



ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI  
www.associazionemediendocrinologi.it  
Per la qualità clinica in Endocrinologia

# VI CORSO AGGIORNAMENTO AME IN ENDOCRINOLOGIA CLINICA



**TORINO**, NH Ambasciatori

19/21 MARZO 2015

Venerdì, 20 marzo 2015

## PROGRAMMA DIDATTICO MODULO 3

**CHIARIAMOCI LE IDEE: IL PAZIENTE CON DENSITOMETRIA OSSEA RIDOTTA**

*Moderatori: Stefania Bonadonna (Milano), Michele Corradini Zini (Reggio Emilia)*

11:20

**Come orientarsi: le ipotesi diagnostiche**

*Bruno Madeo (Modena)*

11:40

**Osteoporosi post-menopausale: una "quick reference"**

*Sara Cassibba (Bergamo)*

12:00

**Discussione guidata in aula**

*Massimo Procopio (Torino), Fabio Vescini (Udine)*

12:40

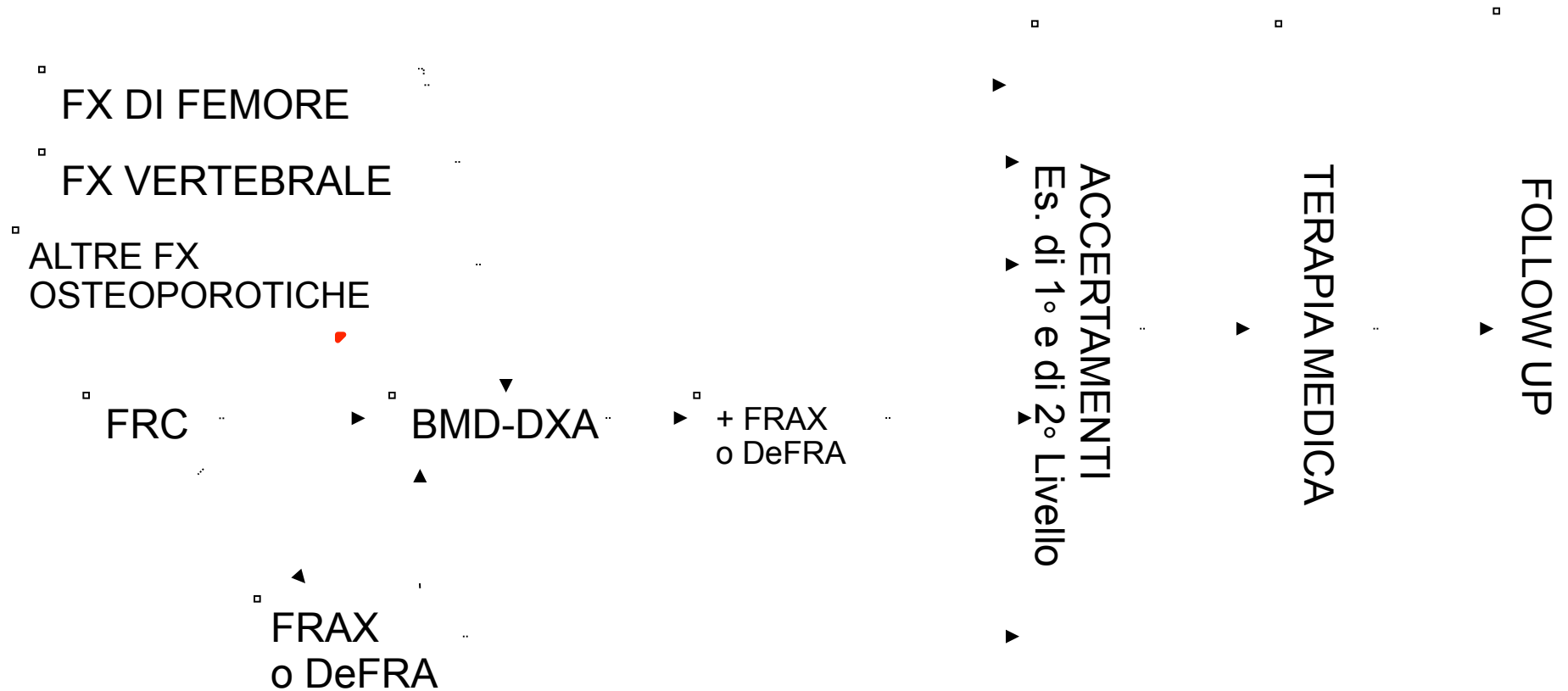
**Chi Quando Come: istruzioni per la prescrizione dei farmaci**

*Rossella Dionisio (Milano)*

13:00

Pranzo

# MANAGEMENT CLINICO DELL'OSTEOPOROSI



□ FRC: Fattori di rischio clinici per fx da fragilità

□ FRAX: Fracture Risk Assessment tool

□ DeFRA: Derived Fracture Risk Assessment

□ BMD: Bone mineral density; DXA: Dual Energy X-ray Absorptiometry

# Caso Clinico 1, ♀ 70 anni, A.B.

- **Motivo della visita**

Ha eseguito esame densitometrico mediante DXA su consiglio del medico curante e viene in visita specialistica per eventuale terapia e/o ulteriori accertamenti.



	<b>BMD (g/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>T-Score</b>	<b>Z-score</b>
Colonna lombare L1-L4	0.704	-3.1	-1.0
Collo femorale	0.605	-2.1	-0.3
Femore totale	0.798	-1.2	+0.3

# Caso Clinico 1, ♀ 70 anni, A.B.



- - **Altri Dati Anamnestici**
    - Fam pos per Fx di femore da fragilità (madre a 69 aa), menopausa a 41 aa. No fumo. Discreto apporto di calcio dietetico: 1000 mg die.
    - Circa 2 anni fa riferisce fx costale da trauma lieve.
    - CAD in progresso IMA a 65 aa trattato con PTCA in Cardioasa+betabloccante
    - Sindrome del colon irritabile +diverticolosi
    - Iperensione arteriosa in trattamento con sartano + HCT in buon compenso pressorio
    - Ipercolesterolemia in statina
    - EO: PA 135/80 FC 60 b/min peso 62 kg (-1 kg nell'ultimo mese) h 165, BMI 22.7 kg/m<sup>2</sup>

# Caso Clinico 1, ♀ 70 anni, A.B.

E' stata corretta la richiesta di effettuare la DXA da parte del medico curante ?



•Forse

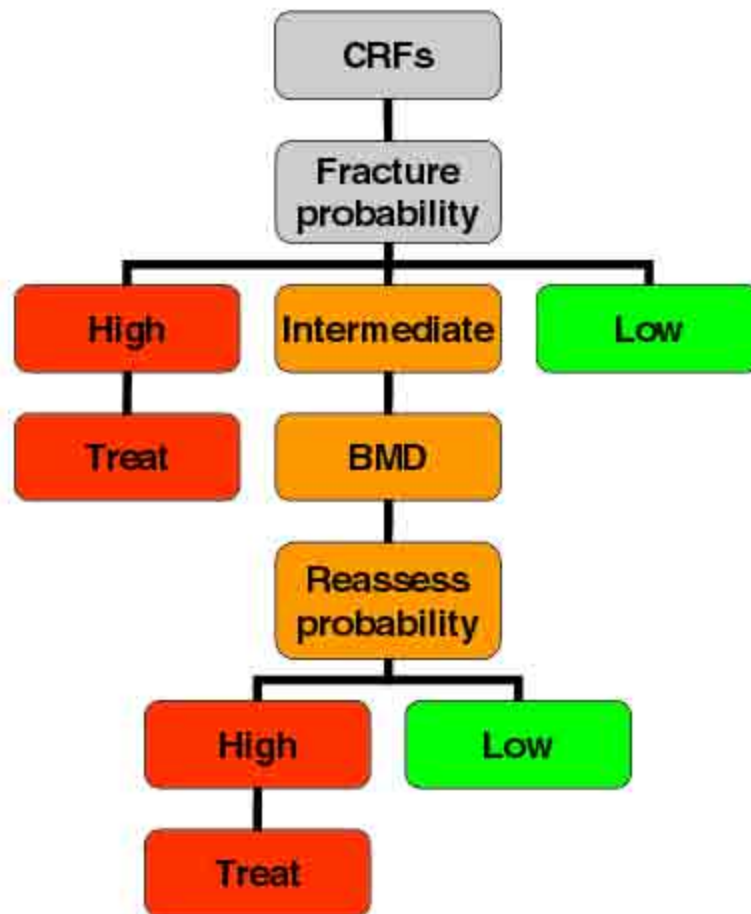


•No



•Si

# Management algorithm for the assessment of individuals at risk of fracture



# Quando richiedere la DXA?

## Lea Nazionali per l'Erogazione della Densitometria

In presenza di uno dei seguenti fattori di rischio maggiori in soggetti di ogni eta' di sesso femminile e maschile:

- a) precedenti fratture da fragilita' (causate da trauma minimo) o riscontro radiologico di fratture vertebrali;
- b) riscontro radiologico di osteoporosi;
- c) terapie croniche (attuata o previste)
- d) patologie a rischio di osteoporosi

# Terapie croniche (attuare o previste):

- a) corticosteroidi sistemici (> 3 mesi a dosi  $\geq 5$  mg/die di equivalente prednisonico);
- b) levotiroxina (a dosi soppressive);
- c) antiepilettici;
- d) anticoagulanti (eparina);
- e) immunosoppressori;
- f) antiretrovirali;
- g) sali di litio;
- h) agonisti del GnRH;
- i) chemioterapia in età pediatrica (1);
- l) radioterapia in età pediatrica (2);

(1) La chemioterapia è prevista quale criterio di accesso nell'età adulta solo se associata a tre o più criteri minori.

(2) La radioterapia è prevista quale criterio di accesso nell'età adulta solo se associata a 3 o più criteri minori.



## **Patologie a rischio di osteoporosi**

- a) 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);
- b) rachitismi/osteomalacia;
- c) sindromi da denutrizione, compresa l'anoressia nervosa e le sindromi correlate;
- d) celiachia e sindromi da malassorbimento;
- e) malattie infiammatorie intestinali croniche severe;
- f) epatopatie croniche colestatiche;
- g) fibrosi cistica;
- h) insufficienza renale cronica, sindrome nefrosica, nefrotubulopatie croniche e ipercalciuria idiopatica;
- i) emopatie con rilevante coinvolgimento osseo (mieloma, linfoma, leucemia, talassemia, drepanocitosi, mastocitosi);
- l) artrite reumatoide (incluso Morbo di Still), spondilite anchilosante, artropatia psoriasica, connettiviti sistemiche;
- m) patologie genetiche con alterazioni metaboliche e displasiche dell'apparato scheletrico;
- n) trapianto d'organo;
- o) allettamento e immobilizzazioni prolungate (> tre mesi);
- p) paralisi cerebrale, distrofia muscolare, atrofia muscolare e spinale

# LEA NAZIONALI PER L'EROGAZIONE DELLA DENSITOMETRIA

## Limitatamente a donne in menopausa:

In presenza di uno dei seguenti fattori di rischio maggiori:

1. anamnesi familiare materna di frattura osteoporotica in eta' inferiore a 75 anni;
2. menopausa prima di 45 anni;
3. magrezza: indice di massa corporea  $< 19 \text{ kg/m}^2$

oppure 3 o più fattori di rischio minori

1. eta' superiore a 65 anni;
2. anamnesi familiare per severa osteoporosi;
3. periodi superiori a 6 mesi di amenorrea premenopausale;
4. inadeguato apporto di calcio ( $< 1200 \text{ mmg/die}$ );
5. fumo  $> 20$  sigarette/die;
6. abuso alcolico ( $> 60 \text{ g/die}$  di alcool).

## Per gli uomini di eta'superiore a 60 anni:

In presenza di 3 o piu' fattori di rischio minori:

1. anamnesi familiare per severa osteoporosi;
2. magrezza (indice di massa corporea  $< 19 \text{ Kg/m}^2$ );
3. inadeguato apporto di calcio ( $< 1200 \text{ mmg/die}$ );
4. fumo  $> 20$  sigarette/die;
5. abuso alcolico ( $> 60 \text{ g/die}$  di alcool).

**Controlli ad intervalli non inferiori a 18 mesi**

# Caso Clinico 1, ♀ 70 anni, A.B.



	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	T-Score	Z-score
Colonna lombare L1-L4	0.704	-3.1	-1.0
Collo femorale	0.605	-2.1	-0.3
Femore totale	0.798	-1.2	+0.3

## Qual è la Diagnosi Densitometrica ?

- NORMALE (Z-score femorale è normale)
- OSTEOPENIA (T-score lombare è -2.1)
- OSTEOPOROSI (si considera il valore di T-score più basso dei 3 siti lombare, collo femorale e femore totale)

# DIAGNOSTICA STRUMENTALE DELL'OSTEOPOROSI

## DXA = GOLD STANDARD

Definizioni Diagnostiche sulla Base dei Valori Densitometrici in T-Score, secondo la WHO.

<b>T-Score</b>	<b>Diagnosi</b>
$\geq -1$	Normale
$< -1$ e $> -2.5$	Osteopenia
$\leq -2.5$	Osteoporosi
$\leq -2.5$ con Frattura Osteoporotica	Osteoporosi Conclamata

T-score= differenza, espressa come numero di deviazioni standard, tra la densità minerale ossea misurata nel soggetto in esame rispetto alla media dei soggetti adulti sani dello stesso sesso.

Limiti:

non rileva la profondità dell'osso

non dà informazione sull'architettura tessutale

non distingue tra contenuto calcico dell'osso o di tessuti circostanti

Database di riferimento unico (WHO, ISCD) delle donne adulte sane (NHANES III) per entrambe i generi.

# DIAGNOSTICA STRUMENTALE DELL'OSTEOPOROSI

## DXA = GOLD STANDARD

Definizioni diagnostiche in Z-score nelle donne in pre-menopausa o nei maschi di età inferiore a 50 anni .

### **Z-score**

### **Diagnosi**

$\geq +2$

Superiore al range atteso per età

$> -2$  e  $< +2$

Nel range atteso per età

$\leq -2.0$

Inferiore al range atteso per età

□ Z-score= differenza, espressa come numero di deviazioni standard, tra la densità minerale ossea misurata nel soggetto in esame rispetto alla media dei soggetti della stessa età e dello stesso sesso.

# Caso Clinico 1, ♀ 70 anni, A.B.

La paziente ha una diagnosi densitometrica di osteoporosi: posso iniziare la terapia con un farmaco anti-osteoporosi?



•Si



• Solo supplementi di calcio e vitamina D



•No

# Caso Clinico 1, ♀ 70 anni, A.B.



## Esami 1° livello:

VES=18 mm/h (vn 2-20)

Emocromo completo=HGB 12.4 g/dl, MCV 88 fl

Quadro proteico elettroforetico: assenza di CM

Calcemia totale: 2.5 mmol/l (vn 2.2-2.6)

Albumina sierica: 4.1 g/dl (vn 3.6-5.2)

Fosforemia: 0.80 mmol/l (vn 0.81-1.45)

Fosfatasi alcalina totale: 145 UI/l (vn 42-141)

Creatininemia: 0.8 mg/dl (vn 0.5-1.2 mg/dl)

Calciuria 24 ore: 2.4 mmol/d (vn 2.5-7.5)

AST, ALT GGT di norma

# Caso Clinico 1, ♀ 70 anni, A.B.



**Sulla base dei dati clinici/biochimici quali ipotesi di diagnosi clinica possiamo fare?**

- OSTEOPOROSI POST-MENOPAUSALE
- OSTEOPOROMALACIA
- OSTEOPOROSI SECONDARIA ENDOCRINOPATIE
  - ipertiroidismo
  - iperparatiroidismo primario
  - ipercortisolismo endogeno,
  - deficit di GH
- ALTRE FORME DI OSTEOPOROSI SECONDARIA



# Caso Clinico 1, ♀ 70 anni, A.B.



**Quali ulteriori indagini di 2°livello richiedereste ?**



-TSH, FT4



-25 OH vitamina D, , PTH, BAP, calcemia totale, anticorpi antitransglutaminasi +IgA



- Cortisoluria 24 ore, test di Nugent



- IGF1

# Caso Clinico 1, ♀ 70 anni, A.B.

## Ulteriori Indagini (2°livello):



- TSH=0.81 mcUI/ml (vn 0.27-4.2), ft4 10.1 pg/ml (vn 9.3-17)
- 25 OH vitamina D=22.0 ng/ml (vn 30-100), PTH=68 pg/ml (vn 10-65) BAP 35 ng/ml (vn <21), calcemia 2.4 mmol/l (vn 2.2-2.6 mmol/l), fosforemia 0.82 mmol/l (vn 0.81-1.45), anticorpi antitransglutaminasi negativi
- Cortisoluria 24 ore, test di Nugent: non eseguiti
- IGF1: non eseguita

# Caso Clinico 1, ♀ 70 anni, A.B.

## IPOSTESI DIAGNOSTICHE



-OSTEOPOROSI POSTMENOPAUSALE



-OSTEOPOROMALACIA

-ALTRE FORME DI OSTEOPOROSI SECONDARIA:

✗ -ipertiroidismo,

✓ -iperparatiroidismo primario

✓ -iperparatiroidismo secondario ad ipovitaminosi D



-CELIACHIA

# Caso Clinico 1, ♀ 70 anni, A.B.



## Terapia

Bolo di vit D : 100.000 UI 1 fl os ogni 10 giorni per 1 mese

Terapia di mantenimento: vit D 25.000 1 flac os al mese

## Dopo 8 mesi

-25 OH vitamina D=35.9 ng/ml (vn 30-100), PTH=55 pg/ml (vn 10-65) ALP 120 UI/l (vn 42-141), BAP 19 ng/ml (vn <21), calcemia 2.4 mmol/l (vn 2.2-2.6 mmol/l), calciuria 24 ore=3.5 mmol/d (vn 2.5-7.5 mmol/d)

# Caso Clinico 1, ♀ 70 anni, A.B.



## DIAGNOSI CLINICA

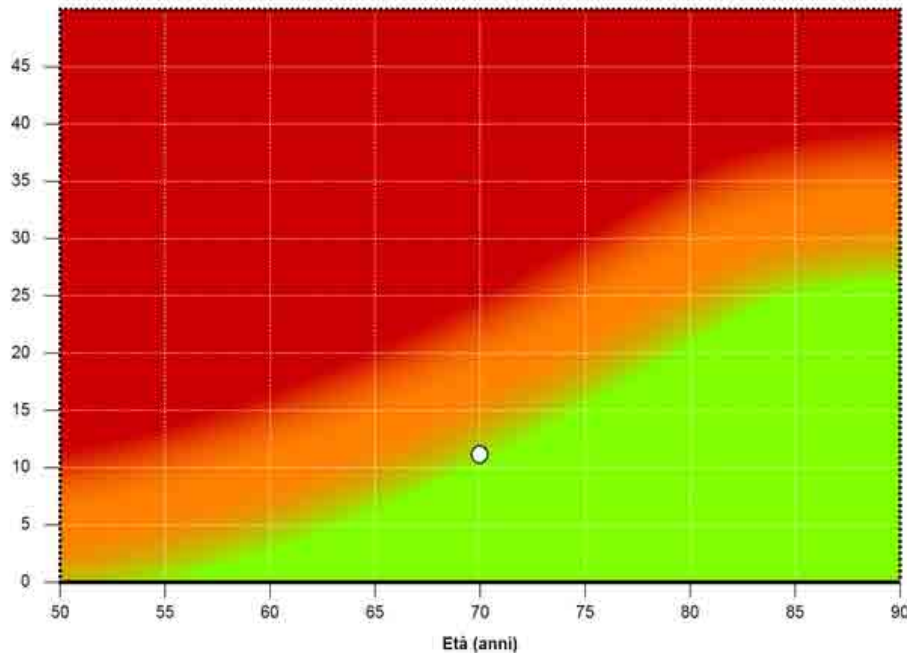
- ✓ -OSTEOPOROSI POST-MENOPAUSALE
- ✗ -OSTEOPOROMALACIA
- ✓ -ALTRE FORME DI OSTEOPOROSI SECONDARIA
  - ✓ -iperparatiroidismo secondario ad ipovitaminosi D

# Caso Clinico 1, ♀ 70 anni, A.B.

## Quando instaurare la terapia antifratturativa ? Come orientarsi?



Carta del rischio



Rischio di fratture maggiori a 10 anni: 11%

PAZIENTE: BRNLSS

ETÀ: 70

PESO: 62 Kg

ALTEZZA: 165 cm

FUMO: No

CORTISONICI: No

ALCOOL: No

STORIA FAMILIARE: Si

PREGRESSE FRATTURE: No

PREGRESSE FRATTURE  
NON TRAUMATICHE: Si (1)

ARTRITE REUMATOIDE  
E ALTRE CONNETTIVITI: No

BMD: Femore collo

TSCORE: -2,10

TSCORE COLONNA: -3,10

SCTX: n.d.

# Caso Clinico 1, ♀ 70 anni, A.B.

## Terapia antifratturativa ? Come orientarsi?



**FRAX<sup>®</sup> WHO Ischio Di Frattura Strumento Di Valutazione**

Home Strumento di calcolo Tabelle cartacee FAO Riferimenti Italiano

### Strumento di calcolo

Rispondere alle domande riportate di seguito per calcolare la probabilità di frattura su un periodo di 10 anni con il dato della Densità Minerale Ossea (BMD).

Paese: Italia Nome/C: A.B. [sui fattori di rischio](#)

**Questionario:**

1. Et  (Fra 40 e 90 anni) oppure Data di Nascita:  
Et : 70 Data di Nascita: A: M: D:

2. Sesso:  Maschio  Femmina

3. Peso (kg): 62

4. Altezza (cm): 165

5. Frattura pregressa:  No  Si

6. Genitori con femore fratturato:  No  Si

7. Fumatore abituale:  No  Si

8. Cortisonici:  No  Si

9. Artrite reumatoide:  No  Si

10. Osteoporosi secondaria:  No  Si

11. Alcol: 3 unit  o pi  al giorno:  No  Si

12. BMD al collo femorale (g/cm<sup>2</sup>):  
Hologic 0.605 T-score: -2.1

Buttons: Cancellare Calcolare

**BMI: 22.8**  
Probabilit  di frattura a 10 anni (%):

con BMD	
Principali (fratture) osteoporotiche	14
Frattura d'anca	5.4

# Quando non serve il FRAX

Fattori di rischio come:

- la storia di precedenti fratture osteoporotiche vertebrali o femorali

- la terapia cortisonica cronica per dosi  $> 5$  mg/die prednisone equivalenti

sono associati ad un rischio di frattura così elevato che la quantificazione del rischio di frattura risulta inutile, poiché la decisione di avviare una terapia farmacologica prescinde dai restanti fattori di rischio e dai valori densitometrici.

## I limiti del FRAX

1. Variabili spesso dicotomiche (es cortisone, fumo)

2. Esclusione di malattie chiaramente osteopenizzanti solo perché rare

3. L'impatto della familiarità appare sovra-stimata per il rischio di frattura di femore.

Questo FDR potrebbe essere mera espressione di una favorevole predisposizione genetica alla longevità (solo chi sopravvive oltre gli 80 aa ha elevate probabilità di fratturarsi il femore).



# Caso Clinico 1, ♀ 70 anni, A.B.



## Terapia

Alendronato 70 mg settimana

Dieta normocalcica

Terapia vit D 25.000 1 flac al mese per os

# Terapia dell'Osteoporosi

## Indicazioni al trattamento farmacologico (AAOE, NOF)

- Fx da fragilità della colonna vertebrale o femorale
- BMD Tsc  $\leq -2.5$  su sito femorale (neck o totale) o su sito lombare
- BMD Tsc  $< -1$  e  $> -2.5$  in aggiunta a indice di rischio fratturativo aumentato (FRAX  $\geq 3\%$  per fx di femore e/o  $\geq 20\%$  per fx maggiori)

# Terapia dell'Osteoporosi

## Obiettivo del Trattamento

Riduzione del rischio di frattura

## Valutazione della Risposta Terapeutica

Monitoraggio BMD (DXA ogni 18-24 mesi) e comparsa di eventi fratturativi da fragilità (morfometria vertebrale con metodica DXA o RX)

Problema aperto:

Soglia di riduzione del rischio di frattura e/o aumento BMD

# **Criteria di scelta del farmaco anti-osteoporosi per il nostro paziente**

## **Inerenti il farmaco**

- Profilo di efficacia
- Sicurezza di impiego (effetti collaterali, eventi avversi)
- Costi

## **Inerenti il paziente**

- Rischio di frattura (Densità minerale ossea, fattori di rischio clinici per fx, numero di fx femorali e/o numero e grado di severità delle fx vertebrali)
- Comorbidità (controindicazioni)
- Aderenza

## **Aspetti normativi**

- Direttive AIFA inclusa la nota 79
- Linee Guida Regionali e Nazionali

# Gazzetta Ufficiale-Serie Generale n. 137 del 15-6-2011 (I)

Soggetti di età superiore a 50 aa

Soggetti con pregresse fx osteoporotiche vertebrali o di femore

Previsione di CS (>5 mg/die di prednisone o eq.) >3 mesi

T sc. BMD F o QUS calcagno <-4 (o <-5 QUS falangi)

T sc. BMD F o QUS calcagno <-3 (o <-4 QUS falangi)

Trp CS cronica

Fam. Fx vert. e/o femore

AR ed altre connettiviti

Pregr. fx osteopor. del polso

Menop. <45 aa

## TRATTAMENTO FARMACOLOGICO IN NOTA 79

alendronico, alendronico+vitd3, risedronico, ibandronico, raloxifene, bazedoxifene, ranelato di stronzio

alendronico, risedronico

Osteoporosi postmenopausale

Osteoporosi indotta da corticosteroidi (CS)  
Osteoporosi maschile

## Gazzetta Ufficiale-Serie Generale n.137 del 15-6-2011 (II)

Pz. con nuova fx vert moderata-severa (-25%) o fx femore in corso di trt con farmaci della nota 79 da almeno un anno per una pregressa fx vert moderata-severa o fx di femore. Pz mai trattati con  $\geq 3$  fx vert. severe (-40%) o 2 fx vert. severe+fx fem. pross.

**teriparatide, ormone paratiroideo**  
**TRATTAMENTO FARMACOLOGICO IN NOTA 79**  
**teriparatide**

Soggetti di età superiore a 50 aa in trt da più di 12 mesi con dosi > 5 mg die di prednisone o dosi equivalenti di altri CS e che si presentano con una fx vertebrale severa o 2 fx vertebrali moderate

Osteoporosi postmenopausale severa  
Osteoporosi maschile severa  
Osteoporosi indotta da corticosteroidi

Osteoporosi postmenopausale severa

## IL TRATTAMENTO DELL' OSTEOPOROSI CON BIFOSFONATI : ASPETTI DI GESTIONE CLINICA E SICUREZZA

### **1) Gestione Clinica**

Come per altre categorie di farmaci, la prescrizione a carico del Servizio sanitario nazionale di bifosfonati per via orale è già regolata dalle condizioni limitative espresse da una "Nota" dell' Agenzia Italiana del Farmaco (Nota AIFA 79).

Risulta, invece, la necessità di pianificare l'impiego razionale dei bifosfonati di più recente introduzione (acido zoledronico e acido ibandronico) nelle forme somministrate per via endovenosa (classificate dall'AIFA come farmaci H, OSP1 e OSP 2), tenuto conto sia dei benefici clinici attesi, sia della necessaria integrazione tra medici di famiglia e strutture specialistiche per quanto riguarda modalità e tempistica di somministrazione dei trattamenti e considerato che si tratta di farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo da parte dell' AIFA per la recente modifica delle condizioni d'impiego.

Si suggerisce, pertanto, che l'impiego di bifosfonati per via endovenosa sia, in questa prima fase, preferenzialmente orientato verso le seguenti due categorie di pazienti:

- a) Pazienti che hanno subito una frattura di femore**
- b) Pazienti che presentano le condizioni di cui alla Nota AIFA 79 e per i quali risultano controindicazioni o intolleranza ai farmaci ad uso orale**

#### **a) Pazienti che hanno subito una frattura di femore**

La somministrazione è controindicata nei pazienti che presentino grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina misurata o calcolata <35 ml/min) e si raccomanda la verifica (ed eventuale correzione) del normale stato di idratazione del paziente (soprattutto se anziano o in concomitante terapia diuretica) prima di procedere alla somministrazione del farmaco.

# Farmaci Antifratturativi a Somministrazione Endovenosa in

Ibandronato, Bonviva 3 Mg Ev Ogni 3 Mesi

Solo nella Donna con Osteoporosi ad Alto Rischio Fratturativo o Intollerante ai Farmaci in Nota 79

Zoledronato, Aclasta 5 Mg Ev Ogni 12 Mesi

Sia nella donna sia nell'uomo con osteoporosi ad alto rischio fratturativo o Intollerante ai Farmaci in Nota 79 o con osteoporosi indotta da glucocorticoidi



# **Farmaco Antifratturativo in Fascia A (Nota 79) con piano terapeutico web-based AIFA**

Denosumab, PROLIA 60 mg s.c. ogni 6 mesi

Solo nella Donna con le seguenti caratteristiche:

- ✓ **DIAGNOSI DI OSTEOPOROSI POSTMENOPAUSALE CON AUMENTATO RISCHIO DI FRATTURE** secondo i criteri della NOTA 79

# Safety of drugs in the treatment of osteoporosis

2'

Drugs	Side effects and contraindications*	OS	IV	SC
Bisphosphonates	Skeletal safety (atypical fracture, delaying healing)	+/-		
	Gastrointestinal Intolerance (upper GI injury), Oesophageal achalasia* or reflux	+		
	Acute phase reaction	+	+	
	Kidney impairment*, Hypocalcemia*	+	+	
	Atrial fibrillation	+/-	+/-	
	ONJ	+/-	+/-	
Sermis	Thromboembolism*	+		
	Endometrial and Breast cancer*	+		
	Kidney and Liver Impairment*	+		
	Endometrial Bleeding*, Hot Flushes, Myalgias, Cramps, Limb Pain	+		
Strontium ranelate	Kidney impairment*	+		
	Thromboembolism*	+		
	Nausea, Diarrhea, Dress Syndrome	+		
Teriparatide	Hypercalcemia *, Increased ALP*, Paget's Disease*, Bone Neoplasms* Kidney impairment* , Bone Radiotherapy* , Headache, Dizziness, Nausea, Limb Pain, Dyspnea, Depression			+
Denosumab	Hypocalcemia*, ONJ, Cellulitis, Atypical fracture			+

# Messaggi conclusivi

- La rilevazione di una ridotta densità minerale ossea mediante DXA non dà informazioni circa la patologia osteopenizzante sottostante;
- Gli accertamenti biochimici sia di 1° livello sia di 2° livello, questi ultimi eseguiti sulla base di uno specifico sospetto clinico, sono indispensabili per un corretto inquadramento diagnostico e terapeutico;
- Per la decisione terapeutica è indispensabile ricorrere agli algoritmi validati (FRAX, DeFRA, ...) che consentono di individuare una soglia di rischio meritevole di intervento terapeutico.
- La scelta del farmaco antifratturativo si basa su criteri inerenti il farmaco (efficacia, sicurezza, costi), il paziente (entità del rischio di fx, comorbidità, aderenza) ed aspetti normativi (nota 79, linee guida regionali)

# Caso Clinico 2, ♀ 60 anni, P.R.

## • Motivo della visita

- Cedimento vertebrale in esiti di vertebroplastica.

In anamnesi patologica prossima:

- Fx di D12 nel 2013 (sollevamento di peso).
- Nel 10/2014 comparsa di lombalgia e sciatalgia dx poco responsiva a terapia antalgica.
- RMN colonna LS del 10.11.14: deformazione di L3 non databile e lieve riduzione di altezza di D12.
- In data 26/11/14: eseguita vertebroplastica su L3 e D12 senza complicazioni.
- Per persistenza di lombalgia è stata ripetuta RMN colonna in data 15/12/14: cedimento parziale di L2 di recente insorgenza.
- Eseguita agobiopsia ossea Tc-guidata ed intervento di vertebroplastica su L2.
- Es istologico: piccolo frammento di osso trabecolare con marcato rimaneggiamento.
- In data 29/12 accesso in PS CTO per peggioramento lombalgia: alla Rx colonna segni di pregressa vertebroplastica di T12 L2 e L3, postumi di lieve cedimento di L1. Consigliato busto ortopedico.



# Caso Clinico 2, ♀ 60 anni, P.R.



- **Altri Dati Anamnestici**
  - Fam neg per Fx da fragilità, menopausa a 57 aa, Fumatrice 15-20 sig die. Discreto apporto di calcio: 1000 mg die.
  - DM2 noto da alcuni mesi in terapia con metformina
  - Sindrome di Gilbert
  - Discectomia L4 per sciatalgia nel 2007.
  - Colectomia nel 2010
  - Tromboflebite arto inf sx nel 1996
  - EO: PA 170/80 FC 90 b/min R peso 67.5 kg h 165, BMI 24.0 kg/m<sup>2</sup>

# Caso Clinico 2, ♀ 60 anni, P.R.



- **Ricovero c/o Divisione di Endocrinologia dal 06.01.2015 al 12.02.2015 per:**
  - difficoltà di controllo della lombalgia
  - approfondimento diagnostico dell'osteoporosi

# Caso Clinico 2, ♀ 60 anni, P.R.



## Esami 1° livello:

- VES=60 mm/h (vn 2-20), PCR 13.4 mg/l (vn <3.0 mg/l)  
Emocromo completo=HGB 10.4 g/dl, MCV 99 fl  
Quadro proteico elettroforetico: assenza di CM  
Calcemia totale: 2.25 mmol/l (vn 2.2-2.6)  
Albumina sierica: 3.7 g/dl (vn 3.6-5.2)  
Fosforemia: 1.15 mmol/l (vn 0.81-1.45)  
Fosfatasi alcalina totale: 130 UI/l (vn 42-141)  
Creatininemia: 0.8 mg/dl (vn 0.5-1.2 mg/dl)  
Calciuria 24 ore: 5.05 mmol/d (vn 2.5-7.5)  
AST, ALT GGT di norma

# Esame DXA Femorale e Morfometria Vertebrale

S.C.D.U. Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo  
Day Service-Servizio di Densitometria - Direttore: Prof. E. Ghigo  
C.so Dogliotti 14 - 10126 Torino

Telefono: 011-633.4647

Fax: 011-633.4769

Nome: PANTONE, Rosa Isabella	Sesso: Femmina	Altezza: 165.0 cm
ID paziente: PZPRI131254	Etnia: Bianco	Peso: 68.0 kg
Data di nascita: 1954/12/13	Età della menopausa: 56	Età: 60

Medico di riferimento: Dr. M. Procopio

S.C.D.U. Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo  
Day Service - Servizio di Densitometria - Direttore: Prof. E. Ghigo  
C.so Dogliotti 14 - 10126 Torino

Telefono: 011-633.4647

Fax: 011-633.4769

Nome: PANTONE, Rosa Isabella	Sesso: Femmine	Altezza: 165.0 cm
ID paziente: PZPRI131254	Etnia: Bianco	Peso: 68.0 kg
Data di nascita: 13 Dicembre 1954	Età menopausa: 56	Età: 60

Medico di riferimento: Dr. M. Procopio

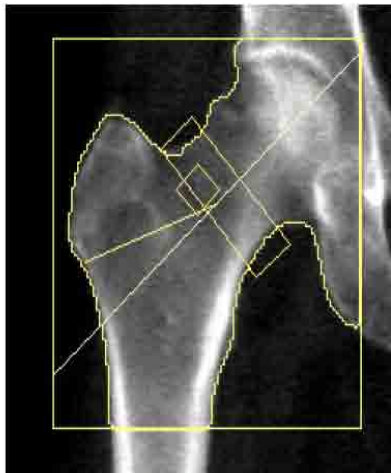


Immagine non per uso diagnostico  
101 x 108  
COLLO: 48 x 15  
HAL: 112 mm  
DAP: 3.0 cGy\*cm²

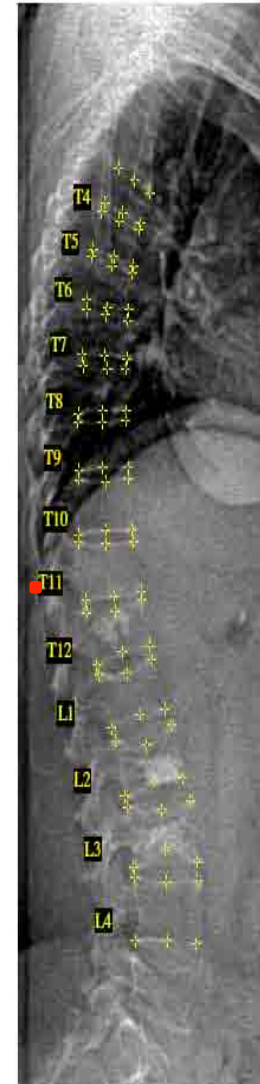
## Informazioni sulla scansione:

Data scansione: 08 Gennaio 2015 ID: A01081501  
Tipo di scansione: a Femore destro  
Analisi: 08 Gennaio 2015 11:24 Versione 13.3  
Femore  
Operatore: DA  
Modello: Discovery A (S/N 80356)  
Commento: Sosp. OP, Vertebroplastica 2011 di T12, L2 e L3, possibile ced L1 da Rx dicembre 12, ass Ca + Vit D

## Riepilogo risultati DXA:

Regione	Area (cm²)	BMC (g)	BMD (g/cm²)	T-score	PR (%)	Z-score	AM (%)
Collo	5.47	3.34	0.611	-2.1	72	-0.9	86
Troc	11.97	6.69	0.559	-1.4	79	-0.5	91
Inter	22.07	21.26	0.963	-0.9	88	-0.2	97
<b>Totale</b>	<b>39.51</b>	<b>31.29</b>	<b>0.792</b>	<b>-1.2</b>	<b>84</b>	<b>-0.3</b>	<b>96</b>
di Ward	1.14	0.43	0.382	-3.0	52	-1.0	76

Totale BMD CV 1.0%



## Valutazione vertebrale

Etichetti	Altezza (mm)			Percentuale di deformazione		
	Post	Med	Ant	Cuneo	Biconcavo	Deformità
<b>Deformità (grado)</b>						
T4	15.9	14.7	13.5	15.1%	7.5%	0.0%
	Normale					
T5	15.8	14.5	14.7	7.1%	8.0%	0.0%
	Normale					
T6	18.0	17.0	14.8	17.8%	5.6%	0.0%
	Normale					
T7	18.1	16.4	15.3	15.2%	9.4%	0.0%
	Normale					
T8	19.1	17.4	16.9	11.4%	8.7%	0.0%
	Normale					
T9	19.4	18.0	18.7	3.2%	7.2%	0.0%
	Normale					
T10	21.7	18.9	20.5	5.7%	12.7%	0.0%
	Normale					
T11	23.4	21.3	20.4	12.7%	8.8%	0.0%
	Normale					
T12	21.6	16.8	18.7	13.6%	22.2%	0.0%
	Biconcavo (lieve)					
L1	22.4	17.9	21.2	5.1%	20.1%	0.0%
	Biconcavo (lieve)					
L2	22.9	15.1	22.2	3.2%	33.9%	0.0%
	Biconcavo (moderato)					
L3	24.1	16.5	24.9	0.0%	31.4%	3.2%
	Biconcavo (moderato)					
L4	25.8	23.8	25.7	0.3%	7.9%	0.0%
	Normale					
Des Std	1.0	1.0	1.0	5.0%	5.0%	5.0%



# Caso Clinico 2, ♀ 60 anni, P.R.



## IPOTESI DIAGNOSTICHE

- OSTEOPOROSI POSTMENOPAUSALE
- OSTEOPOROMALACIA
- OSTEOPOROSI SECONDARIA (ipertiroidismo, iperparatiroidismo primario, ipercortisolismo endogeno, diabete mellito, deficit di GH)
- ALTRE PATOLOGIE

# Caso Clinico 2, ♀ 60 anni, P.R.



## Ulteriori Indagini (2°livello):

- TSH
- 25 OH vitamina D, , PTH, BAP, calcemia totale, anticorpi antitransglutaminasi +IgA
- Cortisoluria 24 ore, test di Nugent
- IGF1

# Caso Clinico 2, ♀ 60 anni, P.R.

## Ulteriori Indagini (2°livello):

- TSH Reflex=1.36 mcUI/ml (vn 0.27-4.2)

-25 OH vitamina D=16.6 ng/ml (vn 30-100), PTH=26 pg/ml (vn 10-65)  
calcemia 2.25 mmol/l (vn 2.2-2.6 mmol/l), calcio ionizzato 1.18 mmol/l (vn 1.12-1.32), anticorpi antitransglutaminasi negativi

- Cortisoluria 24 ore, 3 determinazioni: 680, 328 e 370 mcg/die (vn 20-290),

- test di Nugent: cortisolo dopo desametazione (1 mg): 10.2 mcg/dl

- Test di Liddle 1: cortisolo 11.4 mcg/dl

- IGF1: non eseguita



# Caso Clinico 2, ♀ 60 anni, P.R.

## IIPOTESI DIAGNOSTICHE

- OSTEOPOROSI POSTMENOPAUSALE
- OSTEOPOROMALACIA
- OSTEOPOROSI SECONDARIA
  - Ipertiroidismo
  - Iperparatiroidismo primario
  - Ipercortisolismo endogeno
  - Deficit di GH
- ALTRE PATOLOGIE



# Caso Clinico 2, ♀ 60 anni, P.R.

## Ulteriori Indagini :

- Dosaggio ACTH ore 8:00: <5 pg/ml (vn <46 pg/ml)
- ECT Addome: non formazioni patologiche in sede surrenalica
- TC surreni con mdc : surrene sx ingrandito (adenoma di 27 mm); surrene dx omogeneamente ingrandito.
- RMN ipofisi con mdc: di norma

## Diagnosi conclusiva

**Sindrome di Cushing ACTH-indipendente  
sostenuta da adenoma surrenalico sx**



# Caso Clinico 2, ♀ 60 anni, P.R.

## Terapia:



- Indicazione a surrenectomia sx procrastinata di 3 mesi su indicazione ortopedica (per consentire consolidamento fx vertebrale recente)
- Terapia antiosteoporosi: Avvio bonifica dentaria in previsione di terapia con BPs; Orotre 1 cp x2
- Terapia antidiabetica: Metformina 1000 cp x2
- Terapia anti-ipertensiva: Triatec HCT 2.5/12.5 1 cp, Aldactone 100 172 cp , Tenormin ½ cp, Esidrex 25 1 cp
- Altre: Lyrica, Tachipirina, Artrosilene IM AB, Rivotril gtt

# Messaggi conclusivi

- Importanza della definizione diagnostica prima di instaurare la terapia specifica
- Indicazioni corrette alla vertebroplastica
- Sospettare una forma di osteoporosi secondaria ad ipercortisolismo anche in assenza di chiari segni clinici specifici (forme subcliniche) di fronte a situazioni rapidamente evolutive (cedimenti vertebrali recidivanti).

## The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Lynnette K. Nieman, Beverly M. K. Biller, James W. Findling, John Newell-Price, Martin O. Savage, Paul M. Stewart, and Victor M. Montori

### 3.0 Diagnosis of Cushing's syndrome

#### *Who should be tested*

3.1 We recommend obtaining a thorough drug history to exclude exogenous glucocorticoid exposure leading to iatrogenic Cushing's syndrome before conducting biochemical testing (1⊕⊕⊕⊕).

3.2 We recommend testing for Cushing's syndrome in the following groups:

- Patients with unusual features for age (*e.g.* osteoporosis, hypertension) (Table 1) (1⊕⊕○○)
- Patients with multiple and progressive features, particularly those that are more predictive of Cushing's syndrome (Table 1) (1⊕⊕○○)
- Children with decreasing height percentile and increasing weight (1⊕○○○)
- Patients with adrenal incidentaloma compatible with adenoma (1⊕○○○).

3.3 We recommend against widespread testing for Cushing's syndrome in any other patient group (1⊕○○○).



INVITED COMMENTARY

## **The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline: commentary from a European perspective**

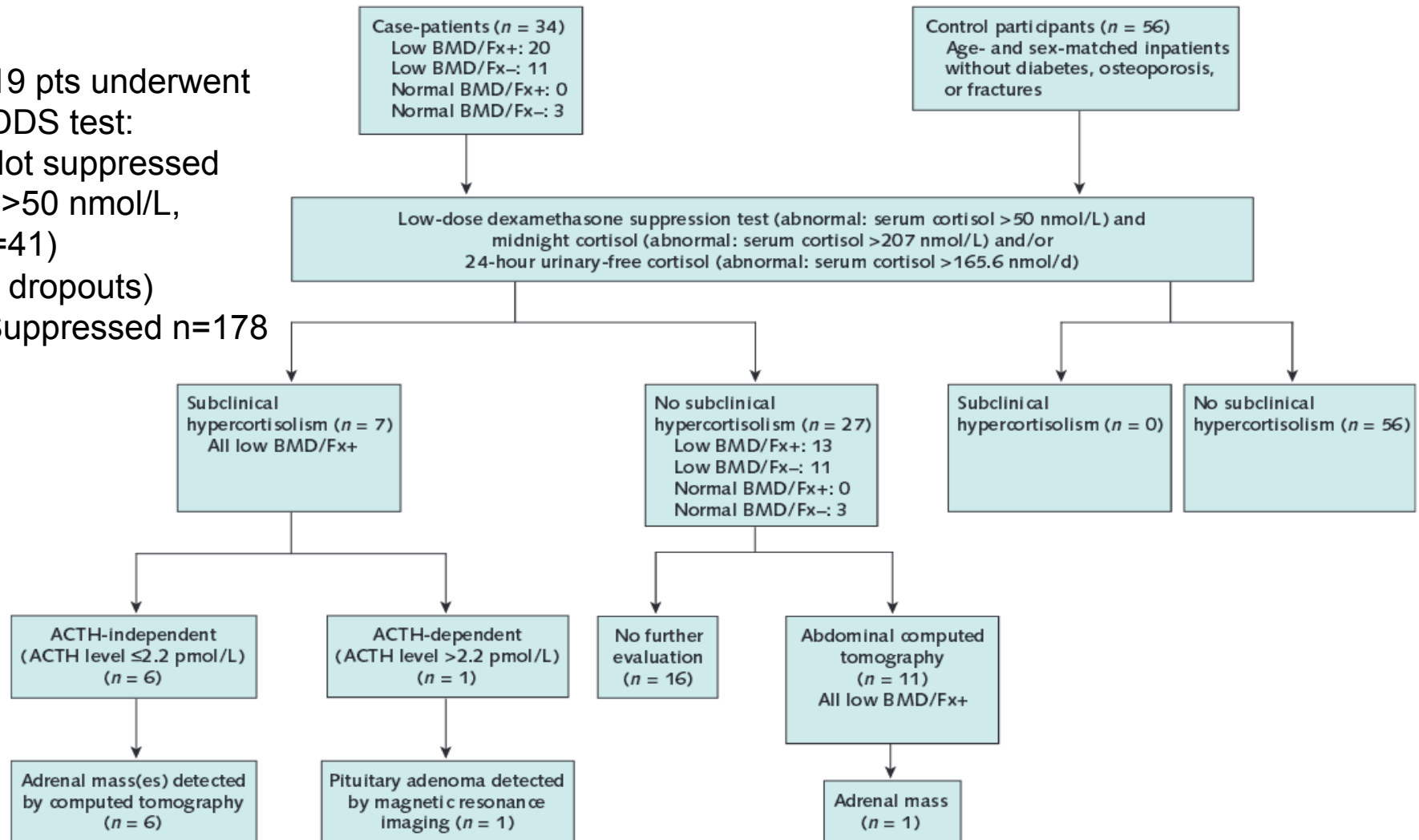
Laurence Guignat<sup>1</sup> and Jérôme Bertherat<sup>1,2,3</sup>

- - i) Cushing's syndrome can be misdiagnosed for a long time in patients with apparently isolated psychiatric, rheumatologic, or cardiologic symptoms. To avoid that, the existence of 'multiple and progressive features compatible with the syndrome' might not be considered as a necessary condition, especially in the presence of more specific symptoms, which are catabolic features and centripetal obesity
- - ii) The search for Cushing's syndrome might not be restricted to unusual features for age, but could be extended to atypical features for severity (e.g. resistant hypertension, osteoporosis without explanation despite comprehensive testing for secondary causes, depression resistant to drugs, etc).

# Subclinical Hypercortisolism among Outpatients Referred for Osteoporosis

Iacopo Chiodini, MD; Maria Lucia Mascia, MD; Silvana Muscarella, MD; Claudia Battista, MD; Salvatore Minisola, MD; Maura Arosio, MD; Stefano Angelo Santini, MD; Giuseppe Guglielmi, MD; Vincenzo Carnevale, MD; and Alfredo Scillitani, MD

219 pts underwent  
LDDS test:  
-Not suppressed  
(F > 50 nmol/L,  
n = 41)  
(7 dropouts)  
-Suppressed n = 178



# Subclinical Hypercortisolism among Outpatients Referred for Osteoporosis

Iacopo Chiodini, MD; Maria Lucia Mascia, MD; Silvana Muscarella, MD; Claudia Battista, MD; Salvatore Minisola, MD; Maura Arosio, MD; Stefano Angelo Santini, MD; Giuseppe Guglielmi, MD; Vincenzo Carnevale, MD; and Alfredo Scillitani, MD

**Table 1.** Characteristics of Patients with Subclinical Hypercortisolism and Its Relation to Osteoporosis\*

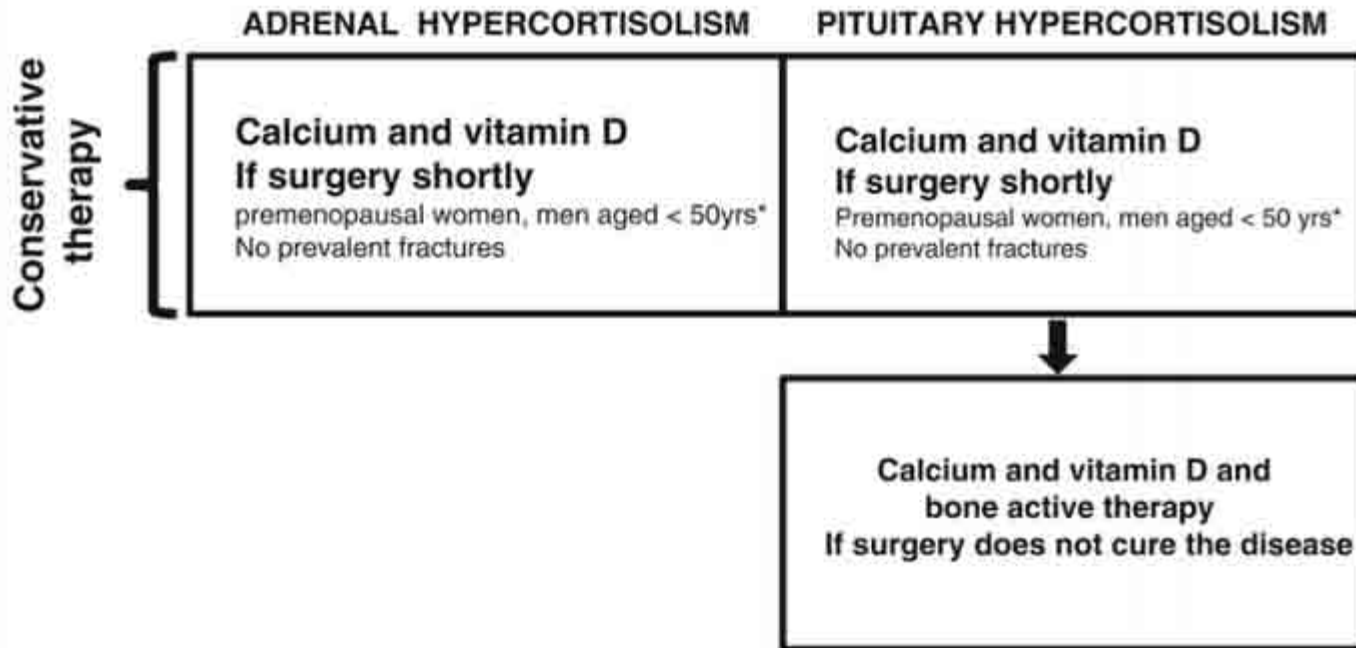
Characteristic	Participants with Low BMD		Participants with Normal BMD		P Value	Participants with Osteoporosis* (n = 147)	Participants without Osteoporosis (n = 72)	P Value
	With Fractures (n = 65)	Without Fractures (n = 71)	With Fractures (n = 11)	Without Fractures (n = 72)				
Mean age (SD), y	65.8 (9.6)	61.7 (9.6)	64.4 (12.2)	57.4 (9.6)	<0.001	63.7 (9.9)	57.4 (9.6)	<0.001
Mean BMI (SD), kg/m <sup>2</sup>	26.7 (4.4)	26.4 (4.5)	30.0 (3.8)	27.1 (3.9)	0.064	26.8 (4.5)	27.1 (3.9)	0.57
Women, n	58	65	8	69	0.071	131	69	0.127
Mean T-score (SD)								
Lumbar spine	−3.20 (1.04)	−2.83 (0.91)	−1.29 (1.04)	−1.37 (1.09)	<0.001	−2.88 (1.08)	−1.37 (1.09)	<0.001
Total femur	−2.30 (0.92)	−1.78 (0.75)	−1.12 (0.52)	−0.99 (0.97)	<0.001	−1.96 (0.88)	−0.99 (0.97)	<0.001
Femoral neck	−2.28 (0.90)	−1.90 (0.81)	−1.34 (0.66)	−1.13 (0.90)	<0.001	−2.03 (0.88)	−1.13 (0.90)	<0.001
Subclinical hypercortisolism, n (%) [95% CI]	7 (10.8 [3.23–18.31])	0	0	0	0.001	7 (4.8 [1.32–8.20])	0	0.099
Grade of fracture (I/II/III), n/n/n†	46/11/8	–	8/3/0	–	–	54/14/8	–	–

\* Osteoporosis was defined as T-score of −2.5 or less and/or presence of vertebral fracture. BMD = bone mineral density; BMI = body mass index.

† 10 patients with low BMD and fractures and 2 patients with normal BMD and fractures had multiple fractures.

# Therapy of osteoporosis secondary to endogenous hypercortisolism

## CUSHING'S SYNDROME



Possible indications of **bone-active therapy** in postmenopausal women or men older than 50 yrs

- PREVALENT HIP OR VERTEBRAL FRACTURES or
- AGE ≥ 70 YRS or
- 10-YRS FRACTURE RISK ≥ 20% or
- BMD ≤ -1.5 SD or
- SEVERE HYPERCORTISOLISM (ECTOPIC CUSHING'S SYNDROME)

# INDICAZIONI ALLA VERTEBROPLASTICA

1. Fratture dolorose ad eziologia osteoporotica refrattarie alla terapia medica convenzionale
2. Fratture dolorose secondarie a neoplasie benigne o maligne, quali emangioma, mieloma o metastasi
3. Frattura vertebrale dolorosa con osteonecrosi associata (Kummell's disease)
4. Cedimenti vertebrali multipli in Pazienti per i quali ulteriori cedimenti potrebbero rappresentare un peggioramento della compromissione respiratoria
5. Frattura traumatica cronica in osso sano con mancato consolidamento dei frammenti o degenerazione cistica.

*Grazie per  
l'attenzione!*



## Position Statement

### Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2013 ISCD Position Development Conference

Indicazioni per la morfometria vertebrale mediante DXA [Vertebral Fracture Assessment (VFA)] o radiografia standard:

Tscore <-1 con uno o più dei seguenti criteri:

- donne di età  $\geq 70$  aa o uomini di età  $\geq 80$  aa
- riduzione retrospettiva di altezza  $> 4$  cm
- riferita frattura vertebrale (non precedentemente documentata)
- terapia glucocorticoidea cronica (equivalente a 5 mg die o più di prednisone per 3 mesi o più)