

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE F.F. N. 230 DEL
28 OTT. 2020

Oggetto: Approvazione percorso interaziendali per lo svolgimento delle attività interdisciplinari di: OSTEOPOROSI – TIREOPATIA – CEFALEA.

Il Direttore Generale f.f. Avv. Francesco Masciari, individuato con nota del Commissario ad Acta PdR prot. N 222875 del 07/07/2020, adotta la seguente deliberazione in merito all'argomento indicato in oggetto.

PREMESSO che con D.C.A. N. 130/2015 vengono approvate le "Linee guida per l'adozione degli atti aziendali del Servizio Sanitario della Regione Calabria";

CONSIDERATO che, a seguito del citato D.C.A. il Direttore Generale, con nota n. 0037960 del 30/09/2020 richiedeva ai Direttori di Dipartimento AFO Chirurgica, al Direttore del Dipartimento AFO Servizi di Supporto, al Direttore del Dipartimento AFO Medica, al Direttore D.E.U.A. e al Direttore Dipartimento Materno Infantile, di voler congiuntamente provvedere alla predisposizione di proposte operative per lo svolgimento delle attività interdipartimentali di cui al paragrafo "E", art. 33.1 dell'allegato "A" al D.C.A. n. 130/2015, onde consentire alla Direzione Strategica la predisposizione dei provvedimenti attuativi previsti nello stesso D.C.A., nell'ottica di un ulteriore miglioramento dell'offerta di salute fornita dalla nostra ASP;

ACQUISITI AGLI ATTI la comunicazione sull'individuazione di n. 3 percorsi interaziendali per lo svolgimento delle attività interdipartimentali di OSTEOPOROSI - TIREOPATIA e CEFALEA, elaborati e concordati con i Direttori di Dipartimento - AFO Medica - AFO Chirurgica - AFO Servizi di Supporto - D.E.U.A. - Materno Infantile, trasmessi con nota n. 0041250 del 21.10.2020 a firma del Direttore del Dipartimento

AFO Medica, che al presente provvedimento ne costituisce parte integrante e sostanziale;

Con il parere favorevole del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario

IL DIRETTORE GENERALE F.F.

DELIBERA

Per quanto in narrativa, che qui si intende integralmente riportata e trascritta:

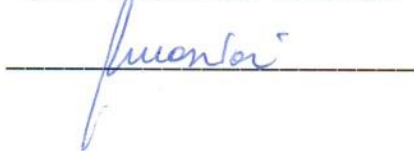
1. Di approvare n. 3 percorsi interaziendali per lo svolgimento delle attività interdipartimentali di OSTEOPOROSI - TIREOPATIA e CEFALEA, che si allegano per diventarne parte sostanziale ed integrale;
2. Dare mandato all'Ufficio Affari Generali di trasmettere il presente atto al Direttore del Dipartimento AFO Chirurgica, al Direttore del Dipartimento AFO Servizi di Supporto, al Direttore del Dipartimento AFO Medica, al Direttore D.E.U.A. e al Direttore Dipartimento Materno Infantile - per i successivi adempimenti di competenza;
3. Dare mandato all'Ufficio Affari Generali di trasmettere il presente atto alla Struttura Commissariale per l'Attuazione del Piano di Rientro e al Dirigente Generale del Dipartimento Tutela della Salute e Politiche Sanitarie - Regione Calabria - ai rispettivi indirizzi pec :

commissariatoadacta.tuteladellasalute@pec.regione.calabria.it

dipartimento.tuteladellasalute@pec.regione.calabria.it

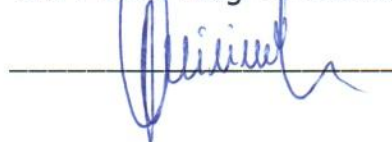
Il Direttore Amministrativo

Avv. Francesco Masciari



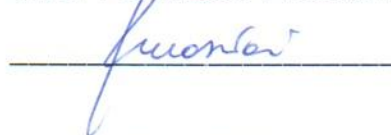
Il Direttore Sanitario F.F.

Dr. Pietro Luigi Brisinda



Il Direttore Generale F.F.

Avv. Francesco Masciari



UFFICIO AFFARI GENERALI
SEGRETERIA GENERALE

CERTIFICATO DI PUBBLICAZIONE

Si certifica che la presente delibera è stata pubblicata nelle forme di legge all'Albo pretorio dell'Azienda in data 28 OTT. 2020 con protocollo n.

151

Il Responsabile del procedimento
COLL. AMM.VO PROF.
.....
Reg. Francesco SORVILLO

Il Direttore U.O.C.
Affari Generali e Legali
Dr.ssa Anna Giordano



**AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE
CROTONE**



ASP Crotone
Protocollo Generale
N. 0041250 del 21/10/2020



Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie
Dipartimento AFO MEDICA
Direttore: Dr. Gaetano F. Mauro

→ **Direttore Generale F.F. ASP Kr**
Avv. Francesco Masciari

Direttore Sanitario F.F.
Dr. Pietro Brisinda

LORO SEDI

Oggetto: Comunicazione circa individuazione n. 3 percorsi interaziendali.

In riscontro a Sua nota prot. 37960 del 30/09/2020, si comunica di aver individuato, con riferimento alla predisposizione di proposte operative per lo svolgimento delle attività interdipartimentali, i seguenti percorsi:

- 1. Osteoporosi**
- 2. Tireopatia**
- 3. Cefalea**

Distinti saluti

IL Direttore del Dipartimento
Dot. Gaetano Mauro
AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE DI CROTONE
Dipartimento Ospedaliero AFO MEDICA
Direttore: Dr. Gaetano F. MAURO

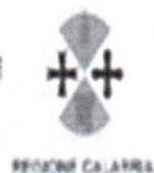
ATTI

Percorso Interdipartimentale per il paziente affetto da *OSTEOPOROSI*



AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE
CROTONE

U.O.C. Medicina Interna



Proposta da
Dottor Francesco Oliverio
Gaetano F. Mauro
Enrico Ciliberto
Dottor Adolfo Siciliani
Dottorressa Tommasina Nicoletta

Dottorressa Antonella Franchi
Dottor Erica Punzo

Percorso Interdisciplinare che coinvolge 3 dipartimenti:

UOC Medicina Interna (Endocrinologia)
UOC Ortopedia e Traumatologia
UOC Diagnostica per immagini
UOSD Laboratorio analisi
UOC Oncologia

OSTEOPOROSI: definizione

Si definisce Osteoporosi (OP) quella malattia in cui si ha una perdita eccessiva di materiale osseo con aumentata fragilità dell'osso stesso e con aumentata probabilità di frattura. La resistenza dell'osso è la risultante dell'interazione fra densità e qualità dell'osso. La conseguenza clinica più importante che si può avere nell' OP è rappresentata dalle fratture secondarie a piccoli traumi. Le più comuni interessano il femore prossimale (collo del femore), la colonna vertebrale ed il polso. A quanto detto si aggiunge il progressivo invecchiamento della popolazione Italiana, che determina profonde ripercussioni sul profilo sanitario e da questo punto di vista l'OP rappresenta una malattia di estrema rilevanza sociale. Infatti, la sua incidenza aumenta con l'età, fino ad interessare la maggior parte della popolazione italiana oltre l'ottava decade di vita. Si stima che in Italia circa 4 milioni di donne ed 1 milione di uomini siano affetti da OP. Poiché nei prossimi 20 anni la percentuale della popolazione italiana al di sopra dei 65 anni d'età aumenterà del 25%, si prevede un proporzionale aumento dell'incidenza dell'osteoporosi. Gli elementi di preoccupazione relativi all'osteoporosi sono da correlarsi sia all'elevato numero di fratture che si verificheranno (circa il 40% delle donne in post- menopausa ed il 15-30 % degli uomini ultra sessantenni andrà incontro ad almeno una frattura), sia alla elevata spesa sanitaria necessaria per il trattamento medico/chirurgico e per il percorso riabilitativo del paziente fratturato, con disabilità temporanea o permanente. Bisogna ricordare che l'OP non ha nulla di diverso da altre patologie come quelle cardiovascolari o croniche dell'anziano. Infatti anche per l'OP abbiamo una condizione di rischio che è l'OP stessa, ed una complicanza molto seria che è la frattura, con le relative complicanze correlate alla sindrome da allettamento nel paziente anziano. Tuttavia la percezione dell'OP è diversa. Nei pazienti, negli amministratori, nei medici specialisti, non è ancora diffusa l'idea che l'OP sia una condizione patologica, quanto piuttosto una normale conseguenza dell'invecchiamento che quindi non necessita di essere curata.

Bisogna prendere coscienza che non si può discriminare una malattia che genera quantitativamente gli stessi costi in termini economici e gli stessi danni in termini personali e morali per coloro che ne sono affetti rispetto ad altre patologie internistiche.

Da questa riflessione nasce l'esigenza di dotare la nostra provincia di una rete sull'osteoporosi al fine di migliorare l'assistenza, razionalizzare gli esami da eseguire, migliorare la compliance terapeutica, che rappresenta a tutt'oggi un punto debole della lotta contro l'osteoporosi, quindi migliorare i servizi sanitari e produrre una notevole riduzione dei costi.

OBIETTIVO GENERALE DEL PDTA per l'OSTEOPOROSI

L'obiettivo generale tende ad un miglioramento della qualità assistenziale nei pazienti affetti da OP, attraverso la costituzione nella nostra provincia di una rete che coinvolga Ospedale, medici Specialisti (Endocrinologi/Ortopedici/Radiologi) e medici di medicina generale (MMG) che condividano un percorso diagnostico- terapeutico-assistenziale.

OBIETTIVI SPECIFICI

- Definizione dei criteri di appropriatezza per la prescrizione della Mineralometria Ossea Computerizzata (MOC) a soggetti con OP.
- Condivisione fra MMG e Specialisti (Endocrinologi/Ortopedici/Radiologi).

- Visite ambulatoriali dedicate con valutazione del DEFRA (algoritmo per la predizione del rischio di fratture a 10 anni) al fine di individuare il percorso terapeutico più adeguato per ogni singolo paziente con OP e successiva possibilità di accesso al DH terapeutico, ove necessario.
- Valutare i processi collaborativi tra MMG e Specialisti (Endocrinologi/Ortopedici/Radiologi)
- Monitoraggio del consumo di farmaci da parte dei pazienti con OP.
- Creazione di una Banca Dati
- Costituzione gruppi di comunicazione e informazione.

EZIOLOGIA

Dal punto di vista eziologico si distingue l'OP in PRIMARIA e SECONDARIA.

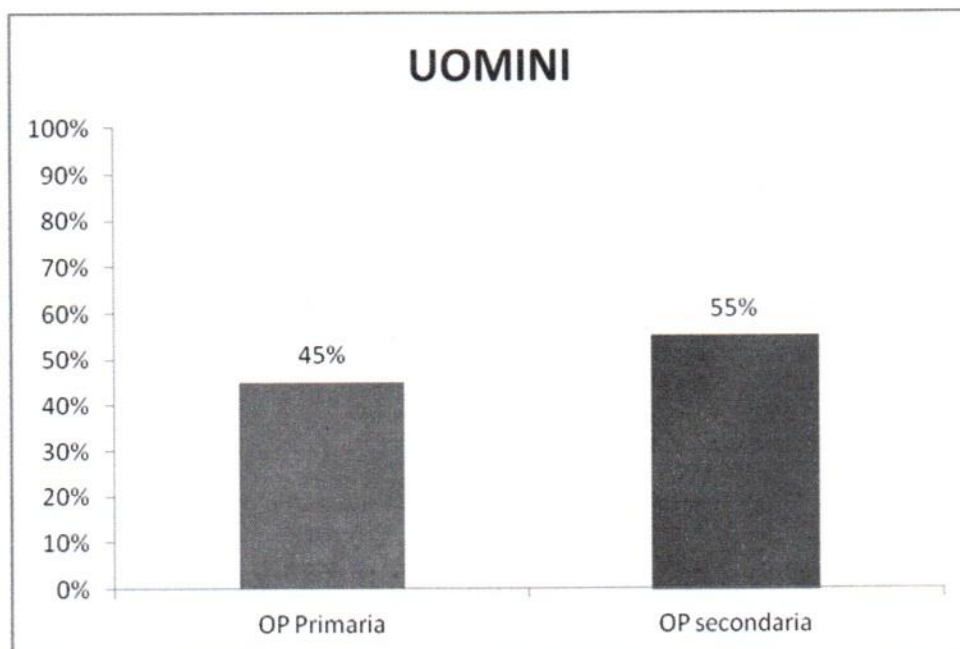
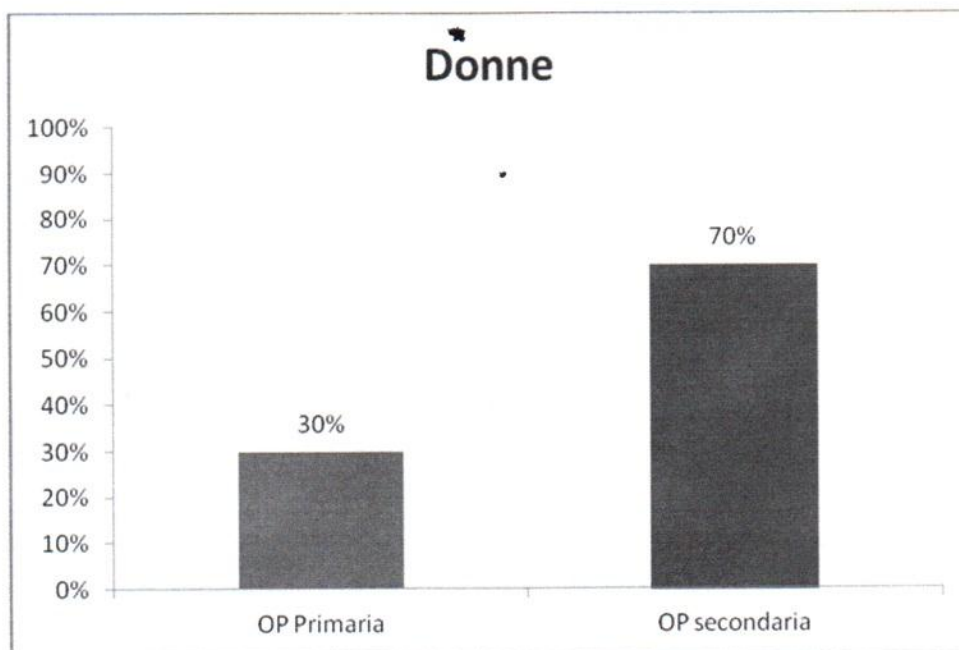
1) OP PRIMARIA, può essere:

- **IDIOPATICA:** rara, si verifica in bambini o in adolescenti di entrambi i sessi, con normale funzionalità gonadica;
- **TIPO I (POST - MENOPAUSALE):** è sei volte più frequente nelle donne, ma può manifestarsi anche negli uomini con basso livello di testosterone; è direttamente collegata all'ipogonadismo;
- **TIPO II (INVOLUTIVA o SENILE):** è associata con i normali processi di invecchiamento che determinano una riduzione di attività degli OSTEOLASTI ed un'aumentata attività degli OSTEOCLASTI. Colpisce sia l'osso corticale che quello trabecolare, dando frequentemente luogo a fratture da fragilità ossea. Il rapporto donne:uomini è di 2:1 nelle persone ultrasessantenni. Le donne ultrasessantenni possono avere contemporaneamente sia l'OP di TIPO I che quella di TIPO II.

2) OP SECONDARIA:

è responsabile di circa il 5% dei casi di osteoporosi. Le cause sono molteplici:

- **ENDOCRINE:** ipertiroidismo, terapia soppressiva con L-tiroxina per il carcinoma tiroideo, iperparatiroidismo, morbo di Cushing, ipogonadismo, iperprolattinemia, diabete mellito.
- **FARMACI:** cortisonici, etanolo, barbiturici, eparina.
- **CONDIZIONI DIVERSE:** immobilizzazione, IRC, epatopatie, BPCO, artrite reumatoide, sindrome da malassorbimento, sarcoidosi, neoplasie.



DIAGNOSI

Per fare diagnosi di OP ci si basa sulla Massa o Densità scheletrica che può essere valutata con la MOC. La MOC con tecnica DXA (Dual-X ray- Absorptiometry) è una metodica molto sicura, infatti l' emissione di radiazioni è bassa, inferiore a quella di una radiografia del torace ed infinitamente più bassa di quella di una TAC. La MOC misura la Massa Minerale Ossea (BMC) e la Densità Minerale Ossea (BMD). In pratica misura la quantità e la densità di sali minerali (calcio) contenuti nella parte di scheletro esaminato. La MOC-DEXA si può eseguire a livello di avambraccio, femore, colonna vertebrale ed intero scheletro (total body). Questo esame è ritenuto il gold-standard per fare diagnosi di Osteopenia (una lieve- modesta demineralizzazione ossea che costituisce la prima fase dell'OP) e di Osteoporosi (consistente riduzione della mineralizzazione ossea, che comporta elevato rischio di frattura).

In una persona adulta la diagnosi si fa valutando il **T-Score**, che rappresenta la “differenza, espressa in numero di Deviazioni Standard (DS), fra il valore individuale osservato ed il valore medio della popolazione sana di riferimento”. Secondo l’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) si possono distinguere diverse possibilità di T-Score che corrispondono a diversi stati clinici:

- T-Score compreso tra +1 e -1 DS, indica uno stato di normale mineralizzazione ossea;
- T-Score compreso tra -1 e -2,5 DS, indica un quadro di OSTEOPENIA;
- T-Score < -2,5 DS, indica un quadro di OSTEOPOROSI conclamata.

In genere il risultato di una MOC prevede anche la presenza dello **Z-Score**, che indica “di quanto il valore esaminato si scosta da quello di una popolazione di riferimento formata da persone uguali per sesso ed età al soggetto in esame”. Lo Z-Score si deve “sempre e solo” utilizzare quando si studiano bambini, adolescenti e soggetti di età inferiore ai 30 anni. L’interpretazione dello Z-Score è molto più complessa rispetto a quella del T-Score e deve essere affidata sempre allo specialista. Comunque nei giovani è consigliabile la MOC - DXA a tutto il corpo (total body), che oltre alla massa ossea ci permette di valutare la “massa magra” e la “massa grassa”, dandoci molte più informazioni su un corpo ancora in crescita.

L’esame MOC-DXA non va ripetuto prima dei 18-24 mesi, anche nelle persone a rischio; questo intervallo può essere anticipato a 12 mesi in particolari patologie o stati fortemente osteopenizzanti.

La MOC-DXA è utile nella gestione clinica del paziente perché:

- l’OP può essere del tutto asintomatica, fino alla comparsa della prima complicanza fratturativa;
- i fattori di rischio clinici per ridotta massa ossea, non sono sufficientemente sensibili per la diagnosi di OP o per la sua esclusione;
- oltre alla clinica è utile per meglio valutare il rischio di frattura e la eventuale indicazione alla terapia;
- la presenza di fratture per traumi minimi è già sufficiente per la diagnosi di OP, comunque la misurazione della Massa Ossea consente una migliore valutazione del rischio di nuove fratture.

Va precisato che la diagnosi e l’eventuale terapia non possono e non devono essere formulate solo sulla base del risultato della MOC, bensì su una valutazione clinica complessiva.

CRITERI DI APPROPRIATEZZA PER LA MOC – DXA

La MOC - DXA non è un esame prescrivibile con caratteristiche di urgenza. Il principale motivo per cui si richiede una MOC è quello di valutare il rischio di frattura in un soggetto. L’elevata prevalenza di questa patologia e gli enormi costi che determina, giustificano l’accesso alla prestazione per tutte le donne di età superiore ai 65 anni. La valutazione dei fattori di rischio migliora sensibilmente l’efficacia diagnostica della Densitometria Ossea anche in questa fascia di età. In pazienti con pregresse fratture da traumi minimi, la MOC serve a confermare il dubbio diagnostico di OP assolutamente inappropriata è, invece, la richiesta della MOC per sintomatologia algica diffusa e/o segni e sintomi attribuibili ad artrosi, rachialgia, lombalgia, in assenza di fattori di rischio per OP. In Italia, tutte le regioni, escluse Piemonte, Basilicata e Provincia Autonoma di Bolzano, si sono uniformate sui CRITERI DI ACCESSO ALLA MOC-DEXA, individuando fattori di rischio maggiori e minori.

FATTORI DI RISCHIO

La MOC è indicata in presenza di uno dei seguenti:

- FATTORI DI RISCHIO MAGGIORI

- 1) Per soggetti di ogni età di sesso femminile o maschile

a) Pregresse fratture da fragilità o riscontro di fratture vertebrali

b) Riscontro radiologico di osteoporosi

c) Terapie croniche con:

- *CORTICOSTEROIDI* (per più di 3 mesi a dosi ≥ 5 mg/die di Prednisone o steroide equivalente)
- *LEVOTIROXINA* (a dosi oppressive)
- *ANTICOAGULANTI* (eparina)
- *ANTIEPILETTICI*
- *IMMUNOSOPPRESSORI*
- *ANTIRETROVIRALI*
- *SALI DI LITIO*
- *AGONISTI DEL GnRH*
- *RADIO-CHEMIOTERAPIA in età pediatrica* (associati a 3 criteri minori)

d) Patologie a rischio di OP:

- **PATOLOGIE ENDOCRINE** con rilevante coinvolgimento osseo (Amenorrea Primaria/Secondaria per oltre un anno, Ipogonadismi, Iperparatiroidismo, Morbo di Cushing, Deficit di GH, Acromegalia, Iperprolattinemia, Diabete Mellito Tipo I)
- **RACHITISMO ed OSTEOMALACIA**
- **DENUTRIZIONE /ANORESSIA NERVOSA**
- **SINDROMI DA MALASSORBIMENTO e CELIACHIA**
- **MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI CRONICHE SEVERE**
- **EPATOPATIE CRONICHE COLESTATICHE**
- **FIBROSI CISTICA**
- **IRC, SINDROME NEFROSICA, TUBULOPATIE CRONICHE, IPERCALCIURIA IDIOPATICA**
- **MIELOMA, LINFOMA, LEUCEMIA, TALASSEMIA, MAESTOCITOSI**
- **ARTRITE REUMATOIDE e PATOLOGIE REUMATICHE CORRELATE, CONNETTIVITI SISTEMICHE**
- **MALATTIE GENETICHE CON ALTERAZIONI METABOLICHE E DISPLASICHE DELLO SCHELETRO**
- **TRAPIANTO D'ORGANO**
- **IMMOBILIZZAZIONE PROTRATTA PER PIU' DI 3 MESI**
- **PARALISI CEREBRALE, DISTROFIA MUSCOLARE, ATROFIA MUSCOLARE E SPINALE**

2) Limitato solo a DONNE IN MENOPAUSA

- Anamnesi familiare materna positiva per frattura osteoporotica in età < 75 anni
- Menopausa precoce, prima dei 45 anni
- Magrezza eccessiva ($BMI < 19 \text{ kg/m}^2$)

Inoltre la MOC è indicata in presenza di 3 o più **FATTORI DI RISCHIO MINORI** per le donne in menopausa:

- Età > 65 anni
- Anamnesi familiare positiva per severa osteoporosi
- Periodi > 6 mesi di amenorrea pre-menopausale
- Scarso apporto di calcio
- Deficit di Vitamina D
- Fumo (oltre 20 sigarette/die)
- Abuso di alcool ($> 60 \text{ g/die}$)

Anche per gli uomini di età > 60 anni è prevista la possibilità di eseguire una MOC con più di tre fattori di rischio minori:

- Anamnesi familiare positiva per severa osteoporosi
- Magrezza eccessiva ($BMI < 19 \text{ kg/m}^2$)
- Scarso apporto di calcio
- Deficit di Vitamina D
- Fumo (oltre 20 sigarette/die)
- Abuso di alcool (> 60 g/die)

PRIORITA' NELL'ACCESSO AGLI ESAMI DENSITOMETRICI

Pur ribadendo il concetto che la MOC non rivesta carattere d'urgenza e fermo restando che la diagnosi precoce e le adeguate indicazioni sullo stile di vita siano importanti per gli interventi terapeutici, si ritiene che, nella definizione del Percorso Diagnostico ai fini della prenotazione per l'esame MOC, le seguenti condizioni abbiano alta priorità, in quanto correlabili ad alto rischio di frattura:

- età evolutiva
- recente frattura da fragilità ossea
- terapia corticosteroidica sistemica per più di 3 mesi, con dosaggio $\geq 5 \text{ mg/die}$ di Predinossone o steroide a dose equivalente
- trapianti d'organo

Oltre alla MOC per la diagnosi di OP si utilizzano anche esami ematochimici e MARKERS BIOUMORALI indicativi del turn-over osseo :

- Calcemia
- Fosforemia
- Vit D
- PTH
- *Isoenzima osseo della Fosfatasi Alcalina* (indice di neoformazione ossea)
- *CTX-beta cross laps* (indici di riassorbimento/degradazione ossea)
- Emocromo con formula
- Ves
- Elettroforesi siero proteica
- Funzionalità renale
- Funzionalità epatica
- Ormoni tiroidei
- Calciuria /24 h

E' importante sottolineare che il dosaggio dei *CTX-beta cross laps* è utile non solo ai fini del completamento diagnostico di osteopenia /osteoporosi ma anche nel monitoraggio della efficacia terapeutica in caso di utilizzo di Farmaci anti-riassorbitivi per l'OP.

FLOW-CHART(1) del PDTA per il paziente con sospetta diagnosi di OP

PREVENZIONE PRIMARIA con intervento sui fattori di rischio modificabili:

- Abolizione Fumo
- Dieta ad alto contenuto Calcio/Vit D
- Esercizio Fisico Aerobico con carico sulle strutture ossee

Valutazione Fattori Di Rischio per l'erogazione della MOC-DXA

La MOC è indicata

In presenza di 1 dei FATTORI di RISCHIO
MAGGIORI

In presenza di almeno 3 FATTORI di RISCHIO
MINORI

Il MMG identifica i soggetti per i quali può essere sospettata OP e per i quali può essere indicata la prescrizione della MOC, a carico del SSN

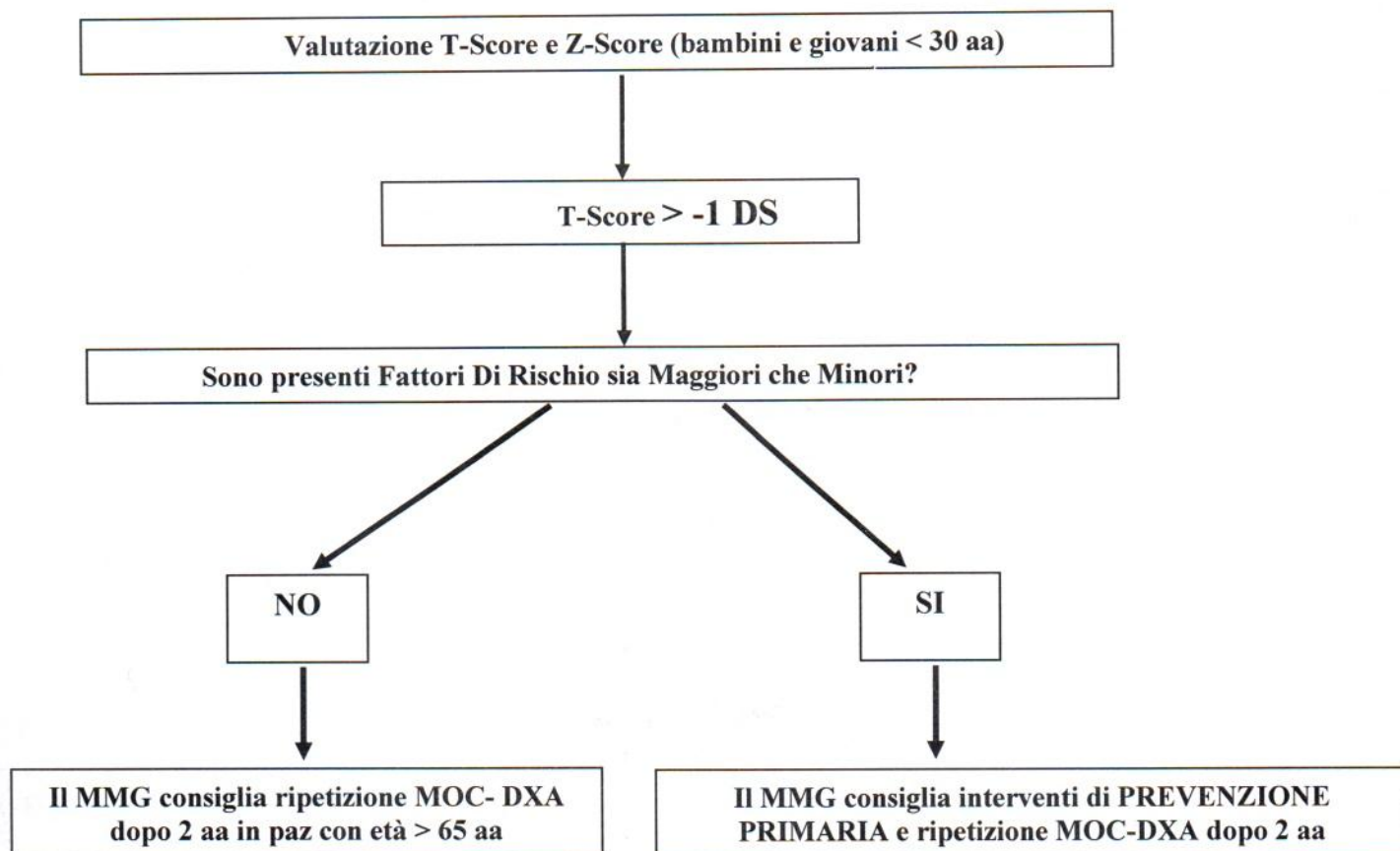
Il MMG predispose l'impegnativa con richiesta di MOC

L'assistito prenota la prestazione presso la struttura erogatrice prescelta

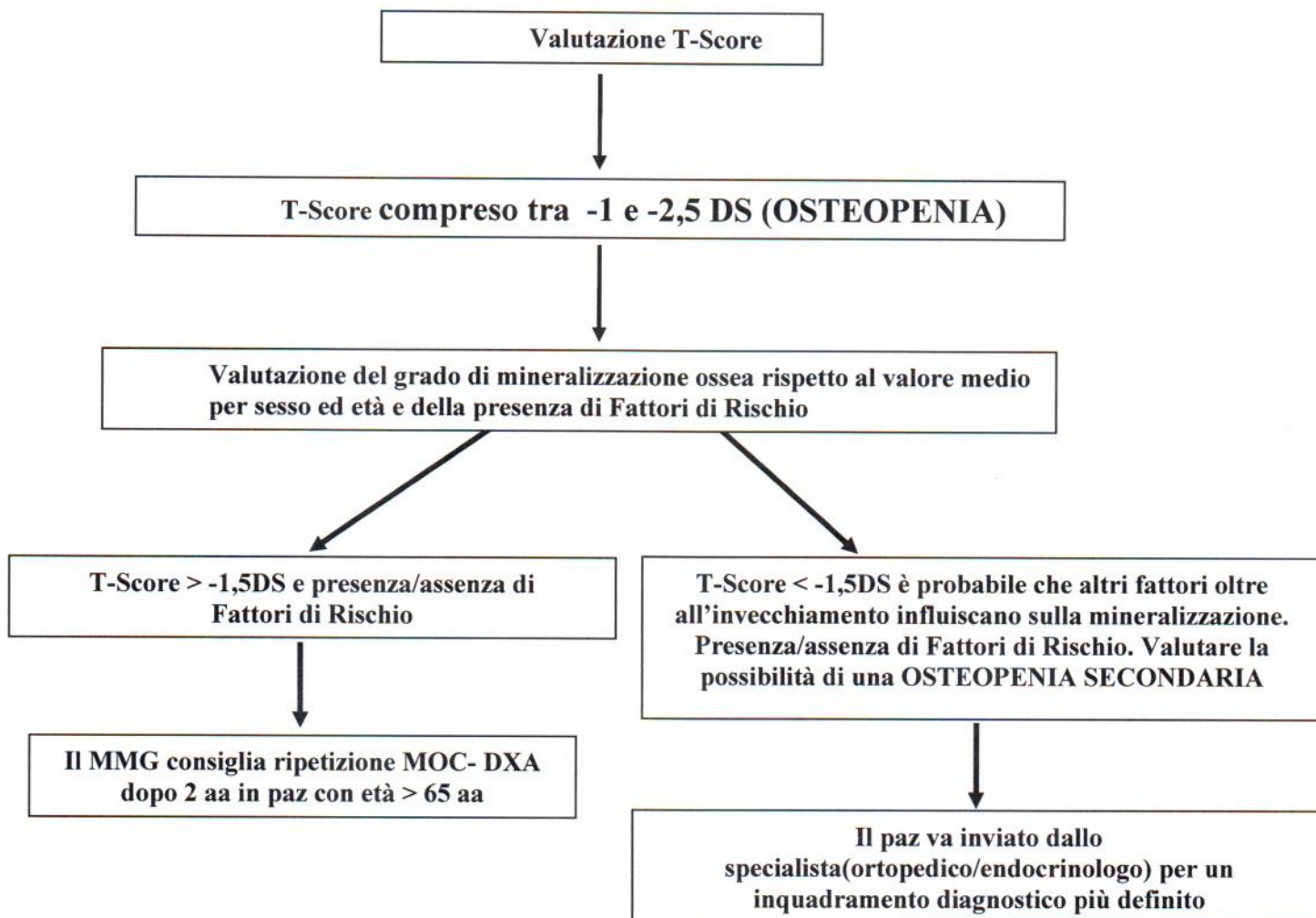
Il Medico Specialista(radiologo) effettua la MOC

Valutazione specialistica (ortopedica/endocrinologica) della MOC con calcolo del DEFRA

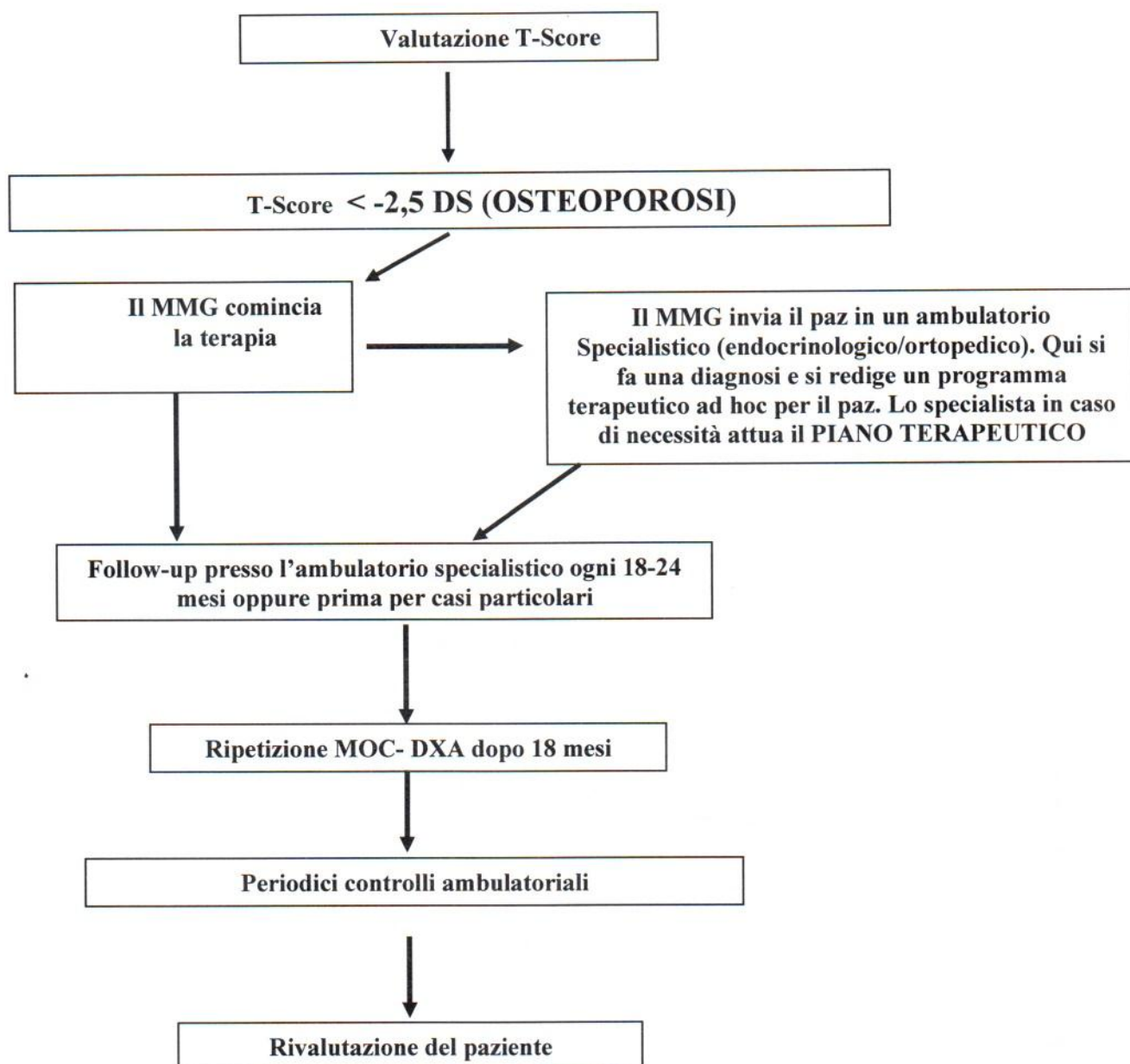
FLOW-CHART(2): INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO



FLOW-CHART(3) INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO: OSTEOPENIA



FLOW-CHART(4) INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO: OSTEOPOROSI



La gratuità della terapia dell'OP è regolamentata dalla **NOTA 79** dell'**AIFA**. L'ultima revisione è stata a Marzo 2017 con la pubblicazione sulla G.U. n° 75 del 14-03-2017. Chi rientra nella Nota 79 ha diritto al farmaco gratuitamente. Nella Tab.1 si riassumono le principali caratteristiche della NOTA 79. La terapia farmacologica resta l'unico presidio per contrastare l'OP ed il rischio di fratture (Tab.2).

Tab.1

Nota AIFA 79 relativa alla prescrivibilità S.S.N. di alcuni farmaci contro l'osteoporosi

La Nota AIFA 79 (secondo l'aggiornamento pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale Serie Generale n.75 del 14-03-2017) prevede la prescrizione a carico del S.S.N. in classe A (pagamento del solo ticket, ove applicabile) di alcuni farmaci contro l'osteoporosi, limitatamente a specifiche condizioni di rischio di fratture:

- PREVENZIONE DI NUOVE FRATTURE IN SOGGETTI CHE HANNO GIÀ AVUTO IN PASSATO FRATTURE OSTEOPOROTICHE (**PREVENZIONE SECONDARIA**):

A. PER CHI HA GIÀ AVUTO FRATTURE VERTEBRALI O DI FEMORE

Condizione	Trattamento I scelta (1)	II scelta	III scelta
1-2 fratture (b)	Alendronato ($\pm$ vit.D), Risedronato, Zoledronato (d)	Denosumab (6), Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	Stronzio ranelato (f)
≥ 3 fratture	Teriparatide (g)	Denosumab (e), Zoledronato (d)	Alendronato ($\pm$ vit.D), Risedronato, Ibandronato, Stronzio ranelato (f)
≥ 1 frattura + T-score colonna o femore (c) ≤ -4			
≥ 1 frattura + trattamento > 12 mesi con prednisone o equivalenti ≥ 5 mg/die			
Nuova frattura vertebrale o femorale nonostante trattamento in nota 79 da almeno 1 anno			

B. PER CHI HA GIÀ AVUTO ALTRE FRATTURE (NON VERTEBRALI E NON FEMORALI)

Condizione	Trattamento I scelta (1)	II scelta	III scelta
+ T-score colonna o femore ≤ -3	Alendronato ($\pm$ vit.D), Risedronato, Zoledronato (d)	Denosumab (e), Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	Stronzio ranelato (f)

• PREVENZIONE DI FRATTURE OSTEOPOROTICHE IN DONNE IN MENOPAUSA O UOMINI DI ETÀ ≥ 50 ANNI A RISCHIO ELEVATO DI FRATTURA A CAUSA DI ALMENO UNA DELLE CONDIZIONI SOTTOELENATE (**PREVENZIONE PRIMARIA**):

Condizione	I scelta (a)	II scelta	III scelta
Trattamento in atto o previsto per > 3 mesi con prednisone equivalente ≥ 5 mg/die	Alendronato ($\pm$ vitD), Risedronato, Zoledronato (d)	denosumab	-----
Trattamento in corso di blocco ormonale adiuvante in donne con carcinoma mammario o uomini con carcinoma prostatico	Alendronato ($\pm$ vitD), Risedronato, Zoledronato (d), Denosumab (e)	-----	-----
T-score colonna o femore (c) ≤ -4	Alendronato ($\pm$ vit.D), Risedronato,	Denosumab (e), Zoledronato (d), Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	Stronzio ranelato (f)
T-score colonna o femore (c) ≤ -3 + almeno una delle seguenti condizioni: 1) Familiarità per fratture di vertebre o femore 2) Comorbidità a rischio di frattura (artrite reumatoide o altre connettiviti, diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattia infiammatoria cronica intestinale, AIDS, Parkinson, sclerosi multipla, grave disabilità motoria)			

NOTE

- a) Il passaggio dalla prima scelta del trattamento alla successive richiede la presenza di intolleranza, incapacità di assunzione corretta, effetti collaterali o controindicazioni al farmaco della classe precedente o, nel caso del teriparatide, la fine del periodo di trattamento massimo consentito. Da valutarsi la modifica della scelta terapeutica anche in caso di frattura osteoporotica vertebrale o di femore nonostante trattamenti praticati per almeno un anno con i farmaci della classe precedente.
- b) Ai fini dell'applicazione della nota la diagnosi di frattura vertebrale si basa sul criterio di Genant (riduzione di almeno una delle altezze vertebrali di almeno il 20%).
- c) Per l'applicazione della Nota 79, la valutazione densitometrica deve essere fatta a livello di colonna lombare e/o femore con tecnica DXA presso strutture pubbliche o convenzionate con il SSN.
- d) Lo zoledronato è prescrivibile e somministrabile solo in strutture ospedaliere pubbliche o convenzionate.
- e) Per il denosumab la nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, rinnovabile, della durata di 12 mesi da parte di medici specialisti (internista, ortopedico, reumatologo, fisiatra, geriatra, endocrinologo, ginecologo, nefrologo), Universitari o delle Aziende Sanitarie.
- f) Per il ranelato di stronzio la nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, rinnovabile, della durata di 12 mesi da parte di medici specialisti (internista, reumatologo, geriatra, endocrinologo), Universitari o delle Aziende Sanitarie. Il ranelato di stronzio va riservato ai pazienti affetti da osteoporosi severa per i quali non esistano alternative terapeutiche.
- g) Per il teriparatide la nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre tre volte (per un totale complessivo di 24 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.

Tab.2

TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'OSTEOPOROSI

<i>INIBITORI DEL RIASSORBIMENTO(anticatabolici)</i>	ATC
- BISFOSFONATI	M05BA
- CALCIO + Vitamina D	A12AX
- ESTROGENI	G03CA
- SERMS	G03XC
- CALCITONINA	H05BA01
- DENOSUMAB (Ab-Monoclonale)	M05BX04
<i>STIMOLANTI LA NEOFORMAZIONE OSSEA(anabolici)</i>	
-TERIPARATIDE (Ormone PTH 1-34)	H05AA02
- Analogo del PTH related-Protein umano (1-34 PTHrP)	
<i>DABA: Dual Action Bone Agents</i>	
-RANELATO DI STRONZIO	M05BX

Farmaci utili nel trattamento dell'osteoporosi

Tutti i farmaci devono essere usati solo su prescrizione medica e seguendo attentamente le indicazioni mediche. Ogni terapia va scrupolosamente personalizzata dal medico sulla base della storia clinica personale del paziente. Tutti i farmaci, se usati nel modo sbagliato, possono avere effetti dannosi, per questo è assolutamente da evitare il “fai da te”. Occorre interpretare con giudizio le informazioni che si sentono riguardo ad un farmaco e soprattutto è doveroso risolvere ogni dubbio che il paziente ha, chiedendo chiarimenti al medico.

I farmaci attualmente più utilizzati per l'osteoporosi sono:

- **BISFOSFONATI**
- **TERIPARATIDE**
- **DENOSUMAB**
- **RANELATO DI STRONZIO**
- **ESTROGENI**
- **SERMS**
- **CALCITONINA**

Tutti questi farmaci vanno sempre usati in aggiunta ad un adeguato supplemento di **Calcio e/o vitamina D**. In condizioni particolari, alcuni farmaci contro l'osteoporosi sono prescrivibili in classe A (pagamento del solo "ticket", se applicabile) secondo la nota AIFA numero 79.

Calcio

Una dieta ricca di calcio fin dall'infanzia permette di raggiungere il massimo valore del “picco di massa ossea” compatibile con le nostre caratteristiche “genetiche” individuali. Ma una giusta quantità di calcio assunta con i cibi è fondamentale in qualunque momento della vita, evitando inutili perdite dall'osso nello sforzo di mantenere la calcemia nella norma. La quantità di calcio necessaria per stare in buona salute cambia nel corso dell'esistenza. L'Institute of Medicine (IOM) statunitense consiglia i seguenti apporti giornalieri di calcio, da ricavare dagli alimenti e/o dagli integratori:

- Fino a 1 anno: da 210 a 270 mg
- Da 1 a 3 anni: 500 mg
- Da 4 a 8 anni: 800 mg
- Da 9 a 18 anni: 1.300 mg
- Da 19 a 50 anni: 1000 mg

Il latte e i derivati sono importanti fonti di calcio, ma non sono le uniche. Le mandorle, i broccoli, gli spinaci, i cavoli, il salmone in scatola (con lisca), le sardine ed i prodotti derivati dalla soia, come il tofu, sono tutti ricchi di calcio, così come alcune acque minerali. Se è difficile assumere abbastanza calcio con la dieta, si può ricorrere agli integratori.

Vitamina D

Per la salute delle ossa, un adeguato apporto di vitamina D è importantissimo. Carenza di vitamina D, equivale a poco calcio assorbito nell'intestino e osso in sofferenza. La giusta dose giornaliera di Vit D per l'adulto è di circa 1.000- 1.500 Unità Internazionali (UI). La vitamina D è nota anche come "Vitamina del Sole" perché è grazie al sole che il nostro corpo, attraverso la pelle, è in grado di sintetizzarla e produrla. La vitamina D così prodotta deve poi essere attivata in due passi successivi: nel fegato, dove diventa 25-OH vitamina D, e nel rene, dove assume la forma finale 1,25(OH)₂ vitamina D. La vitamina D, se da un lato si può considerare una vera e propria vitamina, dall'altra, una volta trasformata nella sua forma attiva, agisce come un ormone, in grado di regolare diverse funzioni del nostro organismo. Però la luce del sole potrebbe non essere sufficiente se si vive a latitudini alte, oppure se si usano creme protettive con filtri solari che bloccano la conversione cutanea di Vitamina D. Una minor quantità di Vitamina D può essere introdotta con l'alimentazione. La vitamina D è presente nel pesce grasso, ad esempio nel tonno, nel salmone, nel tuorlo d'uovo, nell'olio di fegato di pesce, però l'utilizzo di questi alimenti nella dieta quotidiana è abbastanza limitato. Pertanto gli integratori di vitamina D o di calcio e vitamina D rappresentano una buona alternativa. Una carenza di vitamina D (più frequente di quanto si pensi) può portare, se grave, a malattie specifiche dell'osso chiamate rachitismo (nei giovani) o osteomalacia (negli adulti). Ma in ogni caso, determinando un ridotto assorbimento intestinale di calcio, è una condizione che favorisce l'osteoporosi. Si può misurare la 25-OH vitamina D nel sangue: se è meno di 30 ng/dl è il caso di prendere un supplemento di vitamina D. E' importante anche ricordare il funzionamento coordinato fra vitamina D e paratormone. Se la vitamina D è troppo bassa, non viene assorbito abbastanza calcio nell'intestino, e quindi è necessario farlo riassorbire dall'osso e questo si ottiene facendo aumentare i livelli di paratormone: pertanto ad una carenza di vitamina D in genere corrisponde un aumento del paratormone. Viceversa, nel momento in cui la vitamina D si normalizza, il calcio arriva di nuovo dall'intestino e il paratormone non serve più, quindi il livello di paratormone diminuisce e l'osso può recuperare almeno in parte dal sangue il calcio perduto. Tuttavia, ripetuti o prolungati squilibri di questo tipo non permettono più il recupero dello stato iniziale, e sono da correggere al più presto.

Bisfosfonati

Attualmente sono i farmaci più utilizzati nel trattamento dell'osteoporosi. Agiscono sugli osteoclasti, inibendo il processo di riassorbimento osseo, cercando di riportarlo in equilibrio con la formazione ossea. Riducono significativamente il rischio di fratture vertebrali, femorali e periferiche. Possono essere usati anche nelle forme di osteoporosi maschile e osteoporosi secondaria a malattie croniche o legata all'uso continuativo di corticosteroidi. La terapia va iniziata sulla base di una diagnosi di osteoporosi e va assunta a lungo, in genere senza interruzioni; in genere dopo cinque anni di terapia si rivaluta la situazione e si decide se è il caso di sospenderli o di continuarli ancora.

I principali bisfosfonati sono:

- *alendronato*
- *risedronato*
- *ibandronato*
- *clodronato*

- *ibandronato*
- *zoledronato*

Ibandronato e zoledronato per infusione endovenosa sono solo ad utilizzo ospedaliero, solo per donne in menopausa con osteoporosi ad alto rischio di frattura, nei casi in cui non è possibile assicurare la continuità delle cure con scadenze più brevi e con formulazioni da prendere per bocca. I bisfosfonati assunti per bocca si assorbono con difficoltà nell'intestino. Per questo vanno presi preferibilmente al mattino a stomaco vuoto, con acqua. Poichè possono irritare la mucosa della bocca e dell'esofago, devono essere rapidamente deglutiti con un intero bicchiere d'acqua, e dopo l'assunzione non ci si deve sdraiare per evitare un eventuale reflusso nell'esofago. Per favorirne l'assorbimento non si devono assumere cibi o altri farmaci per almeno un'ora dopo averli presi. Pertanto i bisfosfonati per via orale sono controindicati, o comunque devono essere assunti con opportune precauzioni, nel caso di patologie gastro-esofagee (esofagite, reflusso gastro-esofageo, gastrite) o renali, ed in caso di impossibilità a rimanere in stazione eretta per più di 30 minuti. Una rara anche se potenzialmente grave complicanza dell'uso dei bisfosfonati, è la cosiddetta osteonecrosi della mandibola, che letteralmente sta ad indicare una "morte dell'osso", ovvero muoiono quelle cellule (osteoblasti, osteoclasti e osteociti) che rendono l'osso un tessuto vivo ed in continuo rinnovamento. "Osteonecrosi della mandibola" è un termine ormai entrato nell'uso in Italia, ma è un termine improprio.

La necrosi può infatti riguardare sia la mandibola (l'osso inferiore, mobile) che la mascella (l'osso superiore, fisso).

I fattori di rischio per questa rara complicanza, sembrano essere la durata dell'assunzione di bisfosfonati, operazioni chirurgiche odontoiatriche (devitalizzazioni, impianti), malattie dentali o periodontali, protesi non adatte, tumori, fumo, uso cronico di corticosteroidi, cattiva igiene orale. Quasi tutti i casi di osteonecrosi da bisfosfonati sono stati osservati in seguito di interventi odontoiatrici importanti a carico dell'osso alveolare, in malati di tumori con metastasi ossee, con cattiva igiene orale, trattati con cortisone ad alte dosi e con bisfosfonati ad alte dosi per via endovenosa. Il rischio per i malati di osteoporosi trattati con bisfosfonati per via orale sembra essere molto basso. Gli interventi più a rischio non sono le semplici otturazioni, ricostruzioni, ma solo le estrazioni, gli impianti, e altri interventi che interessano l'osso alveolare della mascella o della mandibola. L'opportunità di eseguire un intervento odontoiatrico importante in pazienti già in cura con bisfosfonati deve essere valutata dal medico, con un corretto calcolo "rischio-beneficio". Nei casi in cui l'intervento è necessario, dato che l'osteonecrosi è quasi sempre legata allo sviluppo di un'infezione batterica nell'osso esposto, oltre all'accurata igiene orale pre-operatoria (pulizia dei denti, sciacqui con collutorio antibatterico), è raccomandata un'appropriata copertura antibiotica. È invece poco utile la sospensione della terapia con bisfosfonato poco prima dell'intervento: infatti la lunga permanenza dei bisfosfonati nell'osso renderebbe inefficace la sospensione, dato che quelli già assunti in passato continuerebbero ad agire a lungo (almeno per sei mesi).

Teriparatide

L'ormone paratiroideo (o paratormone, PTH) è l'ormone normalmente secreto dalle ghiandole paratiroidi (localizzate dietro o dentro la tiroide) in risposta a livelli troppo bassi di calcio nel sangue, con la finalità di aumentare la calcemia. Il PTH è uno stimolatore del riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti, e permette una rapida mobilitazione del calcio dalle ossa, riportando rapidamente la calcemia a livelli normali (effetto ipercalcemizzante).

Dosaggi cronicamente elevati di PTH, come in caso di iperparatiroidismo, portano ad uno stimolo eccessivo degli osteoclasti con riassorbimento osseo e quindi perdita di massa ossea. Invece **un'esposizione intermittente a PTH** attiva gli osteoblasti con neoformazione di osso, più di quanto non agisca sugli osteoclasti, con un effetto netto di aumento della densità minerale ossea. Quindi la somministrazione di teriparatide aumenta l'ossificazione sulle superfici trabecolari e corticali

dell'osso, in quanto stimola preferenzialmente l'attività osteoblastica rispetto a quella degli osteoclasti

Oggi in Italia sono disponibili 2 formulazioni del "frammento attivo" della molecola del paratormone, prodotte con la tecnica del DNA ricombinante (chiamato "teriparatide" e commercializzato con il nome di Forsteo® e Movymia®). Si utilizzano per iniezione sottocutanea, una volta al giorno, con una speciale penna-siringa, sulla base di "un piano terapeutico". Sono prescrivibili solo da parte di Centri specialistici autorizzati dalle varie Regioni o Province autonome.

Denosumab

È un nuovo farmaco "biologico" contro l'osteoporosi, disponibile in Italia dal 2011, commercializzato con il nome Prolia®. È stato approvato per il trattamento dell'osteoporosi in donne post-menopausali ad aumentato rischio di fratture e negli uomini in terapia ormonale per cancro della prostata con aumentato rischio di fratture. È prescrivibile in "classe A" solo sulla base di un "piano terapeutico" preparato e registrato via internet all' AIFA, da parte di un Centro Specialistico Ospedaliero o da Centri Universitari individuati. In assenza di "piano terapeutico" il farmaco può essere prescritto, ma il suo costo resta a carico del paziente. Il denosumab è venduto in "siringa preriempita" e deve essere iniettato una volta ogni 6 mesi. Nelle donne con osteoporosi post menopausale esso riduce significativamente il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore (solo quelle vertebrali negli uomini con cancro della prostata). Il denosumab è un "anticorpo monoclonale" umano, che agisce sul principale sistema di attivazione degli osteoclasti, il sistema "RANK/RANKL/osteoprotegerina". In questo sistema, RANK è il recettore, che si trova sulla membrana degli osteoclasti, e RANKL è il ligando naturale, prodotto dagli osteoblasti, che – legandosi al RANK – attiva questo recettore, e così facendo stimola gli osteoclasti a riassorbire osso. L'osteoprotegerina è un "falso recettore" naturale prodotto dal nostro organismo, che regola l'azione del RANKL e "protegge" l'osso: essa infatti, legandosi al RANKL gli impedisce di legarsi al RANK e quindi di attivare gli osteoclasti. Il denosumab, agisce in modo simile all'osteoprotegerina: essendo un "anticorpo", il denosumab si lega al RANKL, e gli impedisce di attivare il RANK, con conseguente riduzione dell'attivazione degli osteoclasti, e quindi riduzione del riassorbimento osseo, sia a livello corticale che trabecolare. In casi molto rari, è stata segnalata anche con il denosumab (come con i bisfosfonati) l'osteonecrosi della mascella /mandibola.

Ranelato di Stronzio

Lo stronzio agisce in parte bloccando la fase di distruzione dell'osso e in parte stimolando la fase di formazione, riequilibrando i due processi a favore della formazione, permettendo un recupero di massa ossea e una riduzione del rischio di fratture vertebrali e di femore. Il ranelato di stronzio è stato da poco riammesso alla prescrizione, dopo una fase di revisione presso la Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). È controindicato, nei pazienti con storia attuale o pregressa di eventi tromboembolici venosi, cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica, malattia cerebrovascolare, ipertensione non controllata, immobilizzazione temporanea o permanente (ad esempio in seguito ad intervento chirurgico), insufficienza renale grave.

Estrogeni

L'azione principale degli Estrogeni è quella di ridurre il riassorbimento osseo, stabilizzare la massa ossea e dare lievi aumenti di densità ossea a livello vertebrale. Questo tipo di terapia ormonale sostitutiva ha un'indicazione nelle donne in menopausa precoce. Gli effetti benefici sull'osso sono presenti per tutta la durata della terapia, per poi decadere rapidamente al termine della stessa. La terapia con Estrogeni non deve essere utilizzata come terapia di prima scelta nell'osteoporosi, anche per i rischi ad essa correlati.

SERMS: Raloxifene-Bazedoxifene

Questi farmaci producono azioni benefiche, estrogeniche, su osso, cervello e fegato, ma ha effetti antagonisti su mammella ed endometrio. Il primo ad essere utilizzato è stato il Raloxifene, che con l'azione estrogenica determina un incremento della densità minerale. Non può essere somministrato in donne fertili. E' sconsigliato in persone che sono in terapia sostitutiva con Estrogeni, oppure in pazienti con storia di tromboflebiti superficiali/profonde, embolia polmonare, malattie epatiche, etc. Non sono farmaci di prima scelta per l'osteoporosi.

Calcitonina

E' un ormone ipocalcemizzante prodotto dalle cellule C parafollicolari della tiroide. L'effetto della Calcitonina si esplica sugli OSTEOLASTI, dove ne inibisce l'azione. Viene principalmente utilizzata nella Malattia ossea di Paget e nell'ipercalcemia. Non esistono prove univoche sulla sua efficacia nella terapia dell'osteoporosi e pertanto non è una terapia attualmente utilizzata.

GRUPPO DI LAVORO PROVINCIALE DA COSTITUIRSI NEL CASO CHE LA REGIONE CALABRIA CONCORDI NELLA COSTITUZIONE DEL PDTA PER L'OSTEOPOROSI.

GRUPPO DI LAVORO PROPONENTE:

Mauro Gaetano F., Direttore UOC di Medicina Interna -ASP KR

Franchi Antonella, UOC di Medicina Interna Crotone - ASP KR

.....

BIBLIOGRAFIA

-Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e della Malattia dello Scheletro S.I.O.M.M.S., Linee Guida 2012.

-Oltolini A, Fugazza L, Monticelli G, Grazzani D, Negretti A: Gruppo di lavoro sul "PDTA per il paziente affetto da Osteoporosi"- Azienda Ospedaliera Lodi, ASL Provincia di Lodi.

-Percorso Diagnostico Terapeutico per il paziente affetto da Osteoporosi. ASL Vallecamonica-Sebino - Regione Lombardia.

- Percorso Diagnostico Terapeutico per il paziente affetto da Osteoporosi. ASL Teramo - Regione Abruzzo.

-Ministero della Salute, Dipartimento Qualità, Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, dei Livelli di Assistenza e dei Principi Etici di Sistema. "Individuazione criteri di Accesso alla Densitometria Ossea". Febbraio 2005.

- Terapia Anabolica nell'Osteoporosi : a chi, come e quando? (S.Gonnelli, C.Caffarelli),2018

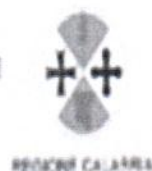
- Cosman F, Nieves JW, Dempster DW (2017) Treatment sequence matters: anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis. *J Bone Miner Res*,32(2): 198-202.
- Khosla S and Hofbauer LC (2017) Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges. *Lancet*, 5:898-907.
- Kendler DL, Marin F et al (2017) Effect of teriparatide and residronate on new fractures in postmenopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicenter, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32137-2.
- Aggiornamento A.I.F.A. NOTA 79. G.U. n° 75, 30 Marzo 2017.
- Dolores Shoback, Clifford J Rosen, Dennis M Black, Angela M Cheung, M Hassan Murad, Richard Eastell, Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 105, Issue 3, March 2020

Percorso interdipartimentale per le Tireopatie



AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE
CROTONE

U.O.C. Medicina Interna



Progetto Proposto da

UOC Anatomia ed Istologia Patologica	UOC Otorinolaringoiatria
UOC Chirurgia Generale	UOC Diagnostica per immagini
UOC Medicina Interna (Endocrinologia)	UOC Oncologia
UOC Medicina Nucleare	UOC Oculistica

Gruppo interdipartimentale funzionale per la patologia tiroidea

Tireopatia nodulare è una patologia **nella gran parte dei casi benigna e molto comune**; infatti nodulazioni tiroidee sono presenti in oltre il 50% dei soggetti della popolazione generale quando esaminati con esame ultrasonografico, dato che è sovrapponibile a quanto descritto in studi autoptici.

Dal 5 al 15% dei noduli tiroidei unici o multipli possono essere delle neoplasie maligne che peraltro rappresentano le neoplasie endocrine più frequenti. I carcinomi differenziati sono le forme **più diffuse, derivano dall'epitelio follicolare e includono il carcinoma papillare e follicolare**. L'incidenza di questi tumori è in rapido incremento soprattutto nei paesi ad alto reddito e le più comuni forme diagnosticate sono i carcinomi papillari di piccole dimensioni e localizzati; pertanto nella maggior parte dei casi si tratta di tumori a basso grado di aggressività con buona aspettativa di prognosi.

Le strategie terapeutiche, in questi casi, prevedono la tiroidectomia, il trattamento radio metabolico con I 131 e la terapia medica ormonale. Nei casi con malattia metastatica è necessario ricorrere a re-interventi in sede loco regionale, ad interventi chirurgici interessanti altri organi-apparati e/o radioterapia. Più rari sono il CMT e il Carcinoma Anaplastico. Il CMT rappresenta il 5-10% dei tumori della tiroide. Può essere sporadico e nel 30% dei casi familiare quando è compreso nella neoplasia endocrina multipla, una malattia a trasmissione autosomica dominante causata da una mutazione del proto oncogene RET. Il dosaggio della calcitonina che è il marcatore biologico della neoplasia, permette uno screening e una diagnosi precoce nei pazienti affetti da patologia nodulare della tiroide per la quale è necessario e appropriato un intervento chirurgico; la ricerca delle mutazioni di RET permette una diagnosi di forma familiare e l'individuazione dei soggetti a rischio nei quali può essere necessario un intervento chirurgico precoce o di profilassi. Il carcinoma anaplastico è un tumore raro, caratterizzato da elevata aggressività e prognosi infausta. Negli U.S.A rappresenta l'1,7% di tutti i tumori tiroidei ed i pazienti colpiti presentano una sopravvivenza mediana di circa 5 mesi e solo il 20% una sopravvivenza di un anno dalla diagnosi.

Mentre nei tumori differenziati della tiroide e nel CMT lo specialista di riferimento per il paziente molto spesso è l'Endocrinologo, nel caso del ATC, l'esordio improvviso della malattia e la rapidità dell'evoluzione comportano l'immediato coinvolgimento del chirurgo, del radioterapista, dell'oncologo medico e del team di cure palliative.

In tutti i casi le scelte terapeutiche richiedono un approccio integrato multidisciplinare tra i diversi specialisti coinvolti: endocrinologo, chirurgo generale, medico nucleare, chirurgo ORL, anatomopatologo, radioterapista, radiologo, oncologo, genetista.

OBIETTIVO

L'obiettivo di questo documento è descrivere il percorso diagnostico-terapeutico per la gestione dei pazienti affetti da patologia nodulare della tiroide presso l'Ospedale San Giovanni di Dio di Crotone.

Il percorso si prefigge di:

1. Migliorare il processo assistenziale e i tempi di attesa dell'iter diagnostico terapeutico della patologia nodulare tiroidea, garantendo la multidisciplinarietà attraverso il coordinamento tra le diverse Unità Operative coinvolte;
2. Agevolare l'introduzione nella pratica clinica di linee guida e di attività di audit continue e sistematiche;
3. Raggiungere e superare gli standard qualitativi esistenti;
4. Ridurre la variabilità ingiustificata dell'assistenza;
5. Migliorare la comunicazione medico paziente e la soddisfazione del paziente;
6. Definire indicatori di performance per misurare i livelli di aderenza, qualità e appropriatezza del processo assistenziale.

Tale percorso è frutto della collaborazione di tutti i componenti del team Multidisciplinare (Endocrinologo, Radiologo, Chirurgo, Cito-Anatomopatologo, Medico Nucleare, ORL, Logopedista) che al fine di garantire i massimi standards di qualità fanno riferimento alle seguenti linee guida:

- America Thyroid Association linee guida 2015
- AACE/ACE/AME Guidelines 2016
- EU-TIRADS 2017
- Siapec 2013

Il presente percorso è di tipo interdipartimentale e coinvolge 3 Dipartimenti e le seguenti UOC:

UOC Anatomia ed Istologia Patologica	UOC Otorinolaringoiatria
UOC Chirurgia Generale	UOC Diagnostica per immagini
UOC Medicina Interna (Endocrinologia)	UOC Oncologia
UOC Medicina Nucleare	UOC Oculistica

FASE AMBULATORIALE

Il reclutamento del paziente può avvenire attraverso i seguenti canali:

- 1 MMG il paziente giunge in ambulatorio inviato dal Medico di Medicina Generale per segni/sintomi specifici.
- 2 Reparto: il paziente è ricoverato presso un Reparto dell'Ospedale San Giovanni di Dio e viene valutato in regime di consulenza;

L'accesso agli ambulatori può avvenire previa prenotazione ottenuta attraverso il CUP: presentandosi con impegnativa del MMG per le prime visite o visite di controllo con priorità U, B o D o auto impegnativa predisposta da medico specialista per le visite di controllo programmate nel corso della prima visita.

Prima Visita Endocrinologica - Responsabile: Endocrinologo

La visita comprende l'anamnesi e l'esame obiettivo. In caso di riscontro di un nodulo tiroideo in una donna gravida o in presunto stato di gravidanza, di massima si consiglia l'applicazione del presente percorso, fatte salve le precauzioni legate allo stato gravidico, in particolare per quanto riguarda l'assoluta astensione da indagini radioisotopiche; nell'ipotesi in cui venisse diagnosticata una neoplasia, date le problematiche peculiari, la scelta delle opzioni terapeutiche dovrà essere affrontata in ambito altamente specialistico, e comunque sempre discussa con la paziente.

Anamnesi:

1. Età.
2. Sesso.
3. Familiarità per patologia tiroidea benigna o maligna: struma, Neoplasie Endocrine Multiple tipo(MEN2), carcinoma midollare familiare della tiroide (FMTC).
4. Pregressi trattamenti radioterapici che abbiano interessato la regione anteriore del collo, in particolare se eseguiti in età pediatrica (per linfomi, iperplasia timica, ecc.).
5. Modalità di insorgenza e velocità d'accrescimento del nodo.
6. Dolore (se associato a comparsa improvvisa del nodo è indicativo di emorragia intracistica).
7. Sintomatologia compressiva (tosse, disfonia, dispnea, disfagia).

Esame obiettivo

1. Caratteristiche dei nodi palpabili (sede, dimensioni, consistenza, mobilità/fissità, dolorabilità, presenza di linfadenopatie laterocervicali).
2. Ricerca di segni clinici di ipertiroidismo.

Le caratteristiche cliniche associate a maggiore rischio di carcinoma tiroideo sono:

- pregressa radioterapia in regione cervicale;
- familiarità per MEN2 o FMTC;
- nodo in progressivo accrescimento;
- nodo duro e fisso alla palpazione;
- disfonia, disfagia o dispnea persistenti;
- linfadenopatia laterocervicale;
- età 70 anni;
- sesso maschile.

Qualora le caratteristiche sopra elencate si associno a rapido accrescimento, nel sospetto clinico di carcinoma anaplastico, il paziente deve essere inviato ad una visita endocrinologica con procedura d'urgenza (classe di priorità U).
Lo specialista potrà avvalersi di esami di laboratorio e/o diagnostici portati in visione dal paziente.

Ecografia tiroidea

L'ecocolordoppler tiroideo rappresenta il "gold Standard" diagnostico per la definizione della patologia nodulare tiroidea e deve precedere ogni altra valutazione strumentale. Oltre ad essere di ampia diffusione, rapida esecuzione e basso costo, fornisce in tempo reale informazioni sulle caratteristiche generali della ghiandola (volume, profili, ecostruttura, ecogenicità, vascolarizzazione) che consentono al clinico di programmare il successivo iter diagnostico. Nel dettaglio, l'ecocolordoppler tiroideo mira a:

- Valutare le dimensioni e la morfologia della ghiandola e la possibile esistenza di lesioni palpabili e non;
- Evidenziare fenomeni flogistici o caratteri suggestivi di alterata funzione tiroidea;
- Evidenziare caratteri ecografici suggestivi di malignità (ipoecogenicità, vascolarizzazione intranodulare, margini irregolari, microcalcificazioni, assenza di alone periferico, taller-than-wide shape) e selezionare i noduli da sottoporre ad eventuale FNAB;
- Eseguire follow up post trattamento chirurgico e/o metabolico, specie in pazienti con pregressa patologia tumorale della tiroide.

Recentemente la **American College of Radiology (ACR)**, ha rivisitato le linee guida della European Thyroid Association (ETA), sulla descrizione e standardizzazione ecografica del rischio di malignità del nodulo tiroideo, basandosi sul modello dei **TI-RADS (Thyroid Imaging and Reporting Data System)**.

Il documento individua 5 caratteristiche ecografiche fondamentali del nodulo tiroideo:

1. Struttura
2. Ecogenicità
3. Aspetto
4. Margini
5. Calcificazioni

Per ogni caratteristica sono state individuate varianti, cui è stato attribuito un punteggio:

COSTRUZIONE TI-RADS SULLA BASE DELLE CARATTERISTICHE ECOGRAFICHE		
Caratteristica	Variante	Punteggio
Struttura	Spongiforme, cistica o prevalentemente cistica	0
	Mista	1
	Solida o prevalentemente solida	2
Ecogenicità	Anecogeno	0
	Iper o isoecogeno	1
	Ipoecogeno	2
	Marcatamente ipoecogeno	3
Aspetto	Wider than tall	0
	Taller than wide	3
	Regolari	0

Margini	Lobulati o irregolari	2
	Estensione extra-tiroidea	3
Calcificazioni	Assenti o comet tail	0
	Macrocalcificazioni	1
	Rima calcifica periferica	2
	Microcalcificazioni	3

Sommando i vari punteggi, si ottengono le classi di appartenenza, cui corrispondono le azioni suggerite:

Punteggio	Classe	Rischio neoplastico	Azione suggerita
0	TI-RADS1	Nodulo benigno	No FNAB
≤ 2	TI-RADS2	Nessun sospetto	No FNAB
3	TI-RADS3	Lieve sospetto	FNAB se nodulo > 2.5 cm Follow up se nodulo > 1.5 cm
4-6	TI-RADS4	Sospetto moderato	FNAB se nodulo > 1.5 cm Follow up se nodulo > 1.0 cm
> 6	TI-RADS5	Sospetto elevato	FNAB se nodulo > 1.0 cm (tra 5 e 9 mm solo in particolari situazioni) Follow up se nodulo > 0.5 cm

Esami di laboratorio prescritti dall'endocrinologo

In tutti i casi di tireopatia nodulare è indicata l'esecuzione di esami di laboratorio finalizzati ad identificare eventuali alterazioni della funzionalità tiroidea. Per l'interpretazione dei risultati, stante la variabilità interlaboratorio dovuta ai diversi metodi analitici, si devono tenere presenti i valori di riferimento forniti da ciascun laboratorio.

1. La valutazione funzionale iniziale avviene mediante la determinazione del solo TSH [AACE 3-A]. Nell'ASP di Crotone è disponibile il sistema R-TSH che consente di integrare l'eventuale alterazione del TSH con ulteriori parametri; in particolare.....
2. **CALCITONINA** La determinazione dei livelli sierici di calcitonina (marcatore sensibile e specifico per il carcinoma midollare tiroideo) è imperativa nei pazienti con familiarità per carcinoma midollare della tiroide o per neoplasia endocrina multipla di tipo 2 (MEN2) [AACE 2-A]. L'utilità della determinazione di routine in tutti i pazienti con noduli tiroidei è ancora dibattuta; i dati della letteratura indicano una prevalenza di MTC tra lo 0,4% e l'1,4% di questi pazienti. Considerando peraltro che: a) un consistente numero di lavori scientifici indica che la determinazione della calcitonina nella valutazione dei pazienti affetti da patologia nodulare tiroidea ha un rapporto costo/beneficio analogo a quello di altri programmi di screening ampiamente accettati (Borget 2007, Cheung 2007); b) il dosaggio della calcitonina nell'inquadramento iniziale del paziente con nodulo tiroideo consente diagnosi più precoci di carcinoma midollare, con interventi terapeutici più tempestivi e radicali; c) alcuni documenti di consenso, come l'European Consensus Statement (Pacini 2006) e il documento SIE/AIT (Vitti 2008) si esprimono a favore del dosaggio routinario della CT; d) la LG di riferimento riporta che la misurazione basale della calcitonina può essere un utile test nella valutazione iniziale dei nodi tiroidei, si raccomanda il dosaggio della calcitonina sierica SOLO nella valutazione iniziale del paziente con nodulo tiroideo. Nell'interpretazione dei risultati deve essere considerata la possibilità che l'aumento della calcitonina sia sostenuto da tumori endocrini pancreatici o polmonari o che vi siano "falsi

positivi" dovuti ad insufficienza renale cronica, terapia con inibitori della pompa protonica, tireopatie autoimmuni, consumo di alcool, anticorpi eterofili anticalcitonina.

3. **TIREOGLOBULINA** I livelli di tireoglobulina correlano con le dimensioni della tiroide piuttosto che con i caratteri morfologici delle lesioni tiroidee. La determinazione della tireoglobulina non aggiunge informazioni significative e non è raccomandata ai fini dell'inquadramento diagnostico dei noduli tiroidei.

Scintigrafia tiroidea

La scintigrafia tiroidea è l'unico esame strumentale in grado di fornire indicazioni sulle caratteristiche funzionali della tiroide o di una sua parte. Deve essere eseguita preferibilmente prima di un eventuale trattamento tireostatico o per lo meno entro i primi 15 giorni dall'inizio della terapia. Occorre tenere presente che il potere risolutivo della scintigrafia è di circa 1 cm.

Indicazioni:

- nodo tiroideo singolo o gozzo plurinodulare, con valori di TSH inferiori al minimo della norma, per escludere l'autonomia funzionale;
- gozzo voluminoso con sospetto impegno retrosternale;
- sospetto di tessuto tiroideo ectopico (sublinguale, tireoglosso, intratoracico);
- in presenza di nodi follicolari per identificare l'adenoma follicolare funzionante;
- per distinguere le tireotossicosi ad alta captazione da quelle a bassa captazione (tiroiditi, saturazione iodica);
- valutazione pre-trattamento terapeutico con ^{131}I .

Controindicazioni:

- gravidanza in atto;
- allattamento al seno (eventuale sospensione temporanea se l'esame è ritenuto indispensabile).

Visita ORL

Indicazioni:

- presenza di disfonia, disfagia e fenomeni compressivi;
- presenza di linfadenopatie clinicamente palpabili o sospette all'ecografia.

Agoaspirato ecoguidato per esame citologico della tiroide

Noduli con elementi clinici e/o ultrasonografici di sospetto o di noduli voluminosi potenzialmente compressivi L'esame citologico su agoaspirato, unitamente all'ecografia, rappresenta il principale strumento diagnostico per la selezione delle formazioni nodulari da avviare all'intervento chirurgico.

Indicazioni:

- nodo unico vs. nodi multipli: il rischio di carcinoma non è significativamente diverso;
 - dimensione: la probabilità che un nodo tiroideo sia maligno è indipendente dalle sue dimensioni;
- A giudizio del clinico possono essere sottoposti a tale procedura anche nodi più piccoli in funzione dell'entità del sospetto diagnostico (anamnesi, presentazione clinica, caratteri ecografici)

I noduli funzionalmente autonomi eccezionalmente sono maligni e non è necessario sottoporli ad agoaspirato, salvo pazienti in età pediatrica o in presenza di segni sospetti di malignità. Nel gozzo plurinodulare la FNAB deve essere effettuata sul/sui nodo/i con caratteristiche cliniche o ecografiche sospette (che non coincide necessariamente con il nodo di maggiori dimensioni). L'esame citologico è considerato l'indagine più accurata per confermare/escludere il sospetto diagnostico di neoplasia nell'ambito della patologia nodulare tiroidea e per selezionare i pazienti in funzione della terapia. Nonostante l'elevata accuratezza diagnostica (95%), questo esame non raggiunge comunque il 100% di sensibilità e specificità.

E' una procedura eco assistita (sotto guida ecografica la diagnosi citologica risulta più affidabile) minimamente invasiva, di semplice esecuzione e di basso costo, innocua ed eseguibile in regime ambulatoriale.

Nel nostro ospedale viene eseguito dal medico anatomopatologo con la collaborazione dell'endocrinologo. Al momento della prenotazione viene consegnato al paziente un foglio riguardo l'uso di antiaggreganti e/o anticoagulanti che deve essere compilato dal MMG riguardo la modalità di sospensione al fine di eseguire in sicurezza l'esame. Prima dell'esame il pz deve leggere e firmare il consenso informato scritto che descrive:

- i possibili rischi (dolore locale persistente per 12-72 ore, ematoma profondo, ecchimosi cutanea)
- i limiti con possibilità di falsi positivi e falsi negativi citologici e prelievi inadeguati che potrebbero rendere necessaria la ripetizione dell'agoaspirato
- La necessità, comunque, di un follow up successivo

Per permettere una adeguata selezione dei pazienti vengono utilizzate le seguenti classificazioni citologiche del nodulo tiroideo SIAPEC 2014

Codice	Categoria diagnostica	Rischio di malignità atteso	Azione clinica suggerita
TIR 1	Non diagnostico	Non definito	Ripetere FNA con guida ecografica
TIR 1C	Non diagnostico cistico	Basso	Valutare nel contesto clinico, eventualmente ripetere FNA
TIR 2	Non maligno/benigno	<3	Follow-up
TIR 3A	Lesione indeterminata a basso rischio	<10%	Ripetere FNA/follow-up
TIR 3B	Lesione indeterminata ad alto rischio	15-30%	Exeresi chirurgica
TIR 4	Sospetto di malignità	60-80%	Exeresi chirurgica
TIR 5	Maligno	95%	Exeresi chirurgica

Lo studio citologico può essere integrato dall'impiego di marcatori immunocitochimici e/o genetico-molecolari. Calcitonina, cromogranina A e CEA sono impiegati nel sospetto di carcinoma midollare, mentre il PTH può identificare una lesione di pertinenza paratiroidea. PTH e calcitonina possono anche essere misurati nel liquido di lavaggio dell'ago con buona attendibilità. Nel caso di lesioni neoplastiche di non agevole attribuzione diagnostica sono utilizzati marcatori specifici di tessuto epiteliale (es. citocheratina) o linfocitario.

Rivalutazione ambulatoriale e visite di controllo - Responsabile: Endocrinologo

Il paziente viene rivalutato dall' endocrinologo

L'obiettivo della rivalutazione è:

- Prendere visione dell'esito delle indagini eseguite e della eventuale citologia tiroidea;
- Definire il successivo percorso diagnostico-terapeutico. In particolare, le azioni conseguenti alle diverse risposte della citologia ed alla funzionalità tiroidea;
- Richiedere l'esenzione 048 temporaneo nel sospetto di neoplasia tiroidea (TIR 4,5) o di 056 per Tiroidite di Hashimoto, 027 Ipotiroidismo grave acquisito e 0.35 Morbo di Basedow o ipertiroidismo.

FASE CHIRURGICA PREOPERATORIA, OPERATORIA E POSTOPERATORIA

Presa in carico chirurgica - Responsabili :Chirurgo Generale, Chirurgo ORL

Attività: prenotare la visita chirurgica nell'ambulatorio dedicato, dove il Chirurgo/ Otorinolaringoiatra cervico- facciale pianifica l'intervento chirurgico:

- prende visione della documentazione del paziente e analizza il quadro clinico; illustra al paziente il quadro clinico fornendo informazioni sulla malattia, sulle procedure diagnostiche, sulle opzioni terapeutiche e sulle loro conseguenze ed un giudizio ponderato sulla aspettativa e qualità della vita. Il paziente potrà discutere circa l'opportunità delle diverse scelte terapeutiche;
- rilascia una breve relazione clinica al Medico Curante proponendo il ricovero;
- provvede alla compilazione proposta di ricovero da inviare al Centro Prenotazione Ricoveri Chirurgico (CPRC) per pianificazione ricovero / intervento (identificazione paziente, recapito telefonico, priorità, eventuali note cliniche informative, approfondimenti ulteriori, consulti, integrazioni diagnostiche).

Paziente candidato ad intervento chirurgico: attività a carico della UO di Chirurgia che attiva il Day Service e provvederà a organizzare gli approfondimenti richiesti / necessari per l'intervento nel più breve tempo possibile in base alla classe di priorità. In particolare:

- provvede al completamento di eventuali esami necessari alla chirurgia, contatta il paziente e lo convoca per eseguire gli esami preoperatori;

- esami preoperatori (ematochimici e strumentali in previsione dell'anestesia),
- valutazione anestesiológica,
- visita otorinolaringoiatrica con esecuzione di laringoscopia per documentare anche la motilità delle corde vocali e ad eventuali visite specialistiche;
- fornisce indicazioni sulla preparazione all'intervento (preparazione farmacologica, fisica, ecc...).

Intervento chirurgico Le possibili tipologie di interventi chirurgici secondo le linee guida internazionali sono:

1. LOBOISTMECTOMIA TOTALE: Consiste nell'asportazione completa di un lobo con l'istmo e l'eventuale processo piramidale;
2. ISTMECTOMIA: Consiste nella resezione dell'istmo e dell'eventuale processo piramidale;
3. TIROIDECTOMIA TOTALE e la TIROIDECTOMIA quasi totale: ("near total" secondo la letteratura anglosassone, se residuo parenchimale sia minimo ≤ 1 g, corrispondente a un volume non superiore a 1 cm³).

Indicazioni all'intervento in base alla citologia

→ Chirurgia per lesioni indeterminate Tir 3

Per pazienti con nodulo tiroideo isolato indeterminato, che preferiscono una procedura chirurgica limitata, viene indicata la lobectomia (loboistmectomia totale/ istmectomia per nodi di piccole dimensioni a sede strettamente istmica) E' indicata la tiroidectomia totale o near total se: - Il rischio è maggiore per tumori di grandi dimensioni (>4 cm), con atipie cellulari documentate alla biopsia, in pazienti con familiarità per carcinoma tiroideo e in pazienti con anamnesi positiva per esposizione a radiazioni ionizzanti (Grado di raccomandazione: A) - Pazienti con noduli indeterminati che hanno patologia nodulare bilaterale, coesistente patologia disfunzionale (ipotiroidismo autoimmune) positività dei marcatori immunocitochimici o molecolari (b-RAF..) o che preferiscono la tiroidectomia totale per evitare la possibilità di dover ricorrere a un secondo intervento di radicalizzazione (Grado di raccomandazione: C)

→ Chirurgia in caso di lesioni Tir 4 Tir 5

A meno di controindicazioni a questo tipo di procedure è raccomandata la tiroidectomia totale o quasi- totale in caso di carcinoma primitivo di dimensioni >1 cm o in caso di presenza di noduli nel lobo controlaterale o se sono presenti foci metastatici o se il paziente ha subito terapia radiante di testa e collo o se un familiare di primo grado ha anamnesi positiva per CDT. La lobectomia tiroidea potrebbe essere un trattamento sufficiente per tumori di piccole dimensioni (45 anni) può essere un'indicazione al trattamento chirurgico totale o quasi totale .

→ La Radicalizzazione (totalizzazione in pregressa lobectomia)

La totalizzazione della lobectomia dovrebbe essere consigliata a tutti i pazienti con carcinomi tiroidei, eccetto quelli con tumori di piccole dimensioni

4. DISSEZIONE LINFOGHIANDOLARE LATERO-CERVICALE. Consiste nell'asportazione del connettivo e dei linfonodi di più livelli compresi fra il II e il V secondo i criteri di Suarez-Bocca. La dissezione terapeutica linfonodale deve essere eseguita in : a) pazienti con coinvolgimento clinico dei linfonodi del compartimento centrale, deve essere effettuata) La dissezione del compartimento centrale del collo (livello VI) (Grado di raccomandazione: B) b)) pazienti con CPT senza coinvolgimento linfonodale clinicamente evidente, in particolare in casi di tumore primitivo in fase avanzata (T3 o T4) può essere praticata la dissezione profilattica del compartimento centrale (ipsi- o bilaterale).(Grado di raccomandazione: C) c) tumori di piccole dimensioni (T1 o T2), non invasivi, carcinomi papilliferi con linfonodi negativi e per la maggior parte dei carcinomi follicolari può essere praticata la tiroidectomia totale o quasi- totale senza dissezione profilattica del

compartimento centrale. (Grado di raccomandazione: C) d) pazienti in cui la biopsia linfonodale abbia dimostrato la presenza di malattia metastatica a tale livello dissezione terapeutica del compartimento linfonodale laterocervicale .

5. TRATTAMENTO CHIRURGICO TUMORI TIROIDEI per il CARCINOMA

MIDOLLARE Le caratteristiche biologiche del carcinoma midollare impongono delle dissezioni linfoghiandolari molto accurate ed estese Tiroidectomia totale e linfadenectomia centrale di principio sono accettate da tutti come trattamento per il carcinoma midollare, pur rimanendo ancora controversa l'indicazione alla linfo-adectomia laterocervicale. La linfoadenectomia latero-cervicale omo- e/o bilaterale è indicata in tutti i casi di CMT nei quali vi sia il sospetto clinico, ecografico, intraoperatorio di malattia linfonodale metastatica a questo livello.

6. TRATTAMENTO CHIRURGICO TUMORI TIROIDEI per il CARCINOMA

INDIFFERENZIATO O ANAPLASTICO La terapia di prima scelta è l'intervento chirurgico di tiroidectomia totale da eseguire in tutti i casi dove si ha la possibilità di una rimozione radicale della neoplasia. La linfoadenectomia può essere presa in considerazione, se vi sono linfonodi clinicamente evidenti. Anche nelle forme tumorali di carcinoma anaplastico non completamente resecabili, al fine di ridurre o quantomeno rallentare le complicanze legate alla crescita locale della neoplasia, può essere consigliato un "debulking" chirurgico, che presenta un maggior impatto sulla sopravvivenza globale rispetto alla sola biopsia chirurgica.; inoltre spesso si rende necessaria la tracheotomia per risolvere una dispnea laringea da diplegia respiratoria. La chirurgia va tentata se presente sufficiente probabilità di successo e con un rischio accettabile ed eseguita nel più breve tempo possibile. Principi nella conduzione dell'intervento chirurgico: - Exeresi macroscopicamente completa (R0/R1) della massa neoplastica e delle eventuali metastasi linfoghiandolari nel collo e nel mediastino superiore, oltre che della eventuale tiroide indenne residua; - In caso di infiltrazione di strutture vitali (via aerea, faringe e/o esofago, carotide): debulking massimale (R2), lasciando la minore quantità possibile di tessuto neoplastico (< 10%) sulle strutture non resecabili e asportando comunque la tiroide indenne residua.

DISCUSSIONE PLURICOLLEGIALE DEL CASO POST-INTERVENTO CHIRURGICO CON ISTOLOGICO

Responsabile: Chirurgo, anatomico patologo, endocrinologo oncologo mediconeucleare

Attività: Tutti i casi di pazienti con diagnosi di carcinoma tiroideo, operati in Azienda, sono rivalutati collegialmente per un iniziale inquadramento prognostico sulla base dei parametri a disposizione (estensione di malattia, esame istologico, residuo di malattia, marker genetico - molecolari) e per descrivere l'iniziale rischio di recidiva/persistenza di malattia secondo il sistema di classificazione ATA (basso, intermedio, alto). In seguito a discussione, a distanza di circa 1 mese dall'intervento i pazienti vengono prenotati per la visita presso l'Ambulatorio di endocrinologia per il follow up.

In caso di pazienti non operati in Azienda l'accesso viene programmato attraverso prenotazione di visita presso ambulatorio o con contatto telefonico diretto con l'ambulatorio di Endocrinologia.

Dopo la visita endocrinologica il paziente esegue i seguenti esami:

TG, ab antiTG, TSH, FT4, calcio totale,

ETG collo + eventuale FNAB,

Test al Thyrogen. presso la medicina nucleare secondoprotocollo

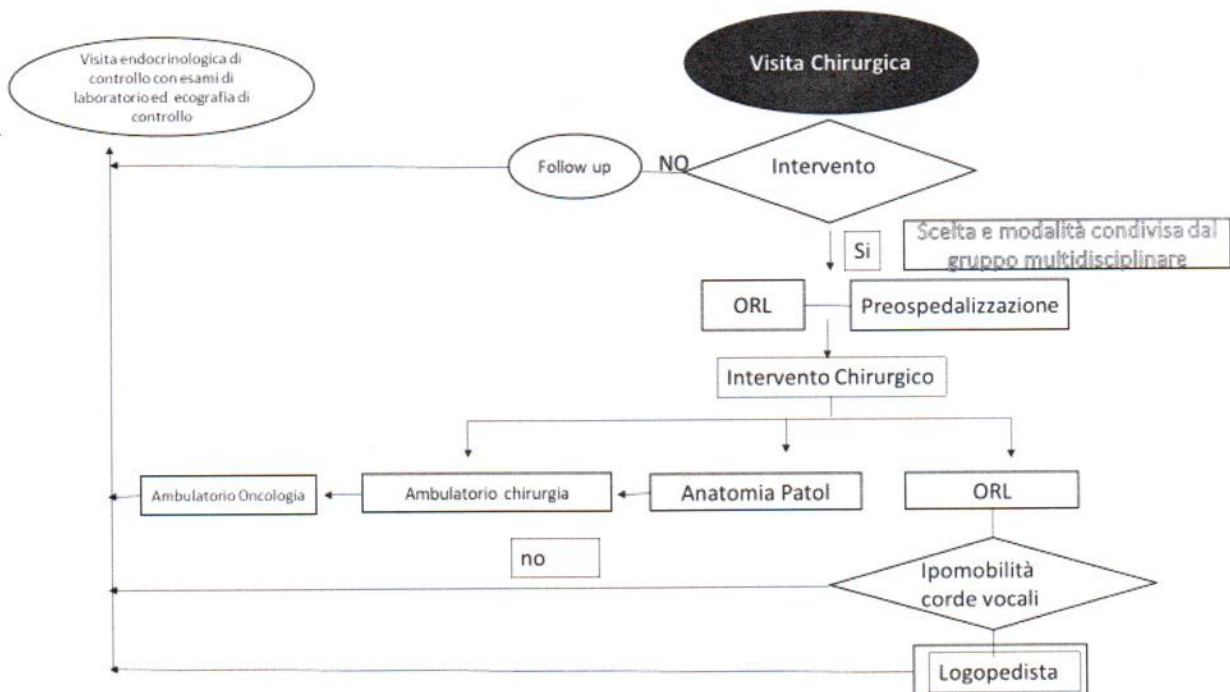
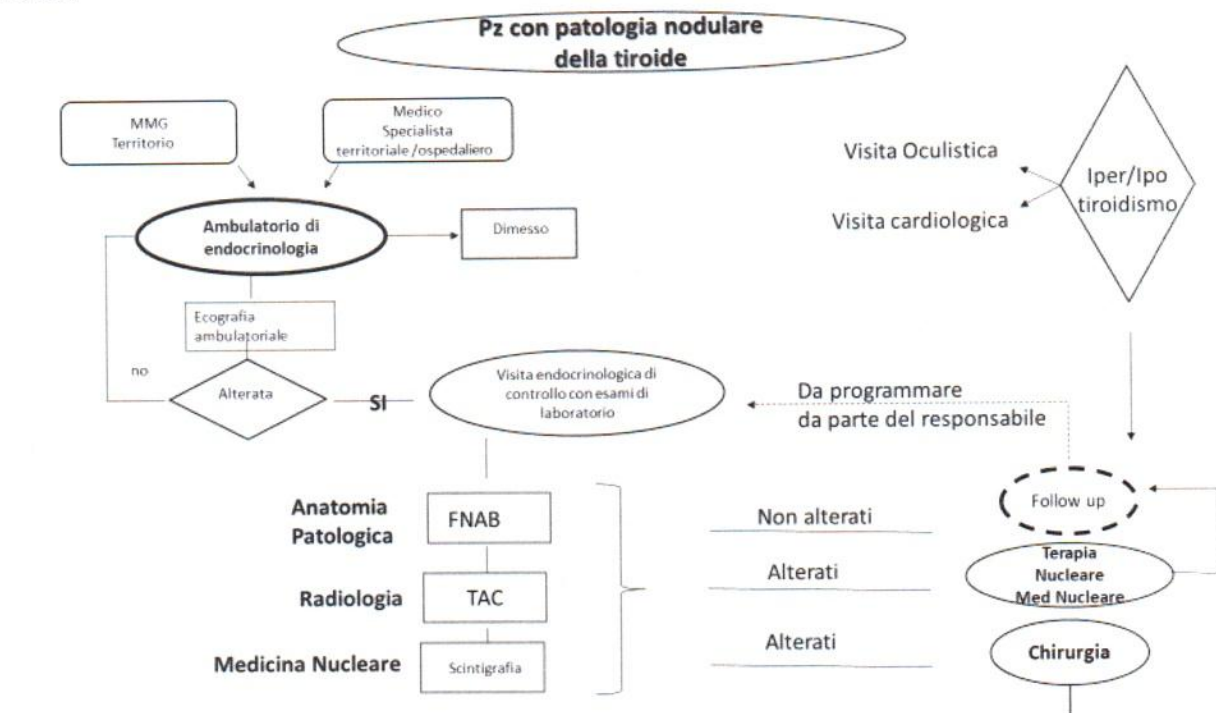
FASE DI FOLLOW-UP Responsabile: Endocrinologo

Sede:, Ambulatorio Endocrinologia

Attività: Lo scopo del follow up è valutare lo stato di malattia (assenza/persistenza/recidiva).

L'assenza di malattia viene definita da: • Non evidenza clinica di tumore • Non evidenza morfologica di tumore (US negativa e assenza di captazione al WBS post tiroidectomia se eseguito, FDG-PET negativa se eseguita) • Livelli di TG < 0.2 ng/ml in corso di terapia soppressiva o < 1 ng/ml dopo stimolo (con rhTSH) o in sospensione di terapia. Follow up iniziale (1-3 mesi) - Pz a basso rischio o rischio intermedio sottoposti a tiroidectomia totale o a lobectomia/lobectomia + istmectomia e che non effettuano TRM con I-131 Esami: TG, ab antiTG, TSH, ETG collo, eventuale WBS diagnostico sulla base di valori postintervento di TG - Pz a rischio intermedio/alto I pazienti con rischio intermedio-alto di recidiva/persistenza di malattia vengono inviati in consulenza Medico Nucleare presso ospedale Mariano santo di Cosenza per trattamento con I-131. In questo caso gli esami ematici vengono effettuati presso Medicina Nucleare di Cosenza in previsione di trattamento ablativo o adiuvante con I-131. Follow up iniziale (6-12 mesi) Esami: HTG, ab antiTG, TSH, FT4, ETG collo, Test al Thyrogen; se necessari: WBS diagnostico, CT/RMN, FDG-PET. Durante il follow up i pazienti inizialmente classificati a rischio intermedio-alto, vengono riclassificati in base alla risposta alla terapia in 4 categorie: • Risposta eccellente (assenza di malattia: vedi sopra) • Risposta biochimica incompleta (persistenza/incremento dei valori di TG o di ab antiTG in assenza di malattia localizzabile) • Risposta strutturale incompleta (persistenza o identificazione di nuove metastasi in sede locoregionale o a distanza) • Risposta indeterminata (reperti biochimici, strutturali o funzionali che non possono essere classificati né come risposta eccellente né come malattia persistente) Sulla base della risposta viene modulato il successivo follow up. Follow up a lungo termine: Risposta eccellente alla terapia: • Basso rischio o rischio intermedio con risposta eccellente (ATA): TG ogni 12-24 mesi, periodico esame ecografico. • Rischio alto (ATA): TG ogni anno per almeno 5 anni. Periodicamente ETG collo/CT/RMN. I pazienti che presentano persistenza di malattia richiedono un follow up personalizzato. I pazienti in cui si osserva rapida progressione di malattia sono candidati a terapie aggiuntive (resezione chirurgica, TRM, chemioterapia, target therapy e/o radioterapia)

Flow chart





SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE CROTONE



Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

REGIONE CALABRIA



U.O.C. di Neurologia
Direttore ff Dr M. Plastino

Al capo Dipartimento

AFO Medica

Dr G. Mauro

Oggetto: proposte operative svolgimento attività interdipartimentali per le Cefalee.

Le Cefalee sono patologie molto comuni, in grado di influenzare negativamente la qualità della vita e la cui diffusione ha subito un notevole incremento soprattutto negli ultimi decenni.

Una recente revisione della letteratura indica una prevalenza media globale del 45% circa. La cefalea affligge soprattutto le donne ed i "giovani-adulti", nella fascia di età in cui si ha la massima capacità produttiva: infatti, in più dell'80% dei casi il mal di testa compare prima dei 40 anni.

Dal punto di vista del management della cefalea è fondamentale la distinzione delle cefalee primarie (quelle forme in cui il mal di testa rappresenta allo stesso tempo il sintomo e la malattia) da quelle secondarie (quei casi in cui la cefalea è il sintomo di una patologia organica sottostante).

Tra le cefalee primarie, l'emicrania (senza e con aura) è la forma più frequente, come dimostrano svariati studi epidemiologici ed è considerata dall'OMS tra le prime 20 patologie disabilitanti.

Altre forme comuni di cefalee primarie sono: Cefalea di tipo tensivo, Cefalea a grappolo, cefalalgie autonomico-trigeminali, emicrania continua, cefalea quotidiana persistente.

Le cefalee secondarie annoverano tutte le cefalee attribuite ad altre condizioni: trauma cranico e/o cervicale; disturbi vascolari cranici o cervicali; disturbi intracranici non vascolari; all'uso di una sostanza o alla sua sospensione; a patologia infettiva; a disturbi dell'omeostasi; ad altre patologie di cranio, collo, occhi, orecchie, naso, seni paranasali, denti, bocca o altre strutture facciali o craniche; a disturbo psichiatrico.

Notevole è l'impatto socio-economico che tali patologie determinano, sebbene non abbiano alcuna influenza sull'aspettativa di vita. Infatti verso di loro è rivolta un'attenzione sempre maggiore per via dei costi direttamente ricollegabili alla patologia, dei costi indiretti in relazione alla perdita di giornate lavorative e alla produttività, dei costi intangibili di natura psichica e sociale riconducibili all'impatto emotivo che la malattia provoca all'individuo affetto e ai suoi familiari e le ripercussioni altamente negative sulla qualità di vita.

Per quanto riguarda le forme primarie, la diagnosi a tutt'oggi è basata sulla corretta e attenta raccolta anamnestica dei sintomi e sull'esecuzione dell'esame obiettivo generale e neurologico.

Come stabilito dall'European Headache Federation in collaborazione con l'OMS, la gestione del paziente cefalgico prevede che il paziente sia al centro di un percorso che comporta un'organizzazione delle competenze e dei servizi in tre livelli di necessità di cura. Dati epidemiologici suggeriscono che la maggioranza dei pazienti cefalgici può essere efficacemente trattata al primo livello (medicina di base, pronto soccorso); una quota minore necessita della consulenza neurologica o la visita ambulatoriale neurologica (secondo livello); una ulteriore piccola parte necessita di afferire presso un centro con neurologo specializzato nella diagnosi e cura delle cefalee (terzo livello). Nel caso di cefalea secondaria deve essere inoltre considerato l'approccio multidisciplinare al paziente.

I risultati attesi dalla corretta gestione dei pazienti cefalgici sono: 1) miglioramento della qualità di vita del paziente; 2) miglioramento del management della cefalea (in emergenza e in gestione ordinaria); 3) riduzione dei costi; 4) riduzione delle liste di attesa nei centri cefalee; 5) riduzione del numero delle visite specialistiche.

PERCORSO INTERDIPARTIMENTALE DEI PAZIENTI CON CEFALEA

In caso di accesso in Pronto Soccorso da parte del paziente con cefalea, il ricorso alle tecniche di Neuroimaging (TC cerebrale, angio-TC, RMN, etc) e quindi attraverso un percorso interdipartimentale, è indicato in presenza di uno o più dei seguenti sintomi:

- ridotta vigilanza o disturbi cognitivi
- comparsa del dolore durante sforzi fisici
- peggioramento della cefalea nel corso dell'osservazione del paziente
- reperti patologici all'esame neurologico
- esordio della cefalea dopo i 50 anni
- comparsa di una cefalea nuova o di tipo diverso rispetto alle precedenti
- cefalea persistente a recente esordio.

In una prima fase potrebbe essere sufficiente la sola TC encefalo da eseguire in urgenza dopo accesso in PS. Escluse grossolane patologie secondarie del SNC, il paziente può essere avviato successivamente alle indagini di secondo livello come angio-TC, RMN e angio-RMN cerebrale, anche in regime di elezione, valutando caso per caso.



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE CROTONE



Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

REGIONE CALABRIA

In caso di sospetta cefalea secondaria (esordio dopo i 50 anni, cefalea con caratteristiche nuove o differenti, cefalea con esordio subacuto e progressivo peggioramento, cefalea associata a sintomi e/o segni neurologici) è opportuno che oltre all'eventualità dello studio di neuroimaging, venga considerato il consulto specialistico non neurologico:

- Oculista in caso di papilledema
- Laboratorio Analisi per valutazione indici di flogosi, emocromo, eventuali dosaggi ormonali (in casi specifici), etc.
- ORL in caso di patologie coinvolgenti l'apparato otorinolaringoiatrico (malattie dei seni paranasali, etc.)
- Infettivologo per febbre, segni di irritazione meningea
- cardiologo per ipertensione arteriosa
- diabetologo e dietista in caso di obesità e/o malattie del metabolismo
- internista in caso di disfunzione d'organo e altre manifestazioni di patologia sistemica.

Concluso il percorso diagnostico interdipartimentale, il paziente con cefalea primaria sarà successivamente seguito presso il nostro ambulatorio dedicato alle cefalee, con controlli periodici clinico/laboratoristici per gli aggiustamenti terapeutici del caso.

Crotone, 08.10.2020



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE CROTONE

Dipartimento AFO Medica
Direttore : Gaetano F. Mauro



REGIONE CALABRIA



Al Direttore Sanitario Aziendale
Dottor Pietro Brisinda

Oggetto: Richiesta autorizzazione alla prescrizione Denosumab

Si richiede di autorizzare la Dottoressa Antonella Franchi, dirigente medico della U.O.C di medicina interna, specialista in Endocrinologia e Malattie del Ricambio, alla prescrizione del DENOSUMAB anticorpo utilizzato per l'Osteoporosi.

La U.O di Medicina Interna fa parte di un percorso interdipartimentale per la diagnosi e la terapia dell'Osteoporosi.

La dottoressa ha maturato competenze sull'argomento dimostrata dalla partecipazione a numerose pubblicazioni sull'argomento.

Nel PO di Crotone esiste è possibile eseguire la MOC e il dosaggio del CTX beta cross laps

Distinti Saluti

Crotone 21.10.2020

A.S.P. CROTONE
P.O. "San Giovanni di Dio"
U.O.C. MEDICINA INTERNA
Dott. Gaetano Francesco MAURO N° 90800

Il Direttore del Dipartimento AFO Medica
Dr. Gaetano F. Mauro

AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE DI CROTONE
Dipartimento Ospedaliero AFO MEDICA
Direttore Dr. Gaetano F. MAURO