

Osteoporosi secondarie: quando sospettarle?

Di fondamentale importanza si rivela l'accurata anamnesi, per la ricerca di fattori contribuenti all'osteoporosi e al rischio di frattura, le informazioni sullo stile di vita, focalizzandosi sui fattori modificabili, la presenza di comorbidità, analizzando l'anamnesi patologica remota e quella farmacologica, sia attuale che passata. L'esame obiettivo e i rilievi di laboratorio concludono l'iter diagnostico

Antonio Stefano Salcuni^{1,2}, Francesca Marchese¹, Fabio Vescini^{1,2}

► Introduzione

L'osteoporosi è una malattia sistemica che colpisce il tessuto scheletrico, caratterizzata dalla riduzione della massa ossea e da alterazioni nella sua microarchitettura, con conseguente aumento della fragilità ossea e del rischio di fratture.

Si distingue in osteoporosi primaria, che include la forma post-menopausale e quella senile, e osteoporosi secondaria, che può essere associata a diverse patologie o terapie farmacologiche (*tabella 1*)^{1,2}.

L'osteoporosi secondaria è più comune di quanto spesso si ritenga, interessando circa il 50% delle donne in età fertile, il 30% delle donne in post-menopausa e il 50-80% degli uomini³.

La mancata identificazione di una causa sottostante può compromettere il trattamento, poiché il paziente potrebbe non rispondere adeguatamente alle terapie per la fragilità ossea e non si esaminerebbero le possibili complicanze extra-

scheletriche legate alla patologia di base, come ad esempio le problematiche cardiovascolari nel caso di ipercortisolismo.

Per questo motivo, è fondamentale raccogliere un'anamnesi completa, effettuare una valutazione clinica approfondita ed eseguire esami ematochimici specifici per distinguere l'osteoporosi primaria da quella secondaria⁴.

Nel caso di osteoporosi secondaria, il trattamento dovrebbe prioritariamente concentrarsi sulla gestione della causa scatenante, piuttosto che sull'inizio immediato di farmaci per la fragilità scheletrica.

► Anamnesi

Una storia medica dettagliata può fornire informazioni cruciali sui fattori che contribuiscono allo sviluppo dell'osteoporosi e al rischio di frattura. Quando un paziente con osteoporosi recente e/o frattura da fragilità consulta il medico, la prima attenzione dovrebbe essere rivolta all'età⁵ e al sesso³. Mentre l'osteoporosi primaria è più comune nelle donne anziane, quella secondaria può manifestarsi a qualsiasi età e colpire maggiormente gli uomini.

Successivamente, è importante raccogliere informazioni sullo stile di vita del paziente, focalizzandosi sui fattori di rischio modificabili, come il consumo eccessivo di alcol⁶, il fumo⁷, l'attività fisica² e le abitudini alimentari. Per quanto riguarda la dieta, è essenziale verificare che l'alimentazione sia bilanciata e varia, che l'introito di calcio sia adeguato (almeno 1-1.2 grammi al giorno)² e che non vi siano disturbi del comportamento alimentare⁸.

Per i pazienti di sesso femminile, si devono raccogliere informazioni relative all'esposizione agli estrogeni⁹, includendo l'età del menarca, la regolarità del ciclo mestruale, il numero di gravidanze, la durata dell'allattamento, l'età della menopausa e l'eventuale assunzione di una terapia ormonale sostitutiva.

Inoltre, è essenziale esaminare tutte le comorbidità, analizzando l'anamnesi patologica remota e quella farmacologica, sia attuale che passata. Infatti, diversi farmaci possono avere un impatto negativo sulla salute scheletrica. Tra questi, i glucocorticoidi e gli inibitori dell'aromatasi sono particolar-

¹SOC Endocrinologia, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Udine

²Commissione Osteoporosi e Metabolismo Minerale e Osseo - Aime

mente rilevanti¹⁰, ma anche farmaci di uso comune come gli inibitori di pompa protonica non vanno sottovalutati¹¹. Infine, va valutata la storia familiare, con particolare attenzione alla presenza di fratture da fragilità, soprattutto quelle vertebrali e femorali nei parenti di primo grado.

► **Esame obiettivo**

Durante l'esame obiettivo, il sospetto di osteoporosi secondaria può emergere o essere confermato dalla presenza di segni clinici distintivi. È fondamentale osservare attentamente i movimenti del paziente per valutare la forza muscolare e l'equilibrio, oltre a verificare la presenza di cicatrici che possano indicare interventi chirurgici pregressi. Inoltre, bisogna identificare segni caratteristici come un'eruzione maculopapulare diffusa, che potrebbe suggerire mastocitosi sistemica, o la presenza di un gibbo dorsale e *striae rubrae*, che sono tipici dell'ipercortisolismo.

Un altro aspetto importante riguarda l'osservazione del colorito delle sclere: una colorazione bluastra potrebbe essere indicativa di osteogenesi imperfetta¹⁴. Inoltre, la presenza di noduli tiroidei o gozzo, se accompagnata da iperidrosi, tachicardia o alterazioni del ritmo cardiaco, potrebbe essere segno di ipertiroidismo. Inoltre, un esame obiettivo approfondito del paziente potrebbe rivelare la presenza di altre patologie in grado di influenzare la salute del tessuto scheletrico.

► **Esami di laboratorio**

Le linee guida dettagliate sugli esami di laboratorio da eseguire per lo screening delle malattie metaboliche dell'osso sono stabilite dalla Società Italiana dell'Osteo-

TABELLA 1

Cause di osteoporosi secondaria secondo la SIOMMS²

Malattie endocrine e metaboliche	Malattie reumatiche
<ul style="list-style-type: none"> • Ipogonadismo • Ipercortisolismo • Iperparatiroidismo • Ipertiroidismo • Iperprolattinemia • Diabete mellito tipo 1 e tipo 2 • Acromegalia • Deficit di ormone della crescita (GH) 	<ul style="list-style-type: none"> • Artrite reumatoide • Lupus eritematoso sistemico • Spondilite anchilosante • Artrite psoriasica • Sclerodermia • Altre connettiviti
Malattie ematologiche	Altre malattie
<ul style="list-style-type: none"> • Malattie mielo- e linfoproliferative • Mieloma multiplo • Gammopatie monoclonali • Talassemie • Emofilia • Mastocitosi sistemica • Anemia falciforme 	<ul style="list-style-type: none"> • Broncopneumopatie croniche ostruttive • Anoressia nervosa • AIDS/HIV • Sarcoidosi • Amiloidosi
Malattie gastrointestinali	Farmaci
<ul style="list-style-type: none"> • Celiachia • Epatite cronica • Cirrosi biliare primitiva • Malattie infiammatorie croniche intestinali • Intolleranza al lattosio • Gastrectomia e bypass gastrico • Insufficienza pancreatica 	<ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticoidi • Ciclosporina e tacrolimus • Diuretici dell'ansa (furosemide) • Ormone tiroideo a dosaggio soppressivo • Eparina e anticoagulanti orali (warfarin) • Chemioterapici • Anticonvulsivanti (acido valproico, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fentoina) • Inibitori dell'aromatasi (letrozolo, anastrozolo, examestane) • Agonisti e/o antagonisti del GnRH (leuprolide, goserelin) • Antiretrovirali (efavirenz, nevirapina, tenofovis, inibitori delle proteasi) • Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (citalopram, fluoxetina, paroxetina) • Inibitori di pompa protonica (esomeprazolo, omeprazolo, lansoprazolo) • Tiazolidinedioni (rosiglitazone, pioglitazone)
Malattie genetiche	
<ul style="list-style-type: none"> • Osteogenesi imperfetta • Sindrome di Ehlers-Danlos • Malattia di Gaucher • Glicogenosi • Iposfosfatasi • Omocistinuria • Fibrosi cistica • Emocromatosi • Sindrome di Marfan 	
Malattie renali	
<ul style="list-style-type: none"> • Ipercalciuria idiopatica • Insufficienza renale cronica • Acidosi tubulare renale 	
Malattie neurologiche	
<ul style="list-style-type: none"> • Malattia di Parkinson • Sclerosi multipla • Paraplegia • Distrofie muscolari • Esiti di ictus 	
	Abitudini quotidiane
	<ul style="list-style-type: none"> • Alcolismo • Tabagismo • Tossicodipendenza

porosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS)². Questi esami sono classificati in test di primo e secondo livello (tabella 2). L'assenza di alterazioni nei test ematochimici di primo livello consente di escludere malattie o forme secondarie di osteoporosi nel 90% dei casi. In caso contrario, o quando esiste un forte sospetto clinico, si può procedere con esami più specifici di secondo livello, selezionati in base all'ipotesi diagnostica.

TABELLA 2

Esami di laboratorio di primo e secondo livello consigliati dalla SIOMMMS²

Esami di primo livello

- Emocromo
- VES
- Creatininemia
- Proteine totali + elettroforesi proteica
- Calcemia
- Fosforemia
- Fosfatasi alcalina totale
- Calciuria nelle urine delle 24h

Esami di secondo livello

- Calcio ionizzato
- Ormone tireotropo (TSH)
- Paratormone (PTH)
- 25-OH-vitamina D
- Cortisolemia dopo test di soppressione overnight con 1 mg di desametasone (test di Nugent)
- Testosterone totale nei soggetti di sesso maschile
- Immunofissazione sierica ed urinaria
- Anticorpi antitransglutaminasi
- Altri esami specifici: ferritina e percentuale di saturazione della transferrina, triptasi, ecc.

► Conclusioni

Non tutti concordano sulle indicazioni allo screening delle forme secondarie di osteoporosi. L'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) raccomanda uno studio mirato alla ricerca delle cause secondarie in tutti i pazienti con diagnosi di osteoporosi¹⁵. Secondo la SIOMMMS² la ricerca di cause secondarie di osteoporosi deve avvenire in caso di alterazioni agli esami di metabolismo os-

seo di primo livello oppure in presenza di un forte sospetto clinico mirato. In aggiunta, altri autori consigliano di allargare la ricerca delle cause secondarie anche alle donne in premenopausa con bassa massa ossea⁸, agli uomini con fratture da fragilità o con un Z-score alla densitometria ossea inferiore a -1⁸, in donne in post-menopausa o uomini con più di cinquant'anni di età, ma con fratture in assenza dei classici fattori di rischio per l'osteoporosi¹⁶.

BIBLIOGRAFIA

1. Fitzpatrick LA. Secondary Causes of Osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 453-468.
2. Rossini M, et al. *Linee Guida per La Diagnosi, La Prevenzione Ed Il Trattamento Dell'osteoporosi Guidelines for the Diagnosis, Prevention and Management of Osteoporosis. Reumatismo* 2016; vol. 68.
3. DeLange Hudec SM & Camacho, P. M. Secondary Causes of Osteoporosis. *Endocrine Practice* 2013; 19: 120-128.
4. Vescini F. et al. Italian association of clinical endocrinologists (AME) position statement: drug therapy of osteoporosis. *J Endocrinol Invest* 2016; 39: 807-834.
5. Kanis JA, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International* 2019; 30: 3-44.
6. Maurel DB, et al. Alcohol and bone: review of dose effects and mechanisms. *Osteoporosis International* 2012; 23: 1-16.
7. Yoon V, et al. The effects of smoking on bone metabolism. *Osteoporosis International* 2012; 23: 2081-2092.
8. Stein E, Shane E. Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2023; 32: 115-134.
9. McNamara LM. Osteocytes and Estrogen Deficiency. *Curr Osteoporosis Rep* 2021; 19: 592-603.
10. Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 135-157.
11. Lespessailles E, Toumi H. Proton Pump Inhibitors and Bone Health: An Update Narrative Review. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 10733.
12. Kanis JA, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporosis International* 2011; 22: 2395-2411.
13. Adami S, et al. Validation and further development of the WHO 10-year fracture risk assessment tool in Italian postmenopausal women: project rationale and description. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: 561-70.
14. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *The Lancet* 2016; 387:1657-1671.
15. Camacho PM, et al. 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; 26: 1-46.
16. Ebeling PR, et al. Secondary Osteoporosis. *Endocr Rev* 2022; 43: 240-313.