# CRITERI PRATICI PER LA GESTIONE DELLA PATOLOGIA TIROIDEA E DELLA OSTEOPOROSI

**Documento condiviso tra**

**AME – Associazione Medici Endocrinologi**

**e**

**SNAMID - Società Nazionale Medica Interdisciplinare Cure Primarie**

**2 gennaio 2025**

**Razionale ed obbiettivi del documento**

Tra le patologie di ambito endocrinologico, la patologia tiroidea e la osteoporosi sono tra quelle per le quali più frequentemente viene richiesta la visita specialistica.
Si tende a collocare diagnosi e trattamento di queste patologie tra le competenze esclusivamente specialistiche; se questo è corretto per alcune forme, molte altre possono rientrare nell'ambito degli interventi delle cure primarie, e praticamente per tutte si può applicare un modello di gestione condivisa tra MMG e specialista.

Scopo del documento è produrre le raccomandazioni operative per la gestione clinica delle tireopatie di più frequente riscontro e della osteoporosi con le seguenti finalità:

- condividere le indicazioni necessarie per l'inquadramento e la diagnostica di prima linea
- ottimizzare l'appropriatezza delle visite endocrinologiche richieste
- ridurre i tempi di attesa per ottenere una valutazione endocrinologica
- demedicalizzare situazioni cliniche ad eccessiva e quindi inutile intensità di cura.

Le indicazioni qui riportate rappresentano quanto discusso tra gruppi di lavoro indicati dalle due società scientifiche proponenti. Le indicazioni di questo documento rivestono un carattere generale: una loro più specifica declinazione in ambito operativo dovrà tenere conto delle diverse realtà locali. L'auspicio è che questo documento possa servire come base di partenza per la messa a terra di percorsi diagnostico-terapeutici condivisi tra MMG e specialisti endocrinologi in ambito locale riguardo le patologie trattate.
Sia per le patologie tiroidee (gozzo e nodulo, ipotiroidismo, ipertiroidismo, tireopatie in gravidanza) che per la osteoporosi si è cercato di individuare gli ambiti di competenza di MMG e specialista, assegnando ad ogni figura professionale ruolo e azioni da svolgere secondo criteri di appropriatezza. Naturalmente, pur essendo stato soppesato, meditato e condiviso, quanto riportato va interpretato con il criterio del buon senso e inteso in modo né rigido nè normativo.

I Coordinatori

# PATOLOGIA TIROIDEA

## GOZZO NODULARE

- **Diagnostica di primo livello a cura del MMG:**
    - Esami di laboratorio: TSH reflex[1].
    - Ecografia tiroidea. È possibile richiedere simultaneamente *ecografia tiroidea + visita endocrinologica.* Se il paziente ha già eseguito ecografia tiroidea (NB il doppler TSA non è da considerarsi equivalente all'ecografia tiroidea) negli ultimi 6 mesi, si raccomanda di richiedere SOLO visita endocrinologica per evitare la ripetizione di ecografie già eseguite.

- **Prima visita specialistica endocrinologica e diagnostica di II livello a cura dello specialista:**
    - **Tempistica della visita specialistica:** ordinaria. Non è prevista la visita urgente per i noduli tiroidei, se non in casi di elevato sospetto neoplastico su base clinica (tumefazione dura e fissa, di recente e improvvisa comparsa, associata a disfonia o dispnea) e/o ecografica, preferibilmente previo contatto telefonico con lo specialista.
    - Lo specialista valuta l'indicazione ad esame citologico su agoaspirato, basandosi in primo luogo sulle caratteristiche ecografiche dei noduli. In particolare, sono oggi disponibili classificazioni ecografiche (es. EU-TIRADS, v. tabella 1) che consentono una attendibile stratificazione del rischio di malignità dei noduli cui fanno riferimento le maggiori linee guida internazionali. Naturalmente, l'indicazione ad eseguire o meno l'agoaspirato terrà conto anche di altri elementi quali le dimensioni del nodulo, e il profilo clinico-anamnestico del paziente, inclusa la sua storia familiare.
    - In caso di TSH soppresso o ai limiti inferiori della norma, lo specialista valuta l'esecuzione di scintigrafia tiroidea con 99mTc per escludere un nodulo iperfunzionante (che non richiede l'esecuzione di agoaspirato tiroideo).
    - Solo in casi selezionati e sulla base del referto citologico lo specialista richiede la determinazione della calcitonina sierica. Il dosaggio della tireoglobulina non ha alcuna utilità.

[1]TSH "reflex" significa che si esegue una determinazione di TSH e che, se risulta normale, non si effettuano altri dosaggi. Se invece questo valore è superiore o inferiore alla norma, si procede automaticamente con il dosaggio di fT4 e/o anche di fT3. Questo approccio è valido per ogni tipo di patologia tiroidea (ipo- e ipertiroidismo e relative terapie, nodulo, gravidanza, tireopatie da farmaci), con l'unica importante eccezione della presenza di patologia ipofisaria; in questo caso, si richiederanno fT3, fT4 e TSH.

| **Tabella 1. La classificazione EU-TIRADS dei noduli tiroidei (sintesi)**<br>(Russ G et al., Eur Thyroid J 2017;6:225–237 per dettaglio) | | | |
|---|---|---|---|
| **Classe** | **Descrizione** | **Rischio di malignità** | **Agoaspirato** |
| EU-TIRADS 1 | Assenza di noduli tiroidei | / | / |
| Benigno<br>EU-TIRADS 2 | Cisti pura. Nodulo spongiforme. | Vicino a 0% | Di norma non indicato |
| Rischio basso<br>EU-TIRADS 3 | Forma ovalare, iso- o iperecogeni, margini lisci, senza elementi ecografici di rischio | 2-4% | Noduli > 20 mm. |
| Rischio intermedio<br>EU-TIRADS 4 | Forma ovalare, lievemente ipoecogeni, margini lisci, senza elementi ecografici di rischio | 6-17% | Noduli > 15 mm. |
| Rischio alto<br>EU-TIRADS 5 | Noduli con almeno una caratteristica ecografica di alto rischio per malignità: marcata ipoecogenicità, forma non ovalare, margini irregolari, microcalcificazioni | 26-87% | Noduli > 10 mm |
| La indicazione all'esame citologico su agoaspirato può differire da queste indicazioni, sulla base della valutazione clinica ed ecografica del singolo paziente. | | | |

La refertazione citologica segue il sistema adottato nei vari Centri (italiano-SIAPEC, statunitense-Bethesda system, inglese-BTA). Sulla base della classificazione italiana SIAPEC, quella maggiormente diffuso, il referto citologico sarà complessivamente riferibile alle seguenti classi:

- Inadeguato (TIR 1 o compatibile con cisti TIR1 c)
- Benigno TIR 2
- Indeterminato (a basso rischio: TIR 3A - ad alto rischio: TIR 3B)
- Sospetto per malignità (TIR 4)
- Compatibile con malignità (TIR 5)

Sarà cura di ogni singolo Centro adottare le conseguenti scelte cliniche, tenuto conto della analisi delle corrispondenze citologia-istologia che devono essere valutate localmente.

Nella maggior parte dei casi la scelta sarà di follow-up semplice per i noduli benigni, di intervento chirurgico (con varia tipologia di intervento) per i noduli sospetti e maligni, e di follow-up o chirurgia (a seconda delle specifiche cliniche, citologiche ed ecografiche) per i noduli dubbi/indeterminati (in linea generale, da adattare da caso a caso: ripetizione di agoaspirato dopo 3 mesi per i noduli a citologia TIR 3A; chirurgia per i noduli a citologia TIR 3B).

- **Gestione del paziente con gozzo nodulare benigno eutiroideo**

Per i noduli benigni e non associati a sintomatologia locale, il paziente sarà riaffidato al MMG.

Indicazioni per il monitoraggio:

- TSH reflex ogni 12-24 mesi
- Rivalutazione specialistica (visita endocrinologica + ecografia) dopo 2 anni al primo controllo e successivamente ogni 3-5 anni (anticipando i tempi nel caso di incremento >50% delle dimensioni del nodulo o comparsa di caratteristiche ecografiche sospette per neoplasia).
- L'esecuzione di un'ecografia tiroidea "intermedia" potrà essere considerata nel singolo caso sulla base di situazioni specifiche

Bibliografia

Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020

Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, et al. European Thyroid Association guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: the EU-TIRADS. Eur Thyroid J 2017, 6: 225-37.

Durante C et al., 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. Eur Thyroid J. 2023 Aug 14;12(5)

**IPOTIROIDISMO**

**Il percorso diagnostico nell'ambulatorio del MMG**

I dati anamnestici e obiettivi relativi al sospetto di ipotiroidismo e alle patologie associate che possano avere una relazione con l'eventuale disfunzione tiroidea sono:

Anamnesi Familiare: presenza di tireopatie o malattie autoimmuni nei parenti.

Anamnesi Patologica: presenza di condizioni patologiche in cui la presenza di ipotiroidismo possa peggiorare il quadro clinico: cardiopatie, patologie sistemiche neoplastiche/flogistiche croniche con importante compromissione della salute.

Anamnesi farmacologica: farmaci come amiodarone, interferone, litio, farmaci oncologici a bersaglio molecolare (target therapy), immunoterapia possono indurre, anche a distanza di tempo, ipotiroidismo. In genere la presenza di ipotiroidismo non deve comportare l'automatica sospensione del farmaco ma andrà stabilito il rapporto rischio/beneficio della continuazione di tali trattamenti di concerto tra l'endocrinologo e lo specialista che li ha prescritti (cardiologo, psichiatra, oncologo ecc.). Prima di iniziare il trattamento con questi farmaci si dovrebbe controllare la funzione tiroidea programmando un monitoraggio ogni 6-12 mesi durante il trattamento.

**Esame Obiettivo**

I segni clinici suggestivi per ipotiroidismo sono edema delle parti molli, bradicardia, cute secca, intolleranza al freddo, rallentamento psico-motorio, abbassamento del tono della voce.

**Esami di primo livello**

Il marcatore di laboratorio più sensibile per la valutazione della funzione tiroidea è il TSH. Pertanto, il dosaggio del solo Il valore del TSH definisce con precisione la normalità (TSH entro il range di normalità), l'eccesso (TSH inferiore al range di normalità) o il deficit (TSH superiore al range di normalità) della funzione tiroidea.

Quando il TSH è nella norma, non è necessario determinare anche i livelli degli ormoni tiroidei (fT3 e fT4). Se invece il TSH risulta alto, il valore dell'fT4 e la presenza di TPOAb è indispensabile per definire la natura e l'entità dell'ipotiroidismo.

Si suggerisce fortemente la applicazione in ambito locale dell'algoritmo TSH reflex.

E' utile completare l'inquadramento con l'esecuzione di ecografia tiroidea per conferma della flogosi cronica e per l'esclusione di patologia nodulare e, se questa è presente, per una sua caratterizzazione. Eseguita preferibilmente in ambiente clinico endocrinologico, questo esame fornisce indicazioni estremamente utili sulla morfologia della ghiandola, che deve essere correlata con il quadro funzionale e clinico. In caso di noduli, la ecografia stratifica ogni nodulo su una scala di rischio per malignità, preferibilmente ricorrendo a sistemi di classificazione validati (Tabella 1).

Non fanno parte della diagnostica di primo livello altri esami come tireoglobulina, calcitonina, anticorpi anti-tireoglobulina, anticorpi anti-recettore per il TSH, scintigrafia, ago aspirato o altro. Questi saranno predisposti dallo specialista in caso di necessità.

In sintesi, la diagnostica di primo livello per la quasi totalità delle patologie tiroidee si basa su:

- TSH reflex
- Ecografia tiroidea

Con questi soli due esami è possibile già un orientamento molto preciso sulla diagnosi e sulla eventuale necessità di approfondimenti diagnostici e impostazioni terapeutiche, che saranno compito dello specialista endocrinologo.

**Criteri per l'invio allo specialista**

Valori di TSH nella norma escludono la presenza di patologia disfunzionale tiroidea.

In caso di TSH compreso tra il limite superiore di normalità (nella maggior parte dei casi attorni a 4.5 µU/mL) e 10 µU/mL (ipotiroidismo subclinico) è indicata la ripetizione del dosaggio di TSH e di fT4 (entro 3 mesi). Se la concentrazione di fT4 è normale ed il TSH aumentato ma <10 µU/mL il trattamento con tiroxina non è necessario di routine nei soggetti asintomatici e senza comorbilità. In caso di conferma di ipotiroidismo subclinico o la comparsa di sintomi è indicata l'esecuzione di una ecografia tiroidea, di anticorpi antitireoperossidasi (TPO) e la richiesta di visita endocrinologica per l'eventuale inizio di terapia con tiroxina..

Valori di TSH >10 µU/mL indicano un ipotiroidismo che richiede l'inizio di terapia sostitutiva con tiroxina; è inoltre indicata una visita endocrinologica, anche con criterio di urgenza se necessario (es. in caso di comorbidità a rischio di complicazioni come gravidanza, ipotiroidismo severo o in paziente con comorbilità cardiovascolare, soprattutto insufficienza cardiaca).

**Follow-up**

Dopo l'inquadramento iniziale lo specialista riaffida al Medico di Medicina Generale il paziente per il follow-up della terapia dell'ipotiroidismo.

Il dosaggio degli Ab anti-TPO, una volta positivi, non deve più essere ripetuto. Il dosaggio degli Ab anti-tireoglobulina deve essere limitato ai rari casi con quadro ecografico di tiroidite cronica e negatività degli Ab anti-TPO.

Il paziente andrà nuovamente inviato all'endocrinologo in caso di difficoltà a ottenere o mantenere i valori di TSH nel range di riferimento.

**Pazienti non in terapia con tiroxina.** Nei pazienti con ipotiroidismo subclinico, non in terapia, deve essere previsto un follow-up a lungo termine con controlli annuali del TSH reflex.

**Pazienti in terapia con tiroxina.** Nei pazienti con ipotiroidismo in cui viene iniziata terapia sostitutiva deve essere previsto un controllo del TSH reflex a 2-3 mesi per verificare il raggiungimento del target terapeutico previsto. Dopo un successivo controllo semestrale è sufficiente il controllo annuale. In caso di modifica della dose di tiroxina somministrata o di sostituzione della formulazione del farmaco, il TSH va riverificato entro 2-3 mesi.

Formulazioni disponibili: la levotiroxina è attualmente disponibile in compresse, in capsule soffici e in forma liquida. La scelta della formulazione deve basarsi sulle preferenze e modalità di vita del paziente e sulla eventuale presenza di condizioni cliniche che ostacolano il normale assorbimento del farmaco. Tiroide estrattiva e triiodiotironina: non vi sono evidenze scientifiche che dimostrino vantaggi dall'uso di queste formulazioni mentre è accresciuto il rischio di ipertiroidismo subclinico.

**GESTIONE PATOLOGIA TIROIDEA IN GRAVIDANZA**

L'ipo- o l'iperfunzione tiroidea in gravidanza deve essere gestita dall'endocrinologo in collaborazione con MMG e ginecologo. In caso di disfunzione tiroidea e/o positività per AbTPO, si suggeriscono le seguenti azioni da parte del MMG.

In caso di desiderio di gravidanza (spontanea o procreazione medicalmente assistita) eseguire TSH+AbTPO.
Richiedere visita endocrinologica se TSH non compreso 0.3-4.0 mIU/L e/o AbTPO + (Priorità Ordinaria)

In corso di gravidanza (qualsiasi trimestre) richiedere visita endocrinologica se:

- TSH non compreso tra 0.1 e 4.0 mIU/L (Priorità Urgente)
- TSH compreso 0.1 e 4.0 mIU/L con AbTPO + (Priorità Ordinaria)

In corso di gravidanza (qualsiasi trimestre) il MMG può iniziare terapia con:

- tiroxina 50 µg/die se TSH 4.0-10.0 mIU/L
- tiroxina 75 µg/die se TSH ≥ 10.0 mIU/L, richiedendo visita endocrinologica (Priorità Urgente)

Bibliografia

Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid. 2017 Mar;27(3):315-389. doi: 10.1089/thy.2016.0457.

**IPERTIROIDISMO**

Il sospetto clinico di ipertiroidismo deve essere posto in presenza di sintomatologia tipica (calo ponderale, insonnia, cardiopalmo, tremori fini distali, agitazione), soprattutto nei pazienti con familiarità per tireopatie, con patologie autoimmuni e/o noto gozzo tiroideo.
In presenza di segni/sintomi oculari (quali ad esempio esoftalmo, dolore oculare spontaneo o ai movimenti, edema o eritema palpebrale, chemosi, diplopia), anche in assenza di sintomatologia sistemica, è opportuno richiedere gli esami di funzionalità e autoimmunità tiroidea (anticorpi anti-tireoperossidasi e Ab anti-recettore del TSH), nel sospetto di orbitopatia tiroidea. Il paziente deve essere poi indirizzato a una valutazione specialistica endocrinologica e neuroftalmologica.

Cause principali di ipertiroidismo
Nei pazienti in età giovanile la causa più frequente di ipertiroidismo è rappresentata dal morbo di Graves (Basedow). Nel morbo di Basedow l'esordio della sintomatologia è spesso rapido e il quadro biochimico è di ipertiroidismo conclamato. Vi è spesso familiarità per altre tireopatie e/o patologie autoimmuni.
Nei pazienti di età più avanzata la causa più frequente di ipertiroidismo è rappresentata dal gozzo multinodulare della tiroide, la cui diagnosi si basa fondamentalmente sulla ecografia della tiroide. Gli autoanticorpi sono in genere negativi. La sintomatologia è generalmente più sfumata o assente e il quadro biochimico è spesso caratterizzato da un ipertiroidismo subclinico.
Altra causa di ipertiroidismo è l'adenoma tossico (o adenoma autonomo, o morbo di Plummer). In questi casi l'ecografia mostra la presenza di un nodulo che alla scintigrafia risulta iperfunzionante, con inibizione del restante parenchima.
La tiroidite subacuta può determinare una tireotossicosi transitoria, che si risolve spontaneamente in genere nell'arco di alcune settimane o pochi mesi. In questi casi il paziente, oltre a possibili sintomi di ipertiroidismo, lamenta dolore al collo che a volte si irradia all'orecchio e in anamnesi vi è una recente infezione virale, spesso delle alte vie aeree. Spesso è presente febbricola.
L'eccesso di terapia con L-tiroxina (o l'assunzione factitia di tale ormone) può rappresentare un'altra possibile causa di tireotossicosi. E' naturalmente la forma più facile da correggere modulando la dose di LT4.

Diagnostica di primo livello dell'ipertiroidismo
Nel sospetto clinico di ipertiroidismo la diagnostica di primo livello a disposizione del MMG è rappresentata da 1) TSH reflex e 2) ecografia tiroidea.
Con questi esami il sospetto viene confermato o meno e, se confermato, l'ipertiroidismo può essere correttamente quantificato mediante il dosaggio di FT3 ed FT4. Si ottiene anche un primo inquadramento diagnostico.
Se del caso, lo specialista programmerà la diagnostica di secondo livello a completamento.
Scintigrafia tiroidea con 99mTC: L'indicazione a questa indagine, rivolta in primo luogo a differenziare una iperfunzione ghiandolare diffusa dalla presenza di uno o più noduli funzionalmente autonomi, viene stabilita dallo specialista endocrinologo. Il ricorso a questa indagine è oggi raramente indicato.
Anticorpi anti-recettore del TSH (TRAb): l''indicazione a questa indagine, è affidata allo specialista endocrinologo. E' indicata principalmente nel caso di presenza di orbitopatia di Graves e di ipo- o ipertiroidismo in gravidanza (fase pre-parto).
Orbitopatia in corso di Morbo di Graves: La comparsa di sintomi o segni di impegno orbitario detta la richiesta di visita endocrinologica urgente.

**Criteri per l'invio allo specialista**
L'ipertiroidismo può essere suddiviso in due categorie in base all'assetto dei dati di laboratorio:

- *ipertiroidismo franco:* TSH soppresso con fT3 e/o fT4 superiori alla norma: è indicata la visita endocrinologia urgente

  Follow-up:
  - Fino a che il quadro clinico e di laboratorio non si sia normalizzato e stabilizzato si suggerisce che il paziente rimanga in carico direttamente allo specialista (*presa in carico*).
  - Nei casi di stabilizzazione con basse dosi di tireostatico, il follow-up ritorna al MMG con il suggerimento di verificare i livelli di TSH reflex indicativamente ogni 4-6 mesi.
  - Nei casi di remissione clinica (funzione tiroidea normale in assenza di terapia) il follow-up ritorna al MMG con il suggerimento di verificare i livelli di TSH reflex indicativamente 6 e 12 mesi dopo la sospensione del metimazolo, con lo scopo di cogliere tempestivamente una recidiva di ipertiroidismo (o la possibile evoluzione in ipotiroidismo). Dopo 18-24 mesi dalla sospensione del tireostatico, il controllo del TSH reflex sarà annuale o al bisogno.

- *ipertiroidismo subclinico:* TSH inferiore alla norma con fT3 e fT4 nella norma: indicata la visita endocrinologia per eventuale impostazione terapeutica se paziente sintomatico o affetto da comorbidità cardiovascolari, con priorità ordinaria (non urgente).

  Follow-up:
  - Il follow-up, dopo l'inquadramento inziale e l'eventuale terapia, torna al MMG con il suggerimento di verificare i livelli di TSH reflex indicativamente ogni 6-12 mesi.

**Cenni di terapia dell'ipertiroidismo**
La terapia dell'ipertiroidismo dipende dalla eziologia, dall'età del paziente e dall'entità delle manifestazioni cliniche. Nel morbo di Basedow la prima scelta è la terapia medica con farmaci tireostatici (metimazolo o, in casi particolari, propiltiouracile). In caso di persistenza dell'ipertiroidismo nel tempo o di iniziale remissione con successive plurime recidive, si discutono con il paziente le opzioni per una soluzione definitiva dell'ipertiroidismo (intervento chirurgico o terapia radiometabolica con radioiodio).
La terapia di prima scelta del gozzo multinodulare tossico, soprattutto in presenza di disturbi compressivi e/o segni di compressione/deviazione delle vie aeree, è la chirurgia (tiroidectomia totale). Nei pazienti anziani con plurime comorbidità, oppure in presenza di gozzo di modeste dimensioni non determinante sintomatologia compressiva, può essere indicata la terapia radiometabolica con 131-I o la terapia cronica con metimazolo a bassa dose.
Nell'adenoma di Plummer la terapia di prima scelta è la terapia radiometabolica con radioiodio. In caso di noduli di notevoli dimensioni, specialmente se condizionano disturbi compressivi, può essere indicata la soluzione chirurgica.

# OSTEOPOROSI

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una ridotta massa ossea e da alterazioni qualitative del tessuto osseo che inducono aumentata fragilità ossea con conseguente aumento del rischio di frattura (1). Questo documento ha l'obiettivo di fornire indicazioni in maniera schematica della gestione clinica, diagnostica e terapeutica dei pazienti affetti da osteoporosi.

## DIAGNOSI

La **diagnosi di osteoporosi** si effettua valutando la densità minerale ossea tramite densitometria ossea o mineralometria ossea computerizzata (MOC) con tecnica DXA (Dual Energy X ray Absorbiometry). Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), considerando il T-score (deviazione standard dal picco medio di massa ossea) si definiscono i seguenti quadri (2):

- **Normalità:** T-score compreso fra +2,5 e -1,0 DS;
- **Osteopenia:** T-score < -1,0 e > -2,5 DS;
- **Osteoporosi:** T-score ≤ -2,5 DS;
- **Osteoporosi conclamata o grave:** T-score ≤ 2,5 DS e contemporanea presenza di una o più fratture da fragilità

Si definiscono Fratture da fragilità le fratture che si verificano per riduzione della quantità e peggioramento della qualità e della resistenza dell'osso (4). Avvengono come conseguenza di trauma a bassa energia (Secondo OMS: forze equivalenti ad una caduta dalla propria altezza) ed in alcuni casi non è neanche possibile risalire ad un trauma accertato.

NOTE

Tali definizioni si applicano a donne in fase climaterica o in menopausa ed in uomini di età superiore a 50 anni. In caso di donne in premenopausa e uomini di età <50 anni è indicata la valutazione dello Z score al posto del T score: valori di Z-score <-2.0 configurano una condizione di "BMD inferiore all'intervallo del range previsto per età" che non rappresenta comunque una condizione patologica e non è criterio sufficiente per porre diagnosi di osteoporosi (5 )

- I siti di riferimento per la misurazione della densità minerale ossea sono la colonna vertebrale lombare e il femore (collo e totale).
- In caso di misurazioni a livello di più siti ossei, la diagnosi si formula sulla base del valore di T score inferiore (es. in caso di T-score lombare: -3.0, femore collo: -2.2, femore totale: -2.1, la diagnosi è di osteoporosi e NON di osteoporosi vertebrale e osteopenia femorale) (5).
- *Consensus* più recenti (3) definiscono la diagnosi di osteoporosi conclamata o grave in presenza di fratture da fragilità, indipendentemente dai valori densitometrici.
- La MOC con tecnica ultrasonografica (effettuabile a livello del calcagno e delle falangi) non sostituisce le metodiche DXA che restano l'esame di riferimento per diagnosi e indicazione al trattamento. E' disponibile anche la metodica REMS (Radiofrequency echographic multispectrometry) che permette di analizzare, in aggiunta alla densità minerale ossea (BMD), anche la qualità intrinseca dell'osso con risultati promettenti in termini di diagnosi, stratificazione del rischio fratturativo e follow-up. (6-7)
- E' stato sviluppato uno strumento analitico, il Trabecular Bone Score (TBS), abbastanza indicativo della qualità della microarchitettura ossea basato sull'analisi delle immagini DXA del rachide lombare. Valori più alti di TBS indicano una microarchitettura migliore, dunque un osso più resistente. Gli studi sembrerebbero dimostrato che il TBS predica il rischio di

fratture da fragilità indipendentemente dalla densità minerale ossea e da altri fattori. Sebbene affidabile, per ora non è criterio sufficiente per la rimborsabilità dei farmaci anti osteoporotici (8)

- Oltre all'esame densitometrico è sempre indicato effettuare un'esame morfometrico o una radiografia della colonna vertebrale per evidenziare la presenza di eventuali fratture vertebrali asintomatiche, oltre alla ricerca di fratture atraumatiche cliniche anamnestiche.

**OSTEOPOROSI PRIMITIVA O SECONDARIA**

Anamnesi, esame obiettivo e indagini biochimiche sono fondamentali per distinguere le forme di osteoporosi primitiva (post-menopausale, senile o idiopatica) dalle forme di osteoporosi secondarie a numerose patologie e trattamenti farmacologici osteopenizzanti (Tabella 1). La ricerca di forme di osteoporosi secondaria è importante sia per evidenziare patologie misconosciute di cui l'osteoporosi è solo parte del corteo sintomatologico, sia perché le osteoporosi secondarie spesso necessitano di un trattamento differente rispetto alle forme di osteoporosi primitiva.

| Tabella 1 Classificazione eziologica delle osteoporosi secondarie | |
|---|---|
| **Malattie endocrine** | Ipercortisolismo conclamato e subclinico<br>Ipogonadismo maschile e femminile<br>Iperparpatiroidismo primitivo<br>Ipertiroidismo<br>Iperprolattinemia<br>Diabete mellito di tipo 1 e tipo 2<br>Acromegalia<br>Deficit di GH |
| **Malattie reumatiche** | Artrite reumatoide<br>LES<br>Spondilite anchilosante<br>Artrite psoriasica<br>Sclerodermia |
| **Malattie renali** | Ipercalciuria idiopatica<br>Acidosi tubulare renale<br>Insufficienza renale cronica |
| **Malattie ematologiche** | Malattie mielo- e linfoproliferative<br>Mieloma multiplo<br>Mastocitosi sistemica<br>Talassemia |
| **Malattie gastroenterologiche** | Epatopatie croniche<br>Celiachia<br>Malattie infiammatorie croniche gastro-intestinali<br>Gastrectomia<br>Chirurgia bariatrica<br>Intolleranza al lattosio<br>Malassorbimento intestinale<br>Insufficienza pancreatica |
| **Altre malattie** | Broncopneumopatia cronico ostruttiva<br>Anoressia nervosa<br>Fibrosi cistica<br>Emocromatosi<br>Trapianto d'organo<br>Infezione da HIV<br>Immobilizzazione prolungata<br>Grave disabilità |
| **Farmaci** | Glucocorticoidi<br>Ciclosporina<br>Diuretici dell'ansa<br>Ormoni tiroidei a dosi oppressive in post menopausa<br>Anti-coagulanti (Eparina non frazionata, AVK)<br>Chemioterapici<br>Anti-convulsivanti<br>Agonisti ed antagonisti GnRH<br>Anti-androgeni<br>Inibitori aromatasi<br>Inibitori della Pompa Protonica (IPP)<br>Inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) |

Modificato da: Fabio Vescini, Roberto Cesareo e Michele Zini, Endowiki

Secondo le linee guida della SIOMMMS (Società Italiana Osteoporosi, Malattie del Metabolismo

Minerale e dello Scheletro) (1) è sempre indicata l'esecuzione di un pannello di esami biochimici di "I livello" (Tabella 2) che consentono di studiare il 90% delle patologie osteopenizzanti. In caso di un particolare sospetto clinico suggerito da anamnesi e/o esame obiettivo è indicato inoltre effettuare degli esami specifici, alcuni dei quali sono indicati nella Tabella 2.

| **Tabella 2:** Esami di screening la ricerca di cause secondarie di osteoporosi |
|---|
| ESAMI DI I LIVELLO |
| - Emocromo |
| - Calcemia |
| - Fosforemia |
| - Fosfatasi alcalina totale |
| - Creatininemia |
| - Calciuria nelle 24 h |
| - Testosterone nel maschio |
| - 25-OH-vitamina D |
| - Elettroforesi sierica |
| |
| ESAMI DI II LIVELLO: |
| - Tutti quelli da eseguire in caso di sospetti clinici mirati |
| - Tutti quelli da eseguire come approfondimento o conferma degli esami di I livello |

**MISURE GENERALI DI PREVENZIONE**

Senza entrare nel dettaglio, è opportuno indicare ai pazienti i provvedimenti generali, connessi essenzialmente allo stile di vita, utili per la prevenzione della osteoporosi.

- mantenere un introito adeguato di calcio (quanto più possibile tramite la alimentazione) di e vitamina D (quasi sempre necessaria supplementazione tramite preparati farmaceutici);
- svolgere attività fisica, commisurata a età, copatologie e gradi di allenamento fisico;
- abolire il fumo
- mantenere un peso forma adeguato;
- evitare l'abuso di alcol;

**TERAPIA**

*Soglia di Trattamento: Chi Trattare?*

La scelta clinica di intraprendere o meno un trattamento farmacologico per osteoporosi si basa essenzialmente sulla stima del rischio di frattura del paziente.

Il miglior singolo predittore del rischio di frattura è la densitometrica ossea (metodo DXA).

La prescrizione delle MOC DXA è regolata dai LEA (Tabella 3), ai quali è necessario fare riferimento.

| **Tabella 3**. I criteri per la prescrizione di un esame DXA secondo i Livelli essenziali di assistenza (LEA) stabiliti dal DPCM del 12/01/2017 | |
|---|---|
| Per soggetti di ogni età di sesso femminile e maschile: | Almeno 1 tra i seguenti Fattori di Rischio maggiore:<br>a. Precedenti fratture da fragilità (causate da trauma minimo) o riscontro radiologico di fratture vertebrali.<br>b. Riscontro radiologico di osteoporosi<br>c. Terapie croniche (attuate o previste) |

| | |
|---|---|
| | ○ Cortico-steroidi sistemici (per più di 3 mesi a posologie >/= 5 mg/die di equivalente prednisonico).<br>○ Levotiroxina (a dosi soppressive).<br>○ Antiepilettici.<br>○ Anticoagulanti (eparina).<br>○ Immunosoppressori.<br>○ Antiretrovirali.<br>○ Sali di litio.<br>○ Agonisti del GnRH.<br><br>d. Patologie a rischio di osteoporosi:<br>○ Malattie endocrine con rilevante coinvolgimento osseo (amenorrea primaria non trattata, amenorrea secondaria per oltre un anno, ipogonadismi, iperparatiroidismo, ipertiroidismo, sindrome di Cushing, acromegalia, deficit di GH, iperprolattinemia, diabete mellito tipo 1).<br>○ Rachitismi/osteomalacia.<br>○ Sindromi da denutrizione, compresa l'anoressia nervosa e le sindromi correlate,<br>○ Celiachia e sindromi da malassorbimento,<br>○ Malattie infiammatorie intestinali croniche severe,<br>○ Epatopatie croniche colestatiche.<br>○ Fibrosi cistica,<br>○ Insufficienza renale cronica, sindrome nefrosica, nefrotubulopatie croniche e ipercalciuria idiopatica.<br>○ Emopatie con rilevante coinvolgimento osseo (mieloma, linfoma, leucemia, thalassemia, drepanocitosi, mastocitosi)<br>○ Artrite reumatoide (incluso Morbo di Still), spondilite anchilosante, artropatia psoriasica, connettiviti sistemiche.<br>○ Patologie genetiche con alterazioni metaboliche e displasiche dell'apparato scheletrico.<br>○ Trapianto d'organo.<br>○ Allettamento e immobilizzazioni prolungate (>3 mesi).<br>○ Paralisi cerebrale, distrofia muscolare, atrofia muscolare e spinale. |
| Per donne in menopausa | Almeno 1 tra i seguenti Fattori di Rischio maggiore:<br>○ Anamnesi familiare materna di frattura osteoporotica in età inferiore a 75 anni.<br>○ Menopausa prima di 45 anni<br>○ Magrezza: indice di massa corporea < 19 kg/m2 . |

| | |
|---|---|
| Per donne in menopausa | Almeno 3 tra i seguenti Fattori di Rischio minore:<br>○ Età superiore a 65 anni.<br>○ Anamnesi familiare per severa osteoporosi.<br>○ Periodi superiori a 6 mesi di amenorrea premenopausale.<br>○ Inadeguato apporto di calcio (<1200 mmg/die).<br>○ Fumo > 20 sigarette/die<br>○ Abuso alcolico (>60 g/die di alcool). |
| Per uomini di età> 60 aa | Almeno 3 tra i seguenti Fattori di Rischio minore:<br>○ Anamnesi familiare per severa osteoporosi.<br>○ Magrezza (indice di massa corporea < a 19Kg/m2.<br>○ Inadeguato apporto di calcio (<1200 mmg/die).<br>○ Fumo >20 sigarette/die<br>○ Abuso alcolico (>60 g/die di alcool).—— |
| Per uomini e donne adulti che siano stati sottoposti in età pediatrica a trattamento chemio o radio | MOC rimborsabile in presenza di almeno 3 fattori di rischio minore indipendentemente dallo stato menopausale per le donne o dal cutt off anagrafico per gli uomini |

Peraltro, da sola, la densitometria ossea non è in grado di stabilire con accuratezza il rischio di frattura. Questa stima si ottiene dalla considerazione simultanea di a) densitometria ossea + 2) fattori di rischio individuali (età, familiarità, comorbidità, terapie farmacologiche, pregresse fratture ecc.); sono disponibili diversi algoritmi che facilitano questo compito, accessibili on-line, che calcolano la probabilità di frattura a 10 anni in base alle caratteristiche del paziente.
Gli algoritmi attualmente più utilizzati sono:

- FRAX (https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=11)
- DeFRA (https://defra-osteoporosi.it/)
- FRA-HS

Qualora si inizi una terapia farmacologica per osteoporosi, questa deve essere preceduta dal trattamento con vitamina D3 fino a raggiungere e mantenere valori ematici di almeno 30 ng/ml, e non superiori a 70-80 ng/ml. La rimborsabilità della vitamina D è regolata dalla nota AIFA 96.
Secondo alcune linee-guida, basandosi sul FRAX è indicato un trattamento osteoattivo in prevenzione primaria in tutti i soggetti che presentano un rischio fratturativo a 10 anni > 3% per fratture di femore o > 20% per altre sedi di frattura. Al momento, la nota 79 non considera il rischio di frattura calcolato con gli algoritmi tra i criteri per la rimborsabilità dei farmaci.
È indicato un trattamento osteoattivo in prevenzione secondaria nei soggetti che hanno già sviluppato fratture da fragilità.
Il trattamento osteoattivo è finalizzato alla prevenzione delle fratture; i farmaci attualmente disponibili per il trattamento dell'osteoporosi possono essere classificati in:

- farmaci anti-riassorbitori (che riducono il riassorbimento osseo): bisfosfonati, denosumab, , modulatori selettivi del recettore degli estrogeni (SERM);
- farmaci ad azione osteoanabolizzante (che incrementano la osteoformazione): teriparatide; abaloparatide (in fase di commercializzazione in Italia)
- farmaci ad azione osteoanabolizzante e anti-riassorbitori: romosozumab.

**Nota AIFA 79** (9)

I criteri di rimborsabilità per la terapia osteoattiva sono definiti dalla Nota AIFA 79 che stabilisce quali farmaci possono essere prescritti a carico del SSN in base al quadro clinico/radiologico del paziente.

La Nota AIFA 79 risulta utile perché elenca tutti i farmaci osteoattivi di dimostrata efficacia antifratturativa attualmente disponibili, secondo vari livelli di scelta. Nella prescrizione del farmaco osteoattivo è quindi opportuno scegliere il più coerente con l'indicazione clinica per il quale la Nota 79 consente la rimborsabilità.

In alcuni casi però utilizzando la Nota AIFA 79 si notano discrepanze tra indicazione al trattamento farmacologico e rimborsabilità del farmaco. In questi pazienti resta l'indicazione al trattamento farmacologico, che deve essere comunque consigliato anche se è a carico del paziente.

Per la prescrizione di un esame DXA è necessario fare riferimento ai Livelli Essenziali di Assistenza (LEA).

In concomitanza con l'esecuzione dell'esame densitometrico è opportuno prescrivere anche una radiografia della colonna dorsale e lombosacrale per evidenziare fratture vertebrali asintomatiche, oltre agli esami biochimici di I livello per uno screening delle cause secondarie di danno osseo.

In presenza di osteoporosi con elevato rischio fratturativo, in assenza di fratture, se gli esami biochimici di I livello sono normali e non esiste un particolare sospetto clinico per altre forme di osteoporosi secondaria, il MMG può indicare trattamento osteoattivo (oltre alle indicazioni sullo stile di vita e al trattamento con vitamina D).

E' opportuno invece inviare allo specialista prima di iniziare la terapia osteoattiva:

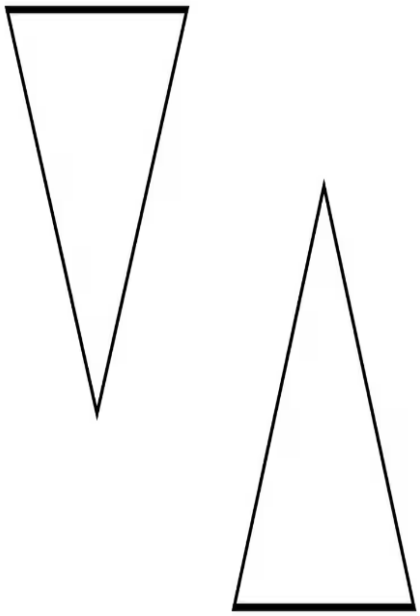
- i soggetti con recente frattura da trauma lieve;
- i soggetti con frattura da trauma lieve o riduzione della massa ossea > 5% in corso di terapia osteoattiva assunta regolarmente da almeno 1 anno
- i soggetti con sospetto clinico o biochimico di osteoporosi secondaria.

E' possibile delineare una sequenza logica di azioni per la gestione del paziente con osteoporosi, la cui attuazione può essere in linea di massima suddivisa, in modo non rigido, tra MMG e specialista endocrinologo. I rispettivi ruoli sono prevalenti in alcune fasi del percorso clinico, e meno rappresentati in altre.

**RUOLO di**

**MMG** **Specialista Endocrinologo**

- Suggerimenti generali per la prevenzione
- Identificazione soggetti a rischio
- Prescrizione densitometria
- Calcolo del rischio di frattura
- Diagnostica di I livello
- Diagnostica di II livello
- Indicazione al trattamento farmacologico
- Scelta del farmaco
- Impostazione del follow-up
- Sorveglianza della efficacia del trattamento



**BIBLIOGRAFIA**


1. Rossini M, Adami S, Bertoldo F, Diacinti D, Gatti D, Giannini S, Giusti A, Malavolta N, Minisola S, Osella G, Pedrazzoni M, Sinigaglia L, Viapiana O, Isaia GC. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. Reumatismo. 2016 Jun 23;68(1):1-39.
2. Kanis JA, L J Melton 3rd, C Christiansen, C C Johnston, N Khaltaev. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res. 1994;9:1137-1141
3. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, Harris ST, Hurley DL, Kelly J, Lewiecki EM, Pessah-Pollack R, McClung M, Wimalawansa SJ, Watts NB. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS-2020 UPDATE. Endocr Pract. 2020 May;26(Suppl 1):1-46. doi: 10.4158/GL-2020-0524SUPPL.
4. GIOVANELLI L, GIANCOLA N, CHIODINI J: La fragilità ossea: fisiopatologia, terapia e prevenzione Giornale Italiano di Medicina Riabilitativa MR (2022)S1:S8-S12
5. Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, Jankowski LG, Lewiecki EM, Morse LR, Rosen HN, Weber DR, Zemel BS, Shepherd JA. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. J Clin Densitom. 2019 Oct-Dec;22(4):453-471. doi: 10.1016/j.jocd.2019.07.001. Epub 2019 Jul 5.
6. Cortet B, Dennison E, Diez-Perez A, et al. Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry (REMS) for the diagnosis of osteoporosis in a European multicenter clinical context. Bone. 2021;143:115786. doi: 10.1016/j.bone.2020.115786. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33278653.
7. Di Paola M, Gatti D, Viapiana O, et al. Radiofrequency echographic multispectrometry compared with dual X-ray absorptiometry for osteoporosis diagnosis on lumbar spine and femoral neck. Osteoporos Int. 2019;30(2):391-402. doi: 10.1007/s00198-018-4686-3. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30178159.
8. Silva BC, Leslie WD, Resch H, et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. J Bone Miner Res 2014;29:518-30.
9. AIFA. Nota 79 per la rimborsabilità dei farmaci https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1728074/nota-79.pdf
10. https://siommms.it/wp-content/uploads/2020/08/SICMF-SIPMO-2.0_web-con-cover-20202.pdf
11. Schilcher J et al. Risck of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use. N Engl J Med. 2014
12. Gazzetta Ufficiale n. 65 del 18 marzo 2017. DPCM del 12 gennaio 2017 con i nuovi Livelli essenziali di assistenza - LEA (Supplemento ordinario n.15)

**Gruppo di lavoro**

**AME**
Renato Cozzi – *Coordinatore*
Michele Zini - *Coordinatore*
Livia Barba
Loredana Bucciarelli
Vincenzo Cimino
Rinaldo Guglielmi
Daniela Ingannè
Valentina Izzo
Roberta Lai
Adriana Silva Leao
Bruno  Madeo
Laura Molteni
Agostino Paoletta
Matteo Parolin
Francesca Perticone
Flavia Pugliese

**SNAMID**
Alfredo Cuffari – *Coordinatore*
Maurizio Lucarelli - *Coordinatore*
Rachele Magliocchetti – *Coordinatrice*

*Contatto:*
*Michele Zini*
*Unità Operativa di Endocrinologia*
*Arcispedale S. Maria Nuova – IRCCS – Reggio Emilia*
*michele.zini@ausl.re.it*