doi:10.12659/AJCR.915764

- NORDIN BE, ROPER A. Post-pregnancy osteoporosis; a syndrome?. *Lancet*. 1955;268(6861):431-434. doi:10.1016/s0140-6736(55)90214-2
- O'Sullivan SM, Grey AB, Singh R, Reid IR. Bisphosphonates in pregnancy and lactation-associated osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2006;17(7):1008-1012. doi:10.1007/s00198-006-0112-3
- Ofluoglu O, Ofluoglu D. A case report: pregnancy-induced severe osteoporosis with eight vertebral fractures. *Rheumatol Int*. 2008;29(2):197-201. doi:10.1007/s00296-008-0641-5
- Ozdemir D, Tam AA, Dirikoc A, Ersoy R, Cakir B. Postpartum osteoporosis and vertebral fractures in two patients treated with enoxaparin during pregnancy. *Osteoporos Int*. 2015;26(1):415-418. doi:10.1007/s00198-014-2852-9
- Ozturk C, Atamaz FC, Akkurt H, Akkoc Y. Pregnancy-associated osteoporosis presenting severe vertebral fractures. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(1):288-292. doi:10.1111/jog.12157
- Ozturk G, Akpınar P, Karamanlioglu AD, Ozkan FU, Aktas I. Pregnancy-related osteoporotic vertebral compression fractures in two patients treated with low-molecular-weight heparin during pregnancy: case reports. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(5):378-380. doi:10.1080/09513590.2017.1393064
- Oztürk G, Külçü DG, Aydoğ E. Intrapartum sacral stress fracture due to pregnancy-related osteoporosis: a case report. *Arch Osteoporos*. 2013;8:139. doi:10.1007/s11657-013-0139-y
- Park J, Ok E, Park HJ, Hong SH, Lee JI. Postpartum sacral stress fracture mimicking lumbar radiculopathy in a patient with pregnancy-associated osteoporosis. *Ann Rehabil Med*. 2013;37(4):582-585. doi:10.5535/arm.2013.37.4.582
- Raffetà G, Mazzantini M, Menconi A, et al. Osteoporosis with vertebral fractures associated with pregnancy: two case reports. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014;11(2):136-138.
- Rousière M, Kahan A, Job-Deslandre C. Postpartal sacral fracture without osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2001;68(1):71-73. doi:10.1016/s1297-319x(01)00262-7
- Schmid L, Pfirrmann C, Hess T, Schlumpf U. Bilateral fracture of the sacrum associated with pregnancy: a case report. *Osteoporos Int*. 1999;10(1):91-93. doi:10.1007/s001980050200
- Speziali A, Tei MM, Placella G, Chillemi M, Cerulli G. Postpartum Sacral Stress Fracture: An Atypical Case Report. *Case Rep Orthop*. 2015;2015:704393. doi:10.1155/2015/704393

- Terzi R, Terzi H, Özer T, Kale A. A rare cause of postpartum low back pain: pregnancy- and lactation-associated osteoporosis. *Biomed Res Int.* 2014;2014:287832. doi:10.1155/2014/287832
- Yamaga A, Taga M, Takahashi T, Shirai T. A case of postpregnancy osteoporosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;88(1):107-109. doi:10.1016/s0301-2115(99)00128-1
- Yan CX, Vautour L, Martin MH. Postpartum sacral insufficiency fractures. *Skeletal Radiol.* 2016;45(3):413-417. doi:10.1007/s00256-015-2289-z
- Yun KY, Han SE, Kim SC, Joo JK, Lee KS. Pregnancy-related osteoporosis and spinal fractures. *Obstet Gynecol Sci.* 2017;60(1):133-137. doi:10.5468/ogs.2017.60.1.133
- Zhang M, Chen P, Li B, Du J, Pan T, Chen J. Approach to the patient with pregnancy and lactation-associated osteoporosis: A case report and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(46):e8671. doi:10.1097/MD.00000000000008671

ALLEGATO 1: Fattori per sviluppo di fratture correlate alla gravidanza e all'allattamento (Kovacs e Ralston)

Hormonal

- Excess PTHrP-mediated bone resorption
- Excess PTHrP- and low-estradiol-mediated bone resorption
- Primary hyperparathyroidism
- Hyperthyroidism
- Cushing's syndrome
- Chronic oligoamenorrhea
- Hypothalamic amenorrhea
- Pituitary disorders leading to sex steroid deficiency
- Premature ovarian failure
- Prolonged lactation

Nutritional

- Low dietary calcium intake
- Dairy avoidance
- Lactose intolerance
- Low vitamin D intake/vitamin D deficiency
- Anorexia nervosa

Mechanical

- Petite frame
- Low body weight
- Low peak bone mass
- Excess exercise
- Increased weight-bearing of pregnancy
- Lordotic posture of pregnancy
- Bedrest
- Carrying child
- Prolonged lactation with insufficient calcium intake

Pharmacological

- GnRH analog treatment
- Depo-provera
- Glucocorticoids
- Proton pump inhibitors
- Certain anti-seizure medications (phenytoin, carbamazepine)
- Cancer chemotherapy
- Alcohol

Gastrointestinal

- Celiac disease
- Crohn's disease
- Cystic fibrosis
- Other malabsorptive disorders

Renal

- Hypercalciuria/renal calcium leak
- Chronic renal insufficiency
- Renal tubular acidosis

Primary disorders of bone quality

- Osteogenesis imperfecta
- Osteopetrosis and other sclerosing bone dysplasias
- LRP5* inactivating mutations

Connective tissue disorders

- Ehlers-Danlos syndrome

- Marfan syndrome
- Rheumatological disorders
 - Rheumatoid arthritis
 - Systemic lupus erythematosus
- Other non-specified genetic disorders
 - Family history of osteoporosis or skeletal fragility
 - Idiopathic osteoporosis