

Linea cellulare di accrescimento. Mucopolisaccaridi in magenta, nuclei controcolorati in celeste. Osservazione  
composita in campo chiaro e in epifluorescenza obiettivo 10X

## Saluto del Presidente

*Carissime Colleghe e Carissimi Colleghi,*

*è per me un piacere darvi il benvenuto al XVII Congresso Nazionale delle Società OrtoMed, che si svolge, come di consueto, a Firenze nella prestigiosa sede del Palazzo degli Affari dal 15 al 17 Dicembre 2022.*

*La Società Italiana di Ortopedia, Medicina e delle Malattie Rare dello Scheletro (OrtoMed), con i suoi 300 iscritti, ha come scopo la ricerca scientifica e la formazione; approfondisce prevalentemente lo studio delle malattie metaboliche dell'osso e delle loro complicanze, dell'osteartrosi e delle malattie rare, in modo sistemico e multidisciplinare, per realizzare una interconnessione biologica, medica, chirurgica e riabilitativa affinché si rifletta sulla gestione clinico-assistenziale.*

*OrtoMed oggi, è una realtà qualificata nel mondo scientifico italiano e si inserisce in una posizione di riferimento, attirando in modo particolare l'interesse dei giovani su progetti di grande spessore. La Società ha infatti istituito, nel corso degli anni, iniziative destinate a incrementare la partecipazione dei giovani ricercatori sia in ambito della ricerca di base che di studi clinici.*

*Inoltre è assunta al ruolo di Società Superspecialistica affiliata alla Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT) con un ruolo rilevante nella Commissione per la Fragilità Ossea; prosegue anche la collaborazione con la SIOMMMS, SIE, SIMFER e le associazioni dei pazienti.*

*La Società ha anche una sua rivista ufficiale "International Journal of Bone Fragility" di elevata qualità scientifica, nazionale e internazionale, nella quale vengono presentati articoli originali, reviews e case report su argomenti relativi ai disordini del metabolismo elettrolitico e minerale; sono riportati anche studi sperimentali e clinici con le relative nuove acquisizioni.*

*OrtoMed in collaborazione con SA Certification, Ente di Certificazione accreditato da Accredia, ha promosso un progetto di formazione e di certificazione, unico in Italia, per la istituzione della figura dello specialista "Bone Doctor", esperto nella gestione interdisciplinare del paziente affetto da malattie del metabolismo minerale ed osseo e con alto rischio di fratture da fragilità.*

*In questo anno è stata svolta in Italia una survey con definizione di un questionario sul dolore acuto e cronico nelle fratture vertebrali da fragilità. Nel 2022 si è inoltre avuto un incremento del numero dei Centri OrtoMed nelle diverse regioni italiane, che permetterà di offrire migliori modelli di gestione clinica delle fratture da fragilità nelle varie realtà.*

*Il programma del XVII Congresso è quanto mai stimolante ed estremamente ricco, infatti parteciperanno illustri esperti nazionali ed internazionali specialisti nelle differenti discipline, che costituiscono la caratteristica specifica della Società.*

*Sono previste 14 letture magistrali, 9 simposi monotelatici, 1 sessione di presentazioni orali, 1 sessione di poster e momenti di confronto che si succederanno nelle tre giornate di lavoro, in cui il vostro contributo attivo sarà importante per condividere le esperienze cliniche e scientifiche, consolidando e rafforzando le conoscenze di ognuno.*

*Particolare risalto è attribuito agli aspetti innovativi della terapia farmacologica dell'osteoporosi e dell'appropriatezza gestionale delle fratture da fragilità e del dolore osseo.*

*Anche quest'anno verranno premiate le migliori proposte di ricerca scientifica presentate da giovani ricercatori.*

*La qualità dell'organizzazione, in unione a quella dei contributi scientifici, nonché al prestigio dei relatori, sono garanzia di sicuro successo per il XVII Congresso della Società OrtoMed.*

*Vi auguro quindi buon lavoro e un benvenuto a Firenze, che con le sue note bellezze artistiche riconosciute in tutto il mondo, rappresenterà una splendida cornice in cui incontrarsi e confrontarsi per approfondire le proprie conoscenze e condividere le esperienze, tali da acquisire un Know how da trasferire nella nostra realtà quotidiana.*

*Un sentito ringraziamento a Maria Luisa Brandi, indispensabile "leader" di OrtoMed che, con l'entusiasmo e la competenza che la contraddistinguono, alimenta ogni iniziativa che si realizza nella società, della quale sono fiera di essere componente e onorata di aver rivestito il ruolo di Presidente.*



Prof.ssa Giulia Letizia Mauro

Presidente OrtoMed

**CONSIGLIO DIRETTIVO**

**Presidente**

Giulia Letizia Mauro

**Direttore Esecutivo**

Maria Luisa Brandi

**Segretario Generale**

Laura Masi

**Soci Onorari**

Dennis Black

Paolo Cherubino

Philippe Hernigou

Joseph M. Lane

Jean-Yves Reginster

**Consiglieri**

Pasquale Bianchi

Antonio Capone

Luisella Cianferotti

Roberto Civinini

Francesco Conti

Vincenzo Denaro

Sandro Giannini

Massimo Innocenti

Giovanni Iolascon

Massimiliano Marcucci

Silvia Migliaccio

Antimo Moretti

Niccolò Nuti

Ranuccio Nuti

Sergio Ercole Ortolani

Vittorio Patella †

Emilio Romanini

Umberto Tarantino

Paolo Tranquilli Leali



Associazione Medici  
Endocrinologi



Azienda  
Ospedaliero-  
Universitaria  
Careggi



COMUNE DI  
FIRENZE



IOF  
International  
Osteoporosis  
Foundation



Fondazione  
**onda**  
Osteoporosis & Bone Health



D.T.O.D.I.



SIMG  
SOCIETÀ ITALIANA DI  
MEDICINA GENERALE  
FISICI E CURA PRIMA



**SIMFER**  
SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA  
FISICA E RIABILITATIVA  
The Italian Society of Physical and  
Rehabilitation Medicine



SIOT



SIOMMMS  
SOCIETÀ ITALIANA DI  
OSTEOPOROSI, METABOLISMO  
MINERALE E SINTESI OSSEA



sie Società Italiana  
Endocrinologia



SIR  
SOCIETÀ ITALIANA DI  
REUMATOLOGIA



UniSR  
Università Vita-Salute  
San Raffaele



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE



VILLA DONATELLO

Giovanni Adami (Verona)  
Angelamaria Becorpi (Firenze)  
Carlo Biagini (Firenze)  
Pasquale Bianchi (Napoli)  
Maria Luisa Brandi (Firenze)  
Antonio Capone (Cagliari)  
Antonio Michele Carrassi (Milano)  
Roland Chapurlat (Lione)  
Luisella Cianferotti (Firenze)  
Roberto Civinini (Firenze)  
Stefano Coaccioli (Perugia)  
Francesco Conti (Roma)  
Giovanni Corrao (Milano)  
Chiara Crotti (Milano)  
Alessandro de Sire (Catanzaro)  
Armando Del Prete (Firenze)  
Vincenzo Denaro (Roma)  
Lisa Di Medio (Firenze)  
Bruno Frediani (Siena)  
Maria Fusaro (Padova)  
Marco Gambacciani (Pisa)  
Carla Ghelardini (Firenze)  
Sandro Giannini (Bologna)  
Andrea Giusti (Genova)  
Andrea Giustina (Milano)  
Massimo Innocenti (Firenze)  
Giovanni Iolascon (Napoli)  
Kassim Javaid (Oxford, United Kingdom)  
Richard Keen (Londra)  
Aliya Khan (Hamilton, Ontario - Canada)  
Luca Landi (Roma)  
Stefano Lello (Roma)  
Giulia Letizia Mauro (Palermo)

Umile Giuseppe Longo (Roma)  
Michele Losco (Firenze)  
Paolo Lucibello (Firenze)  
Edoardo Mannucci (Firenze)  
Gemma Marcucci (Firenze)  
Massimiliano Marcucci (Firenze)  
Laura Masi (Firenze)  
Silvia Migliaccio (Roma)  
Alberto Migliore (Roma)  
Giovanni Minisola (Roma)  
Antimo Moretti (Napoli)  
Ralf Oheim (Hamburg)  
Yoko Lucia Olmedilla Ishishi (Madrid)  
Sergio Ercole Ortolani (Milano)  
Gaia Palmi (Firenze)  
Barbara Pampaloni (Firenze)  
Mario Paracuolo (Aversa, Caserta)  
Eleftherios Paschalis (Vienna)  
Felice Petraglia (Firenze)  
René Rizzoli (Ginevra)  
Emilio Romanini (Roma)  
Maurizio Rossini (Verona)  
Carlo Maria Rotella (Firenze)  
Raoul Saggini (Novedrate, Como)  
Luca Sangiorgi (Bologna)  
Maurizio Scarpa (Udine)  
Lothar Seefried (Wuerzburg, Germany)  
Nico Sollmann (Ulm, Munich)  
Stefano Stagi (Firenze)  
Umberto Tarantino (Roma)  
Riccardo Terenzi (Firenze)  
Paolo Tranquilli Leali (Sassari)

**13.30 NO ECM**

**Cerimonia di Apertura e Introduzione**

Maria Luisa Brandi, Giulia Letizia Mauro

**I SIMPOSIO  
DIFFICULT DIAGNOSES  
IN SKELETAL IMAGES**

**Moderatori:** Carlo Biagini,  
Massimiliano Marcucci

**13.45**

**Bone Edema (p. 22)**

*Michele Losco*

**14.05**

**Algodystrophy (p. 23)**

*Chiara Crotti*

**I LETTURA**

**Moderatore:** Riccardo Terenzi

**14.25**

**Novità nel Management Intra-articolare  
della Artrosi (p. 24)**

*Alberto Migliore*

**14.45**

**Comunicazioni Orali (Giovani e over 40)**

**Moderatori:** Alessandro de Sire, Gaia Palmi, Riccardo Terenzi

Efficacia della Terapia Antiriassorbitiva e dell'intervento Riabilitativo su Dolore, Equilibrio Posturale e Qualità della Vita nelle Donne con Fratture Vertebrali Multiple da Fragilità: Studio Prospettico di Coorte (p. 68)

*Dalila Scaturro, Sofia Tomasello, Giulia Letizia Mauro*

Ruolo della PET-colina nella Diagnostica di un Adenoma Paratiroideo: un Caso Clinico di Iperparatiroidismo Normocalcemico Plurifratturativo (p. 69)

*Luigi di Filippo, Raffaele Giubbini, Andrea Giustina*

Fragilità Ossea nella Sarcoidosi e Associazione con Grado di Severità della Patologia: Studio Cross-sectional su 252 Pazienti (p. 70)

*Caterina Mondillo, Elisa Giglio, Giulio Manzana, Giuditta Manasse, Antonella Al Refaie, Leonardo Baldassini, Carla Caffarelli, Paolo Cameli, Elena Bargagli, Stefano Gonnelli*

Osteosarcopenia e Diabete Mellito di Tipo 2 in Donne in Postmenopausa: uno Studio Caso-controllo (p. 71)

*Gabriella Serlenga, Sara Liguori, Antimo Moretti, Marco Paoletta, Giovanni Iolascon*

Genetica delle Malattie dell'Osso: un Approccio Clinico Completo (p. 72)

*Paolo Garagnani, Elena Marasco, Roberta Romanelli, Elisa Zago, Luciano Xumerle, Maria Luisa Brandi*

Nuove Prospettive per la Valutazione delle Patologie Muscolo-Scheletriche con Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry (REMS) (p. 73)

*Pisani P., Natale A., Lombardi F. A., Muratore M., De Marco T., Antelmi L., Centonze A., Conversano F., Casciaro S.*

## **II SIMPOSIO**

### **NEWS ON OSTEONECROSIS OF THE JAWS**

Moderatori: Antonio Michele Carrassi, Emilio Romanini

**15.45**

The ASBMR Initiative (p. 25)

*Aliya Khan* (intervento preregistrato)

**16.05**

L'Iniziativa SIOT/SIDP (p. 26)

*Luca Landi*

**16.25 NO ECM**

*Sessione Poster e Coffee break*

## **III SIMPOSIO**

### **LA PREVENZIONE SECONDARIA DELLE FRATTURE DA FRAGILITÀ**

Moderatori: Giulia Letizia Mauro, Paolo Tranquilli Leali

**16.40**

The Capture the Fracture Initiative of IOF (p. 27)

*Kassim Javaid* (intervento preregistrato)

**17.00**

Il Progetto Accredia di SIOT (p. 28)

*Umberto Tarantino*

**17.20**

Il Progetto IMPACT di SIOMMMS (p. 29)

*Bruno Frediani*

**17.40**

Le Linee Guida sulle Fratture da Fragilità: un Anno Dopo (p. 30)

*Maurizio Rossini*

## **II LETTURA**

Moderatore: Massimo Innocenti

**18.00**

Terapie Intra-articolari Innovative (p. 31)

*Armando Del Prete*

## **IV SIMPOSIO**

### **IL DOLORE OSSEO NELLE FRATTURE DA FRAGILITÀ VERTEBRALE**

Moderatori: Antonio Capone, Carla Ghelardini

**18.20**

Le Linee Guida sul Dolore Osseo nelle Fratture da Fragilità Vertebrali (p. 32)

*Paolo Tranquilli Leali*

**18.40**

Il Progetto OPS (p. 33)

*Stefano Coaccioli*

**19.00**

La Survey OrtoMed (p. 34)

*Maria Luisa Brandi*

**19.20 NO ECM**

Conferimento della Medaglia OrtoMed

*Consegna da parte della Prof.ssa*

*Maria Luisa Brandi*

**19.35 NO ECM**

Conferimento dei Premi OrtoMed

*Giulia Letizia Mauro*

**20.05**

Welcome cocktail

**08.00**

**COMUNICAZIONI ORALI (Giovani e Over 40)**

**Moderatori:** Alessandro de Sire, Gaia Palmi, Riccardo Terenzi

Correlazione tra Ipvitaminosi D e Salute Orale in Donne con Carcinoma Mammario Sottoposte ad Inibitori dell'Aromatasi: Machine Learning Study (p. 74)

*Nicola Marotta, Martina Ferrillo, Amerigo Giudice, Lorenzo Lippi, Dario Calafiore, Claudio Curci, Mario Migliario, Marco Invernizzi, Antonio Ammendolia, Alessandro de Sire*

Disregolazione del Metabolismo Energetico nella Sarcopenia: Ruolo di CPT1A e CPT1B (p. 75)

*Chiara Greggi, Virginia Veronica Visconti, Ida Cariati, Roberto Bonanni, Beatrice Gasperini, Elena Gasbarra, Augusto Orlandi, Sabina Pucci, Umberto Tarantino*

L'analisi Genetica con un Pannello Multigenico Customizzato per i Geni della Mineralizzazione ha Identificato un'Elevata Frequenza di Varianti Rare Eterozigoti nei Geni SLC34A1 e SLC9A3R1 (p. 76)

*Francesca Marini, Francesca Giusti, Elena Marasco, Luciano Xumerle, Katarzyna Malgorzata Kwiatkowska, Paolo Garagnani, Emmanuel Biver, Serge Ferrari, Giovanni Iolascon, Teresa Iantomasi, Maria Luisa Brandi*

L'Esposizione Acuta all'Interferente Endocrino Bisfenolo A (bpa) Altera l'Omeostasi delle Cellule Endoteliali Umane (p. 77)

*Giuseppina Catanzaro, V. M. Bimonte, Z. Spinello, L. Coppola, T. M. Autilio, A. Asquino, Z.M. Besharat, A. Po, A. Vacca, S. Migliaccio, E. Ferretti*

La Discoplastica Percutanea con Cemento nel Trattamento delle Patologie Degenerative Vertebrali. Revisione della Letteratura sulle Indicazioni, i Risultati e le Complicanze Inerenti la Metodica (p. 78)

*Federico Fusini, Giosuè Gargiulo, Gabriele Colò, Alberto Lorenzi, Alessandro Maria Massè, Massimo Girardo*

Qual è il Tasso di Concordanza tra l'Esame Culturale dell'Aspirato Sinoviale Preoperatorio e la Biopsia Intraoperatoria nel Rilevare l'Infezione Periprotetica della Spalla? (p. 80)

*Luigi Zanna, Gregorio Secci, Davide Stimolo, Matteo Innocenti, Thorsten Gehrke, Roberto Civinini, Citak Mustafa*

**III LETTURA**

**Moderatore:** Silvia Migliaccio

**09.00**

**La Vitamina D: un Ormone Pleiotropico (p. 35)**

*Andrea Giustina*

**V SIMPOSIO**

**IL CALCIFEDIOLO 2.0**

**Moderatori:** Sergio Ercole Ortolani, Raoul Saggini

**09.20**

**Calcifediolo: Meccanismo d'Azione (p. 36)**

*Luisella Cianferotti*

**09.40**

**Obesità e Calcifediolo (p. 37)**

*Carlo Maria Rotella*

**10.00**

**Il Calcifediolo nel Paziente con Fratture di Femore (p. 38)**

*Antimo Moretti*

**VI SIMPOSIO**

**LA TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA IN MENOPAUSA PER LA PREVENZIONE DELLE MALATTIE CRONICHE**

**Moderatori:** Angelamaria Becorpi, Felice Petraglia

**10.20**

**La Menopausa e l'Inizio della Fragilità Ossea (p. 39)**

*Marco Gambacciani*

**10.40**

**Dalla Sintomatologia alla Clinica: Ormoni Amici delle Ossa (p. 40)**

*Marco Gambacciani*

**11.00**

**Tibolone: Impatto sul Sistema Scheletro, sulla Qualità della Vita in Menopausa (p. 41)**

*Stefano Lello*

**11.20 NO ECM**

*Sessione Poster e Coffee break*

**VII SIMPOSIO**

**LE TERAPIE COMBinate E SEQUENZIALI NEL RISCHIO SEVERO E/O IMMINENTE DI FRATTURA**

**Moderatori:** Giovanni Minisola, Umberto Tarantino

**11.35**

**Combined and Sequential Therapies with Anabolic and Antiresorptive Drugs (p. 42)**

*Renè Rizzoli*

**11.55**

**Romozumab: una Nuova Opzione nel Trattamento dell'Osteoporosi (p. 43)**

*Andrea Giusti*

**IV LETTURA**

**Moderatore:** Umile Giuseppe Longo

**12.15**

**Il RankL il Treat d'Union  
fra Osso e Muscolo (p. 44)**

*Giovanni Iolascon*

**V LETTURA**

**Moderatore:** Vincenzo Denaro

**12.35**

**Imminent Risk of Fracture (p. 45)**

*Giovanni Corrao*

**12.55 NO ECM**

*Sessione Poster e Lunch*

**VI LETTURA**

**Moderatore:** Luisella Cianferotti

**14.15**

**Selezione delle Più Importanti Scoperte  
dal V Congresso su Osteoporosi  
e Alterazioni del Metabolismo Osseo  
nella Malattia Renale Cronica (p. 46)**

*Maria Fusaro*

**VIII SIMPOSIO**

**RARE DISORDERS OF SKELETAL  
AND MINERAL METABOLISM**

**Moderatori:** Francesco Conti, Stefano Stagi

**14.35**

**Hypophosphatasia Treatment (p. 47)**  
*Lothar Seefried*

**14.55**

**Hypophosphatemia in Hyperphosphaturic  
Disorders (p. 48)**

*Yoko Lucia Olmedilla Ishishi*

**15.15**

**FOP: Diagnosis and Management (p. 50)**

*Richard Keen*

**15.35**

**Autosomal Recessive Hypophosphatemic  
Rickets 2 (p. 51)**

*Ralf Oheim*

**15.55**

**Complicanze Ossee nella Malattia  
di Gaucher (p. 52)**

*Maurizio Scarpa*

**16.15**

**Osteogenesis Imperfecta: Novità  
in Terapia (p. 53)**

*Luca Sangiorgi*

**16.35**

**Hypoparathyroidism: Results from  
the HypoparaNET Initiative (p. 54)**

*Gemma Marcucci*

**16.55 NO ECM**

*Sessione Poster e Coffee break*

**IX SIMPOSIO**

**COME MISURARE QUALITÀ  
E RESISTENZA OSSEE**

**Moderatori:** Roberto Civinini, Paolo Lucibello

**17.10**

**High Resolution Computed Tomography  
(p. 55)**

*Roland Chapurlat*

**17.30**

**Vibrational Spectroscopic Techniques  
(p. 56)**

*Eleftherios Paschalis* (intervento preregistrato)

**17.50**

**MRI-Based Osteoporosis Imaging (p. 57)**

*Nico Sollmann* (intervento preregistrato)

**18.10**

**Il Futuro di REMS  
nella Diagnostica di Fragilità Ossea (p. 58)**

*Maria Luisa Brandi*

**VII LETTURA**

**Moderatore:** Sandro Giannini

**18.30**

**Addressing Local Bone Loss in the  
Proximal Femurs of Women at High  
Risk of Fracture (p. 59)**

*Mario Paracuello*

**VIII LETTURA**

**Moderatore:** Pasquale Bianchi

**18.50**

**Gli Aminobifosfonati nella Scelta  
Terapeutica Consecutiva  
in Osteoporosi (p. 60)**

*Bruno Frediani*

**19.10**

**Assemblea dei Soci**

**09.00 NO ECM**

**COMUNICAZIONI ORALI (Giovani e Over 40)**

**Moderatori:** Alessandro de Sire, Gaia Palmi, Riccardo Terenzi

**Fratture da Fragilità: Esperienza di un Modello Fracture Liaison Service (p. 81)**

*Giulio Manzana, Elisa Giglio, Caterina Mondillo, Carla Caffarelli, Nicola Mondanelli, Stefano Giannotti, Bruno Frediani, Stefano Gonnelli*

**Maturazione Vertebrale Cervicale per la Valutazione della Maturità Scheletrica nei Soggetti in Accrescimento: Systematic Review (p. 82)**

*Claudio Curci, Martina Ferrillo, Lorenzo Lippi, Dario Calafiore, Mario Migliario, Antonio Ammendolia, Marco Invernizzi, Alessandro de Sire*

**Effetto in Vitro del PTH (1-84) sul Processo di Proliferazione e di Differenziamento di Cellule Satelliti Isolate da Biopsie Umane di Muscolo Scheletrico (p. 83)**

*Cecilia Romagnoli, Roberto Zonfrati, Elena Lucattelli, Marco Innocenti, Roberto Civinini, Teresa Iantomasi, Maria Luisa Brandi*

**La Malattia di Gaucher: Diagnosi e Monitoraggio Radiologico delle Alterazioni Scheletriche (p. 84)**

*Daniele Molino, Guido Regis, Federica Arabia, Gian Luca Desi, Francesca Molea, Domenico Martorano*

**Impiego della Tecnologia REMS (RadioFrequency Echographic MultiSpectrometry) nella Valutazione Ossea in Soggetti Affetti da Osteogenesi Imperfecta (p. 85)**

*Antonella Al Refaie, Leonardo Baldassini, Michela De Vita, Elisa Giglio, Giulio Manzana, Caterina Mondillo, Maria Dea Tomai Pitinca, Stefano Gonnelli, Carla Caffarelli*

**Associazione tra la Variabilità Genetica e l'Espressione del Gene VDR nell'Osteoporosi (p. 86)**

*Beatrice Gasperini, Virginia Veronica Visconti, Caterina Prezioso, Annalisa Botta, Umberto Tarantino*

**IX LETTURA**

**Moderatore:** Antimo Moretti

**10.00**

**COVID 19 e Osteoporosi (p. 61)**

*Laura Masi*

**X LETTURA**

**Moderatore:** Edoardo Mannucci

**10.20**

**Obesità e Terapia Farmacologica (p. 62)**

*Lisa Di Medio*

**XI LETTURA**

**Moderatore:** Maria Fusaro

**10.40**

**Farmaci per l'Osteoporosi e Complicanze Cardiovascolari (p. 63)**

*Luisella Cianferotti*

**11.00 NO ECM**

**Sessione Poster e Coffee break**

**XII LETTURA**

**Moderatore:** Giovanni Iolascon

**11.15**

**Inquinamento Ambientale e Malattie Muscolo-Scheletriche (p. 64)**

*Giovanni Adami*

**XIII LETTURA**

**Moderatore:** Giulia Letizia Mauro

**11.35**

**Ozonoterapia nelle Patologie Scheletriche (p. 65)**

*Alessandro de Sire*

**XIV LETTURA**

**Moderatore:** Silvia Migliaccio

**11.55**

**Le Acque Minerali per la Salute dell'Osso (p. 66)**

*Barbara Pampaloni*

**12.15 NO ECM**

**Consegna dei premi per i migliori contributi scientifici (Presentazioni orali e Poster)**

*Giulia Letizia Mauro*

**12.30**

**Chiusura del Congresso**

**Test ECM di verifica dell'apprendimento e questionario di valutazione evento**

(disponibili dal 18 dicembre al 20 dicembre 2022)



**Presentazioni Poster Orali 15 dicembre dalle 16.25 alle 16.40.** Ogni autore presenterà il proprio lavoro e avrà a disposizione 3 minuti:

- P 1** **DIAGNOSTICA DELL'IPOPARATIROIDISMO NON CHIRURGICO: ANALISI CLINICA, DI LABORATORIO E GENETICA (p. 88)**  
*M. L. Berto, L. Cianferotti, F. Marini, F. Giusti, E. Marasco, L. Xumerle, P. Garagnani, M. L. Brandi*
- P 2** **IPOCALCEMIA IN COMBINAZIONE CON IPERFOSFATEMIA ALTERA IL DIFFERENZIAMENTO DI CELLULE MUSCOLARI IN VITRO: RISULTATI PRELIMINARI (p. 89)**  
*V. M. Bimonte, Z. Spinello, M. Curreli, M. C. Massari, G. Catanzaro, G. Terrana, A. Vacca, E. Ferretti, S. Migliaccio*
- P 3** **IL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE: REGOLATORE DEI MECCANISMI DI INTERAZIONE TUMORE-STROMA IN UN MODELLO CELLULARE DI TUMORE PROSTATICO (p. 90)**  
*G. Sgrignani, M. Iozzo, L. Di Leonardo, E. Gruden, M. Kienzl, L. Ippolito, E. Pardella, M. Parri, A. Morandi, G. Comito, R. Schicho, E. Giannoni, P. Chiarugi*
- P 4** **SINDROME DI GORHAM-STOUT: UNA MALATTIA DELL'OSSO ESTREMAMENTE RARA (p. 91)**  
*C. Aurilia, G. Palmmini, S. Donati, I. Falsetti, T. Iantomasi, G. Galli, M. L. Brandi*
- P 5** **VALUTAZIONE DELL'ASSUNZIONE DI ALIMENTI E NUTRIENTI IN UNA POPOLAZIONE DI SOGGETTI AFFETTI DA MALATTIA PARODONTALE CON DIVERSI LIVELLI DI DENSITÀ MINERALE OSSEA (p. 92)**  
*L. Guasti, L. Cianferotti, Francesco Martelli, M.L. Brandi*

**Poster Disponibili nell'area Poster dal 15 al 17 dicembre.** L'autore sarà presente per eventuali domande negli orari segnalati nel programma:

- P 6** **LE INSIDIE DIAGNOSTICHE E TERAPEUTICHE DELLE FRATTURE DI POLSO: UN CASE REPORT (p. 93)**  
*S. Amato, O. Della Corte, A. Moretti, S. Liguori, M. Paoletta, G. Iolascon*
- P 7** **L'ANALISI GENETICA CON UN PANNELLO MULTIGENICO CUSTOMIZZATO PER I GENI DELLA MINERALIZZAZIONE HA IDENTIFICATO UN'ELEVATA FREQUENZA DI VARIANTI RARE ETEROZIGOTI NEI GENI SLC34A1 E SLC9A3R1 (p. 94)**  
*F. Marini, F. Giusti, E. Marasco, L. Xumerle, K. M. Kwiatkowska, P. Garagnani, E. Biver, S. Ferrari, G. Iolascon, T. Iantomasi, M. L. Brandi*
- P 8** **IDENTIFICAZIONE DI UNA NUOVA VARIANTE RARA DEL GENE SLC34A1 IN UN PAZIENTE CON IPERCALCIURIA PRIMITIVA FAMILIARE (p. 95)**  
*F. Giusti, F. Marini, E. Marasco, L. Xumerle, P. Garagnani, M. L. Brandi*
- P 9** **ISOLAMENTO E CARATTERIZZAZIONE DI CELLULE STAMINALI TUMORALI E STUDIO DEL PROFILO DI ESPRESSIONE DIMICRORNA NELLA CALCINOSI TUMORALE (p. 96)**  
*S. Donati, G. Palmmini, C. Aurilia, I. Falsetti, G. Galli, R. Zonefrati, T. Iantomasi, F. Franceschelli, A. Franchi, G. Beltrami, M. L. Brandi*

- P 10** **IL PROGETTO RIABILITATIVO INDIVIDUALE NEL PAZIENTE AFFLITTO DA SINDROME DOLOROSA REGIONALE COMPLESSA DI TIPO 1 (CRPS 1): UNO STUDIO CLINICO (p. 97)**  
*G. Falcone, G. Mangone, P. Pasquetti*
- P 11** **IL RUOLO DEL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE/ENDOVANILLOIDE NELLA REGOLAZIONE DELL' OSTEOCLASTA IN PAZIENTI CON MALATTIA DI PAGET (p. 99)**  
*R. Vitale, M. Paoletta, S. Liguori, A. Moretti, G. Iolascon*
- P 12** **ALLESTIMENTO E CARATTERIZZAZIONE DI CELLULE STAMINALI PARATIROIDEE (p. 100)**  
*F. Miglietta, G. Palmmini, F. Giusti, R. Zonefrati, G. Galli, G. Perigli, T. Iantomasi, M. L. Brandi*
- P 13** **SEQUELE ENDOCRINOLOGICHE DEL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE: EFFETTI SUL CALCIO E SUL METABOLISMO MINERALE OSSEO (p. 101)**  
*F. Miglietta, L. Iamartino, G. Palmmini, F. Giusti, F. Marini, T. Iantomasi, M. L. Brandi*
- P 14** **CARATTERIZZAZIONE DEL RUOLO DEL BISFENOLO A NEL TESSUTO ADIPOSO: UN NEMICO INVISIBILE PER L'OMEOSTASI TISSUTALE (p. 102)**  
*A. Citarella, Z. M. Besharat, S. Trocchianesi, L. Coppola1, T. M. Autilio, A. Asquino, V. M. Bimonte, M. I. Curreli, A. Vacca, A. Po, E. Ferretti, S. Migliaccio*
- P 15** **BIOACCUMULO DI METALLI PESANTI AMBIENTALI CORRELATO ALLA DEREGLAZIONE DELL'ESPRESSIONE DEGLI ENZIMI DETOSSIFICANTI NELL'OSTEOPOROSI (p. 103)**  
*V. V. Visconti, B. Gasperini, C. Greggi, B. Battistini, A. Messina, M. Renzi, K. Bakhtafrouz, R. Iundusi A. Botta L. Palombi U. Tarantino*
- P 16** **CARATTERIZZAZIONE IN VITRO DI UN MODELLO DI DISPLASIA FIBROSA OSSEA MANDIBOLARE PER LO STUDIO DELL'ALTERAZIONE DEL PROCESSO DI MINERALIZZAZIONE E IL RUOLO DI FGF23 (p. 104)**  
*I. Falsetti, G. Palmmini, C. Aurilia, S. Donati, F. Miglietta, F. Marini, G. Galli, R. Zonefrati, T. Iantomasi, M. L. Brandi*
- P 17** **L'IRISINA RICOMBINANTE PREVIENE LA MORTE CELLULARE E I DIFETTI DI MINERALIZZAZIONE INDOTTI DALL'ESPOSIZIONE A RANDOM POSITIONING MACHINE IN COLTURE PRIMARIE DI OSTEOBLASTI UMANI: UNA STRATEGIA PROMETTENTE PER IL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI (p. 105)**  
*I. Cariati, R. Bonanni, S. M. Tecce, R. Iundusi, E. Gasbarra, V. Tancredi, U. Tarantino*
- P 18** **EFFETTI DELLA SOMMINISTRAZIONE DI UN COCKTAIL DI NEUROPEPTIDI SUL METABOLISMO OSSEO E SULLA PATOGENESI DELLE MALATTIE OSTEO-ARTICOLARI: UNO STUDIO IN VITRO (p. 106)**  
*R. Bonanni, I. Cariati, C. Greggi, V. V. Visconti, B. Gasperini, F. Trapani, R. Iundusi, E. Gasbarra, V. Tancredi, U. Tarantino*
- P 19** **LA MALATTIA DI CAFFEY SILVERMAN UN CASO CLINICO (p. 107)**  
*G. Rovere, A. Smakaj, D. De Mauro, L. Are, C. Meschini, A. Ziranu, F. Liuzza, G. Maccauro*

- P 20** **PARAMETRI OSSEI, MUSCOLARI E DI PERFORMANCE FISICA NEI PAZIENTI CON DIABETE DI TIPO 2 RISPETTO A CONTROLLI NON DIABETICI: DATI BASALI DELLO STUDIO SWEET BONE (p. 108)**  
*L. Mattia, J. Haxhi, S. Balducci, F. Conti, G. Pugliese*
- P 21** **IL RUOLO DEI LONG NON-CODING RNA NELL'OSSO (p. 109)**  
*C. Aurilia, G. Palmmini, S. Donati, I. Falsetti, T. Iantomasi, G. Galli, M. L. Brandi*
- P 22** **L'EFFICACIA DELLE INIEZIONI DI CORTICOSTEROIDI NELLA SINDROME DI CIVININI-MORTON: UNA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA (p. 110)**  
*C. Gabriele, F. Fusini, E. M. Samaila, K. Zoccola, B. Magnan*
- P 23** **EFFICACIA DEL NERIDRONATO SULLA DENSITÀ MINERALE OSSEA IN PAZIENTI AFFETTI DA DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE IN TRATTAMENTO CON GLUCOCORTICOIDI: UNO STUDIO PILOTA (p. 111)**  
*F. Gargiulo, S. Liguori, M. Paoletta, A. Moretti, G. Iolascon*
- P 24** **ATTIVITÀ DI PROTEASI NEI LIQUIDI SINOVIALI DI PAZIENTI CON SINOVITE VILLONODULARE PIGMENTATA (PVNS): RIDUZIONE DELLE MMP ATTIVAZIONE MEDIANTE IL TRATTAMENTO CON NIMESULIDE (p. 112)**  
*G. Iacutone, G. Marolda, V. Calvisi, N. Franceschini*
- P 25** **RUOLO DEL RADIO-223 E STRONZIO-89 COME ANTI OSTEOPOROTICI NEL CANCRO ALLA PROSTATA (p. 113)**  
*G. Gatto, N. Gliubizzi*
- P 26** **LA CANAPA E IL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE NEL TRATTAMENTO DEI TUMORI OSSEI (p. 114)**  
*G. Palmmini, F. Giusti, T. Iantomasi, M. L. Brandi*
- P 27** **ALLESTIMENTO DI UN MODELLO IN VITRO DI TUMORE MESENCHIMALE FOSFATURICO DA LESIONE TROCANTERICA PER LO STUDIO DEL OMEOSTASI DEL FOSFORO E DELLE RUOLO DELLE FOSFATONINE NELLA PROGRESSIONE TUMORALE (p. 115)**  
*G. Palmmini, F. Marini, F. Giusti, I. Falsetti, S. Donati, C. Aurilia, G. Galli, T. Iantomasi, A. Franchi, G. Beltrami, M. L. Brandi*
- P 28** **CELLULE STAMINALI MESENCHIMALI: BIOASSAY PER COMPRENDERE IL RUOLO DEI CANNABINOIDI NELLA MINERALIZZAZIONE (p. 116)**  
*G. Palmmini, S. Donati, F. Miglietta, I. Falsetti, C. Aurilia, G. Galli, T. Iantomasi, M. L. Brandi*
- P 29** **STUDIO DEL COINVOLGIMENTO DEL GENE RET NELLA FORMAZIONE DELL'OSSO E DELLA CARTILAGINE IN UN MODELLO IN VITRO DI CONDROCITI IPERTROFICI (p. 117)**  
*G. Palmmini, C. Aurilia, S. Donati, F. Giusti, F. Marini, I. Falsetti, R. Zonefrati, R. Civinini, M. L. Brandi*
- P 30** **LA REMS (RADIOFREQUENCY ECHOGRAPHIC MULTI SPECTROMETRY): UN APPROCCIO INNOVATIVO PER LA VALUTAZIONE DELLO STATO DELL'OSSO IN DONNE AFFETTE DA OSTEOARTROSI AL RACHIDE (p. 118)**  
*E. Giglio, C. Mondillo, G. Manzana, A. Al Refaie, M. De Vita, M. D. Tomai Pitinca, C. Caffarelli, S. Gonnelli*

- P 31** **POTENZIALE RUOLO DELLA RADIOFREQUENCY ECHOGRAPHIC MULTI SPECTROMETRY (REMS) NELLA VALUTAZIONE LO STATO OSSEO IN DONNE AFFETTE DA DIABETE DI TIPO 2 (p. 119)**  
*L. Baldassini, A. Al Refaie, M. De Vita, E. Giglio, G. Manzana, C. Mondillo, M. D. Tomai Pitinca, C. Caffarelli, S. Gonnelli*
- P 32** **EFFETTI DELLA RIABILITAZIONE SULLA PERDITA DI MASSA MUSCOLARE IN SOGGETTI AFFETTI DA LESIONE MIDOLLARE: SYSTEMATIC REVIEW (p. 120)**  
*L. Moggio, N. Marotta, L. Lipp, C. Curci*
- P 33** **IMPATTO DELL'ESERCIZIO FISICO SUI BIOMARCATORI DI TURNOVER OSSEO IN DONNE CON CARCINOMA MAMMARIO: SYSTEMATIC REVIEW CON METANALISI (p. 121)**  
*L. Lippi, N. Marotta, A. Folli, S. Moalli, A. Turco, E. Cavallo, C. Curci, A. Ammendolia, A. de Sire, M. Invernizzi*
- P 34** **LA TECNOLOGIA REMS (RADIOFREQUENCY ECHOGRAPHIC MULTI SPECTROMETRY): UNA NUOVA METODICA PER LA VALUTAZIONE DELLO STATO OSSEO IN GIOVANI DONNE AFFETTE DA ANORESSIA NERVOSA (p. 122)**  
*M. De Vita, A. Al Refaie, E. Giglio, G. Manzana, C. Mondillo, M. D. Tomai Pitinca, S. Gonnelli, C. Caffarelli*
- P 35** **LA PRESENZA DI CAMPIONI CULTURALI POSITIVI INTRA-MIDOLLARI AUMENTA IL RISCHIO DI REINFEZIONE DEL ONE-STAGE DI GINOCCHIO PER INFEZIONI PERI-PROTESICHE (p. 123)**  
*L. Zanna, D. Stimolo, E. Maritato, M. Innocenti, T. Gehrke, R. Civinini, M. Citak*
- P 36** **COLTURE POSITIVE INASPETTATE IN PAZIENTI CON STORIA DI REVISIONE SETTICA NELLA MEDESIMA ARTICOLAZIONE (p. 124)**  
*L. Zanna, P. Franco, D. Stimolo, M. Innocenti, A. Ribau, T. Gehrke, R. Civinini, C. Mustafa*
- P 37** **IL RUOLO DELLA RIABILITAZIONE NELL'INTABILITÀ POSTURALE E FUNCTIONING IN UN PAZIENTE CON SINDROME DI LOEYS-DIETZ: CASE REPORT (p. 125)**  
*A. Tasselli, N. Marotta, L. Moggio, R. Spanó, R. I. De Socio, E. M. S. Prestifilippo, A. de Sire, A. Ammendolia*
- P 38** **RUOLO DI HAND GRIP STRENGHT TEST E SHORT PHYSICAL PERFORMANCE BATTERY RISPETTO AL FRAX® IN DONNE IN POST-MENOPAUSA: CROSS-SECTIONAL STUDY (p. 126)**  
*R. Spanó, N. Marotta, L. Moggio, A. Tasselli, E. M. S. Prestifilippo, R. I. De Socio, I. Bartalotta, V. Drago Ferrante, T. Giroladini, M. V. Marino, A. Petraroli, M. Sgro, S. Sadeh, R. Zito, L. Muraca, A. Ammendolia, A. de Sire*
- P 39** **REMS TECHNOLOGY FOR THE ASSESSMENT OF MATERNAL BONE STATUS IN PREGNANCY: A PROSPECTIVE STUDY (p. 127)**  
*V. Anna Degennaro, G. Cagninelli, S. Casciaro, F. Conversano, E. Di Pasquo, F. A. Lombardi, P. Pisan, T. Ghi*

## SEDE DEL CONGRESSO

Palazzo degli Affari  
Piazza Adua 1  
50123 Firenze

## SEGRETERIA IN SEDE CONGRESSUALE

La segreteria sarà aperta in concomitanza dei lavori scientifici.

## ECM

ID 286 - EVENTO 366351

La società Provider Euromediform srl, sulla base delle normative ministeriali vigenti ha assegnato n. 11,2 crediti formativi per n. 200 partecipanti appartenenti alle seguenti categorie: **Medico Chirurgo** per tutte le discipline, **Biologo, Chimico** per la disciplina: Chimica analitica, **Dietista, Infermiere, Odontoiatra, Fisioterapista, Tecnico Sanitario di Laboratorio, Biomedico, Farmacista** per le seguenti discipline: Farmacia Ospedaliera, Farmacia Territoriale.

## OBIETTIVO FORMATIVO

Applicazione nella pratica quotidiana dei principi e delle procedure dell'Evidence Based Practice (EBM - EBN - EBP).

## REQUISITI PER L'ATTRIBUZIONE DEI CREDITI ECM

L'attribuzione dei crediti ECM è subordinata:

- alla partecipazione all'intera durata (90%) dei lavori
- al superamento del Test ECM di verifica dell'apprendimento e compilazione del questionario di gradimento
- alla verifica della professione e disciplina tra quelle accreditate

## QUESTIONARI ONLINE

Il superamento della prova di verifica dell'apprendimento prevede almeno il 75% delle risposte corrette per ogni accreditamento.

## ATTESTATO DEI CREDITI ECM

L'attestato ECM, con valenza legale per l'attribuzione dei crediti assegnati, sarà scaricabile, previo superamento dei requisiti sopraindicati.

## ATTESTATO DI PARTECIPAZIONE

Al termine dei lavori sarà possibile scaricare l'attestato di partecipazione.

## PREMI

Saranno selezionati dal Comitato Scientifico i 15 migliori contributi scientifici ( di cui 10 , divisi tra Comunicazioni Orali e Poster, dedicati alla Sezione Under 40\*) ai quali sarà riconosciuto un premio di € 1000,00 ciascuno. Per la consegna del Premio è indispensabile che almeno uno degli autori del lavoro sia presente alla Premiazione prevista il giorno 17 dicembre 2022 alle ore 12.15 come da programma scientifico.

\*Sezione Under 40 – I Giovani Medici per OrtoMed Una commissione composta da Giovani Soci Under 40 quest'anno si occuperà di promuovere e diffondere l'attività della OrtoMed tra giovani medici, cercando di incrementare la partecipazione attiva all'interno della Società Scientifica ed in particolar modo durante i Congressi Nazionali. Commissione: Alessandro de Sire – Coordinatore Nazionale, Gaia Palmi e Riccardo Terenzi– Consiglieri Nazionali.

## ISCRIZIONE

La quota di iscrizione è inscindibile per l'intero percorso formativo e NON include IVA 22%

### QUOTA D'ISCRIZIONE PER:

- Medico Chirurgo per tutte le Discipline
- Odontoiatra

€ 300,00 + IVA 22% entro 17/10/2022

€ 350,00 + IVA 22% dal 18/10/2022 ed in sede congressuale

### QUOTA D'ISCRIZIONE PER:

- Biologo
- Infermiere
- Farmacista per le Discipline: Farmacia Ospedaliera, Farmacia Territoriale
- Chimico
- Dietista
- Fisioterapista
- Tecnico Sanitario di Laboratorio Biomedico

€ 180,00 + IVA 22% previa richiesta di voucher alla Segreteria Organizzativa

### QUOTA D'ISCRIZIONE PER:

- Specializzando
- Studente

GRATUITA previa richiesta di voucher alla Segreteria Organizzativa

L'iscrizione dà diritto:

- all'iscrizione alla Società OrtoMed
- alla cartella congressuale
- alla colazione di lavoro indicata sul programma
- all'attestato di partecipazione.
- ai crediti ECM previo superamento del questionario

**CON LA SPONSORIZZAZIONE  
NON CONDIZIONANTE DI**

**XVII  
CONGRESSO  
OrtoMed**

**ABIOMED PHARMA SPA**  
**ACQUA ULIVETO (CO.GE.DI. International  
Compagnia Generale Distribuzione SPA)**  
**AGNOVOS HEALTHCARE GMBH**  
**AMGEN SRL**  
**AT MEDICA SRL**  
**BIOS THERAPY**  
**BRUNO FARMACEUTICI SPA**  
**ECHOLIGHT SPA**  
**FIDIA FARMACEUTICI SPA**  
**GEOPHARMA**  
**GEDEONRICHTER ITALIA**  
**GRUNENTHAL ITALIA SRL**  
**GUNA SPA**

**INOZYME PHARMA**  
**IPSEN** proprietà di **CLEMENTIA PHARMA**  
**ITALFARMACO SPA**  
**MEDICA SRL**  
**KYOWA KIRIN SRL**  
**MENARINI INTERNATIONAL**  
**NOVO NORDISK SPA**  
**ORGANON ITALIA SRL**  
**PERSONAL GENOMICS SRL**  
**PMI SCIENCE E PM ITALIA SRL**  
**SANDOZ SPA**  
**TAKEDA ITALIA SPA**  
**THERAMEX ITALY SRL**  
**UCB PHARMA SPA**

**ORTOMED SOCIETÀ ITALIANA DI ORTOPEDIA  
E MEDICINA E DELLE MALATTIE RARE DELLE OSSA**

Via San Gallo, 123 - 50129 Firenze  
Tel. 055 2337724 - Fax 055 2306919  
societa@ortomed-siom.com  
www.ortomed-siom.com

**SEGRETERIA ORGANIZZATIVA**

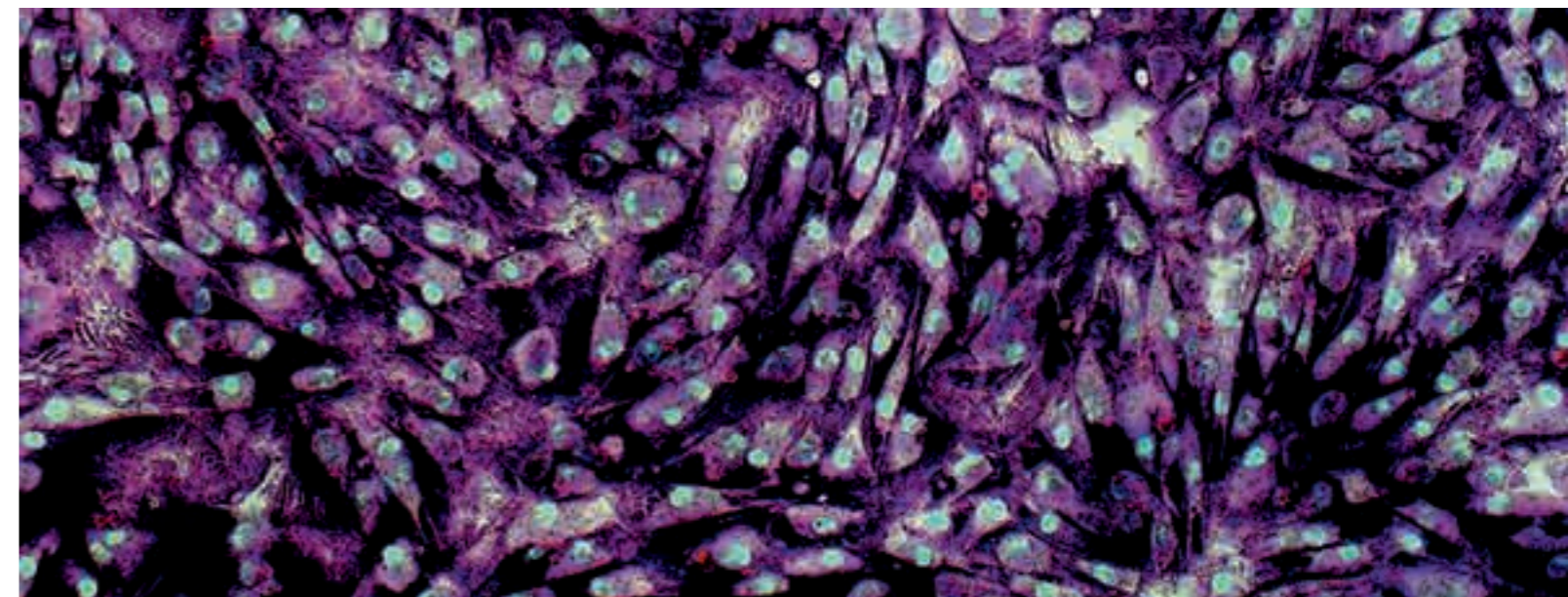
**PROVIDER**



Via A. Cesalpino, 5/b  
50134 Firenze  
Tel. 055 795421  
Fax 055 7954280  
info@regiacongressi.it  
www.regiacongressi.it



Via A. Cesalpino 5/b  
50134 Firenze  
Tel. 055 795421  
Fax 055 7954260  
info@euromediform.it  
www.euromediform.it



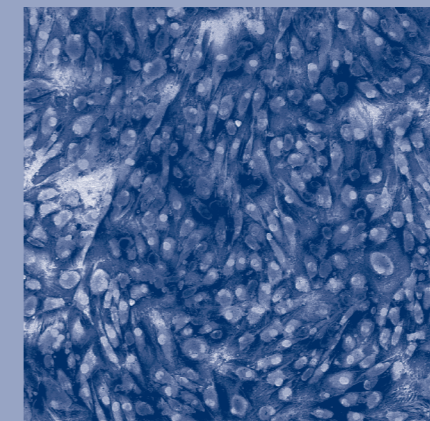
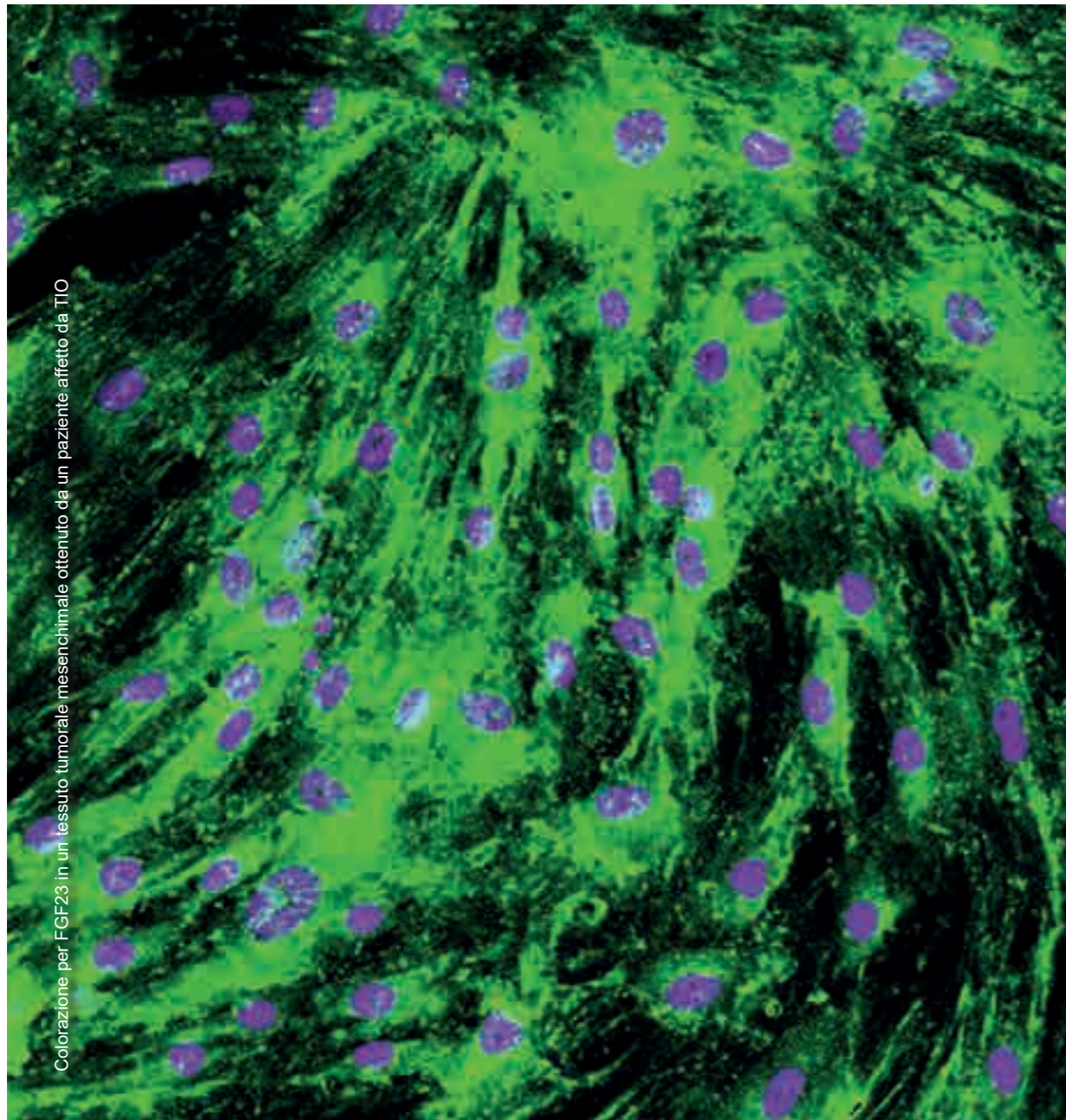
**XVIII**  
**CONGRESSO**

**OrtoMed**

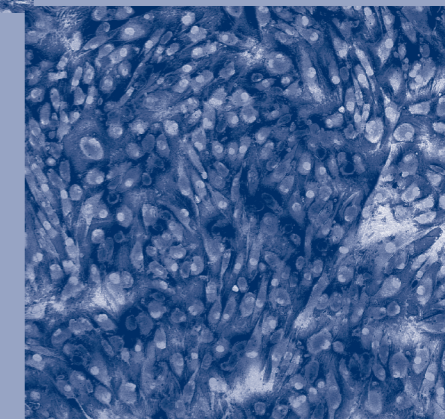
Società Italiana di Ortopedia, Medicina  
e delle Malattie Rare dello Scheletro

**FIRENZE**

**30 NOVEMBRE - 2 DICEMBRE 2023**



**LETTURE  
E SIMPOSI**



OrtoMed Società Italiana di Ortopedia, Medicina e delle Malattie Rare dello Scheletro  
Via San Gallo, 123 - 50129 FIRENZE  
Tel: 055/2337724 Fax: 055/2306919  
societa@ortomed-siom.com

## FISIOPATOLOGIA E TRATTAMENTO DELL'EDEMA OSSEO: FOCUS SUL GINOCCHIO

D. Boncinelli MD, M. Di Già MD, F. Giron MD

AOU Careggi, C.T.O. – Division of General Orthopedic and Traumatology – Florence, Italy

L'edema dell'osso è una condizione frequente che colpisce diverse articolazioni, in particolar modo l'anca ed il ginocchio. È caratterizzata da un pattern di imaging alla risonanza magnetica (RM) caratteristico, ovvero una iperintensità nelle sequenze T2 Fat-suppressed ed ipointensità nelle T1-W, che però accomuna diverse patologie con una eziologia multifattoriale. Per questo, nella letteratura più recente, non si parla più di edema dell'osso ma di "sindrome da edema dell'osso" o "lesioni da edema osseo".

Le cause più frequenti sono di natura traumatica, metabolica, infiammatoria oppure qualsiasi lesione micro-vascolare che causa stasi ematica, aumento del turn-over e della pressione intra ossea ed infine ischemia. L'exitus della patologia può variare da completa guarigione, nel caso in cui i meccanismi riparativi siano sufficienti, oppure degenerare in osteonecrosi. Il dolore è il principale sintomo della sindrome da edema osseo, per cui entra in diagnosi differenziale con molte patologie come lesioni traumatiche, tumori dell'osso o alterazioni neurosensoriali.

Per quanto riguarda il ginocchio, secondo la classificazione di Kon et al., le lesioni possono essere distinte in traumatiche e atraumatiche, reversibili o irreversibili, e subcondrali oppure estensione secondaria all'articolazione. Le traumatiche rappresentano la conseguenza

dell'impatto fra superfici ossee, ed i meccanismi più frequenti sono da pivot-shift, iperstensione, in varo-valgo oppure da lussazione rotulea. Al contrario, le atraumatiche si distinguono in reversibili, come la osteoporosi regionale migratoria o la sindrome algodistrofica, oppure in irreversibili come la necrosi avascolare (AVN) o l'osteonecrosi spontanea del ginocchio (SONK). Nella letteratura recente, è stata identificata anche uno pattern di frattura spontanea da insufficienza dell'osso trabecolare del ginocchio, detta SIFK, che può autolimitarsi e risolversi spontaneamente o degenerare in forme più gravi di necrosi.

Il trattamento conservativo è riservato nel caso di lesioni di piccole dimensioni (<3.5cm<sup>2</sup>) oppure in casi precoci di SONK e SIFK. Questo è caratterizzato da carico parziale, fisioterapia, antidolorifici e terapia farmacologica con bifosfonati o prostacicline. Il trattamento chirurgico invece è riservato ai pazienti con dolore persistente dopo trattamento conservativo, estrusioni meniscali o segni di osteonecrosi conclamata.

L'obiettivo di questo studio è fornire una review della letteratura odierna sulle lesioni da edema dell'osso del ginocchio, soffermandoci sulle sue diverse manifestazioni cliniche ed i trattamenti efficaci più recenti.

## ALGODISTROPHY

C. Crotti, F. Zucchi, M. Varena

UOC Osteoporosi e malattia metaboliche dell'osso

Con il termine di Complex regional pain syndrome 1 (CRPS 1) si intende una patologia caratterizzata da dolore continuo (spontaneo e/o evocato), sproporzionato per estensione temporale o intensità rispetto all'entità del trauma o dell'evento scatenante. Il dolore ha distribuzione regionale, localizzazione prevalentemente distale (mano, piede), associato a segni e sintomi di natura sensitiva, motoria, sudomotoria, vasomotoria e trofica. Può avere un'evoluzione variabile nel tempo. Dal punto di vista epidemiologico le casistiche in letteratura sono disomogenee e la maggior parte degli studi, prevalentemente retrospettivi, offre risultati solo in parte confrontabili. La CRPS 1 è più frequente tra la IV e la VI decade di vita, con incidenza superiore nel sesso femminile e con coinvolgimento prevalente dell'arto superiore rispetto all'inferiore. Le prime fasi del processo flogistico sono sostenute da citochine proflogogene e da mediatori della neuroflogosi, successivamente subentra il disturbo del microcircolo e il danno microvascolare.

La presentazione clinica è variabile da forme lievi o moderate a forme iperacute. Il dolore è il sintomo principale della CRPS 1, intenso, continuo, urente o trafittivo, sempre sproporzionato allo stimolo che

lo ha innescato, senza distribuzione metamERICA, scarsamente o per nulla responsivo ai comuni FANS e analgesici. Al dolore si associano altri segni/sintomi quali l'allodinia, l'iperpatia, la riduzione della sensibilità tattile e termica. La sede coinvolta appare edematosa, con colorito cutaneo alterato con cute tesa e translucida; si osserva un'importante limitazione funzionale del segmento scheletrico coinvolto. A completare il quadro clinico vi sono le manifestazioni sudomotorie e vasomotorie. I criteri diagnostici attualmente in uso sono quelli di Budapest, pubblicati nel 2007 ed in seguito adottati da numerose società scientifiche. Ad oggi, la classe farmacologica con le maggiori evidenze di efficacia è rappresentata dai bisfosfonati, in particolare il Neridronato, somministrato per via endovenosa al dosaggio di 100 mg/die per 4 volte nell'arco di 10 giorni è quello che ha dimostrato un alto profilo di efficacia, che ha fornito il supporto per la registrazione da parte di AIFA del farmaco nel trattamento della CRPS 1, a tutt'oggi l'unico farmaco al mondo con tale indicazione. Recenti evidenze dimostrano che il farmaco è stato in grado di mantenere lo stesso profilo di efficacia anche somministrato per via intramuscolare.

## NOVITÀ NEL MANAGEMENT INTRA-ARTICOLARE DELLA ARTROSI

A. Migliore

Servizio di Reumatologia Ospedale San Pietro FbF

I costi sociali indotti dalla artrosi (OA) di ginocchio e di anca sono altissimi. Se ne evince la necessità di sensibilizzare i medici generici e specialisti al problema nel tentativo di individuare precocemente l'insorgere della malattia, mettendo così in atto tutte le misure volte a limitare l'evoluzione del danno artrosico. Il contenimento del peso, una corretta attività fisica, l'eliminazione di tutti i fattori di rischio di induzione d'aggravamento dell'artrosi delle grandi articolazioni costituiscono la base della piramide terapeutica. La precoce individuazione della coxartrosi si può ottenere indagando l'impedimento funzionale del paziente ed il dolore e va ricercato nelle attività quotidiane del paziente, quali salire o scendere le scale, l'infilare i calzini, l'accovacciarsi, il sedersi e rialzarsi, etc.

La gestione dell'OA è ancora una sfida per i medici. Occorre tenere

conto di un approccio multidisciplinare comprendente trattamenti di tipo farmacologico e non farmacologico, l'iniezione intra-articolare (IA) è considerata un'efficace terapia locale. Questa recensione fornisce una nuova prospettiva del trattamento che va oltre gli attuali agenti IA disponibili. Descriviamo nuovi bersagli biologici per lo sviluppo di nuovi agenti IA emmodalità innovative dei sistemi di erogazione. Ulteriori argomenti includono una migliore scelta degli agenti IA per ciascun paziente, ovvero appropriatezza di indicazione, personalizzazione di trattamento. I vecchi e nuovi trattamenti IA sembrano essere promettenti per la gestione complessiva dell'OA. Occorre comunque ancora identificare i fattori predittivi clinici e biochimici potrebbero guidare il medico verso la terapia appropriata e personalizzata.

## ANTIRESORPTIVE THERAPY TO REDUCE FRACTURE RISK AND EFFECTS ON DENTAL IMPLANT OUTCOMES IN PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS: A SYSTEMATIC REVIEW AND CONSENSUS STATEMENT

S. Tetradis<sup>1,\*</sup>, A. A. Khan<sup>2,\*</sup>, A. Morrison<sup>3,\*</sup>, R. D. Mirza<sup>4</sup>, D. S. Ali<sup>2</sup>, M. El Rabbany<sup>5</sup>, S. L. Ruggiero<sup>6</sup> on behalf of the International ONJ Taskforce.

*\*Shared first author.*

*1-Division of Diagnostic and Surgical Sciences, UCLA School of Dentistry, Los Angeles, California, USA; 2-Division of Endocrinology and Metabolism, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; 3-Citadel Oral and Maxillofacial Surgery, Halifax, Nova Scotia, Canada; 4-Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact at McMaster University; 5-Florida Craniofacial Institute, Tampa, Florida, USA; 6-New York Center for Orthognathic and Maxillofacial Surgery.*

Placement of a dental implant in a patient on antiresorptive therapy has been hypothesized to increase the risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) and/or impact implant survival. In patients with osteoporosis, the risk of MRONJ with antiresorptive therapy is only marginally higher than observed in the general population. The International ONJ Taskforce conducted a systematic review of the literature and evaluated the outcomes of implant placement in individuals with osteoporosis receiving antiresorptive

therapy. The data were reviewed by the International Taskforce, and consensus was achieved on the GRADEd recommendation. In patients with osteoporosis on antiresorptive therapy the Taskforce suggests that antiresorptive therapy does not need to be stopped prior to proceeding with dental implant (weak recommendation, very low-quality evidence). Current evidence does not suggest an association between antiresorptive therapy and implant failure.

## L'INIZIATIVA SIOT-SIDP: HEALTHY BONE HEALTHY GUMS

L. Landi<sup>1,6,8</sup>, N. Discepoli<sup>2,1,8</sup>, L. Barbato<sup>3,8</sup>, A. Carrassi<sup>4,1,8</sup>, F. Cairo<sup>3,1,8</sup>, G. Oteri<sup>5,8</sup>, N.M Sforza<sup>1,7,8</sup>

1-Società Italiana di Parodontologia e Implantologia, Firenze; 2-Department of Periodontics, School of Dental Medicine, Università di Siena; 3-Research Unit in Periodontology & Perio. Medicine, Dept of Experimental & Clinical Medicine, Università di Firenze; 4-Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontoiatriche, Università di Milano; 5-Department of Biomedical and Dental Sciences and Morphofunctional Imaging, Università di Messina; 6-Libero Professionista Roma, Verona; 7-Libero Professionista Bologna; 8-Panel SIdP progetto "Healthy Bone Healthy Gums"

Il progetto congiunto tra SIOT e SIdP denominato "Healthy Bone Healthy Gums" vuole mettere a fuoco la relazione tra l'uso dei farmaci anti-riassorbitivi in soggetti con fragilità e la presenza di malattie parodontali, che includono gengivite e parodontite, che comportano un rischio aumentato di estrazioni dentali oltre che la possibilità di ricevere impianti dentali per la sostituzione degli elementi dentali perduti al fine di ripristinare una corretta funzione masticatoria. Fino ad oggi le raccomandazioni cliniche esistenti hanno affrontato il tema valutando il paziente odontoiatrico nel suo complesso in relazione al rischio che la terapia con farmaci anti-riassorbitivi possa determinare lo sviluppo di una Medical Related Osteo Necrosis of the Jaws (MRONJ) successivamente ad una procedura di chirurgia orale o dentale. Questo progetto parte da due considerazioni principali al fine di dare all'odontoiatra, al prescrittore e anche al paziente indicazioni e informazioni chiare e utili su questo tema che è di grande attualità visto anche l'incremento dell'impiego di tali farmaci nella routine quotidiana. La prima considerazione riguarda la parodontite: una malattia infettivo-infiammatoria molto diffusa che rappresenta la sesta malattia cronica non trasmissibile più diffusa al mondo e che anche in Italia colpisce, nelle sue diverse forme, quasi il 50% degli italiani con circa 3 milioni che sono affetti dalle forme più gravi e a rischio imminente di perdita dei denti. La Parodontite è ampiamente sotto diagnosticata e rappresenta la principale causa di perdita dei denti se non trattata correttamente, ed è strettamente collegata ad una serie di malattie sistemiche croniche, come ad esempio diabete e ipertensione, con le quali condivide fattori di rischio e meccanismi patogenetici legati principalmente all'infiammazione. La seconda considerazione riguarda il rischio di sviluppare una MRONJ in un paziente in terapia con farmaci anti-riassorbitivi per motivi osteo-metabolici in seguito ad estrazioni dentali o a procedure di chirurgia orale. In letteratura l'incidenza di questa complicanza, seppur grave, è molto bassa (0.05%) rispetto a quella registrata nei pazienti oncologici che, per la cura della malattia primaria, utilizzano gli anti-riassorbitivi, con modalità di somministrazione e dosaggi diversi dalla terapia osteometabolica e spesso combinati ad una serie di ulteriori farmaci che possono influenzare direttamente o indirettamente il metabolismo dell'osso come, ad esempio, i farmaci anti-angio-genetici. Con queste premesse il panel intersocietario si è impegnato da un lato ad approfondire le evidenze esistenti circoscrivendo il campo al paziente affetto da malattie parodontali e dall'altro ha cercato di stilare un identikit del paziente affetto da parodontite basato sul profilo di rischio locale e sistemico e che deve iniziare o è già in trattamento con farmaci anti-riassorbitivi

per motivi osteometabolici. Risulta evidente che l'efficacia di questi farmaci nel prevenire possibili fratture nel paziente con fragilità è di gran lunga superiore al rischio potenziale di sviluppare una MRONJ in seguito ad una estrazione dentale o ad un intervento di chirurgia orale o implantare. Diventa però necessario identificare il paziente potenzialmente più a rischio e mettere in atto quelle procedure terapeutiche e preventive che controllando l'infiammazione possono permettere l'esecuzione delle manovre di chirurgia orale necessarie con maggiore sicurezza rispetto al rischio di sviluppare una complicanza come la MRONJ. Le linee guida per il trattamento della parodontite indicano gli steps da compiere per il controllo della parodontite e identificano i parametri con i quali valutare sia la risposta alla terapia che il rischio di progressione della malattia. La presenza di co-morbidità o di abitudini scorrette come il fumo, possono determinare una maggiore difficoltà a controllare la parodontite e a favorire una progressione della malattia stessa. Nonostante ciò, la terapia parodontale è molto efficace non solo nel controllo dell'infiammazione locale ma, anche nell'influenzare quella sistemica con un beneficio a favore del controllo di altre malattie croniche come diabete e ipertensione. Infine è in grado di ridurre l'incidenza della perdita dei denti, elemento questo di fondamentale importanza per ridurre la necessità di ricorrere ad estrazioni dentali e/o terapia implantare per motivi riabilitativi riducendo di fatto l'esposizione ad una eventuale MRONJ. È necessario sottolineare che in nessun caso l'odontoiatra dovrà dare indicazioni al paziente di sospensione della terapia con anti-riassorbitivi in previsione di un intervento di chirurgia orale ma che sarà necessaria una stretta collaborazione con il prescrittore per la valutazione individuale di ciascun caso. Migliorare la comunicazione e la collaborazione tra le figure professionali coinvolte nella gestione di questi pazienti è fondamentale così come dare una informazione equilibrata e autorevole al cittadino che spesso riceve indicazioni discordanti con il rischio di determinare da un lato paura a sottoporsi a terapie parodontali o chirurgiche necessarie e dall'altro rinunciare ad assumere la terapia con anti-riassorbitivi per il timore di questa complicanza.

### References:

1. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. J Oral Maxillofac Surg. 2022 May;80(5):920-943. doi: 10.1016/j.joms.2022.02.008. Epub 2022 Feb 21. PMID: 35300956.

## THE CAPTURE THE FRACTURE INITIATIVE OF IOF

M. K. Javaid

Associate Professor in Metabolic Bone Disease, NDORMS, University of Oxford

The International Osteoporosis Foundation is the largest non-government organisation focused on improving patient outcomes with musculoskeletal diseases, including osteoporosis. The IOF has outreach through over 310 national societies, both professional and patient societies, within the Committee of National Societies. The Committee of Scientific Advisors has 113 clinical scientists across the world with expertise from basic science clinical studies and trials and advises the Board in all scientific matters related to IOF; furthers the clinical and research objectives of IOF, including through nine active working groups in topics from bone and its relationship with cancer, cardiovascular disease, diabetes, chronic inflammation to epidemiology, rehabilitation, bone marker assays, vitamin D and fractures.

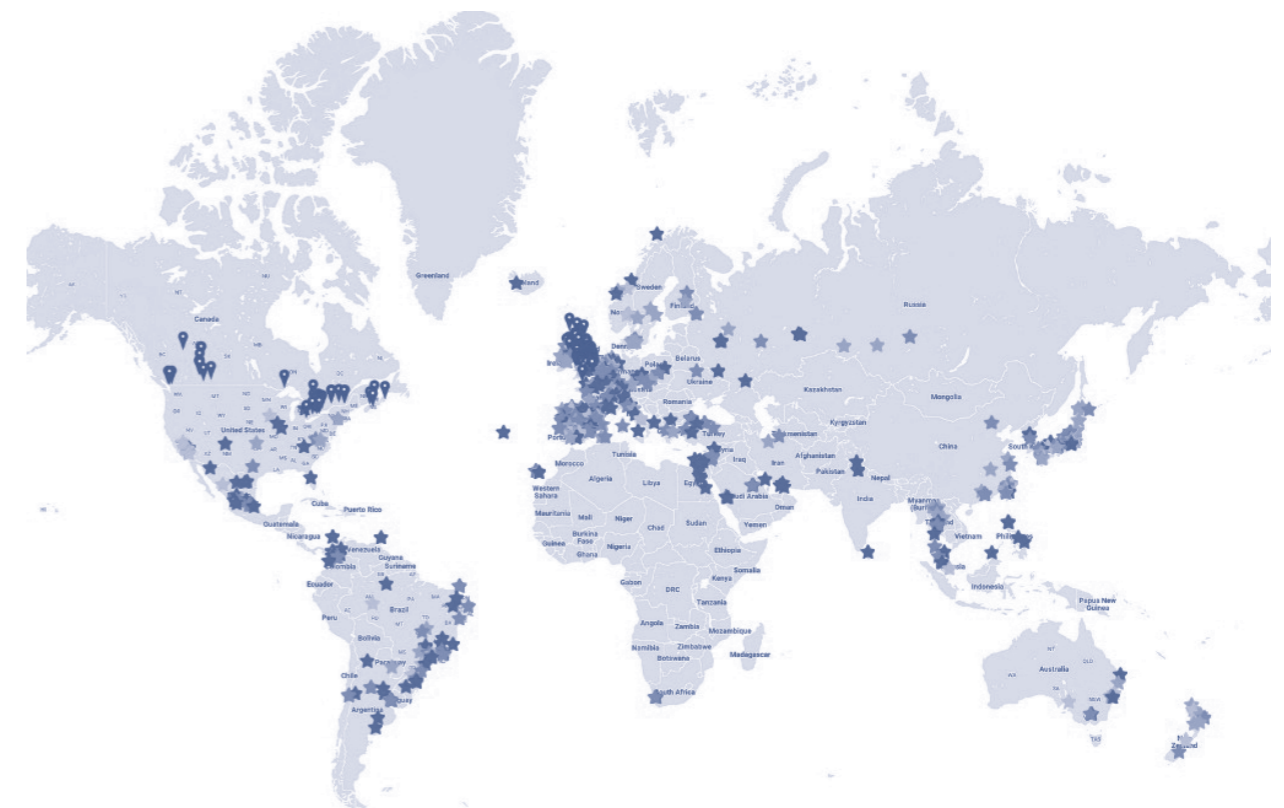
Within the Fracture working group, the Capture the Fracture (CtF) Steering Committee aims to deliver the global voice for Fracture Liaison Services (FLSs), drive FLS-related policy, ensure the quality of FLSs and provide support from getting started to becoming effective. The CtF is over ten years old and has delivered many resources to support FLSs. These include an implementation toolkit sup-

ported by webinars, slide kits and related documents that can be found on the CtF website. A major deliverable for the CtF is the Best Practice Framework that provides an organisational audit of FLS quality and has led to over 780 FLSs being benchmarked across over 50 territories across the globe.

Recognising that delivering FLSs at scale at the national level requires a multifaceted approach, the Capture the Fracture Partnership (CtF-P) is an IOF initiative with the University of Oxford supported by Amgen and UCB. The CtF-P comprises five inter-connected pillars that deliver support for coalition building, FLS policy, mentorship, resources and digital solutions by developing generic resources and then adapting them for prioritised countries.

Finally, the mentorship pillar focuses on developing a community of mentors at the national level who are trained in FLS delivery, improvement and related skills to engage with their colleagues to deliver effective and efficient FLSs. To date, this pillar has trained 11 countries with a further 4 in training.

The Map of Best Practice Currently Displays 794 FLS From 51 Countries



## IL PROGETTO ACCREDIA DI SIOT

U. Tarantino

Dipartimento di Scienze Cliniche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Via Montpellier 1, 00133 Roma; UOC Ortopedia e Traumatologia, Policlinico Tor Vergata, Viale Oxford 81, 00133 Roma

L'osteoporosi e le conseguenti fratture da fragilità, in particolare quelle del femore, comportano un notevole onere socioeconomico per il sistema sanitario a livello globale, ma purtroppo vi è una generale mancanza di consapevolezza della patologia: il clinico tende a considerare solo l'evento fratturativo acuto senza indagare le cause sottostanti, con conseguente sottovalutazione dei rischi e trattamento subottimale della malattia stessa. In questo contesto si inserisce il *Fracture Liaison Service* (FLS), un modello esemplare di assistenza post-frattura, che prevede un approccio multidisciplinare al paziente fragile attraverso la collaborazione di più figure specialistiche. La Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT) ha recentemente intrapreso un *iter* volto alla certificazione del modello FLS in numerose *Fracture Units* italiane, per il conseguimento dell'accreditamento nazionale e internazionale del modello, il quale prevede specifiche fasi operative e procedurali per la gestione delle fratture da fragilità su tutto il territorio nazionale. Il modello FLS redatto, grazie al coinvolgimento attivo di un panel di esperti nominati dalla SIOT, delinea un sistema operativo di riferimento che descrive la procedura di identificazione del soggetto fragile, la definizione dell'inquadramento diagnostico e il succes-

sivo avvio di adeguati programmi di prevenzione secondaria delle fratture. Pertanto, in accordo con quanto raccomandato dalle linee guida sulla diagnosi, la stratificazione del rischio e la continuità assistenziale delle fratture da fragilità pubblicate il 18 Ottobre 2021, il modello FLS permette di ottimizzare le vie di assistenza ai pazienti ad alto rischio di frattura. Le *Fracture Units* che hanno deciso di aderire al progetto e di implementare questo modello all'interno della propria struttura sono state sottoposte a un audit da parte di un ente di certificazione accreditato da ACCREDIA, il quale aveva il compito di verificare la conformità del modello operativo adottato. Ad oggi, in Italia, 20 centri hanno ricevuto la certificazione e sono stati accreditati a livello nazionale: per l'estensione e la validazione a livello internazionale, devono essere certificati almeno 30 centri conformi al modello adottato, mentre 44 centri, che hanno completato il processo di accreditamento, non hanno ancora ricevuto l'autorizzazione da parte della Direzione Sanitaria. L'accreditamento di questo modello permetterà a molte strutture di usufruire di questo percorso diagnostico-terapeutico dedicato, ai fini della prevenzione delle fratture e della riduzione dei costi sanitari e sociali associati.

## IL PROGETTO IMPACT DI SIOMMMS

B. Frediani

Siena

Abstract non pervenuto.



## LE LINEE GUIDA SULLE FRATTURE DA FRAGILITÀ: UN ANNO DOPO

M. Rossini, G. Adami, D. Gatti

UOC Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

## TRATTAMENTI INNOVATIVI NELLE TERAPIE INFILTRATIVE

A. Del Prete

Dirigente Medico presso Ortopedia Generale, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

La Linea Guida Diagnosi, stratificazione del rischio e continuità assistenziale delle Fratture da Fragilità, è pubblicata all'interno del Sistema nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità ed è stata realizzata con la collaborazione di FIRMO - Fondazione Italiana Ricerca sulle Malattie dell'Osso, SIOT - Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia, SIOMMMS - Società Italiana dell'Osteoporosi del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello scheletro, SIE - Società Italiana di Endocrinologia, SIMFER - Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitativa, SIMG - Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie, SIR - Società Italiana di Reumatologia, FNOPI - Federazione Nazionale degli Ordini delle Professioni Infermieristiche. Il lavoro è stato coordinato dal Centro di Ricerca Interateneo Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, Università Milano-Bicocca.

Di seguito le principali raccomandazioni:

**RACCOMANDAZIONE 1:** Si raccomanda l'inquadramento del paziente al fine di identificare la fragilità come causa ovvero concausa della frattura corrente

**RACCOMANDAZIONE 2:** Si raccomanda l'uso degli strumenti di valutazione del rischio per una miglior definizione del rischio di frattura. La valutazione del rischio e dell'appropriatezza terapeutica dovrebbe essere effettuata attraverso un adeguato strumento, quale un algoritmo ampiamente validato in letteratura: il FRAX™, oppure un algoritmo da esso derivato, il DeFRA (<https://defra-osteoporosi.it/>)

**RACCOMANDAZIONE 3:** Si raccomanda al personale sanitario di considerare attentamente i seguenti fattori di rischio, per la predizione del rischio di frattura imminente risultati sia dalla rassegna sistematica della letteratura che dalla verifica empirica eseguita: età avanzata, pregresse fratture da fragilità (quantificandone il numero e la sede), diabete, malattie autoimmuni (quali artrite reumatoide, artrite psoriasica, sclerodermia, sclerosi multipla, lupus eritematoso sistemico), Parkinson, malattia infiammatoria intestinale, bronco pneumopatia cronico ostruttiva, malattia renale cronica e uso di

corticosteroidi; oltre che i seguenti fattori di rischio risultati essere rilevanti dalla sola ricerca sistematica della letteratura: basso BMI, storia familiare di fratture, menopausa, demenza (es. morbo di Alzheimer), Si suggerisce al personale sanitario di considerare infine i seguenti fattori di rischio ritenuti essere rilevanti dalla sola valutazione empirica effettuata con database amministrativi: genere, AIDS, grave disabilità motoria, altre malattie del connettivo, malattia vascolare periferica, blocco ormonale adiuvante

**RACCOMANDAZIONE 4:** Nei pazienti a più elevato o imminente rischio di rifrattura si raccomanda di pianificare un trattamento sequenziale da anabolico ad anti-riassorbitivo

**RACCOMANDAZIONE 5:** Si suggerisce ai professionisti sanitari di monitorare e incentivare l'alta aderenza e la persistenza al trattamento anti-fratturativo nei pazienti con frattura da fragilità. Nei pazienti con frattura da fragilità ad alto rischio di rifrattura, salvo che per gravi effetti avversi, si suggerisce di non interrompere il trattamento anti-fratturativo, sia esso definitivo o temporaneo. Si suggerisce che la riduzione del dosaggio o la sospensione temporanea di un trattamento a lungo termine con bisfosfonati sia valutata dallo specialista solamente quando le condizioni a lungo termine siano migliorate dal trattamento farmacologico e fino a una nuova valutazione del rapporto rischio/beneficio

**RACCOMANDAZIONE 6:** È fortemente raccomandato che sistemi di cura multidisciplinari, come le Unità di gestione della Frattura-Fracture Liaison Service, garantiscano la continuità assistenziale ospedale-territorio, per una corretta gestione del paziente con frattura da fragilità.

### References:

1. [https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2022/01/LG-392\\_Fratture-da-Fragilit%C3%A0\\_v2.pdf](https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2022/01/LG-392_Fratture-da-Fragilit%C3%A0_v2.pdf)

Gli utilizzi dell'acido ialuronico nella terapia infiltrativa sono ormai ampiamente dimostrati, come anche i suoi effetti pleotropici per differenti patologie intra- e extra-articolari.

Si differenziano diverse tipologie di Acido ialuronico: per il peso molecolare e concentrazione che ne influenza la posologia e il meccanismo d'azione.

Recentemente, le evidenze scientifiche dimostrano una maggiore efficacia per gli acidi ialuronici a medio-alto peso molecolare e cross-linkati che possiedono una maggior viscosità ed emivita; inoltre permettono un minor numero di somministrazioni per ciclo di trattamento, di conseguenza maggior compliance del paziente.

Fra questi occorre differenziare i crosslinkati classici dall'Hymovis che non è un crosslinkato ma ha le catene che formano un reticolo grazie ad interazioni dipolo-dipolo. Hymovis hydd 4 More combina al meglio le caratteristiche chimico-fisiche dell'acido ialuronico, mostrando capacità disease modifying nelle patologie degenerative, in particolare gonartrosi, coxartrosi, ma esistono anche evidenze per omartriosi. È dimostrato in letteratura l'incremento del turnover Coll II, cioè si riducono gli indicatori di sinovite aumentando volume e spessore della cartilagine (Henrotin 2019). L'effetto riparativo dell'acido ialuronico nella lesione meniscale degenerativa è stato dimostrato in modo oggettivabile attraverso sequenze T2 mapping in risonanza magnetica, la cui riduzione è correlata a miglioramento del contenuto di GAGs e H<sub>2</sub>O nel menisco (Berton 2020).

L'utilizzo di tale prodotto è stato ampiamente indagato anche da diversi gruppi per il trattamento di lesioni meniscali stabili nel gio-

vane paziente sportivo e nelle lesioni tendinee. L'acido ialuronico è secreto dai foglietti tendinei ed è un importante costituente del liquido sinoviale. Facilita lo scorrimento dolce e nutre il tendine, infatti è largamente presente nello spazio extracellulare nel contesto del tendine, diminuendo la risposta infiammatoria periferica e promuovendo il processo riparativo, riduce l'adesione cellulare e migliora la qualità delle fibre di collagene.

La letteratura suggerisce l'utilità di infiltrazione di acido ialuronico nel paziente giovane sportivo nel trattamento delle tendinosi del sovraspinato, tendinopatia patellare, achillea e gomito del tennista, soprattutto se ecoguidate.

In particolare le ultime evidenze scientifiche avvalorano le associazioni dell'acido ialuronico con altri principi attivi. Per esempio, la combinazione con il metilsulfonilmetano è stato dimostrato come riduca la secrezione di PGE2 e lo stress ossidativo sui tenociti diminuendo la citotossicità. Inoltre, aumenta l'espressione di collagene III dopo 24 ore, facilitando quindi la guarigione del tendine (Oliva et al. 2020). Come anche è stata sperimentata l'associazione con dopamina che ha mostrato una miglior capacità di lubrificazione, maggior assorbimento a livello cartilagineo e di conseguenza minore usura condrale.

In conclusione, la terapia infiltrativa con acido ialuronico, secondo le ricerche scientifiche, ha ampio spettro di utilizzo non limitandosi alle patologie intrarticolari ma anche per lesioni tendinee e lesioni nel giovane sportivo, inducendo processi rigenerativi così da favorire un recupero più rapido rispetto alla sola fisioterapia.



**LE LINEE GUIDA SUL DOLORE OSSEO  
NELLE FRATTURE DA FRAGILITÀ VERTEBRALI**

**P. Tranquilli Leali**

*Sassari*

Abstract non pervenuto.

## IL PROGETTO OPS: “OSTEOPOROSIS PAIN SURVEY”

S. Coaccioli

*President of the European League Against Pain*

Il dolore in corso di Osteoporosi rappresenta una problematica di grande attualità. Negli ultimi anni, al contempo, sono pochi i lavori scientifici che si sono occupati del dolore cronico conseguente alla presenza di Osteoporosi<sup>1</sup>, così come delle possibilità terapeutiche<sup>2</sup>, mentre è altrettanto evidente che molte discipline sono interessate a questo tema.

Questa survey nasce da un'idea della Prof.ssa Brandi e di chi scrive e coinvolge molteplici specialità mediche – riunite in Società Scientifiche che accolgono Colleghi che seguono Pazienti con dolore da Osteoporosi: terapisti del dolore, endocrinologi, ortopedici, geriatri e studiosi del metabolismo osseo (AISD, OrtoMed, SIAARTI, SIE, SIGG, SIOMMMS, SIOT). A loro sono rivolte le domande che compongono il questionario della survey, che vuole raccogliere in un format agile

opinioni ed esperienze, diagnostiche e terapeutiche, nelle diverse discipline cliniche.

I risultati della survey sono in fase di avanzata elaborazione e saranno oggetto di una pubblicazione appena elaborati i risultati raccolti.

### References:

1. Paolucci T. et al. Management of chronic pain in osteoporosis: challenges and solutions. *J Pain Res* 2016; 9:177-186.
2. Vellucci R. et al. Understanding osteoporotic pain and its pharmacological treatment. *Osteop Int* 2018; 29:1471-149.

## LA SURVEY ORTOMED

M. L. Brandi

Direttore Esecutivo OrtoMed

Il dolore del paziente con frattura vertebrale da fragilità costituisce un problema trascurato nella clinica e spesso non gestito in maniera adeguata dai "Bone Doctors" nel mondo. È per questo motivo che sviluppare questionari che ci servano, servano a leggere la situazione attuale diventa di grande importanza nel momento in cui abbiamo a disposizione interventi farmacologici utili a ridurre la sintomatologie in pazienti che soffrono da fratture vertebrali da fragilità. È per questo che la Società OrtoMed si impegna per la seconda

volta nel tentativo di fotografare lo stato dell'arte in centri dedicati alla cura dell'osteoporosi e delle sue conseguenze. Il **Progetto** ha permesso di valutare in un numero di 52 centri: la valutazione quantitativa del dolore, il trattamento del dolore, se lieve, moderato o severo e il tipo di farmaci utilizzati nel caso in cui si opti per un trattamento antidolorifico.

I risultati di questa iniziativa verranno presentati e discussi.

**Introduzione** La vitamina D è un ormone fondamentale per la salute dell'osso ma ha anche importanti azioni extra-scheletriche che possono avere un significativo impatto clinico nella prevenzione e nel trattamento di diverse condizioni patologiche dato che il recettore per la vitamina D è espresso in maniera ubiquitaria. L'ipovitaminosi D (definite come livelli di 25(OH)-vitamina D inferiori a 20 ng/ml) è ancora assai diffusa in molte aree del mondo dato il progressive invecchiamento della popolazione, al cambiamento dello stile di vita che ha ridotto la esposizione alla luce solare ed alla mancata fortificazione dei cibi con la vitamina D. I segni e i sintomi della carenza di vitamina sono differenti nei bambini e negli adulti e interessano sia l'osso che diversi altri organi e tessuti [1].

**Manifestazioni ossee** La carenza di vitamina D che ha un ruolo fondamentale nell'assorbimento del calcio a livello intestinale e quindi nella mineralizzazione ossea può avere effetti osteometabolici differenti nel bambino e nell'adulto a seconda dello stadio di sviluppo scheletrico. L'ipovitaminosi D si associa infatti a rachitismo nel bambino e ad osteomalacia nell'adulto [1].

**Apparato muscolare** I livelli circolanti di vitamina D sono indipendentemente correlati con la perdita di massa e forza muscolare. Pertanto è stato ipotizzato che la ipovitaminosi D dell'anziano possa contribuire alla tipica sarcopenia e quindi alla sua fragilità [1].

**Sistema nervoso centrale** Deficit cognitivi e deflessioni del tono dell'umore possono essere legate al mancato effetto come neurosteroidi della vitamina D nel caso di una sua carenza. Infatti, l'ipovitaminosi D può determinare ridotta clearance della  $\beta$  amiloide e mancati effetti antiossidanti e anti-infiammatori con ridotta protezione rispetto ai meccanismi della neurodegenerazione [2].

**COVID-19.** Bassi livelli circolanti di vitamina D sono stati consistentemente riportati associati con una maggiore suscettibilità a contrarre l'infezione da SARS-CoV-2 ed a un andamento clinico più grave del COVID-19. Alcuni studi osservazionali preliminari suggeriscono che la supplementazione con vitamina D possa prevenire

## LA VITAMINA D: UN ORMONE PLEIOTROPICO

A. Giustina, L. di Filippo, S. Frara

Istituto di Scienze Endocrine e Metaboliche, Università Vita-Salute e IRCCS Ospedale San Raffaele Milano, Italy

l'infezione o attenuare le manifestazioni cliniche del COVID-19 [3]. Ancora allo studio sono le relazioni tra stato vitaminico D e long COVID e risposta alla vaccinazione anti SARS-CoV-2.

**Conclusioni** La vitamina D è un ormone ad azione pleiotropica la cui carenza determina segni, sintomi, complicanze a lungo termine e fragilità. Accertare la carenza di vitamina D nei soggetti a rischio e procedere alla supplementazione con dosi adeguate di ormone (generalmente nella forma del precursore inattivo colecalciferolo) nei soggetti carenti è buona pratica clinica.

### References:

1. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, Lips P, Munns CF, Lazaretti-Castro M, Giustina A, Bilezikian J. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.* 2019 Aug 1;40(4):1109-1151. doi: 10.1210/er.2018-00126. PMID: 30321335; PMCID: PMC6626501.
2. Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bollerslev J, Bouillon R, Dawson-Hughes B, Ebeling PR, Feldman D, Formenti AM, Lazaretti-Castro M, Marcocci C, Rizzoli R, Sempos CT, Bilezikian JP. Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020 Mar;21(1):89-116. doi: 10.1007/s11154-019-09532-w. PMID: 32180081; PMCID: PMC7113202
3. Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, Lazaretti-Castro M, Formenti AM, Gupta A, Madhavan MV, Nair N, Babalyan V, Hutchings N, Napoli N, Accili D, Binkley N, Landry DW, Giustina A. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D and COVID-19. *Eur J Endocrinol.* 2020 Nov;183(5):R133-R147. doi: 10.1530/EJE-20-0665. PMID: 32755992.

## CALCIFEDILO: MECCANISMO DI AZIONE

L. Cianferotti

Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche – Università di Firenze Unità Malattie Metabolismo Minerale ed Osseo – Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi

Il calcifediolo (25OHD) è il metabolita vitaminico D più largamente rappresentato nel comparto extracellulare. La concentrazione di calcidiolo nel sangue è indicativo dello stato vitaminico D, con valori inferiori a 20 ng/ml (50 nmol/L) indicanti inadeguatezza. Il calcifediolo non è una sostanza naturalmente presente nei cibi, ma può essere introdotto come prodotto di sintesi farmaceutico. Il calcifediolo, quando somministrato al fine di correggere uno stato vitaminico D inadeguato, si è dimostrato più potente del colecalciferolo (vitamina D3) in termini di concentrazione di 25OHD sierica raggiunta, rapidità di azione e normalizzazione dei livelli di paratormone. Alle dosi comunemente utilizzate (giornaliere, settimanali, mensili) il supplemento di calcidiolo si è dimostrato efficace e sicuro, non determinando alterazioni della calcemia, calciuria, marcatori di rimodellamento osseo o altri analiti relativi al metabolismo minerale. Per vitamina D biologicamente attiva, ovvero capace di comportarsi da ormone legandosi ed attivando lo specifico recettore nucleare (VDR), si intende classicamente il calcitriolo (1,25(OH)2D), che si forma per successiva idrossilazione del calcidiolo. Il calcitriolo è 1000 volte meno concentrato nel plasma rispetto al calcifediolo, ed induce a livello intestinale l'espressione di molteplici proteine implicate nell'assorbimento del calcio e del fosfato. Il calcitriolo, in presenza di RANKL, è un potente attivatore dell'osteoclastogenesi. Mentre il calcitriolo che si forma per idrossilazione renale costituisce uno dei fondamentali ormoni che controllano l'omeostasi minerale, il calcitriolo si può produrre anche in tessuto non classicamente correlati al metabolismo minerale, sia in condizioni fisiologiche che patologiche. Il calcitriolo "tissutale" si comporta prevalentemente da citochina ed è in grado di regolare molteplici funzioni cellulari. La produzione extra-renale di calcitriolo dipende dal substrato, ovvero calcidiolo, disponibile nell'extracel-

lulare libero o veicolato al tessuto di pertinenza di proteine di trasporto (es. vitamin D binding protein, VDBP). Studi in vitro hanno recentemente documentato effetti diretti, rapidi, probabilmente non genomici del calcitriolo, analogamente ad altri ormoni steroidei. Il calcitriolo agirebbe quindi su VDR espressi sulla membrana o su altri recettori (es. Pdia3) che, una volta attivati, attiverebbero secondi messaggeri intracellulari. In clinica, tuttavia, non è possibile somministrare calcitriolo ai fini della possibile modulazione di tali fenomeni, per il rischio elevato di determinare ipercalcemia e/o ipercalcemia o aumento dei marcatori di rimodellamento osseo. Recenti studi di intervento hanno documentato azioni rapide del pro-ormone calcidiolo supplementato sulla modulazione di fenomeni fisiologici e patologici. Alcuni anni fa è stata dimostrata in vari sistemi cellulari la proprietà del calcidiolo, eventualmente internalizzato e veicolato intracellularmente dalla megalina, in assenza o sinergicamente con il calcitriolo di modulare direttamente l'espressione genica e la proliferazione cellulare. Recenti studi hanno documentato effetti diretti del calcidiolo in vitro in cellule staminali derivate dal tessuto adiposo (hADMSCs), determinando un rapido aumento del flusso di Ca<sup>2+</sup>, sebbene ad una concentrazione maggiore rispetto a quella fisiologica. In studi successivi tale fenomeno è stato confermato in altri sistemi cellulari in presenza di calcidiolo a concentrazioni subnanomolari (es. spermatozoi umani). È stato inoltre dimostrata una possibile azione del calcifediolo nella regolazione/modulazione della lipogenesi modulando la degradazione delle proteine regolatrici dell'elemento-associazione dello sterolo (SREBP). Questi rapidi effetti del calcidiolo, che rimangono ancora da essere definiti come meccanismo di azione, potrebbero spiegare gli effetti del calcidiolo osservati in studi clinici, quando somministrato a breve termine e nell'immediato per modulare eventi fisiopatologici.

## OBESITÀ E CALCIFEDILO

C. M. Rotella

Già Professore Ordinario di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Sperimentali e Cliniche "Mario Serio" Università di Firenze

L'obesità consiste in un aumento relativo ed assoluto di tessuto adiposo e rappresenta un grave problema di salute in tutto il mondo. Nonostante l'obesità e le sue complicanze siano in costante aumento nella popolazione italiana il Sistema Sanitario Nazionale italiano continua a non riconoscere questa condizione come una malattia, scaricando sui pazienti i relativi costi per la diagnosi e cura. L'elevata prevalenza di carenza di Calcifediolo nei soggetti obesi è un dato ben documentato come dimostrato dall'aumento impressionante di lavori pubblicati su questo argomento negli ultimi dieci anni. La causa più probabile di questo fenomeno è riconducibile ad una aumentata diluizione del Calcifediolo nel più grande volume del grasso, siero, fegato e muscolo, anche se non si può escludere l'esistenza di altri meccanismi che concorrono. In realtà non si può escludere che i bassi livelli di Calcifediolo possano essere causa di Obesità dato che non sono stati ancora studiati completamente gli effetti mediati dai recettori del Calcifediolo trovati nelle cellule adipose. La carenza di Calcifediolo nella popolazione obesa non sembra avere conseguenze sul tessuto osseo, ma può influenzare altri organi, anche se al momento non

abbiamo dati sufficienti per provare questa ipotesi. La somministrazione di Calcifediolo non sembra avere effetti benefici diretti su questa condizione metabolica, tuttavia appare ragionevole effettuare una supplementazione con Calcifediolo nel 70% circa di questa popolazione che manifesta una insufficienza dell'ormone. In un lavoro del nostro gruppo abbiamo dimostrato che un fattore importante che si associa alla carenza di Calcifediolo nei soggetti obesi è rappresentato dalla presenza di alti valori del prodotto di accumulazione lipidica (LAP) che è strettamente correlato con l'accumulo di grasso a livello viscerale, notoriamente caratterizzato da una infiammazione di basso grado e che rappresenta un marker di adiposità disfunzionale.

### References:

1. Vranic' L ed al. Medicina 2019, 55, 541
2. Bardini G: ed al. The Review of Diabeti Studies 2013, 10, 1, 243

## IL CALCIFEDIOLO NEL PAZIENTE CON FRATTURE DI FEMORE

A. Moretti

Università Degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli

La carenza di vitamina D ha un'elevata prevalenza nella popolazione anziana. In particolare, quasi il 90% delle donne italiane di età superiore ai 70 anni presenta livelli sierici di 25(OH)D3 <10 ng/ml alla fine della stagione invernale. L'ipovitaminosi D può avere temibili conseguenze in questa popolazione, soprattutto sull'apparato muscolo-scheletrico per l'insorgenza di osteoporomalacia e sarcopenia, che aumentano il rischio di cadute e di fratture da fragilità. Tra queste, la frattura dell'estremo prossimale del femore ha le conseguenze più devastanti in termini di mortalità, disabilità e costi sociosanitari. In tale contesto, il dosaggio della 25(OH)D3 e del PTH, sembra essere utile e costo-efficace nell'identificazione dei pazienti ad alto rischio di cadute e fratture da fragilità [1]. L'iperparatiroidismo secondario a ipovitaminosi D, infatti, si associa ad un incremento significativo sia del rischio di cadute sia di fratture da osteoporosi dell'estremo prossimale del femore. Inoltre, in una coorte di pazienti con frattura di femore, con l'invecchiamento si assiste ad una riduzione di 25(OH)D3 e un incremento di PTH sierici con l'invecchiamento. È da sottolineare, inoltre, che sia la carenza di vitamina D sia l'iperparatiroidismo secondario a ipovitaminosi D si associano, rispettivamente, ad una maggiore severità (Garden III-IV) e ad un diverso pattern (fratture extracapsulari) di frattura d'anca. Dal punto di vista fisiopatologico, la suscettibilità alle fratture da fragilità nel contesto dell'ipovitaminosi D sarebbe da attribuire non solo alla difettosa mineralizzazione dell'osteoidi, ma anche ad altri meccanismi, quali l'aumento delle superfici ricoperte da osteoidi che ostacola il remodeling del tessuto osseo mineralizzato e l'incremento dei micro-crack. Il rischio di frattura di femore nei pazienti con carenza di vitamina D dipende dagli effetti negativi di tale condizione non solo sul tessuto osseo, ma anche sulla struttura e sulla funzione del tessuto muscolare con un incremento del rischio di caduta. L'ipovitaminosi D, infatti, induce atrofia della muscolatura prossimale degli arti superiori e inferiori, perdita di fibre di tipo II e downregulation dei fattori di trascrizione correlati all'ipertrofia muscolare. Dal punto di vista clinico, diversi studi hanno dimostrato una riduzione della forza e della performance muscolare nei pazienti con bassi livelli sierici di 25(OH)D3, in particolare in condizioni di obesità, anche nei pazienti con frattura di femore, che si traduce in un ridotto recupero funzionale in questa popolazione per livelli di calcifediemia <30 ng/ml. Se consideriamo che circa il 60% dei pazienti con frattura di femore ha una grave carenza di vitamina D e che un incremento dei livelli sierici di 25(OH)D3 di 10 ng/ml riduce il rischio di frattura di femore del 20%, la somministrazione di questo ormone rappresenta una soluzione terapeutica fondamentale in questa popolazione. Inoltre, in pazienti anziani trattati con anti-riassorbitivi, un adeguato status vitaminico D, associato a livelli di PTH sierico più bassi, massimizza gli effetti degli anti-riassorbitivi sulla BMD femorale. Tra i diversi preparati disponibili per il trattamento dell'ipovitaminosi D, il calcifediolo è da preferire in presenza di comorbidità, quali epatopatie, sindromi da malassorbimento e/o obesità, o nel caso di concomitante uso di farmaci che interferiscono con il metabolismo della vitamina D, come i corticosteroidi.

Il calcifediolo, infatti, è in grado di correggere l'ipovitaminosi D e di sopprimere il PTH entro 1 settimana, e di consentire il superamento della soglia di 25(OH)D3 sierico dei 30ng/ml in circa 2 settimane, sia con la somministrazione giornaliera sia con quella settimanale, con un ottimo profilo di sicurezza. Inoltre, la somministrazione di calcifediolo migliora l'effetto anti-riassorbitivo dell'alendronato in pazienti osteoporotici con ipovitaminosi D. La correzione dell'ipovitaminosi D con calcifediolo in pazienti anziani ha anche un importante effetto sulla funzione muscolare, in termini di miglioramento della forza e della performance fisica, con una significativa riduzione del rischio di cadute dopo 6 mesi di trattamento [2]. Tuttavia, le evidenze riguardo il ruolo del calcifediolo nella gestione dei pazienti con frattura di femore sono ancora scarse. In uno dei primi studi condotti sulla somministrazione di questo farmaco a pazienti con fratture di femore, la somministrazione di calcifediolo settimanale in combinazione con quella giornaliera di calcio ha portato alla correzione dell'iperparatiroidismo secondario e a un aumento della massa ossea del collo femorale rispetto alla sola somministrazione di calcio, mentre in uno studio randomizzato controllato più recente condotto su un'analoga popolazione, la somministrazione di calcifediolo (3 mg ogni 3 mesi per 1 anno) in combinazione con un programma di esercizi per il rinforzo della muscolatura prossimale degli arti inferiori ha dimostrato un aumento della sopravvivenza sia a 1 sia a 4 anni rispetto al placebo [3]. D'altronde, la provata efficacia del calcifediolo nel normalizzare rapidamente lo status vitaminico D risulta particolarmente utile nei pazienti ad imminente rischio fratturativo, come quelli con frattura dell'estremo prossimale del femore, che necessitano di ricevere un trattamento immediato con farmaci anti-osteoporotici.

### References:

1. Johnson K, Suriyaarachchi P, Kakkat M, Boersma D, Gunawardene P, Demontiero O, Tannenbaum C, Duque G. Yield and cost-effectiveness of laboratory testing to identify metabolic contributors to falls and fractures in older persons. Arch Osteoporos. 2015;10:226. doi: 10.1007/s11657-015-0226-3.
2. Iolascon G, Moretti A, de Sire A, Calafiore D, Gimigliano F. Effectiveness of Calcifediol in Improving Muscle Function in Post-Menopausal Women: A Prospective Cohort Study. Adv Ther. 2017 Mar;34(3):744-752. doi: 10.1007/s12325-017-0492-0.
- Laiz A, Malouf J, Marin A, Longobardi V, de Caso J, Farrerons J, Casademont J. Impact of 3-Monthly Vitamin D Supplementation Plus Exercise on Survival after Surgery for Osteoporotic Hip Fracture in Adult Patients over 50 Years: A Pragmatic Randomized, Partially Blinded, Controlled Trial. J Nutr Health Aging. 2017;21(4):413-420. doi: 10.1007/s12603-016-0773-3.

## LA MENOPAUSA E L'INIZIO DELLA FRAGILITÀ OSSEA

M. Gambacciani

Centro per la menopausa, Centro Clinico San Rossore, Pisa

Negli ultimi anni si è assistito ad un rinnovato interesse per la menopausa, rivisitando le sue caratteristiche tra i rapidi cambiamenti endocrini, nel contesto di un cambiamento socioculturale. Alla luce delle possibili ripercussioni metaboliche che età e carenza estrogenica comportano, l'osteoporosi anche nella menopausa fisiologica è un importante aspetto in cui le componenti endocrine-metaboliche si fondono con l'importanza dello stile di vita postmenopausa. Più di 80 anni fa, Albright ha descritto l'associazione tra il declino dei livelli di estrogeni in menopausa con la rapida perdita ossea, l'osteoporosi e le fratture da fragilità. La carenza di estrogeni è un fattore chiave nella patogenesi dell'osteoporosi postmenopausale. Tutte le condizioni di privazione di estrogeni sono associate ad un significativo aumento del riassorbimento e alla perdita di densità e resistenza ossea. In donne altrimenti sane, l'osteoporosi può essere causata dal mancato raggiungimento del picco di massa ossea, da una perdita ossea accelerata dopo la menopausa o da una combinazione di queste due condizioni. La salute scheletrica ottimale dipende da un adeguato equilibrio di molteplici fattori, tra cui una fisiologica esposizione alla stimolazione degli steroidi gonadici. Anche nelle atlete, se amenorriche, la densità minerale ossea risulta inferiore rispetto a controlli con normale ciclo mestruale. Una ridotta esposizione agli estrogeni può ridurre la densità minerale ossea, come nelle giovani donne che soffrono di amenorrea ipotalamica, associata o meno a disturbi dell'alimentazione, dalla anoressia nervosa a forme di ortorexia, quali il veganismo, che minano ulteriormente la salute scheletrica. Anche nel periodo premenopausale, le donne con persistente oligomenorrea mostrano un declino della BMD sia vertebrale che femorale, associato ad un aumento del turnover metabolico dell'osso, rispetto alle donne di pari età ma con flussi mestruali regolari. La prevenzione dell'osteoporosi nelle donne in premenopausa deve quindi prevedere anche tutte le misure tese a equilibrare la funzione gonadica con alterazioni della ciclicità mestruale, clinicamente evidente con un quadro di oligomenorrea o amenorrea. Certamente in tutte le donne la menopausa rappresenta un momento cruciale per la prevenzione. L'osteoporosi e le fratture ad essa correlate hanno una patogenesi multifattoriale, ma la carenza estrogenica giuoca un ruolo fondamentale, determinando un aumento del turnover metabolico e un rapido declino della massa ossea (BMD). Gli effetti della privazione estrogenica sul metabolismo e massa ossea sono sicuramente molto più marcati dopo l'ovariectomia bilaterale, che

richiede assolutamente provvedimenti terapeutici immediati dopo l'intervento. Un particolare gruppo ad elevato rischio di osteoporosi da privazione estrogenica sono le donne affette da carcinoma della mammella che fanno terapie antiormonali quali i GhRH Agonisti, il tamoxifene, ma soprattutto gli inibitori dell'aromatasi. In queste donne è opportuno prevenire il danno scheletrico ancora prima di attendere le misurazioni densitometriche. Non tutte le donne svilupperanno sicuramente osteoporosi dopo la menopausa, per cui potrebbe essere consigliato al momento dell'ultima mestruazione un controllo densitometrico da ripetersi dopo 1-2 anni per identificare le donne a maggiore rischio. La sintomatologia climaterica (vampate di calore, sudorazioni) identifica un sottogruppo di donne a maggior rischio di osteoporosi. Infatti, nelle donne che presentano una sintomatologia vasomotoria intensa è stata dimostrata una più alta incidenza di osteoporosi e di frattura. Le donne con sintomatologia vasomotoria presentano una BMD femorale e lombare significativamente più bassa delle donne non sintomatiche, con un rischio di frattura di femore aumentata di quasi l'80% rispetto alle donne di pari età anagrafica e condizione menopausale, ma asintomatiche. In conclusione, nelle donne normali in menopausa, il declino degli estrogeni è la principale causa di un turnover osseo accelerato e della conseguente diminuzione della densità ossea e del danno architettonico della struttura ossea, che porta ad una diminuzione della resistenza ossea con aumentato rischio di fratture da fragilità. Pertanto, nelle donne la prevenzione primaria dell'osteoporosi non può che essere legata al mantenimento di un'adeguata esposizione dell'osso agli estrogeni.

### References:

1. Gambacciani M, et al. The relative contribution of menopause and aging to postmenopausal vertebral osteopenia. J Clin Endocrinol Metab 1993;77:1148-51.
2. Crandall et al, Associations of menopausal vasomotor symptoms with fracture incidence. J Clin Endocrinol Metab.2015 Feb;100(2):524-34.
3. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause, Vol. 29, No. 7, 2022.

## DALLA SINTOMATOLOGIA ALLA CLINICA: ORMONI AMICI DELLE OSSA

M. Gambacciani

Centro per la menopausa, Centro Clinico San Rossore, Pisa

In postmenopausa la carenza estrogenica è la causa principale dell'osteoporosi e dell'aumentato rischio di fratture da fragilità. Pertanto, nelle donne in postmenopausa la prevenzione primaria dell'osteoporosi è legata al mantenimento di un'adeguata esposizione dell'osso agli estrogeni. L'ultimo decennio è stato caratterizzato da una rivalutazione dei rischi e benefici della terapia ormonale sostitutiva (TOS) in menopausa, soprattutto riguardo al rischio cardiovascolare e osteoporotico. Infatti, modificate strategie terapeutiche hanno portato ad una sostanziale riduzione dei rischi, aumentando i possibili benefici per la possibilità di un trattamento di una lunga durata. La TOS rimane la terapia più efficace per la sintomatologia climaterica, dai sintomi vasomotori alla sindrome genitourinaria. Altri sintomi climaterici come i dolori muscolo-articolari, alterazioni del tono dell'umore, modificazioni del ritmo sonno-veglia, del comportamento sessuale, e la QoL possono migliorare con la TOS. Nelle diverse fasi della transizione menopausale, e oltre, la TOS normalizza rapidamente il turnover, prevenendo l'osteoporosi, preservando la BMD in tutti i siti scheletrici, come la colonna lombare, e collo femorale. I maggiori benefici della TOS possono essere ottenuti subito dopo la menopausa, sebbene possa prevenire la perdita ossea in tutte le fasi della vita postmenopausale.

Allo stesso modo, la prevenzione della perdita ossea è uno dei benefici non contraccettivi dei contraccettivi orali combinati (OC). La somministrazione di OCs nelle donne con un normale ciclo mestruale ha un effetto sostanzialmente neutro sul metabolismo e densità ossea. Dati contrastanti sono stati riportati al contrario nelle adolescenti, quando l'uso di OC con basse dosi di estrogeni può essere associato a una BMD ridotta, ostacolando il raggiungimento del picco di massa ossea. Al contrario, la somministrazione di OC anche a basso dosaggio è efficace nelle donne che soffrono di amenorrea ipoestrogenica funzionale e in perimenopausa, prevenendo e/o invertendo gli effetti dell'ipoestrogenismo sulla BMD. Dopo la menopausa, la TOS previene l'attivazione del turnover osseo e della perdita ossea. Gli effetti della TOS sulla densità e qualità dell'osso oltre che sul numero delle fratture è dimostrata in studi epidemiologici, osservazionali, randomizzati e da robuste metaanalisi. Gli effetti della TOS sono evidenti in tutti i distretti scheletrici e su tutti i tipi di frattura. La riduzione del rischio di frattura è stata ripetutamente dimostrata essere del 30%, più evidente nelle donne che iniziano il trattamento ormonale vicino alla menopausa o comunque entro i 60 anni di età.

La terapia ormonale ha effetti positivi su cute, tessuto connettivo, cartilagini articolari e dischi intervertebrali. La TOS può utilmente prescritta non solo per i sintomi e la qualità di vita, ma anche per la prevenzione dell'osteoporosi. La TOS deve essere considerata parte di una valutazione clinico-terapeutica integrata che includa raccomandazioni sullo stile di vita, la dieta, l'esercizio fisico, per il mantenimento o il raggiungimento di uno stato di salute e di benessere ottimale. La TOS non è una panacea buona per tutte, e coloro che presentano controindicazioni non possono essere trattate. La selezione delle pazienti è la chiave di volta per una TOS efficace e sicura. La TOS è quindi indicata per la prevenzione dell'osteoporosi nelle pazienti con menopausa precoce (da protrarsi almeno fino all'età media della menopausa, 51 aa) e nelle donne in postmenopausa tra i 50 e i 60 anni con rischio di frattura. Dosi più basse (1 mg 17-beta estradiolo o 0.45 mg estrogeni coniugati) di quelle standard (2 mg 17-beta estradiolo o 0.625 mg estrogeni coniugati) mantengono gli effetti positivi sul turnover metabolico e la BMD. Non sono disponibili dati sulla prevenzione delle fratture con i bassi dosaggi, ad eccezione del tibolone per cui sono disponibili dati che dimostrano una riduzione delle fratture in donne trattate con dosaggi di 1.25 mg rispetto ai dosaggi abituali (2.5 mg). La decisione di protrarre la TOS, per la sola prevenzione delle fratture osteoporotiche, deve tener conto dei possibili effetti a lungo termine dei vari tipi e dei vari dosaggi, in confronto ad altre terapie comprovate. L'interruzione della terapia ormonale è seguita da una rapida perdita ossea; tuttavia, non è stato osservato alcun eccesso di fratture dopo l'interruzione. Nella donna con più di 60 anni non è in genere raccomandato iniziare la TOS con il solo scopo di prevenire le fratture da osteoporosi.

### References:

1. Gambacciani M, et al. The relative contribution of menopause and aging to postmenopausal vertebral osteopenia. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1148-51.
2. Crandall et al, Associations of menopausal vasomotor symptoms with fracture incidence. *J Clin Endocrinol Metab*.2015 Feb;100(2):524-34.
3. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, Vol. 29, No. 7, 2022.

## TIBOLONE: IMPATTO SUL SISTEMA SCHELETRICO E SULLA QUALITÀ DELLA VITA IN MENOPAUSA

S. Lello, A. Capozzi, G. Scambia

Dipartimento Tutela Salute Donna e Bambino, Fondazione Policlinico Gemelli-IRCCS

Il Tibolone rappresenta una molecola che, una volta assunta per via orale, viene trasformata in tre metaboliti, due con attività di tipo estrogenico ed uno con attività di tipo progestinico ed androgenico. Per quel che riguarda l'effetto del tibolone a livello scheletrico, esperimenti su animale hanno chiaramente dimostrato come la azione sullo scheletro sia mediata dai metaboliti di tipo estrogenico, e questo risulta essere importante anche per ciò che riguarda la qualità dell'osso che viene ad essere prodotto, oltre a garantire uno stimolo di tipo fisiologico sulle cellule ossee. Il trattamento con tibolone, alla dose di 2.5 mg/die (la dose comunemente utilizzata nella pratica clinica), ma anche la metà dose di 1.25 mg/die, ha dimostrato di ridurre significativamente, rispetto ai valori baseline ed al placebo, i livelli dei markers del metabolismo osseo (sia di riassorbimento sia di neoformazione). Il trattamento con tibolone ha mostrato un guadagno significativo in termini di densità minerale ossea (Bone Mineral Density, BMD) sia a livello lombare sia a livello femorale

e, in uno studio della durata di 10 anni, ha evidenziato una protezione della massa ossea a livello di questi due distretti scheletrici, con una differenza significativa rispetto ai controlli, ma, soprattutto, senza perdita di efficacia. Grazie alla sua componente androgenica, il tibolone ha mostrato di mantenere la massa magra in menopausa. Uno studio su donne di età media di 68 anni circa, con una dose di 1.25 mg/die ha mostrato una riduzione del rischio di fratture vertebrali e non vertebrali con una differenza significativa rispetto al placebo.

Il tibolone, però, per le sue caratteristiche farmacologiche ha un positivo impatto su vari parametri della qualità della vita delle donne in menopausa. Innanzitutto, riduce significativamente le vampate e le sudorazioni caratteristiche della sindrome menopausale, riduce la secchezza vaginale, migliora il tono dell'umore ed il senso di energia e la libido, con un effetto importante di miglioramento della qualità della vita della donna in menopausa.

## THE ROLE OF SEQUENTIAL THERAPIES IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS AT HIGH RISK OF FRACTURE

R. Rizzoli MD

Division of Bone Diseases, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine 1211 Geneva 14, Switzerland

The aim of osteoporosis therapy is to reduce the increased fracture risk associated with osteoporosis-related bone fragility. Prevention of fragility fracture relies on the triad –balanced nutrition, including calcium, protein and vitamin D, –weight-bearing or balance improving physical exercises and –pharmacological therapies. Among the latter, the antiresorptives are the most widely used. Alendronate, basedoxifene, denosumab, ibandronate, raloxifene, risedronate, hormone replacement therapy and zoledronate decrease vertebral fracture risk. For hip fracture, alendronate, denosumab, risedronate, and zoledronate reduce the risk in women with osteoporosis, hormone replacement therapy in postmenopausal women, and calcium and vitamin D in institutionalized patients. Regarding combination therapies, the added costs and combined risks of side effects must be considered before combination therapy with anti-osteoporosis drugs could be envisaged. Until we have clear evidence that using drugs together provides greater fracture risk reduction than monotherapy, there is no place for combination therapy. In terms of sequential therapies, reasons to switch an anti-remodeling drug by another one include intolerance to current treatment, concerns

about adherence to treatment, inadequate clinical response, such as bone loss or occurrence of fracture on therapy, or failure to achieve turnover markers reduction. To prevent rapid bone loss and increased vertebral fracture risk after discontinuing denosumab, a bisphosphonate treatment may be envisaged. An anabolic treatment like the amino-terminal fragment of PTH, teriparatide, an analog of parathyroid hormone related protein, abaloparatide, or the monoclonal antibody against sclerostin, romosozumab (the latter when tested against alendronate), decreases vertebral and non-vertebral fracture risk. In sequential therapies, teriparatide, abaloparatide or romosozumab therapy should be followed with denosumab or a bisphosphonate. When clinical response to bisphosphonate therapy is inadequate, a switch to teriparatide, romosozumab or to denosumab could be envisaged. However, switching from denosumab to teriparatide is not recommended. An anabolic agent followed by an anti-remodeling drug is more effective in fracture prevention than beginning an anti-remodeling agent. Such a sequential regimen should become the standard of care for patients at high, very high or at imminent risk of fracture.

## ROMOSUZUMAB: UNA NUOVA OPZIONE NEL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI

A. Giusti<sup>1</sup>, D. Camellino<sup>2</sup>, G. Tramontano<sup>1</sup>, G. Botticella<sup>2</sup>, M. Doveri<sup>1</sup>, V. Tomatis<sup>2</sup>, M. Larosa<sup>1</sup>, G. Bianchi<sup>2</sup>

1-SSD Malattie Metaboliche Ossee e Prevenzione delle Fratture nell'Anziano; 2-SC Reumatologia, Dipartimento delle Specialità Mediche, ASL3, Genova

Romosozumab è un anticorpo monoclonale che lega e inibisce l'attività della sclerostina, producendo un incremento significativo e rilevante della neoformazione ossea e un decremento del riassorbimento osseo. Nello studio di fase 2, che ha arruolato donne postmenopausali con bassa densità minerale ossea, il trattamento con romosozumab per un anno (210 mg al mese sottocute) ha determinato un incremento significativo della densità minerale ossea, con un incremento dei marcatori di neoformazione nei primi 6-9 mesi di terapia, e un persistente decremento dei marcatori di riassorbimento osseo.

Lo studio FRAME di fase 3, condotto in 7180 donne affette da osteoporosi postmenopausale, ha valutato contro placebo l'efficacia di romosozumab (210 mg mese) nel ridurre le nuove fratture vertebrali e non-vertebrali. Le pazienti hanno ricevuto un'appropriate supplementazione di calcio e vitamina D. Romosozumab ha dimostrato di ridurre a 12 mesi il rischio di nuove fratture vertebrali (del 73%) e di nuove fratture cliniche (del 36%) in modo significativo rispetto al placebo. Dal 13° al 24° mese, le pazienti trattate con romosozumab e placebo sono state trattate per altri 12 mesi con denosumab (60 mg sottocute ogni sei mesi). A 24 mesi, le pazienti trattate con romosozumab/denosumab hanno dimostrato un rischio significativamente minore di incorrere in una nuova frattura vertebrale (del 75%), rispetto alle donne trattate con placebo/denosumab. Complessivamente romosozumab ha dimostrato nello studio FRAME un profilo di tollerabilità e sicurezza comparabile al placebo.

Lo studio ARCH ha arruolato 4093 donne postmenopausali affette da osteoporosi con frattura da fragilità e le ha randomizzate per un anno a terapia con romosozumab (210 mg al mese) o alendronato 70 mg settimanale (associata a supplementazione con calcio e vitamina D). Le pazienti, nel secondo anno, hanno ricevuto un trattamento con alendronato (romosozumab/alendronato o alendronato/alendronato). Nel corso dei 24 mesi di terapia, le donne trattate con romosozumab/alendronato hanno dimostrato un rischio ridotto

del 48% di nuove fratture vertebrali rispetto al gruppo alendronato/alendronato. Anche il rischio di nuove fratture cliniche, fratture non-vertebrali e fratture femorali risultava maggiormente ridotto nel gruppo romosozumab/alendronato (rispettivamente del 27% per le fratture cliniche, del 19% per le fratture non-vertebrali, e del 38% per le fratture di femore) rispetto alle pazienti del gruppo alendronato/alendronato. Nel corso del primo anno di studio il romosozumab ha dimostrato di essere ben tollerato, ma un maggior numero di eventi cardio-vascolari (CV) sono stati registrati nel gruppo romosozumab rispetto al gruppo alendronato (con una differenza tra i due gruppi del 0,6%).

Complessivamente i dati derivanti dagli studi di fase 2 e 3 hanno permesso di definire romosozumab come il farmaco più potente nella prevenzione delle fratture da fragilità a disposizione per l'uso clinico nelle donne postmenopausali affette da osteoporosi severa. Gli studi hanno anche chiarito che la terapia con romosozumab deve essere sempre seguita da un trattamento con un anti-riassorbitivo, e che sebbene il romosozumab sia efficace nell'incrementare la densità minerale ossea anche dopo un trattamento con anti-riassorbitivo, la sequenza ottimale di terapia è quella che prevede prima un anno di romosozumab seguito da trattamento con denosumab o alendronato. Per quanto riguarda i risultati dello studio ARCH sul rischio CV, attualmente il potenziale rischio di eventi CV in corso di terapia con romosozumab è ancora ampiamente dibattuto, in relazione soprattutto al potenziale effetto protettivo cardio-vascolare del alendronato. Nonostante questo, le autorità sanitarie hanno per il momento indicato limitazioni sull'uso di romosozumab in donne con elevato profilo di rischio CV. Studi osservazionali post-marketing dovranno chiarire se esiste un reale rischio CV con romosozumab e quantificarlo, tenendo anche in considerazione i benefici prodotti sul piano della riduzione delle fratture da fragilità e delle loro drammatiche conseguenze (decesso, disabilità e peggioramento della qualità della vita).



## IL RANKL IL TREAT D'UNION FRA OSSO E MUSCOLO

G. Iolascon

Dipartimento Multidisciplinare di Specialità Medico-Chirurgiche ed Odontoiatriche

Muscoli e ossa condividono un'origine embrionale comune, il mesoderma. Durante lo sviluppo, la loro interazione consente di adattarsi costantemente alle diverse esigenze biomeccaniche, fisiologiche e biochimiche dell'individuo (1). È noto come la formazione e il riassorbimento osseo dipendano in gran parte dal carico meccanico derivante dalla gravità e dalla contrazione muscolare (2). La densità ossea aumenta rapidamente durante l'adolescenza e continua ad aumentare fino alla terza decade in sincronia con la massa muscolare, che segue la stessa traiettoria. Nell'anziano si assiste invece una progressiva perdita di densità ossea e massa muscolare, componente importante della sindrome di fragilità, favorite dalla riduzione dell'attività fisica e degli ormoni anabolici come il testosterone e gli estrogeni. Analogamente, qualsiasi condizione di immobilizzazione protratta, come ad esempio l'utilizzo del gesso, l'allettamento, o patologie neuromuscolari possono accelerare notevolmente i processi osteoporotici e sarcopenici. Studi recenti hanno dimostrato che la sincronicità tra ossa e muscolo scheletrico si estende oltre il solo carico meccanico e che le osteochine e le miochine rilasciate da questi due tessuti possono potenzialmente influenzare la massa ossea e muscolare scheletrica (2). In particolare sembrerebbe che la triade composta dall'attivatore del recettore del fattore nucleare kappa B (RANK), dal suo ligando (RANKL) e dall'osteoprotegerina (OPG), un inibitore del RANKL che svolge un ruolo centrale nel rimodellamento osseo e nell'omeostasi, sia anche coinvolta nella regolazione della funzione del muscolo scheletrico. È stato dimostrato un aumento del RANKL negli stati infiammatori cronici e durante l'esposizione a glucocorticoidi. Inoltre, studi condotti su modelli di muscolo muri-

no *mdx* hanno rilevato concentrazioni significativamente più elevate di RANK rispetto a tessuti muscolari wild-type, suggerendo un potenziale ruolo del RANK nella patogenesi della distrofia muscolare. L'inibizione dell'interazione RANKL/RANK con un anticorpo diretto specificamente contro RANKL sembrerebbe migliorare anche la forza muscolare in topi *mdx*, suggerendo una possibile influenza della triade RANK, RANKL, OPG sul fenotipo osseo di pazienti affetti da Distrofia Muscolare di Duchenne. Questo target dovrebbe essere ulteriormente indagato al fine di fornire una nuova strategia terapeutica utile in questi pazienti.

### References:

1. Marcadet L, Bouredji Z, Argaw A, Frenette J. The Roles of RANK/RANKL/OPG in Cardiac, Skeletal, and Smooth Muscles in Health and Disease. *Front Cell Dev Biol.* 2022 May 26;10:903657. doi: 10.3389/fcell.2022.903657. PMID: 35693934; PMCID: PMC9181319.
2. Broto M, Bonewald L. Bone and muscle: Interactions beyond mechanical. *Bone.* 2015 Nov;80:109-114. doi: 10.1016/j.bone.2015.02.010. PMID: 26453500; PMCID: PMC4600532.
3. Akhtar Ali S, Kang H, Olney R, Ramos-Platt L, Ryabets-Lienhard A, Cheung C, Georgia S, Pitukcheewanont P. Evaluating RANKL and OPG levels in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos Int.* 2019 Nov;30(11):2283-2288. doi: 10.1007/s00198-019-05077-5. Epub 2019 Aug 7. PMID: 31392399.

## IMMINENT RISK OF FRACTURE

G. Corrao

Professore Ordinario presso il Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi Università degli Studi di Milano Bicocca, Milano

In accordo con l'Organizzazione Mondiale della Sanità, si definiscono fratture da fragilità le fratture spontanee o indotte da minimi traumi e risultanti da forze meccaniche che normalmente non causerebbero una simile lesione [1]. Si intendono, dunque, tutte quelle fratture causate da un trauma a bassa energia che derivano da una caduta dalla posizione eretta o da altezza ridotta. È stato stimato che le fratture da fragilità siano responsabili di più di 9 milioni di fratture ogni anno in tutto il mondo, possano causare eventi avversi (quali l'aumentata morbosità e mortalità), e contribuire in modo rilevante alla spesa sanitaria: pertanto, costituiscono un serio problema di salute pubblica [1-2].

Una precedente frattura da fragilità è un importante fattore di rischio per ulteriori fratture [1]. Gli individui che hanno già subito una frattura da fragilità sono maggiormente a rischio di ulteriori fratture sia nello stesso sito che in un altro sito osseo [2]; inoltre, il rischio aumenta al crescere del numero e della severità delle precedenti fratture [1].

Il concetto di rischio imminente di frattura, definito come un rischio notevolmente elevato di frattura nei successivi 12-24 mesi rispetto alla frattura indice, è stato ampiamente indagato [1-3]. È noto che il rischio di rifrattura aumenta significativamente nel periodo successivo al verificarsi di una prima frattura. Infatti il rischio è approssimativamente raddoppiato entro i primi 2 anni [1-3]. Inoltre, svolgono un ruolo importante nella valutazione del rischio di rifrattura anche le complicazioni operatorie, la riabilitazione, e i fattori di rischio clinici quali [2]:

- genere femminile ed età avanzata;
- basso indice di massa corporea ed errato stile di vita;
- storia personale e familiare di fratture, essenziali per elaborare una diagnosi accurata, tuttavia, alcune fratture, specialmente le vertebrali, sono spesso asintomatiche e non vengono diagnosticate;
- comorbosità e co-trattamenti che, in generale, potrebbero aumentare il rischio di una seconda frattura, anche se le evidenze sono contrastanti;
- ulteriori fattori di rischio indipendenti dalla densità minerale ossea, come il fumo, l'esposizione a glucocorticoidi, osteoporosi secondaria, indici biochimici di turnover osseo;
- immobilità, correlata ad una riduzione della densità minerale ossea e all'aumento del riassorbimento osseo;
- cadute o, come nel caso di fratture da fragilità al femore

prossimale, paura di cadere, che risulta essere un'importante conseguenza psicologica che comporta isolamento, aumentata fragilità e maggiore probabilità di ulteriori cadute;

- modifiche della microarchitettura ossea, che possono indebolire, soprattutto dopo la frattura o dopo l'immobilità, la resistenza meccanica;
- componenti genetici, che possono influenzare la densità minerale ossea, l'architettura ed il rimodellamento osseo, e svolgere un ruolo importante nell'incremento del rischio di fratture da fragilità;
- una inadeguata assunzione di calcio e vitamina D, che contribuisce all'aumento del rischio sia di cadute che di frattura.

Per questi motivi, la prevenzione delle rifratture da fragilità inizia con l'identificazione dei pazienti a cui è stata diagnosticata una prima frattura. Infatti, conoscere la diagnosi appropriata e la procedura terapeutica risulta essenziale per il trattamento della fragilità ossea, e di conseguenza per ridurre il rischio di ulteriori fratture [2]. Pertanto, l'esistenza di un periodo di rischio imminente [2] rappresenta un'opportunità per ottimizzare i benefici dei trattamenti, e per una gestione tempestiva della frattura indice rivolta alla prevenzione di ulteriori fratture.

### References:

1. Tarantino U, Iolascon G, Cianferotti L, et al. Clinical guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis: summary statements and recommendations from the Italian Society for Orthopaedics and Traumatology. *J Orthop Traumatol.* 2017;18(Suppl 1):3-36. doi:10.1007/s10195-017-0474-7
2. Borgström F, Karlsson L, Orsäter G, et al. Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. *Arch Osteoporos.* 2020;15(1):59. doi:10.1007/s11657-020-0706-y
3. International Osteoporosis Foundation. International Osteoporosis Foundation. Ossa SPEZZATE, VITE SPEZZATE: un piano d'azione per superare l'emergenza delle fratture da fragilità in Italia. 2018b, Disponibile a: [http://share.iofbonehealth.org/EU-6-Material/Reports/IOF%20Report\\_ITALY\\_DIGITAL\\_IT.pdf](http://share.iofbonehealth.org/EU-6-Material/Reports/IOF%20Report_ITALY_DIGITAL_IT.pdf)

Abstract non pervenuto

Hypophosphatasia (HPP) is a rare inborn metabolic disorder due to ALPL gene (1p36.12) mutations leading to deficient activity of the Tissue Non-Specific Alkaline Phosphatase (TNSALP), a homodimeric cell surface phosphohydrolase expressed in multiple tissues. Autosomal recessive or dominant inheritance of more than 400 different loss-of-function mutations cause accumulation of TNSALP substrates, including inorganic pyrophosphate (PPi), a potent inhibitor of mineralization, Pyridoxal 5-phosphate, the major circulating form of Vitamin B6 and Phosphoethanolamine (PEA). The clinical spectrum of disease manifestations both in terms of severity and organ involvement is remarkably broad, ranging from stillbirth and perinatal/infantile life-threatening symptoms, including chest and lung hypoplasia and pyridoxine-dependent seizures over premature loss of deciduous teeth and rachitic bone deformities in early childhood to complex musculoskeletal issues with inflammatory pain, muscular weakness and fatigue along with compromised physical performance and recurrent, sometimes poorly healing fractures and bone marrow lesions (Seefried, Dahir et al. 2020).

Beyond assessment family and individual medical history and clinical examination, diagnostic workup includes laboratory evaluation with Alkaline Phosphatase activity below age/sex adjusted normal range, elevated substrate levels (PLP in serum/plasma and urinary PEA) and eventually genetic testing for ALPL-Gene mutations, even though is to be considered that available evidence does not support the idea of a reproducible or meaningful genotype-phenotype correlation (Mornet, Taillandier et al. 2020).

Treatment is always multidisciplinary, including different medical specialties depending on prevailing organ manifestations and has to be tailored to individual needs. Following multinational approval of Asfotase alfa, a recombinant bone anchoring human alkaline phosphatase, enzyme replacement therapy (ERT) is available in Europe to treat bone manifestations of the disease in patients with childhood onset HPP. Study data on ERT clearly shows significantly improved survival of treated children as compared to a historical cohort. ERT can also be beneficial to treat the bone manifestation of the disorder in adults with childhood onset of the disease. Additional treatment modalities for all HPP patients including less severely affected individuals include analgesic medication with NSAIDs, supportive care with physiotherapy and phosphate reduced diet or phosphate binders and interventions to improve bone health including moderate Vitamin D supplementation and osteoanabolic treatment on an individual per-case decision while avoiding bisphosphonates which appear to aggravate HPP-associated bone manifestation (Kishnani, Rush et al. 2017, Genest, Rak et al. 2020, Seefried, Rak et al. 2021). An outline of potential treatment modalities that should be considered for HPP is provided in Fig. 1.

## References:

1. Genest, F., D. Rak, A. Petryk and L. Seefried (2020). "Physical Function and Health-Related Quality of Life in Adults Treated With Asfotase Alfa for Pediatric-Onset Hypophosphatasia." *JBM Plus* 4(9): e10395.
2. Kishnani, P. S., E. T. Rush, P. Arundel, N. Bishop, K. Dahir, W. Fraser, P. Harmatz, A. Linglart, C. F. Munns, M. E. Nunes, H. M. Saal, L. Seefried and K. Ozono (2017). "Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa." *Mol Genet Metab* 122(1-2): 4-17.
3. Mornet, E., A. Taillandier, C. Domingues, A. Dufour, E. Benaloun, N. Lavaud, F. Wallon, N. Rousseau, C. Charle, M. Guberto, C. Muti and B. Simon-Bouy (2020). "Hypophosphatasia: a genetic-based nosology and new insights in genotype-phenotype correlation." *Eur J Hum Genet*.
4. Seefried, L., K. Dahir, A. Petryk, W. Hogler, A. Linglart, G. A. Martos-Moreno, K. Ozono, S. Fang, C. Rockman-Greenberg and P. S. Kishnani (2020). "Burden of Illness in Adults With Hypophosphatasia: Data From the Global Hypophosphatasia Patient Registry." *J Bone Miner Res* 35(11): 2171-2178.
5. Seefried, L., D. Rak, A. Petryk and F. Genest (2021). "Bone turnover and mineral metabolism in adult patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa." *Osteoporosis International*.



Fig. 1: Treatment modalities for HPP which have to be considered and mindfully assembled in order to meet individual patient's needs

## HYPOPHOSPHATEMIA IN HYPERPHOSPHATURIC DISORDERS

Y. Olmedilla Ishishi  
Kyowa Kirin

Hypophosphatemia is a common disorder of mineral metabolism, with multisystem clinical consequences<sup>1</sup>. Identification of its causes is essential in the approach to the patient and for establishing the treatment of choice<sup>1</sup>. The primary mechanisms of hypophosphatemia are: increased renal excretion, decreased intestinal absorption,

and movement of phosphate from the extracellular to intracellular compartments<sup>2</sup>. Renal phosphate wasting is the most common cause of chronic hypophosphatemia. This 'renal hypophosphatemia' can be FGF23-mediated or non-FGF23-mediated, and may be genetic or acquired<sup>1-3</sup>:

FGF23-related disorders		Cause of excess FGF23 (leading to reduction in renal reabsorption)
<b>Genetic (hereditary)</b>		
X-linked hypophosphatemia	PHEX mutation	Increased FGF23 production by osteocytes and osteoblasts
Autosomal dominant hypophosphatemic rickets	FGF23 mutation	Inhibition of cleavage of intact FGF23
Autosomal recessive hypophosphatemic rickets type 1, 2 and 3 (Raine syndrome)	DMP1, ENPP1 and FAM20C mutations, respectively	Increased FGF23 expression (types 1, 2) / inhibition of cleavage of FGF23 (type 3)
<b>Genetic (somatic)</b>		
McCune-Albright syndrome/fibrous dysplasia	GNAS1 mutation	Hypersecretion of FGF23 in dysplastic bone and alteration of processing
Cutaneous skeletal hypophosphatemia syndrome	HRAS or NRAS mutation	Excess secretion of FGF23 from dysplastic bone lesions
<b>Acquired</b>		
Tumor-induced osteomalacia	FGF23-producing tumor	Overexpression of FGF23 and/or other phosphatonins by tumor tissue
Drug-induced: Intravenous iron therapy-induced hypophosphatemia	Increased intact FGF23 (dependent on type of IV-iron drug; detailed mechanism not yet fully elucidated)	
<b>Non FGF23-related disorders</b>		<b>Cause of hypophosphatemia (due to reduced renal reabsorption)</b>
<b>Genetic</b>		
Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria; hypophosphatemia and nephrocalcinosis	SLC34A3 and SLC34A1 mutation, respectively; with loss of function of renal phosphate co-transporters	
Genetic Fanconi syndrome (e.g. cystinosis, Wilson's disease, Lowe syndrome, and Dent's disease)	Defect in renal proximal tubule	
Vitamin D-dependent (resistant) rickets types 1, 2 and 3	Impaired synthesis of vitamin D or signaling of vitamin D receptor; elevated PTH levels. Also decreased intestinal absorption	
<b>Acquired</b>		
Vitamin D and/or calcium deficiency / secondary hyperparathyroidism (incl. renal and liver disease, drug-induced)	Reduced levels of vitamin D; increased levels of PTH due to hypocalcemia. Also decreased intestinal absorption	
Acquired Fanconi syndrome (drug- or toxin-induced)	Defect in renal proximal tubule	
Primary and post-renal transplantation hyperparathyroidism	Elevated PTH levels	

The classic, and most common, inherited renal phosphate wasting disorder is X-linked hypophosphatemia (XLH)<sup>2</sup>. Though rare as well, acquired chronic renal phosphate wasting should prompt consideration of tumor-induced osteomalacia (TIO)<sup>2</sup>. Although the history will guide to the eventual etiology, measurement of urinary phosphate excretion should be helpful. This can be done either by calculating the tubular reabsorption of phosphate (TRP) or the ratio of the tubular maximum phosphate reabsorption to the glomerular filtration rate (TmP/GFR)<sup>1</sup>.

Albeit hypophosphatemia causes considerable morbidity and in some cases contributes to mortality, it is commonly missed due to nonspecific signs and symptoms<sup>2</sup>. Nonetheless, the skeletal system is prominently affected by chronic hypophosphatemia, which leads to impaired mineralization, resulting in osteomalacia (and rickets in children)<sup>1</sup>. Typically, muscle weakness and bone/joint pain are reported, along with a waddling gait and (pseudo)osteomalacic fractures in adults<sup>1</sup>. Abnormalities of the teeth as well as otologic complications are also associated.

Evaluation and management of patients with hypophosphatemia

are of the utmost importance, particularly considering the possibility of new targeted therapies<sup>1</sup>. Oral phosphate is usually the first choice for acute asymptomatic and chronic hypophosphatemia<sup>1</sup>. It needs to be administered frequently per day; and even if so, attaining stable serum phosphate concentrations by oral phosphate is impossible. Additionally, it can cause several adverse events. Since 2018, burosumab, a human anti-FGF23 monoclonal antibody that blocks FGF23, has been approved for the treatment of XLH, TIO and/or broadly 'FGF23-related hypophosphatemic rickets and osteomalacia' in different countries.

### References:

1. Florenzano P, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(2):163-174.
2. Imel EA and Econs MJ. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(3):696-706.
3. Koumakis E, et al. Calcif Tissue Int. 2021;108(1):41-73.

## FIBRODYSPLASIA OSSIFICANS PROGRESSIVA (FOP): DIAGNOSIS AND MANAGEMENT

R. Keen

Royal National Orthopaedic Hospital, London, UK

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) is an ultra-rare autosomal genetic disorder, with an estimated global prevalence of approximately 0.61 to 1.43 per million individuals. The condition is caused by mutations within the Activin A receptor type 1 gene (ACVR1) which encodes a receptor in the bone morphogenetic protein (BMP) pathway. 97% of individuals with FOP have the same R206H mutation. This pathogenic variant increases BMP pathway signaling, which directs mesenchymal stem cells to chondrogenic and osteogenic fates, resulting in heterotopic ossification (HO) in muscles, tendons, ligaments, fascia, and aponeuroses.

The hallmark symptom of FOP is a malformation of a newborn's big toe. This malformation, which is apparent at birth, consists of a short big toe with a valgus deviation. In many cases, the link between the toe abnormalities and FOP is not made until the patient starts to experience characteristic disease flare-ups. These flares are painful, recurrent episodes of soft tissue swelling, and occur more frequently in the neck, trunk, and upper limbs before age 8 years and more frequently in the lower limbs thereafter. On average, 30% of these flare-ups can result in the formation of HO. This leads to a progressive and permanent restriction in movement and function. HO can also progress sub-clinically. Biopsies of the soft tissue swelling or attempted surgical removal of the HO will cause further disease flares and worsening of the patient's condition. In patients with suspected FOP, confirmation of the diagnosis can now be made with genetic analysis of the ACVR1 gene.

Although there is variability in the rate of disease progression, once ossification occurs, it is permanent. Most patients become immobilised and need to use a wheelchair by their 20s and require assistance to perform activities of daily living. Life-limiting complications of FOP include severe weight loss due to jaw ankylosis, thoracic insufficiency due to ankylosis of the costovertebral joints, ossification of the intercostal and paravertebral muscles, and progressive spinal deformity. Thoracic insufficiency commonly causes

complications such as pneumonia and right-sided heart failure, leading to markedly shortened life expectancy.

At present there are no licensed or proven treatments that are effective in FOP. Management is mainly supportive. It is important to reduce risk of injury or trauma as these could precipitate flares in the disease. Iatrogenic procedures such as intramuscular injections or vaccines, dental blocks, biopsies and surgical procedures should also be avoided. Acute flare-ups are treated symptomatically with anti-inflammatory drugs. Short courses of high dose oral steroids are used for flares involving the neck, jaw and appendicular skeleton. These measures can help reduce pain and swelling, but there is no evidence that they reduce the development of HO.

Based on the molecular mechanism underlying FOP there has been considerable progress in identification of possible therapeutic targets. A number of Phase 2 and Phase 3 trials are currently in progress. Outcome measures include the burden of whole body HO as assessed by CT imaging. Trials that demonstrate a reduction in HO, will subsequently need to show a positive impact on the longer term quality of life and physical functioning of individuals with FOP.

### References:

1. Pignolo RJ, Bauja G, Brown MA, et al. The natural history of fibrodysplasia ossificans progressiva: A prospective, global 36-month study. *Genet Med* 2022; S1098-3600(22).
2. <https://www.iccfop.org/guidelines/>
3. Meng X, Wang H, Hao J. Recent progress in drug development for fibrodysplasia ossificans progressive. *Mol Cell Biochem* 2022; 477: 2327-2334.

## AUTOSOMAL RECESSIVE HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS TYPE 2

R. Oheim

Department of Osteology and Biomechanics, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

There are various inherited diseases with abnormal bone matrix mineralization. These include vitamin D-dependent rickets, hypophosphatasia and different forms of hypophosphatemic rickets/osteomalacia. The latter ones are generally characterized by low serum phosphate concentrations, which is, in the majority of cases, caused by high serum levels of the phosphaturic hormone FGF23. More specifically, whereas autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) is caused by stabilizing mutations within FGF23 itself, X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR) and autosomal recessive hypophosphatemic rickets type 1 (ARHR1) are caused by mutations in other genes, i.e. PHEX or DMP1, which physiologically limit FGF23 production by osteocytes. In contrast, biallelic mutations in ENPP1 cause autosomal recessive hypophosphatemic rickets type 2 (ARHR2) which encodes ectonucleotide pyrophosphatase / phosphodiesterase 1, a cell-surface enzyme generating inorganic pyrophosphate (PPi) by hydrolyzing ATP to AMP.

That homozygous inactivating ENPP1 mutations cause ectopic calcification in humans was subsequently confirmed by genetic analyses of patients with generalized arterial calcification of infancy (GACI). This ultra-rare neonatal disorder is primarily characterized by arterial calcifications in the medium and large arteries, as a consequence of low systemic PPi levels. These ectopic calcifications occur as early as in the late second trimester causing death in approximately 50% of the affected individuals around 6 months of age due to cardiovascular complications. While the vascular calcifications are molecularly explained by reduced extracellular PPi levels, it came as a surprise, when the first ENPP1 mutations were identified in ARHR2 cases. In fact, since ARHR2 patients are primarily characterized by reduced mineralization of the bone matrix, these findings were initially counterintuitive. Importantly however, it was found that some patients who survived GACI developed ARHR2 thereafter. A reasonable hypothesis to explain these findings is that GACI triggers an increased production of FGF23, which inhibits renal phosphate reabsorption, thereby lowering serum phosphate and reducing the severity of ectopic calcifications. How ENPP1 deficiency affects mineral homeostasis in adults has not been extensively studied so far, but single case reports document that, after a history of hypophosphatemic rickets in childhood, progressive calcifications in the spinal ligaments can be observed in adulthood. The complexities regarding the consequences of ENPP1 inactivation in humans was further underscored by the identification of heterozygous ENPP1 mutations in individuals with early-onset osteoporosis (EOP) and diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH).

Regarding the treatment of GACI and ARHR2 patients, prior data suggest that bisphosphonates, meant as a PPi-substitute, might improve survival in GACI patients. However, a recent natural history study did not find statistical difference regarding mortality in bisphosphonate treated and untreated patients. In contrast, ARHR2 patients are often treated with oral phosphate and calcitriol, which improve the skeletal symptoms, especially the ricket phenotype, but may cause nephrocalcinosis. Moreover, because of the nearly absent levels of plasma PPi, increasing serum levels of Pi may increase the risk of worsening vascular calcification. Very recently an enzyme replacement therapy via an ENPP1-Fc fusion protein was established and could demonstrate to eliminate the mortality, as well as cardiac and arterial calcifications in mouse models of GACI by raising extracellular PPi levels. This promising treatment strategy was developed further for treating the human diseases GACI and ARHR2 with an international multicenter phase 1/2 study currently underway.

### References:

1. Oheim R, Zimmerman K, Maulding ND, Stürznickel J, von Kroge S, Kavanagh D, Stabach PR, Kornak U, Tommasini SM, Horowitz MC, Amling M, Thompson D, Schinke T, Busse B, Carpenter TO, Braddock DT. Human Heterozygous ENPP1 Deficiency Is Associated With Early Onset Osteoporosis, a Phenotype Recapitulated in a Mouse Model of Enpp1 Deficiency. *J Bone Miner Res*. 2020 Mar;35(3):528-539.
2. Ferreira CR, Kavanagh D, Oheim R, Zimmerman K, Stürznickel J, Li X, Stabach P, Rettig RL, Calderone L, MacKichan C, Wang A, Hutchinson HA, Nelson T, Tommasini SM, von Kroge S, Fiedler IA, Lester ER, Moeckel GW, Busse B, Schinke T, Carpenter TO, Levine MA, Horowitz MC, Braddock DT. Response of the ENPP1-Deficient Skeletal Phenotype to Oral Phosphate Supplementation and/or Enzyme Replacement Therapy: Comparative Studies in Humans and Mice. *J Bone Miner Res*. 2021 May;36(5):942-955.
3. Albright RA, Stabach P, Cao W, Kavanagh D, Mullen I, Braddock AA, Covo MS, Tehan M, Yang G, Cheng Z, Bouchard K, Yu ZX, Thorn S, Wang X, Folta-Stogniew EJ, Negrete A, Sinusas AJ, Shiloach J, Zubal G, Madri JA, De La Cruz EM, Braddock DT. ENPP1-Fc prevents mortality and vascular calcifications in rodent model of generalized arterial calcification of infancy. *Nat Commun*. 2015 Dec 1;6:10006.

## COMPLICANZE OSSEE NELLA MALATTIA DI GAUCHER

M. Scarpa  
Udine

## OSTEOGENESI IMPERFETTA: NOVITÀ IN TERAPIA

M. Gnoli, E. Brizola, L. Sangiorgi  
IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna – SC Malattie Rare Scheletriche

Abstract non pervenuto.

L'Osteogenesi Imperfetta (OI) rappresenta un gruppo di patologie del tessuto connettivo caratterizzate in prima istanza da fragilità ossea.

Alterazioni a carico dei geni *COL1A1* e *COL1A2*, che codificano per le catene  $\alpha 1$  e  $\alpha 2$  del collagene di tipo I, rendono conto della maggior parte dei casi di OI. Negli ultimi anni, in particolare con la diffusione dell'utilizzo delle tecniche di Next Generation Sequencing, sono state identificate come causative di OI alterazioni a carico di ulteriori geni, coinvolti a diversi livelli nella biosintesi del collagene tipo I, nella formazione e omeostasi dell'osso, mineralizzazione ossea o differenziazione degli osteoblasti.

L'identificazione di nuovi geni correlati alla malattia e l'incremento delle conoscenze in merito alle basi molecolari della stessa hanno permesso di poter valutare nuove strategie per il trattamento della patologia ed identificare potenziali nuovi bersagli terapeutici.

Attualmente i farmaci più comunemente usati e su cui sono disponibili più studi in OI sono i bifosfonati, che agiscono con l'obiettivo di aumentare la densità di massa ossea (BMD) e quindi ridurre il numero di fratture. L'utilizzo di Denosumab, un anticorpo monoclonale contro il ligando del fattore nucleare kappa-B (RANKL) è stato studiato in particolare in pazienti affetti da OI poco responsivi alla terapia con bifosfonati.

Alcuni studi considerano la classe di farmaci che agiscono stimolando la formazione di osso, in particolare tra questi figura la terapia con ormone della crescita, valutato nel trattamento in bambini affetti da OI. Altri farmaci di interesse negli adulti affetti da OI sono il paratormone sintetico (teriparatide), che è usato anche nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale, ed il Romosozumab, che agisce inibendo la via del segnale Wingless-type MMTV integration site family, member 1 (WNT). Ulteriori studi saranno necessari per chiarire se il trattamento con Romosozumab è correlato o meno ad un aumento di eventi cardiovascolari, come emerso in una casistica di donne affette da osteoporosi postmenopausale.

Diversi approcci sperimentali, che hanno come razionale azioni su meccanismi specifici causativi di OI sono in corso di valutazione per il trattamento della malattia.

Studi preclinici hanno evidenziato in OI un'iper-attivazione della via di segnale TGF- $\beta$  come meccanismo patogenetico in OI. I dati su modelli animali, infatti, suggeriscono che una continua attivazione di questa via di segnale determina riduzione di massa ossea e fragilità ossea nelle forme di OI correlate a alterazioni a carico del collagene e sue modifiche post-traduzionali. Recentemente sono stati pubblicati gli esiti di un trial di fase 1, in cui un anticorpo anti TGF- $\beta$  (fresolimumab) è stato utilizzato in 8 pazienti adulti affetti da OI (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03064074>).

Un altro approccio è focalizzato sul trapianto di cellule staminali mesenchimali, già valutato in precedenza in un paziente affetto da OI tipo III.

Il progresso delle tecnologie di "gene editing" e di vettori per la terapia genica ha gettato le basi per eventuali trattamenti che hanno come bersaglio il difetto molecolare causativo della patologia. In queste forme di terapia genica il meccanismo consiste nel modulare l'espressione degli alleli con la trapiantazione, silenziando o inattivando l'allele mutato. Ciò determina un'aploinsufficienza e quindi un difetto quantitativo nella produzione della proteina in esame, che nel caso dell'OI è rappresentata dal collagene; in OI difetti quantitativi nella produzione di collagene generalmente si associa a un fenotipo meno severo rispetto a quello associato ai difetti strutturali. Diverse tecniche di silenziamento genico (es. Oligonucleotidi Antisense, short interfering RNA) sono state valutate in studi preclinici e/o in modelli animali di OI.

Altre forme di terapie geniche includono l'utilizzo di vettori virali, l'uso di cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC)(fibroblasti adulti riprogrammati a cellule pluripotenti). Le tecniche di genome editing (CRISPR-Cas9) si sono rivelate particolarmente innovative e sono state utilizzate in diversi modelli sperimentali o clinical trials per alcune patologie negli ultimi anni. In particolare il sistema CRISPR-Cas9 è stato utilizzato in modelli murini di OI o linee cellulari iPSC. Tuttavia sussistono dei limiti tecnici da superare per poter impiegare queste tecnologie per il trattamento dei pazienti affetti da OI o altre patologie genetiche dell'osso, tuttavia rappresentano strategie promettenti per futuri studi e eventuali clinical trials in pazienti affetti da OI.

### References:

1. Botor M, Fus-Kujawa A, Uroczynska M, Stepien KL, Galicka A, Gawron K, Sieron AL. Osteogenesis Imperfecta: Current and Prospective Therapies Biomolecules. 2021 Oct 10;11(10):1493.
2. Song IW, Nagamani SC, Nguyen D, Grafe I, Sutton VR, Gannon FH, Munivez E, Jiang MM, Tran A, Wallace M, Esposito P, MUSAAD S, Strudthoff E, McGuire S, Thornton M, Shenava V, Rosenfeld S, Huang S, Shypailo R, Orwoll E, Lee B. Targeting TGF- $\beta$  for treatment of osteogenesis imperfecta. J Clin Invest. 2022 Apr 1;132(7):e152571
3. Schindeler A, Lee LR, O'Donohue AK, Ginn SL, Munns CF. Curative Cell and Gene Therapy for Osteogenesis Imperfecta. J Bone Miner Res. 2022 May;37(5):826-836.

## HYPOPARATHYROIDISM: RESULTS FROM THE HYPOPARANET INITIATIVE

G. Marcucci MD PhD, Ricercatrice Universitaria

Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi di Firenze, Italia

L'ipoparatiroidismo cronico è una malattia endocrinologica rara caratterizzata da bassi livelli di calcemia, livelli di fosfatemia tendenzialmente normali o elevati, e livelli di ormone paratiroideo assente o inappropriato. Le forme di ipoparatiroidismo si suddividono in acquisite, genetiche (isolate o sindromiche) o idiopatiche. I dati epidemiologici, clinici e di gestione farmacologica dell'ipoparatiroidismo cronico, in Italia e nel mondo, sono ad oggi ancora limitati. Pertanto, nel 2014 fu creato un Gruppo di Ricerca, chiamato "HypoparaNET" ("Hypoparathyroidism Network"), comprendente inizialmente 16 centri endocrinologici e 4 centri di endocrino-chirurgia su tutto il territorio nazionale italiano, coordinato dal centro di Firenze (Prof. ssa ML Brandi). Tale progetto nacque con lo scopo di creare un database italiano di pazienti affetti da ipoparatiroidismo cronico, che potesse raccogliere dati anagrafici, clinici e farmacologici. Nel corso degli anni, ulteriori 11 centri endocrinologici italiani furono inclusi in questo "network" di ricerca, supportato dalla Società Italiana di Endocrinologia. Inizialmente, furono identificati 537 pazienti con ipoparatiroidismo cronico, e l'analisi dei dati permise la pubblicazione nel 2018 di uno studio osservazionale retrospettivo multicentrico riguardante tale patologia (1). Questo lavoro rappresentò il primo studio epidemiologico su larga scala dell'ipoparatiroidismo cronico in Italia, che permise di descrivere l'eziologia, le principali manifestazioni cliniche all'esordio delle varie forme di ipoparatiroidismo e la gestione farmacologica di tali pazienti in Italia. Successivamente, sono stati condotti e completati altri due progetti di ricerca all'interno dell'HypoparaNET. Nel 2021, sono stati pubblicati i risultati derivanti da uno studio retrospettivo osservazionale multicentrico sulle donne affette da ipoparatiroidismo cronico o pseudoipoparatiroidismo, che avevano avuto una o più gravidanze (2). Tali patologie durante la gravidanza possono causare complicazioni materne e fetali/neonatali, seppur i dati in letteratura pubblicati siano scarsi. Questo studio identificò una coorte di 28 donne, nel 30% delle quali furono descritte complicazioni come parto pretermine ed aborti spontanei, mentre la maggior parte delle donne non mostrarono complicanze e i livelli di calcemia corretta per albumina risultarono mediamente nel range ottimale per tale patologia (2). Infine, date le problematiche relative alla gestione farmacologica dei pazienti affetti da ipoparatiroidismo cronico non adeguatamente controllati con la terapia orale

convenzionale (calcio carbonato/citrato e calcitriolo), l'HypoparaNET ha condotto uno studio osservazionale retro-prospettivo, open label, multicentrico (11 centri endocrinologici italiani), su una coorte di pazienti trattati con terapia ormonale sostitutiva con rhPTH (1-84) per una durata di trattamento di 12 mesi. Nel 2022, sono stati pubblicati i risultati, derivanti da tale studio, condotto su 14 pazienti affetti da ipoparatiroidismo cronico (n=11 ipoparatiroidismo post-chirurgico e n=3 ipoparatiroidismo idiopatico/autoimmune) (3). I risultati biochimici e clinici dello studio hanno confermato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con rhPTH (1-84) nella coorte di pazienti studiata. Inoltre, questa pubblicazione ha permesso di descrivere le difficoltà di gestione terapeutica nei pazienti non adeguatamente trattabili con la terapia standard in Italia, le evidenze attuali di efficacia e sicurezza sulla terapia ormonale sostitutiva, con tuttavia le relative difficoltà nella prescrivibilità e la mancanza ancora di follow up a lungo termine, e pertanto le prospettive future auspicabili. Nel prossimo futuro, l'HypoparaNET si dedicherà ulteriormente a numerosi aspetti clinici correlati a tale patologia, comprensivi delle alterazioni muscolo-scheletriche, manifestazioni renali, potenziali complicanze del metabolismo glico-lipidico e alterazioni della qualità di vita, e della gestione farmacologica.

### References:

1. HypoparaNet: A Database of Chronic Hypoparathyroidism Based on Expert Medical-Surgical Centers in Italy. Marcucci G, Cianferotti L, et al. *Calcif Tissue Int.* 2018 Aug;103(2):151-163. doi: 10.1007/s00223-018-0411-7. Epub 2018 Mar 6.
2. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism in pregnancy: an Italian retrospective observational study. Marcucci G, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Oct 9;16(1):421. doi: 10.1186/s13023-021-02053-3.
3. Multicenter retro-prospective observational study on chronic hypoparathyroidism and rhPTH (1-84) treatment. Marcucci G, et al. *J Endocrinol Invest.* 2022 Sep;45(9):1653-1662. doi: 10.1007/s40618-022-01800-y. Epub 2022 Apr 23.

## HIGH RESOLUTION PERIPHERAL QUANTITATIVE TOMOGRAPHY TOWARDS THE CLINICAL APPLICATION

R. Chapurlat

INSERM UMR 1033, Université Claude Bernard-Lyon 1, Hôpital E Herriot, Lyon, France

The current hallmark of the diagnosis of osteoporosis is dual x-ray absorptiometry (DXA), often combined with the use of clinical risk factors for fracture to build a probability of fracture at a 10-year horizon, i.e., the FRAX score. These measures, however, lack sensitivity to identify postmenopausal at high risk of fracture when bone mineral density (BMD) is moderately decreased (osteopenia). These women with osteopenia represents most postmenopausal women, so roughly three quarters of postmenopausal women at risk are missed by these conventional approaches. The use of bone microarchitecture has been advocated to improve fracture risk prediction to overcome these shortcomings. This question has been addressed in a variety of studies examining the value of microarchitecture measured non invasively using high resolution peripheral quantitative tomography (HRpQCT), at the distal radius and tibia, with Xtreme CT machines from Scanco (Switzerland).

HRpQCT has been able to discriminate fractured and non fractured women in many cross-sectional analyses. More importantly, in several prospective studies, the microarchitectural parameters have provided a better prediction of fracture than BMD by DXA alone, or by FRAX. This was also the case when using finite element analysis (FEA) with the HRpQCT images. Most cohorts with prospective data have been combined in the BoMic consortium analysis, that confirmed on a large scale the improvement of fracture risk prediction, especially with FEA at the radius [2]. The magnitude of the improvement compared with conventional techniques, however, was not substantial. Also, Xtreme CT machines are expensive, not widely available, require highly skilled personnel to be used appropriately

and FEA analyses can take up to one hour. Therefore, newer approaches to the use of microrarchitecture measurement have been taken more recently. Another software using non thresholded analysis (Strax) has shown a greater magnitude of improvement over DXA and FRAX [2]. A recent study has shown that analyzing the microarchitecture to identify women to treat was cost-effective, when using zoledronate [3]. A deep learning model using only the images of the distal forearm, including both the bone and soft tissues, has also improved fracture risk prediction substantially. For example, in women at least 65 years, the area under the curve was at 0.70 compared with 0.54 with FRAX-BMD. New, less expensive, micro-scanners are also becoming available. The use of microarchitecture might also be of interest in secondary osteoporoses, including renal osteodystrophy.

The adoption of deep learning to analyze the microarchitecture is likely to simplify and speed up the process of fracture risk evaluation. This will allow for adequate preventive therapy of a large part of postmenopausal women currently left untreated while at high risk.

### References:

1. Samelson EJ, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019 ; 7 : 34-43
2. Chapurlat R, et al. *J Bone Miner Res* 2020 ; 35 : 833-44
3. Liew D, et al. *Bone* 2021 ; 142 : 115682.

## VIBRATIONAL SPECTROSCOPIC TECHNIQUES

E. Paschalis

Ludwig Boltzmann Institute of Osteology at the Hanusch Hospital of WGKK and AUVA Trauma Centre Meidling, 1<sup>st</sup> Medical Department, Hanusch Hospital, Heinrich Collin Str. 30, A-1140 Vienna, Austria

Vibrational spectroscopic techniques (VS; mainly Fourier transform Infrared microspectroscopy (FTIRM) and Imaging (FTIRI), and Raman spectroscopy), are appropriate analytical tools for analysis of biologically relevant tissues and materials.

The physical principle underlying both is that bonds in a molecule are in perpetual motion (symmetrical and antisymmetrical stretching, rocking, wagging, and twisting). VS takes advantage of the transition between vibrational energy states of molecules; infrared spectra are created directly from absorption of energy in the infrared range, while Raman spectra from the scattering of visible or ultraviolet photons that have modulated part of their energy due to interaction with the vibrating molecular bonds. Moreover, the neighbouring molecular milieu impacts these vibrational features, offering additional information on the “molecular neighbourhood”. The spectral position of a band can be used to identify a specific functional group, its intensity and/or integrated area its concentration, and its width provides information on its molecular neighbourhood. Since VS bands entail information on both a specific molecule as well as its molecular neighbourhood, they are composite ones, consisting of underlying peaks specific to a specific molecule-molecular neighbourhood environment. Thus, resolution of the position (through the utilization of mathematically objective second derivative spectroscopy to determine their exact number and position) and contribution (employing curve fitting techniques) of these underlying peaks offers a wealth of information on both the amount as well as the “quality” of the monitored species.

Biologically relevant samples that may be analyzed by VS include bone, dental tissues, cell cultures, blood, urine, skin, hair, nails, and implant devices. Among these, bone analysis is widely undertaken. Bone is a hierarchically structured composite material, consisting of mineral, organic matrix and water. VS is particularly well suited for the study of bone as it provides simultaneous, quantitative, and qualitative information on all three bone components, at several hierarchical levels. It can analyze bone homogenate (correlating composition with modulus), as well as bone blocks or thin sections from bone blocks with a spatial resolution of 100 nm – 1 µm (depending on instrument configuration), thus enabling the correlation of composition with bone strength and toughness, both of which depend on material imperfections and interfaces within the bone material at the micron and sub-micron levels.

Typical VS outcomes of analysis of bone tissue include: 1) mineral /

matrix ratio (this parameter reports on the amount of mineral within the volume of analysis, normalized for the amount of organic matrix within this volume. It is directly proportional to bending stiffness and failure moment, and a superior predictor of bone-bending stiffness compared to BMD alone). 2) Mineral maturity / crystallinity, relating to mineral crystallite size (Healthy bone consists of crystallite sizes within a certain range; values outside this are met in cases with widespread fragility fractures. Larger crystallites decelerate rate of subsequent crystal growth and mineral accumulation). 3) Amount and type of carbonate substitutions in the mineral apatite lattice (bone mineral is highly substituted apatite. Carbonate may substitute for phosphate (type B), or hydroxyl (type A) groups, or be loosely bound on the crystal surface (labile). The extent and type of substitution influences crystallite size, shape, and solubility. Altered patterns of carbonate substitutions have been described in clinical cases with an abundance of fragility fractures). 4) Nanoporosity / tissue water content (in embedded bone tissue, the plastic impregnates spaces in the tissue that water used to be in and was subsequently removed during the tissue dehydration procedure, thus by monitoring the spectral signature of the embedding plastic one can measure nanoporosity and by extrapolation tissue water content, which has attracted renewed attention as a major determinant of bone strength and toughness). 5) Glycosaminoglycan (GAG) content (glycosaminoglycans are part of proteoglycans which modulate bone turnover rates and mineralization, are present in the canalicular network, participate in cellular cross-talk, are involved in fibrillogenesis, and adsorb most of the tissue water). 6) Lipid content (mineralization nucleators, while oxidized lipids are reported to be the primary substrata for advanced glycation endproducts (AGES)). 7) Enzymatic collagen cross-links (involved in mineralization commencement, fibrillogenesis, responsible for mechanical properties of collagen fibers). 8) Non-enzymatic collagen cross-links (advanced glycation endproducts; associated with elevated risk of fractures in diseases such as diabetes).

Since VS outcomes may be reported in a spatially resolved manner, they can be readily combined with the outcomes of other analytical techniques such as histology/histomorphometry, small angle x-ray scattering, and nanoindentation.

In summary, VS analysis is capable of offering a wealth of simultaneous, quantitative and qualitative information on biologically relevant tissues and materials.

## MRI-BASED OSTEOPOROSIS IMAGING

N. Sollmann, MD, PhD

1-Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Ulm, Ulm, Germany; 2-Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, School of Medicine, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, Germany; 3-TUM-Neuroimaging Center, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, Germany

Osteoporosis is characterized by very high prevalence worldwide, and it is a disease that is related to increased morbidity and mortality particularly among the aging societies of the Western World. As a systemic skeletal disease entailing low bone mass and micro-architectural deterioration of bone, osteoporosis is associated with increased fracture risk, and the most frequent fractures are vertebral and hip fractures. Regarding diagnostics and estimation of the individual fracture risk in the clinical setting, dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) has represented the reference standard for decades. However, dedicated quantitative computed tomography (QCT) and opportunistic use of existing clinical routine CT data (e.g., derived from exams for the purpose of oncological staging) have been increasingly used. With the advent of advanced and quantitative techniques, also magnetic resonance imaging (MRI) at the spine or femur has become increasingly important, although most of the MRI-based techniques have not yet made the transition to the clinical routine in most centers. Nevertheless, the radiation-free method and multi-parametric opportunities justify intensified research in the field of osteoporosis imaging by MRI, and motivate for translational approaches to integrate feasible techniques into clinical workflows. The purpose of this work is to review techniques for quantitative

MRI of osteoporosis at the spine and femurs the clinically most important fracture sites. It includes a brief methodological overview and main findings for trabecular bone microstructure analysis using high-resolution MRI, T2\* mapping, quantitative susceptibility mapping (QSM), and ultra-short echo time (UTE) imaging that have shown to be able to provide surrogate markers of bone structure and composition. A special emphasis is put on magnetic resonance spectroscopy (MRS) and chemical shift encoding-based water-fat MRI (CSE-MRI), which enable the quantitative assessment of the non-mineralized bone compartment through extraction of the bone marrow fat fraction (BMFF). Specifically, MRS and CSE-MRI have been increasingly used over the recent years to differentiate between osteoporotic and pathologic fractures, while relationships between vertebral body fat accumulation and fatty infiltration of paraspinal muscles have been suggested as well. Lastly, advanced image analysis and postprocessing approaches including statistical parametric mapping are discussed, which may have high potential to facilitate MRI-based fracture risk assessments at the spine and hip. In summary, quantitative MRI techniques for osteoporosis imaging are diverse and may help to further assess the etiology, treatment effects, and individual fracture risk.

## IL FUTURO DI REMS NELLA DIAGNOSTICA DI FRAGILITÀ OSSEA

M. L. Brandi

Presidente Osservatorio Fratture da Fragilità, OFF

In tutto il mondo, circa 200 milioni di donne soffrono di osteoporosi, la cui complicità più grave risulta nelle fratture da fragilità per cui in Europa si prevede un aumento del 24.8% nei prossimi anni. Di conseguenza, l'identificazione della fragilità ossea è fondamentale per identificare i soggetti a elevato rischio di frattura e applicare interventi tempestivi al fine di evitare il peggioramento del quadro clinico.

A tal proposito, il Fracture Liaison Service (FLS) mira all'identificazione, trattamento e monitoraggio dei pazienti con frattura da fragilità, attraverso una strategia multidisciplinare che prevede la collaborazione di più profili medici. Al contempo, il successo di una FLS dipende anche dall'accessibilità degli strumenti diagnostici, affinché siano capaci di assicurare un'efficace continuità assistenziale per i pazienti con fratture da fragilità, inclusi i pazienti allettati ed immobilizzati, anche dopo il ricovero ospedaliero.

Come citato nelle linee guida ministeriali per la "Diagnosi, stratificazione del rischio e continuità assistenziale per le fratture da fragilità", la tecnologia non invasiva Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry (REMS) rappresenta un valido strumento diagnostico per la valutazione della resistenza dell'osso e per la predizione del rischio di frattura<sup>1</sup>. Tale tecnologia permette di diagnosticare precocemente l'osteoporosi e di monitorare lo stato di salute ossea mediante una rapida scansione ecografica sui siti assiali: femore prossimale e vertebre lombari. REMS è portatile, non richiede l'utilizzo di radiazioni ionizzanti ed è facile da usare per il clinico e confortevole per il paziente. Poiché questo approccio sfrutta un processamento automatico dei dati acquisiti e esclude gli artefatti ove presenti, ne risulta una diagnosi accurata ed affidabile che è indipendente sia dall'operatore che esegue l'esame sia dal posizionamento del paziente. Di fatto la REMS è in grado di riconoscere, identificare e scartare gli artefatti più comuni (calcificazioni, osteofiti, fratture, chiodi metallici, protesi, esiti di chirurgia lombare, ecc.) durante il processo di analisi automatica dei segnali ecografici nativi grezzi non filtrati. A differenza della densitometria a raggi X, questa caratteristica permette alla tecnologia REMS di fornire una valutazione corretta dello stato osseo soprattutto in pazienti affetti da osteoartrite e fratture vertebrali, come pure in presenza di calcificazioni aortiche nei pazienti affetti da malattie renali croniche.

La REMS è stata validata clinicamente in studi multicentrici che hanno dimostrato un'ottima concordanza con la DXA ed elevata precisione. Inoltre, questa tecnica a ultrasuoni è in grado di predire

in maniera efficace il rischio di frattura a 5 anni, avendo la capacità di identificare i pazienti con fratture osteoporotiche e di valutare la fragilità della microarchitettura ossea tramite l'innovativo parametro Fragility Score (FS). In virtù dell'assenza di radiazioni e adeguatezza per monitoraggi a breve termine, REMS permette di diagnosticare e monitorare categorie di pazienti fragili tra cui popolazione pediatrica, donne in gravidanza, pazienti allettati/immobilizzati, pazienti oncologici o affetti da patologie croniche, ad oggi non valutabili con le tecnologie a raggi X. Innumerevoli evidenze scientifiche hanno dimostrato la validità clinica della tecnologia REMS nella valutazione della fragilità scheletrica associata ad alterazioni ossee in pazienti fratturati con osteoporosi secondaria causata da diabete, anoressia e artrite reumatoide. Studi in corso hanno accertato l'utilità della REMS anche nella valutazione dello stato muscolare per la diagnosi di sarcopenia. Ne consegue che grazie alla sua versatilità, REMS ha guadagnato il consenso ed il supporto della *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases* (ESCEO).

Infine, un recente studio HTA mediante un'analisi economica di minimizzazione dei costi, condotta dal CERGAS SDA Bocconi, suggerisce che l'approccio REMS è associato a costi sanitari diretti nettamente inferiori rispetto alla DXA.

In conclusione, l'adozione della REMS nei FLS e nelle Unità di Frattura risulta promettente per l'individuazione dei pazienti ad alto rischio di frattura tramite: (i) prevenzione della frattura da fragilità e della rifrattura, (ii) monitoraggio a breve e lungo termine, (iii) monitoraggio pre- e post- frattura del paziente, (iv) valutazione della qualità dell'osso. Le evidenze raccolte confermano come REMS potrebbe migliorare la gestione dell'osteoporosi e del rischio di fratture nella routine clinica attraverso una riduzione del *treatment gap*, garanzia di appropriatezza diagnostica, attenuazione dei costi per le strutture sanitarie e prevenzione di successive rifratture tra i soggetti a rischio.

### References:

1. Sistema Nazionale per le Linee Guida – LG-392. Diagnosi, stratificazione del rischio e continuità assistenziale delle fratture da fragilità. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 18 ottobre 2021.

## ADDRESSING LOCAL BONE LOSS IN THE PROXIMAL FEMURS OF WOMEN AT HIGH RISK OF FRACTURE

A. Pellegrino, M. Paracuello, A. Santulli

Ospedale "San Giuseppe Moscati" di Aversa, A.S.L. Caserta

Nel 2022 le fratture da fragilità costituiscono un'entità nosologica di proporzioni rilevanti, sia da un punto di vista numerico, e quindi farmaco-economico, che socio-assistenziale. Per avere un'idea dell'estensione della problematica, si stima che circa il 12% della popolazione mondiale abbia più di 60 anni, per un totale di circa 901 milioni di persone, e l'Europa ha la più grande percentuale di soggetti over-60enni. Un uomo su cinque e una donna su tre di età superiore o uguale a 50 anni subisce una frattura da fragilità nel corso della vita residua. Nel 2017 sono state stimate 2,7 milioni di nuove fratture da fragilità, equivalente a 305 fratture all'ora, e solo in Italia si sono verificate circa 560.000 fratture da fragilità (di cui circa 100.000 fratture di femore), con un costo per il sistema Sanitario Nazionale pari a 9,4 miliardi di euro, numeri importanti destinati a crescere. Come ampiamente noto, la mortalità per una frattura di femore prossimale si attesta intorno al 5-10% nel primo mese dopo l'evento fratturativo, per raggiungere il 15-25% nel primo anno di vita dopo lo stesso.

Una sostanziale rivoluzione metodologica di gestione delle fratture da fragilità è stata rappresentata dal Fracture Liaison Service<sup>2</sup> o F.L.S. (letteralmente "Servizio di Collegamento della Frattura") che rappresenta un modello multidisciplinare di presa in carico, gestione e monitoraggio dei pazienti con frattura da fragilità, con l'urgenza di catturare nella rete quei soggetti "fragili" possibilmente già alla prima frattura ("Capture the Fracture") per prevenirne un'ulteriore, nonché con l'obiettivo di ridurre il "treatment gap", ovvero il lasso di tempo che separa un evento fratturativo da debolezza scheletrica con l'inizio di un'opportuna terapia medica dell'osteoporosi che a tale evento sottende.

L'attenzione al monitoraggio terapeutico è di straordinaria importanza, in quanto studi hanno valutato la relazione tra aderenza alla terapia anti-osteoporosi ed il rischio di mortalità, in soggetti anziani (età > 65aa) con frattura del femore. È emerso che i tassi di sopravvivenza a 1-3-5 anni e la protezione verso un secondo episodio fratturativo sono stati significativamente più elevati nei pazienti in terapia e con ottimale livello di aderenza (ovvero con un Medication Possession Ratio MPR > 80%)

Frutto ultimo di tale modello gestione dell'anziano "fragile" è l'elaborazione di un algoritmo di management dei pazienti in dimissione dopo intervento per frattura di femore prossimale, stratificandone il rischio di rifrattura sulla base del Frax score, che permette di suddividere i pazienti in rischio medio-basso, alto e molto alto, destinando quest'ultimi a trattamenti con agenti antiassorbitivi (Denosumab) ed anabolizzanti (Teriparatide e Romosozumab) oppure a procedure di Osteo-Enhancement, tecnica nata dalla ditta americana Ossure Loep, recentemente adottata anche dall'U.O.C. Ortopedia dell'Ospedale Moscati di Aversa, che prevede l'iniezione nel femore controlaterale rispetto a quello già sottoposto ad intervento chirurgico, di un preparato, l'AGN1, una miscela trifasica di solfato di calcio, brushite e fosfato tricalcico, che aumenta rapidamente la densità in corrispondenza del calcar e stimola la rigenerazione ossea mediante lenti fenomeni riassorbitivi, con l'obiettivo ultimo di ridurre la mortalità e le complicanze note di una tale "epidemia silenziosa" di osteoporosi.

### References:

- 1) Int J Surg. 2018 Jun;54(Pt B):328-332. doi: 10.1016/j.ijssu.2017.09.010. Epub 2017 Sep 12. Establishing a hospital based fracture liaison service to prevent secondary insufficiency fractures. Shahryar Noordin, Salim Allana, Bassam A Masri
- 2) Osteoporos Int. 2020 Jan;31(1):1-12. doi: 10.1007/s00198-019-05176-3. Epub 2019 Nov 13. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. Kanis JA et al.
- 3) Osteoporos Int. 2020 May;31(5):921-929. doi: 10.1007/s00198-019-05230-0. Epub 2019 Dec 4. Treatment of bone loss in proximal femurs of postmenopausal osteoporotic women with AGN1 local osteo-enhancement procedure (LOEP) increases hip bone mineral density and hip strength: a long-term prospective cohort study. Howe JG et al.



## GLI AMINOBIFOSFONATI NELLA SCELTA TERAPEUTICA CONSECUTIVA IN OSTEOPOROSI

B. Frediani

Siena

## COVID 19 E OSTEOPOROSI

L. Masi

SOD Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi (AOUC), Firenze, Italia

Abstract non pervenuto.

La pandemia di COVID-19 ha indubbiamente avuto e continuerà ad avere un impatto significativo sulla vita delle persone affette e a rischio di osteoporosi e di coloro che se ne prendono cura. A causa della priorità dei servizi urgenti, la gestione di molte condizioni mediche a lungo termine, come l'osteoporosi è stata una sfida poiché molte risorse sono state sottratte alle malattie croniche per combattere la pandemia, il potenziale impatto di questo è considerevole poiché l'osteoporosi è la più comune malattia ossea in tutto il mondo che colpisce 1 donna su 2 e 1 in 5 uomini ad un certo punto della vita. Poiché l'osteoporosi è una malattia cronica, il trattamento continuativo è un prerequisito in molti pazienti per sostenere benefici terapeutici, come nel caso di altre condizioni croniche. Ad eccezione dei bifosfonati, che hanno una lunga emivita biologica, altri farmaci devono essere forniti in modo regolarmente programmato. Ritardare la somministrazione di alcune categorie di farmaci per l'osteoporosi può avere conseguenze minacciose per i pazienti con perdita di massa ossea, aumento del turnover osseo e rischio di fratture. Ciò compromette la qualità di vita del paziente e ne aumenta la mortalità. Vari aspetti sono da considerare: le indagini diagnostiche strumentali e biochimiche, e le terapie. Molti studi hanno dimostrato una riduzione fino al 50% della misurazione della massa ossea (DXA). La valutazione della BMD è importante per identificare il paziente con osteoporosi. Tuttavia nel caso il paziente abbia difficoltà ad eseguire tale esame si potrà eseguire una stratificazione del rischio di frattura mediante l'utilizzo del sistema FRAX. Anche gli esami biochimici possono essere difficoltosi da eseguire e secondo le indicazioni di letteratura, in pazienti che assumono bisfosfonati per via e.v. o denosumab. Dato il loro blando effetto ipoglicemizzante si può considerare il valore di calcio dell'anno precedente.

Stessa cosa si può dire per la valutazione della funzionalità renale che il clinico dovrà considerare. La telemedicina ha aiutato i clinici a gestire i pazienti con osteoporosi. In uno studio dal Canada per la valutazione del grado di soddisfazione, l'utilizzo della telemedicina ha mostrato che la percezione della cura da parte dei pazienti era paragonabile alle visite faccia a faccia e con ulteriori vantaggi che includono convenienza, ridotto tempo di viaggio e costi.

Un altro aspetto della pandemia da Covid -19 è rappresentato dalla modificazione dello stile di vita dovuta alle misure di contenimento del COVID-19 che hanno favorito il processo di osteosarcopenia. Questo stato sfavorevole promuove più stress ossidativo e citochine proinfiammatorie, esacerbando la disfunzione muscolare, con una locomozione compromessa, il deterioramento osseo e l'aumento dei rischi per la salute a lungo termine.

La perdita ossea è stata più rapida negli osteosarcopenici rispetto agli individui con osteopenia o solo sarcopenia.

Durante il periodo COVID-19, la percentuale di cadute a bassa energia è aumentata di oltre 2 volte rispetto al periodo pre-pandemia. Il confinamento domiciliare ha contribuito ad aumentare la percentuale di infortuni che si verificano in casa in particolare negli anziani, con conseguenti fratture da fragilità.

Infine, studi da pazienti che hanno contratto una infezione moderata o grave, hanno evidenziato una compromissione del sistema muscoloscheletrico. L'infiammazione sistemica può anche svolgere un ruolo nelle ossa e nelle articolazioni. L'aumento di citochine noto per essere indotto a seguito di COVID-19, hanno un ruolo nell'indurre l'osteoclastogenesi diminuendo la proliferazione e la differenziazione degli osteoblasti, portando ad una netta riduzione della densità minerale ossea.

## LA TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'OBESITÀ

L. Di Medio

Libero professionista

L'obesità rappresenta uno dei principali problemi di salute pubblica a fronte del costante aumento della sua prevalenza a livello globale, in particolare nei paesi occidentali. L'obesità è un noto fattore di rischio per gravi patologie croniche come il diabete mellito di tipo 2, malattie cardiovascolari e respiratorie, neoplasie, artrosi, disturbi psicologici, incidendo negativamente sull'aspettativa e la qualità della vita.

Tutte le principali linee guida sull'obesità indicano con molta chiarezza che il primo passo della terapia è rappresentato dalla modifica degli stili di vita attraverso l'intervento nutrizionale e l'incremento dell'attività fisica.

Tuttavia, quando questa prima strategia risulta insufficiente, è possibile ricorrere alla terapia farmacologica.

I trattamenti farmacologici a lungo termine per la cura dell'obesità negli adulti attualmente autorizzati al commercio in Italia sono orlistat, naltrexone/bupropione e liraglutide. Tali farmaci sono indicati nei pazienti obesi con indice di massa corporea (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, o nei pazienti in sovrappeso (BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>) con associata almeno una co-morbidità quale disglucemia (pre-diabete o diabete mellito di tipo 2), ipertensione, dislipidemia o apnea ostruttiva nel sonno. In particolare la liraglutide 6 mg/ml soluzione iniettabile in penna preriempita, approvata dall'EMA nel 2015 al dosaggio di 3 mg/die, si è dimostrata efficace in vari studi non solo sulla riduzione del BMI, ma anche sulla riduzione del tessuto adiposo viscerale ed ectopico (es. epatico) che sappiamo essere correlati ad un aumentato rischio di malattia metabolica e cardio-vascolare (1,2).

Liraglutide è stata approvata dall'EMA, in aggiunta ad una sana ali-

mentazione e ad un aumento dell'attività fisica, anche per il trattamento di pazienti adolescenti dall'età di 12 anni in poi con obesità e peso corporeo superiore a 60 kg.

Recentemente, l'EMA ha approvato anche semaglutide 2,4 mg a settimana per il trattamento di pazienti adulti con un indice di massa corporea  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> o da  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> a  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> in presenza di almeno una co-morbidità correlata al peso.

La semaglutide (non ancora disponibile in commercio in Italia) ha dimostrato una maggior efficacia rispetto agli altri farmaci sia sulla riduzione del peso corporeo che sulla riduzione del rischio metabolico e cardiovascolare del paziente (3).

### References:

1. Neeland IJ et al. Body fat distribution and incident cardiovascular disease in obese adults. *J Am Coll Cardiol* 2015
2. Bizino MB et al. Placebo-controlled randomised trial with liraglutide on magnetic resonance endpoints in individuals with type 2 diabetes: a pre-specified secondary study on ectopic fat accumulation. *Diabetologia* 2020
3. W. Timothy Garvey<sup>1</sup> et al. New Horizons. A New Paradigm for Treating to Target with Second-Generation Obesity Medications. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2022

## FARMACI PER L'OSTEOPOROSI E COMPLICANZE CARDIOVASCOLARI

L. Cianferotti

Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche – Università di Firenze Unità Malattie Metabolismo Minerale ed Osseo – Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi

Sia l'osteoporosi con le relative fratture da fragilità che le malattie cardiovascolari stanno rapidamente aumentando in tutto il mondo. Esse coesistono frequentemente negli stessi pazienti e possono, almeno in parte, condividere simili meccanismi patogenetici. Per tale motivo i possibili effetti reciproci dei farmaci impiegati nelle due condizioni devono essere considerati in pratica clinica. La stessa supplementazione calcica può essere associata teoricamente alla formazione dell'ateroma ed in uno studio è stata trovata un'associazione con l'infarto miocardico, anche se tale osservazione non è stata replicata. Numerosi studi hanno escluso che la vitamina D, alle comuni dosi impiegate nella correzione del metabolismo minerale, possa essere associata ad aumentato rischio cardiovascolare. In merito ai farmaci antifratturativi non sono disponibili studi randomizzati e controllati che abbiano effetti cardiovascolari come endpoint. I bisfosfonati, ovvero la categoria di farmaci più largamente impiegati nel trattamento dell'osteoporosi e della fragilità ossea, si sono dimostrati nel complesso esenti da eventi avversi cardiovascolari ed in taluni studi anche di *real world* si sono mostrati addirittura efficaci nel ridurre la morbidità cardiovascolare in talune circostanze. Questo potrebbe confermare le osservazioni in vitro che mentre risultati contraddittori sono emersi in merito alla possibile riduzione della mortalità da parte

dei bisfosfonati, è incontrovertibile che tali farmaci possano essere impiegati con sicurezza in pazienti con fragilità ossea dal momento che non è mai stato mostrato un aumento del rischio di mortalità. Sebbene sia emersa una parziale rassicurazione da meta-analisi sul rischio di possibili aritmie durante il trattamento con bisfosfonati, rimane la raccomandazione di porre cautela nella somministrazione di questa classe di farmaci in pazienti ad alto rischio di fibrillazione atriale, possibilmente preferendo altri anti-assorbitivi o anabolici, in accordo a linee guida e/o rimborsabilità. Riguardo ad altri farmaci antiosteoporotici, gli inibitori selettivi del recettore estrogenico (SERM) sono associati ad un rischio aumento di tromboembolismo venoso e possono essere associati ad ictus fatali. Né il denosumab né il teriparatide sono apparsi correlati a malattie cardiovascolari, sebbene per il teriparatide sia stata riportata una maggiore frequenza di palpitazioni e vertigini. Per il romosozumab da un'analisi post-hoc di uno studio registrativo effettuato in comparazione con alendronato è stato dimostrato un lieve ma significativo aumentato rischio di patologie cardiovascolari gravi (infarto miocardico ed ictus) in pazienti ad alto rischio per esse. Anche se tale rischio non è stato confermato in altri studi, tale osservazione ha suggerito di effettuare un monitoraggio *post-marketing* a tale scopo.

## INQUINAMENTO AMBIENTALE E MALATTIE MUSCOLO-SCHELETRICHE

G. Adami

Sezione di Reumatologia, Università degli Studi di Verona

L'inquinamento è tra le prime cause di aumentata mortalità e morbilità. Esiste infatti una forte associazione tra malattie polmonari e cardiovascolari e l'esposizione cronica all'inquinamento atmosferico. Sempre più evidenze mettono in correlazione anche le malattie muscolo-scheletriche e l'inquinamento ambientale. In particolare, è stata rilevata una forte associazione tra l'esposizione al particolato sottile (PM), una miscela di sostanze corpuscolate e gassose, di dimensioni ridotte, che si genera dalla combustione di carburanti fossili, e l'osteoporosi. Inoltre, l'inquinamento ambientale è stato largamente associato allo sviluppo di altre svariate malattie muscolo-scheletriche come l'artrite reumatoide, l'artrite psoriasica. Il

meccanismo che sottende questo aumentato rischio è ancora in gran parte sconosciuto ma numerosi studi pre-clinici hanno dimostrato un effetto diretto dell'esposizione a sostanze tossiche sul sistema immunitario. Inoltre, alcuni metalli pesanti presenti nelle PM riescono a raggiungere il circolo ematico e si fissano direttamente nello scheletro, causando fragilità. Ancora più d'interesse è la recente dimostrazione di un effetto acuto dell'esposizione all'inquinamento aereo. L'esposizione breve ma intensa è stata infatti correlata ad aumentato rischio di fratture di femore nei soggetti anziani, alla riattivazione dell'artrite reumatoide e dell'infiammazione cutanea in soggetti affetti da psoriasi.

## OZONOTERAPIA NELLE PATOLOGIE SCHELETRICHE

A. de Sire

Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro

Negli ultimi anni è cresciuto un interesse sempre maggiore per l'applicazione dell'ossigeno ozonoterapia nel trattamento dei disturbi dolorosi del sistema muscolo scheletrico. In particolare, la maggior parte degli studi si è focalizzata sui benefici di questo promettente trattamento e sull'alto profilo di sicurezza che rende l'ozonoterapia un trattamento pratico e complementare al trattamento riabilitativo [1]. Nonostante le sue varie ed eterogenee mediche di applicazione, gli effetti biochimici della miscela di ossigeno-ozonoterapia sono lunghi dall'essere compresi in dettaglio. Come riportato da Bocci e colleghi [2], nei tessuti umani l'O<sub>3</sub> reagisce rapidamente con l'acqua e gli acidi grassi polinsaturi (PUFA), creando rispettivamente perossido di idrogeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) e una miscela di prodotti di ozonizzazione lipidica (LOP), composta principalmente da omega-6 PUFA e trans-4 idrossi-2-esenale da omega-3 PUFA [2]. L'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> è considerata la specie reattiva fondamentale dell'ossigeno (ROS), tuttavia altri ROS sono stati identificati come un prodotto di reazioni dell'ozono, come lo ione superossido e il radicale idrossile (OH<sup>-</sup>). Questi mediatori potrebbero determinare una risposta macroscopica temporanea esaurendo gli scavenger di radicali endogeni, come la superossido dismutasi, glutatione perossidasi, catalasi e NADPH chinone-ossidoreduttasi [1,3].

In questo contesto, stress ossidativi piccoli e ripetuti potrebbero indurre l'attivazione dei fattori trascrizionali coinvolti nella produzione di antiossidanti endogeni, con importanti implicazioni per la risposta immunitaria e infiammatoria [2]. Ad oggi, è ampiamente documentato come la maggior parte dei disturbi muscolo-scheletrici sia caratterizzata da processi infiammatori cronici e iperattivazione immunitaria. L'O<sub>2</sub>O<sub>3</sub> terapia potrebbe ridurre i livelli sierici di interleuchina-6 (IL-6) in pazienti con lombalgia, artrosi del ginocchio, disordini temporomandibolari e malattie reumatiche con un'interazione concreta e misurabile con la via infiammatoria [3].

Per questo motivo l'O<sub>2</sub>O<sub>3</sub> terapia ha trovato ampio impiego come opzione terapeutica adiuvante in diverse condizioni patologiche, ed in particolare nella gestione delle più comuni malattie degenerative della colonna vertebrale. Diversi studi condotti su pazienti con lombalgia hanno infatti mostrato risultati promettenti in pazienti affetti da ernia lombare o protrusione del disco [1,3]. In questo scenario, l'O<sub>2</sub>O<sub>3</sub> potrebbe essere utilizzato con un approccio miniminvasivo mediante un inoculo a livello della muscolatura paravertebrale con benefici significativi sul dolore e alti profili di sicurezza [1]. Un altro sito degno di interesse per la terapia con O<sub>2</sub>O<sub>3</sub> è l'articolazione del ginocchio. Una recente revisione sistematica eseguita da Sconza et al. [4] suggerisce che i pazienti affetti da gonartrosi potrebbero essere efficacemente trattati mediante somministrazione intra-articolare di O<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Inoltre, sono stati riportati risultati promettenti anche

in pazienti affetti da cervicgia, tendinitim fibromialgia, disordini temporomandibolari e malattie reumatiche, con alto profilo di sicurezza e incoraggiando risultati positivi nella fibromialgia [1,3].

Le controindicazioni della O<sub>2</sub>O<sub>3</sub>terapia sono principalmente legate alle caratteristiche antiossidanti di questa miscela. Più in dettaglio, la carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi è la principale controindicazione, data la potenziale rottura dei globuli rossi innescata dallo stress ossidativo indotto dall'O<sub>3</sub>. Altre controindicazioni potrebbero includere la gravidanza, ipertiroidismo incontrollato, gravi malattie cardiovascolari e insufficienza cardiaca [1].

In conclusione, le attuali evidenze presenti in letteratura supportano l'efficacia dell'ossigeno ozonoterapia nell'ambito dei disturbi muscoloscheletrici, riportando effetti promettenti nella riabilitazione della lombalgia, lombosciatalgia, gonartrosi [1-4]. La nostra ricerca ha inoltre sottolineato ed elevati profili di sicurezza di questo trattamento, suggerendo che le procedure interventistiche con ossigeno ozonoterapia potrebbero essere efficacemente integrate in un percorso riabilitativo complesso volto ad agire con precisione sulle interazioni molecolari alla base delle compromissioni funzionali legate a alle patologie muscoloscheletriche.

### Bibliografia

1. de Sire A, Agostini F, Lippi L, Mangone M, Marchese S, Cisari C, Bernetti A, Invernizzi M. Oxygen-Ozone Therapy in the Rehabilitation Field: State of the Art on Mechanisms of Action, Safety and Effectiveness in Patients with Musculoskeletal Disorders. *Biomolecules*. 2021 Feb 26;11(3):356. doi: 10.3390/biom11030356.
2. Bocci V, Borrelli E, Travagli V, Zanardi I. The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. *Med Res Rev*. 2009 Jul;29(4):646-82. doi: 10.1002/med.20150.
3. de Sire A, Marotta N, Ferrillo M, Agostini F, Sconza C, Lippi L, Respizzi S, Giudice A, Invernizzi M, Ammendolia A. Oxygen-Ozone Therapy for Reducing Pro-Inflammatory Cytokines Serum Levels in Musculoskeletal and Temporomandibular Disorders: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 25;23(5):2528. doi: 10.3390/ijms23052528.
4. Sconza C, Respizzi S, Virelli L, Vandenbulcke F, Iacono F, Kon E, Di Matteo B. Oxygen-Ozone Therapy for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy*. 2020 Jan;36(1):277-286. doi: 10.1016/j.arthro.2019.05.043.

## LE ACQUE MINERALI PER LA SALUTE DELL'OSSO

B. Pampaloni

Bone Clinic Casa di Cura Villa Donatello

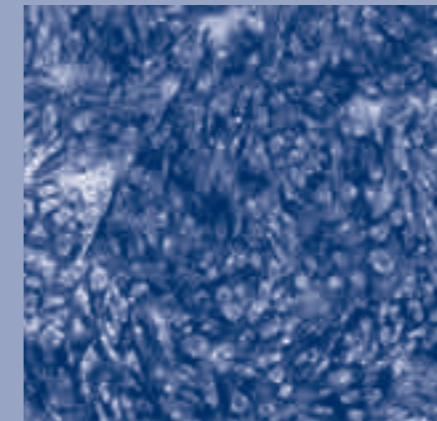
L'acqua è un bene primario che contribuisce in modo significativo alla salute umana. Sebbene il fabbisogno idrico vari da persona a persona, è noto che un apporto di 1,5-2 L al giorno garantisce una corretta idratazione ed è fondamentale per mantenere l'equilibrio idrico dell'organismo. Gli effetti di un regolare ed adeguato consumo di acqua sulla salute sono noti e molti studi scientifici hanno esplorato le loro proprietà e il loro ruolo in diverse condizioni fisiologiche e patologiche.

Le acque minerali naturali possono essere classificate in molte categorie in base alla loro composizione minerale e alle loro componenti principali. Vengono definite calche quelle acque minerali che hanno un contenuto di calcio superiore ai 150 mg/L. L'utilizzo regolare di queste acque fornisce ottime quantità di calcio altamente biodisponibile e rappresenta un efficace metodo per assumere calcio quotidianamente e in modo ben distribuito nell'arco della giornata, senza avere effetti collaterali; contribuendo così al raggiungimento

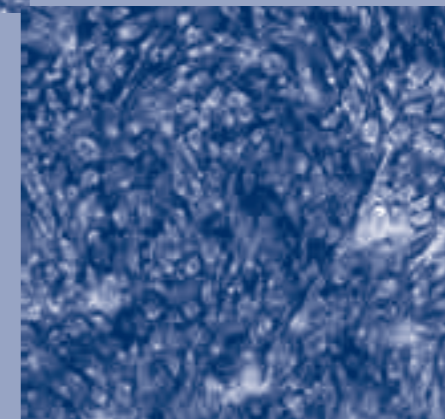
dei fabbisogni raccomandati. Fabbisogni che cambiano per ogni età e condizione, di conseguenza le acque mediamente mineralizzate possono essere utilizzate come integratori per ridurre il rischio di carenza di calcio nelle donne in menopausa o in gravidanza, oppure essere utilizzate per reintegrare le perdite di sodio negli sportivi o nell'anziano.

### References:

1. Emilie Helte, Carolina DonatVargas, Maria Kippler, Alicja Wolk, Karl Michaëlsson, and Agneta Åkesson Fluoride in Drinking Water, Diet, and Urine in Relation to Bone Mineral Density and Fracture Incidence in Postmenopausal Women Environmental Health Perspectives 129(4) April 2021 <https://doi.org/10.1289/EHP7404>



**PRESENTAZIONI  
ORALI**



## EFFICACIA DELLA TERAPIA ANTIRIASSORBITIVA E DELL'INTERVENTO RIABILITATIVO SU DOLORE, EQUILIBRIO POSTURALE E QUALITÀ DELLA VITA NELLE DONNE CON FRATTURE VERTEBRALI MULTIPLE DA FRAGILITÀ: STUDIO PROSPETTICO DI COORTE

D. Scaturro, S. Tomasello, G. Letizia Mauro

U.O.C. di "Recupero e Riabilitazione funzionale", A.O.U.P." P. Giaccone di Palermo

Le fratture vertebrali da fragilità risultano le più comuni. I principali disturbi clinici sono rachialgia cronica, limitazione della partecipazione sociale e scarsa qualità della vita. Spesso sono asintomatiche tuttavia compromettono ugualmente la mobilità, poiché la loro presenza modifica le forze biomeccaniche sul rachide, influenzandone la stabilità strutturale intrinseca. Infatti determinano alterazioni posturali che compromettono l'andatura ed aumentano l'incidenza di cadute. Scopo dello studio è valutare l'efficacia dell'intervento riabilitativo sul dolore, l'equilibrio posturale e la qualità della vita nelle donne in postmenopausa con almeno due fratture vertebrali da fragilità trattate con Denosumab. È stato condotto uno studio di coorte prospettico, osservazionale, monocentrico che ha coinvolto 52 donne reclutate presso l'U.O.C. di "Recupero e Riabilitazione funzionale", A.O.U.P." P. Giaccone di Palermo (Maggio 2019-Luglio 2022). I criteri di inclusione sono stati la diagnosi di osteoporosi postmenopausale con almeno due fratture vertebrali da fragilità; trattamento farmacologico in corso con Denosumab da almeno 6 mesi in combinazione con Colecalciferolo. Tutte le pazienti sono state sottoposte ad una valutazione fisiatrica basale (T0) e alla fine del trattamento (T1) consistente in un protocollo (20 sedute) di rieducazione posturale, integrato con esercizi per migliorare l'equilibrio e la deambulazione, la resistenza e la stabilizzazione visiva. Sono stati utilizzati i seguenti test: NRS, SF36, Mini-OQOL,

Timed-Up and Go (TUG)-Test e Dizziness Handicap Inventory (DHI); infine la valutazione posturografica è stata registrata utilizzando il sistema di posturografia FreeMed, inclusa la Piattaforma Baropodometrica FreeMed e il software FreeStep v.1.0.3. Tra le 52 donne incluse, 5 sono state escluse a causa dell'insorgenza di patologie diagnosticate durante lo studio, 19 per la mancanza di dati al follow-up. Infine, 28 donne hanno completato il protocollo riabilitativo (6 con 2 fratture vertebrali, Gruppo 1 e 22 con più di 2 fratture vertebrali, Gruppo 2). Dall'analisi dei dati è emerso che tutti mostravano un miglioramento statisticamente significativo dell'NRS e dell'SF 36 a fine trattamento; alla stratificazione nel Gruppo 1 migliorava il TUG-test mentre nel Gruppo 2 si riduceva significativamente il dolore a T1. Infine la baropodometria e l'analisi stabilometrica, non hanno evidenziato variazioni statisticamente significative in entrambi i gruppi. Tutti i pazienti hanno completato il protocollo di trattamento e non è stato riportato alcun evento avverso. In conclusione lo studio, seppur con i limiti dovuti al ridotto numero di pazienti, ha evidenziato come un approccio combinato tra farmaci antirassorbitivi e intervento riabilitativo, possa ridurre il dolore favorendo l'aderenza alla riabilitazione e migliorando l'equilibrio e la qualità di vita. Infine, i risultati suggeriscono che tale intervento è efficace e dovrebbe essere proposto anche a pazienti con fratture vertebrali multiple.

## RUOLO DELLA PET-COLINA NELLA DIAGNOSTICA DI UN ADENOMA PARATIROIIDEO: UN CASO CLINICO DI IPERPARATIROIDISMO NORMOCALCEMICO PLURIFRATTURATIVO

L. di Filippo, R. Giubbini, A. Giustina

Institute of Endocrine and Metabolic Sciences, Università Vita-Salute San Raffaele, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italia

L'iperparatiroidismo primario (PHPT) è una malattia caratterizzata da un'ipersecrezione di Paratormone (PTH) causata nella maggior parte dei casi da uno o più adenomi paratiroidei [1]. Il dosaggio routinario della calcemia e del PTH ha permesso, in questi anni, di diagnosticare precocemente la maggior parte dei PHPT in pazienti asintomatici, ed anche all'identificazione di quadri di PHPT normocalcemicici con calcemie costantemente nella norma. Queste forme costituiscono circa il 6-8% di tutti i casi di PHPT, e sono prevalentemente caratterizzate da un coinvolgimento a livello renale e osseo. L'ipersecrezione di PTH causa, infatti, un aumento del riassorbimento osseo, una riduzione della densità minerale e un aumentato rischio di fratture [2].

Posta la diagnosi di PHPT, occorre individuarne la causa e localizzazione dell'adenoma, tipicamente ricorrendo a esami quali l'ecografia del collo e la scintigrafia o meglio SPECT/CT con 99mTc-sestamibi con metodica dual-phase o con doppio tracciante. La PET/TC con 18F-colina è una tecnica che può essere utilizzata in caso di risultato non conclusivo dei precedenti esami, o, come suggerito dai dati più recenti, per l'elevata performance diagnostica, anche come prima scelta [3].

In questo case-report descriviamo una paziente nota per un quadro di PHPT normocalcemicico ed osteoporosi complicata da multiple fratture in cui il ruolo della PET/TC è stato fondamentale nell'individuare la causa del quadro di PHPT.

Una paziente di 67 anni si è presentata presso i nostri ambulatori, per la prima volta nel 2022, per una rivalutazione in un quadro di osteoporosi. La paziente riferiva di essere affetta da diverticolosi del colon e diabete tipo 2 in terapia con metformina, negava l'assunzione di corticosteroidi e non riferiva familiarità per osteoporosi. La paziente era in menopausa dell'età di 49 anni ed ha eseguito la terapia ormonale sostitutiva per 5 anni.

La paziente riferiva un primo episodio fratturativo radiale all'età di 51 anni (2006) in seguito a caduta a moderata energia. Successivamente, ulteriori fratture a 57 anni (2012) al V dito piede sinistro, dopo 6 mesi alla testa del femore sinistro dopo caduta a bassa energia e sottoposta ad intervento di protesi d'anca totale, all'età di 58 anni (2013) frattura di rotula sinistra, e all'età di 64 anni (2019), dopo incidente stradale, frattura di tibia, perone e rotula destra.

Dopo la frattura al femore, eseguiva un primo controllo MOC-DEXA vertebrale e femorale che mostrava un quadro di osteopenia e iniziava terapia suppletiva con colecalciferolo e antirassorbitiva ossea con Alendronato 70 mg, quest'ultimo per circa 1 anno e poi sospeso per intolleranza gastrica.

Nel 2017 eseguiva uno screening diagnostico delle osteoporosi secondarie che risultava negativo e con quadro ormonale ipofisario nella norma, e una radiografia della colonna con evidenza di un'inflessione della limitante superiore di L4 e da allora iniziava trattamento antirassorbitivo con Denosumab 60 mg. Allora presentava i seguenti valori ematochimici: PTH 98.5 pg/mL (15-65), vitamina 25OHD 55 ng/mL (30-100), calcio 9.2 mg/dL (8.8-10.2). Eseguiva due ecografie tiroidee e due scintigrafie con 99mTc-sestamibi che non mostravano

adenomi paratiroidei iperfunzionanti. Il quadro veniva definito come un PHPT normocalcemicico meritevole di solo follow up biochimico e clinico.

Veniva in visita presso il nostro centro nel 2022 con una nuova MOC-DEXA che mostrava un quadro densitometrico in lieve miglioramento e con esami che confermavano un PHPT normocalcemicico (PTH 144.7 pg/mL). Si consigliava allora un approfondimento diagnostico con una PET/TC con 18F-colina. Inoltre, ad una ricerca anamnestica approfondita dei documenti della paziente, il quadro di PHPT risultava già presente, con certezza, almeno dal 2011.

Alla TC veniva riscontrata una lesione di 12x5x6mm in sede paramediana destra al passaggio cervicomedistino, mediale all'arteria anonima, con accentuato enhancement dopo contrasto e l'indagine PET documentava un marcato e focale accumulo a livello della lesione descritta, reperti definiti suggestivi per adenoma paratiroideo.

La paziente verrà visitata nuovamente con un nuovo studio ematochimico del metabolismo fosforocalcico completo di marker del turnover osseo, e con ecografia addome e morfometria vertebrale per ristadiare le complicanze del PHPT. Si illustreranno alla paziente le eventuali opzioni terapeutiche per la cura dell'adenoma paratiroideo e sul prosieguo della terapia per la sua osteoporosi complicata.

Il caso descritto rappresenta un esempio di come l'utilizzo della PET/TC con 18F-colina possa implementare la diagnostica nei pazienti affetti da quadri di PHPT, soprattutto in quei casi di PHPT normocalcemicici senza evidenza di adenomi ad esami ecografici e scintigrafici, definibili potenzialmente, ed erroneamente, come subclinici non causando un reale aumento della calcemia. Inoltre, l'esatta localizzazione anatomica della lesione permette di adottare procedure miniinvasive, in caso di soluzione chirurgica ed, infine, di escludere la contemporanea presenza di patologia eterotopica. La letteratura, negli ultimi anni, ha chiaramente riportato crescenti prove che evidenziano come questi quadri possano avere marcati effetti negativi soprattutto sulla salute scheletrica. Individuare la causa di questi PHPT, e mettere poi in atto le più adeguate misure terapeutiche, si rende necessario soprattutto in quei casi in cui vi è già la presenza delle complicanze del PHPT, come quelle scheletriche presenti nel caso della paziente descritta.

### References:

1. Silva BC, Cusano NE, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018;32(5):593-607. doi:10.1016/j.beem.2018.09.004
2. Cusano NE, Cipriani C, Bilezikian JP. Management of normocalcemic primary hyperparathyroidism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018;32(6):837-845. doi:10.1016/j.beem.2018.09.009
3. Zarei A, Karthik S, Chowdhury FU, Patel CN, Scarsbrook AF, Vaidyanathan S. Multimodality imaging in primary hyperparathyroidism. Clin Radiol. 2022;77(6):e401-e416. doi:10.1016/j.crad.2022.02.018

## FRAGILITÀ OSSEA NELLA SARCOIDOSI E ASSOCIAZIONE CON GRADO DI SEVERITÀ DELLA PATOLOGIA: STUDIO CROSS-SECTIONAL SU 252 PAZIENTI

C. Mondillo<sup>1</sup>, E. Giglio<sup>1</sup>, G. Manzana<sup>1</sup>, G. Manasse<sup>1</sup>, A. Al Refaie<sup>1</sup>, L. Baldassini<sup>1</sup>, C. Caffarelli<sup>1</sup>, P. Cameli<sup>2</sup>, E. Bargagli<sup>2</sup>, S. Gonnelli<sup>1</sup>

1-UOC medicina Interna e della Complessità, Dipartimento di Scienze mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena; 2-UOC Malattie Respiratorie e Trapianto Polmonare, Dipartimento di Scienze mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena

La Sarcoidosi è una malattia infiammatoria cronica multisistemica caratterizzata dall'accumulo nelle sedi interessate di linfociti T helper CD4+ e macrofagi in stato di attivazione che portano alla formazione di granulomi epitelioidi non necrotizzanti. Può colpire ogni organo, il polmone è interessato in oltre il 90% dei casi, altri organi e apparati frequentemente coinvolti sono i linfonodi, la cute, l'occhio, il cuore, il sistema nervoso, il fegato e la milza. Meno comune è il coinvolgimento scheletrico, in particolare le lesioni possono infiltrare direttamente il tessuto osseo, e possono determinare un incremento del riassorbimento osseo e perdita di massa ossea. Tale coinvolgimento è stato segnalato in circa 3-5% dei pazienti affetti da sarcoidosi. Sebbene lo scheletro sia raramente influenzato direttamente dalla malattia, la valutazione dello stato osseo è importante per diverse ragioni, infatti a tutt'oggi non conosciamo la reale prevalenza dell'osteoporosi e delle fratture da fragilità nei pazienti affetti da sarcoidosi. È noto come nei pazienti affetti da patologie polmonari per ogni frattura severa a carico del rachide dorsale, la capacità vitale si riduca dell'8-10% contribuendo così in maniera significativa alla disabilità ed all'aumentata mortalità dei soggetti con interstiziopatie polmonari. Inoltre, la maggior parte dei pazienti affetti da sarcoidosi sono in trattamento con corticosteroidi, che rappresentano la principale causa di osteoporosi secondaria. Lo scopo del presente studio era di valutare la prevalenza di osteoporosi e di fratture vertebrali in una coorte di pazienti affetti da sarcoidosi e di ricercare l'esistenza di una correlazione tra i valori di densità minerale ossea (BMD), la presenza di fratture ed il grado di severità della malattia.

Sono stati studiati 252 pazienti (148 maschi e 104 femmine) con un'età compresa tra 30 e 85 anni (età media: 54.7 ± 12.1 anni) affetti da sarcoidosi in cura presso U.O.C. Malattie Respiratorie e Trapianto Polmonare e inviati all'Ambulatorio dell'Osteoporosi dell'U.O.C. di Medicina Interna e della Complessità per una valutazione dello stato osseo. I controlli sani sono stati reclutati da un sottogruppo di pari sesso ed età residenti nell'area di Siena (Italia), che avevano partecipato a uno studio epidemiologico più ampio. In tutti i pazienti abbiamo misurato la BMD a livello lombare (BMD-LS), e a livello femorale (collo femorale: BMD-FN, femore totale: BMD-FT) con metodica DXA (Prodigy, GE Lunar, USA). In tutti abbiamo

altresi valutato la calcemia, la fosforemia, creatinina, fosfatasi alcalina, il paratormone, la 25-idrossi-vitamina D. La presenza di fratture vertebrali è stata valutata dalla documentazione durante la visita e raccogliendo i dati radiografici presenti nell'archivio del sistema informatico (Carestream Vue Motion) dell'A.O.U. Senese. Abbiamo considerato le radiografie del Rachide Dorso-Lombo-Sacrale, le radiografie del Torace in proiezione Latero-Laterale, la TC Total Body, la RM del Rachide e la TC-PET per ciascun paziente è stato riportato il numero e la severità delle fratture vertebrali seguendo il metodo di Genant. In tutti i pazienti affetti da sarcoidosi sono stati misurati i parametri di funzionalità respiratoria, in particolare capacità vitale forzata (FVC), volume espiratorio forzato al 1° secondo (FEV1), Indice di Tiffeneau (FEV1/FVC) e il diffusion lung CO (DLCO).

I valori di densità minerale ossea espressa in valori di T-score sono risultati ridotti a livello di tutti i siti scheletrici raggiungendo la significatività statistica a livello del rachide lombare (p<0.01) e del femore totale (p<0.05). Inoltre i valori di BMD a livello di tutti i siti sono risultati positivamente correlate con DLCO (%) (p<0.05), mentre non sono emerse correlazioni significative con FVC (%) e FEV1 (%). Inoltre, la percentuale di pazienti affetti da sarcoidosi che presentavano fratture da fragilità era nettamente superiore rispetto alla percentuale dei controlli sani (30.6% vs 12.3%, p<0.001). In particolare, i pazienti affetti da sarcoidosi risultavano avere le fratture da fragilità localizzate prevalentemente a livello del rachide vertebrale, al contrario le fratture occorse nei soggetti sani erano localizzate prevalentemente a livello distale degli arti inferiori. L'associazione dei fattori di rischio con la presenza di fratture vertebrali è stata valutata mediante regressione multipla che ha evidenziato come la riduzione della BMD femorale, del DLCO (%) e l'assunzione di terapia per la sarcoidosi rappresentino fattori di rischio per la frattura vertebrale. In conclusione, i dati evidenziano come le fratture vertebrali rappresentino una complicanza frequente nei pazienti affetti da sarcoidosi. Il grado di severità della malattia sarcoidosi sembra essere il determinante principale della compromissione ossea. Pertanto, nei pazienti con sarcoidosi dovrebbe essere raccomandata una valutazione dello stato osseo che potrebbe contribuire ad iniziare precocemente un trattamento farmacologico e ridurre le conseguenze cliniche.

## OSTEOSARCOPENIA E DIABETE MELLITO DI TIPO 2 IN DONNE IN POST-MENOPAUSA: UNO STUDIO CASO-CONTROLLO

G. Serlenga, S. Liguori, A. Moretti, M. Paoletta, G. Iolascon

Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

**Introduzione:** L'osteosarcopenia (OS) è un'entità nosologica caratterizzata dalla coesistenza di due condizioni cliniche che coinvolgono l'apparato muscoloscheletrico: osteoporosi e sarcopenia. L'osteoporosi è una malattia sistemica che conduce a un'alterazione della microarchitettura ossea con diminuzione della densità minerale ossea (BMD) e conseguente aumento del rischio di fratture da fragilità. La sarcopenia è un disturbo muscoloscheletrico progressivo e generalizzato che comporta una graduale perdita di massa muscolare e funzione con aumento del rischio di cadute. Il diabete mellito di tipo 2 (DM2) è una malattia endocrina complessa caratterizzata da uno stato infiammatorio cronico che può determinare un danno del sistema muscoloscheletrico a lungo termine. Tuttavia, la correlazione tra queste due condizioni cliniche non è stata ancora completamente chiarita. Pertanto, lo scopo del nostro studio è stimare il rischio di osteosarcopenia nelle donne in post-menopausa affette da DM2.

**Materiali e Metodi:** Sono stati arruolati pazienti di sesso femminile in post-menopausa di età ≥ 50 anni afferenti all'ambulatorio di Medicina Fisica e Riabilitativa dell'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli". Sono stati esclusi dallo studio pazienti obesi, con gravi complicanze legate al diabete, affetti da patologie oncologiche e con deterioramento cognitivo. Tutte le pazienti sono state sottoposte ad esame densitometrico con metodo DXA per la valutazione della massa magra appendicolare (ALM), la densità minerale ossea (BMD) e il BMD T-score della colonna lombare e del collo femore. Inoltre, sono stati misurati la forza muscolare tramite Hand-Grip Strength test, la performance fisica la Short Physical Performance Battery (SPPB) e i livelli di attività tramite il questionario internazionale dell'attività fisica (IPAQ). Ab-

biamo effettuato diagnosi di OS secondo i seguenti criteri: bassa BMD (< -1 SD) e/o fratture da fragilità associate a scarsa massa muscolare appendicolare (ALM <15 kg), ridotta forza muscolare (HGS<16 kg) e/o scarsa performance muscolare.

**Risultati:** Sono state arruolate 36 donne in post-menopausa (12 DM2: gruppo caso e 24 non-DM2: gruppo controllo). I pazienti con DM2 hanno mostrato un rischio maggiore di OS rispetto ai controlli (OR 5,0, IC 95% 1,05-23,79, p=0,043). L'HGS era significativamente più basso nel gruppo DM2 (10,09 ± 4,02 kg vs 18,40 ± 6,83 kg; p = 0,001). Inoltre, il rischio di cadute (OR 1,0, IC 95% 0,20-4,95) e di fratture da fragilità non era significativamente più alto (OR 3,57, IC 95% 0,64-19,97; p=0,134). I pazienti con DM2 hanno mostrato un rischio più elevato di OS e una forza muscolare ridotta rispetto al gruppo controllo. Non è risultato invece significativamente aumentato il rischio di caduta, di frattura da fragilità e di grave OS (OS associata a scarse prestazioni fisiche) nelle donne con DM2 rispetto alle donne senza DM2.

**Conclusioni:** I risultati del nostro studio evidenziano che la metà delle donne con DM2 aveva OS contro solo il 16% delle donne non affette con parametri antropometrici simili. Inoltre, circa il 66% delle donne con DM2 ha avuto una riduzione della forza muscolare contro solo il 29% del gruppo di controllo, indipendentemente dal BMI e dai livelli di attività fisica. Pertanto, riteniamo che l'esatto ruolo degli stimoli meccanici e biochimici sul cross-talk muscolo-osso nel DM2 dovrebbe essere maggiormente approfondito, così come l'impatto dei farmaci per il DM2 sulla salute delle ossa, sul metabolismo muscolare e sul rischio di cadute e fratture.

## GENETICA DELLE MALATTIE DELL'OSSO: UN APPROCCIO CLINICO COMPLETO

P. Garagnani<sup>1,2</sup>, E. Marasco<sup>2</sup>, R. Romanelli<sup>2</sup>, E. Zago<sup>2</sup>, L. Xumerle<sup>2</sup>, M. L. Brandi<sup>3</sup>

1-Alma Mater Sturdiorum, Università di Bologna; 2-Personal Genomics s.r.l.; 3-Fondazione FIRMO Onlus

Le anomalie congenite del sistema scheletrico sono condizioni rare che, tuttavia, hanno un notevole impatto negativo sulla qualità della vita delle persone che ne sono affette. Ad oggi, sono conosciute e classificate oltre 400 diverse displasie ossee congenite, di tipo sindromico e non sindromico. Nonostante per molte di queste condizioni siano già stati identificati i geni responsabili della malattia, l'indagine genetica per l'individuazione della possibile causa molecolare non risulta ad oggi utilizzata nella pratica clinica. L'eterogeneità fenotipica e genotipica di queste condizioni cliniche non consentiva, fino a poco tempo fa, di svolgere indagini molecolari in costi e tempi adeguati.

Nell'ultimo decennio, l'utilizzo della tecnologia Next Generation Sequencing (NGS) nella diagnostica molecolare ha consentito, in diversi ambiti clinici, di effettuare test per la ricerca di varianti causative di patologia su un elevato numero di geni in una singola seduta d'analisi.

Sulla base di queste premesse, in collaborazione con il gruppo di ricerca della Professoressa Maria Luisa Brandi, sono stati disegnati, sviluppati e messi a punto tre pannelli multigenici customizzati specifici, 1) un pannello per le displasie ossee congenite (DOC), 2) un pannello per i difetti della mineralizzazione dell'osso (DM), e 3) un pannello per i disordini congeniti delle paratiroidi (PARATIR), ed

è stato sviluppato un servizio di diagnostica molecolare applicato alle patologie congenite rare dell'osso e del metabolismo minerale rispetto allo specifico sospetto clinico.

Il test genetico consiste nell'analisi delle intere sequenze codificanti di ciascun gene e delle relative giunzioni esone/introne, relativamente ad un numero complessivo diverso di geni malattia nei tre suddetti pannelli, e specificamente: 389 geni nel pannello DOC, 79 geni nel pannello DM e 33 geni nel pannello PRATIR. L'analisi è condotta con sonde a cattura e sequenziamento NGS con tecnologia Illumina s.r.l., con sensibilità e specificità analitiche superiori al 99%. L'interpretazione delle varianti identificate viene eseguita, secondo i criteri ACMG, con il supporto del software di analisi eVAI (CE-IVD) e sulla base del fenotipo clinico, della storia familiare, di dati di letteratura scientifica, e di database clinici e di popolazione.

I test genetici sviluppati nel nostro laboratorio sono applicabili in pazienti in cui ci sia un sospetto di eziologia genetica e sono uno strumento utile, non solo per corroborare la diagnosi clinica, ma anche allo scopo di determinare le strategie terapeutiche più idonee da adottare. Infine, l'uso di questi potenti strumenti diagnostici su un numero elevato di pazienti contribuisce ad aumentare le conoscenze sulle basi molecolari di patologie rare per le quali le indagini genetiche fino ad oggi non sono di uso nella pratica clinica.

## NUOVE PROSPETTIVE PER LA VALUTAZIONE DELLE PATOLOGIE MUSCOLO-SCHELETRICHE CON RADIOFREQUENCY ECHOGRAPHIC MULTI SPECTROMETRY (REMS)

P. Pisani<sup>1</sup>, A. Natale<sup>2</sup>, F. A. Lombardi<sup>1</sup>, M. Muratore<sup>3</sup>, T. De Marco<sup>2</sup>, L. Antelmi<sup>2</sup>, A. Centonze<sup>2</sup>, F. Conversano<sup>1</sup>, S. Casciaro<sup>1</sup>

1-Istituto di Fisiologia Clinica del Consiglio Nazionale delle Ricerche di Lecce; 2-Dipartimento R&D, Lecce; 3-Ospedale Vito Fazzi, ASL-LE, UOC di Reumatologia, Lecce

**Introduzione.** La sarcopenia è una patologia del sistema muscolare caratterizzata da una perdita progressiva di massa muscolare, forza e prestazioni fisiche che culminano nella perdita dell'equilibrio e in una maggiore propensione alle cadute. Si stima che oltre il 30% di soggetti che si fratturano sono anche affetti da sarcopenia. Poiché muscolo e osso sono fisiologicamente correlati, i soggetti a rischio di osteoporosi possono sviluppare la sindrome di osteosarcopenia dove entrambe le patologie di sarcopenia e osteoporosi coesistono, aggravando la patogenesi della sindrome della fragilità.

Ad oggi, innumerevoli evidenze cliniche hanno accertato la validità diagnostica della tecnologia a ultrasuoni denominata Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry (REMS) per la diagnosi di osteoporosi e la previsione del rischio di frattura. L'applicazione di REMS può essere estesa anche alla valutazione dello stato di salute del muscolo. A tal proposito, lo scopo di questo studio è stato quello di stimare il livello di forza muscolare dell'avambraccio, sviluppando un algoritmo basato sulla tecnologia REMS.

**Metodi.** Sono stati arruolati 20 soggetti sani (età media 40 anni; BMI 18,3-28,5 kg/m<sup>2</sup>). Ogni paziente, in posizione supina a riposo, è stato sottoposto a scansioni ecografiche trasversali dell'avambraccio dominante, utilizzando un dispositivo dotato di sonda lineare da 4 cm. Le scansioni sono state eseguite considerando ulna e radio come siti anatomici di riferimento. Inoltre, un dinamometro

hand grip è stato utilizzato come standard di riferimento per stimare la forza di massima contrazione volontaria (MVC) del braccio dominante per ogni soggetto, e solo il valore massimo di tre misurazioni effettuate è stato incluso nelle successive analisi.

**Risultati.** Attraverso un algoritmo automatico basato sulla tecnologia REMS (precedentemente sviluppata per investigare i siti ossei lombare e femorale), e ottimizzato in questo studio per la valutazione del muscolo, è stata identificata ed analizzata la regione di interesse (ROI) comprendente i muscoli dell'avambraccio al fine di predire il valore di MVC. È stata ottenuta un'elevata correlazione fra il valore di MVC misurato con metodo standard e il corrispondente valore predetto dall'algoritmo con un coefficiente di Pearson pari a 0.95 (p-value < 0.001).

**Conclusione.** Questi dati preliminari forniscono l'evidenza che la tecnologia REMS è in grado di stimare efficacemente il livello di forza muscolare dell'arto attraverso un'analisi automatica di scansioni ecografiche del tessuto muscolare. Questo studio apre nuove prospettive per una valutazione muscolo-scheletrica efficace e complessiva che coinvolge simultaneamente entrambi i tessuti, osso e muscolo, al fine di migliorare la prevenzione e la diagnosi tempestiva della sindrome di osteosarcopenia.

## CORRELAZIONE TRA IPOVITAMINOSI D E SALUTE ORALE IN DONNE CON CARCINOMA MAMMARIO SOTTOPOSTE AD INIBITORI DELL'AROMATASI: MACHINE LEARNING STUDY

N. Marotta<sup>1</sup>, M. Ferrillo<sup>2</sup>, A. Giudice<sup>2</sup>, L. Lippi<sup>3</sup>, D. Calafiore<sup>4</sup>, C. Curci<sup>4</sup>, M. Migliario<sup>5</sup>, M. Invernizzi<sup>3</sup>, A. Ammendolia<sup>1</sup>, A. de Sire<sup>1</sup>

1-Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro; 2-Odontoiatria, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro; 3-Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara; 4-Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Neuroscienze, ASST Carlo Poma, Mantova; 5-Odontoiatria, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara

**Introduzione.** Il cancro al seno (BC) è la causa più comune di decessi per neoplasia tra le donne in tutto il mondo, sebbene l'incidenza sia diminuita negli ultimi decenni, grazie ad una un'adeguata combinazione di programmi di screening precoce e miglioramento della terapia adiuvante, come gli inibitori dell'aromatasi (AI), comunemente usati nelle neoplasie con estrogeni positivi per prevenire le recidive. In questo contesto, i sopravvissuti al cancro al seno (BC) trattati con inibitori dell'aromatasi (AI) incorrono comunemente in diversi disordini, tra cui la compromissione del metabolismo osseo e carenza di vitamina D, ma anche cattiva salute orale [1]. Tuttavia, ad oggi, i problemi di salute orale nei sopravvissuti alla BC trattati con IA sono stati scarsamente studiati e la loro relazione con la carenza di vitamina D è tutt'altro che compresa [2]. Recentemente, i modelli di apprendimento automatico stanno fornendo nuove prospettive diagnostiche, ma anche terapeutiche [3]. L'obiettivo del nostro studio è stato valutare la correlazione tra salute orale e stato di vitamina D nei sopravvissuti alla BC sottoposti a trattamento con IA attraverso un approccio di apprendimento automatico.

**Metodi.** In questo studio trasversale, abbiamo incluso donne in post-menopausa BC con carenza di vitamina D sottoposte a terapia con IA. Sono stati raccolti i seguenti dati demografici e anamnestici: età, indice di massa corporea, abitudine al fumo, grado di BC, radioterapia, terapia ormonale, chemioterapia, linfedema correlato al cancro al seno, positività al recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2) e percentuale di proteina Ki-67. Sono stati inoltre valutati i seguenti dati relativi alla salute delle ossa: livelli sierici di 25(OH)D3 (ng/mL), calcio sierico (mg/dL), ormone paratiroideo sierico (PTH) (pg/mL), la densità minerale ossea (BMD), T-score, Z-score rispettivamente della colonna lombare (LS) e del collo del femore (FN), calcolati a partire dall'assorbimetria a raggi X duali (DXA), infine diagnosi di osteoporosi e diagnosi di osteopenia. Inoltre, tutti i partecipanti sono stati sottoposti a una valutazione specialistica della salute orale al fine di valutare le seguenti misure di esito: il Decayed, Missing, and Filled Permanent Teeth Index (DMFT). Inoltre, è stato condotto un modello di apprendimento automatico a regressione "random forest", per stimare l'importanza delle variabili in base a quanto migliore o peggiore sarebbe la previsione se una o più variabili venisse rimossa, ponderando così l'eliminazione delle variabili predittive, attraverso l'importanza della variabile di Gini, la quale stima l'importanza dei singoli predittori attraverso i cambiamenti nelle impurità di ciascun nodo ad ogni divisione in ogni "albero della foresta casuale".

**Risultati.** Sono state incluse 41 donne BC in post-menopausa di età media  $66,10 \pm 8,47$  anni con livelli sierici medi di vitamina D di  $14,63 \pm 6,62$  ng/mL. Inoltre, il 56,10% dei pazienti aveva una

diagnosi di osteoporosi e il 36,59% era osteopenico. La DMFT era significativamente correlata al fumo (valore  $p = 0,005$ ) e all'uso del filo interdentale (valore  $p = 0,001$ ). C'era una correlazione significativa tra DMFT e livelli di vitamina D ( $r$  di Pearson:  $-0,73$ ;  $p$ -value =  $0,001$ ). Per valutare l'influenza di ciascuna variabile sul punteggio DMFT, abbiamo eseguito un modello di regressione forestale casuale, generando 66 alberi, con un errore quadratico medio del test di  $0,88$ , un errore out-of-bag di  $0,74$  e, infine, un  $R^2 = 0,716$ . Dopo aver dicotomizzato i valori di vitamina D come inferiori o maggiori di  $20\text{ng/mL}$ , abbiamo classificato le variabili in base alla diminuzione media dell'accuratezza e all'aumento della purezza del nodo (indice Gini) della generazione casuale della foresta. Pertanto, abbiamo riportato attraverso un modello di apprendimento automatico di regressione che le variabili più influenti sono i livelli sierici di vitamina D e l'uso del filo interdentale.

**Conclusioni.** La carenza di vitamina D, l'uso inadeguato del filo interdentale e il fumo hanno avuto un impatto negativo sulla salute orale nelle donne BC. Pertanto, nel complesso quadro di trattamento dei sopravvissuti a BC sottoposti a trattamento con IA, oltre al trattamento anti-osteoporotico dovrebbero essere implementati anche la supplementazione di vitamina D e un piano di riabilitazione orale.

### References:

1. Ferrillo M, Migliario M, Marotta N, Lippi L, Antonelli A, Calafiore D, Ammendolia V, Fortunato L, Renò F, Giudice A, Invernizzi M, de Sire A. Oral Health in Breast Cancer Women with Vitamin D Deficiency: A Machine Learning Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(16):4662. <https://doi.org/10.3390/jcm11164662>
2. Gallelli L, Mannino GC, Luciani F, de Sire A, Mancuso E, Gangemi P, Cosco L, Monea G, Averta C, Minchella P, Colosimo M, Muraca L, Longhini F, Ammendolia A, Andreozzi F, De Sarro G, & P Working Group, Cione E. Vitamin D Serum Levels in Subjects Tested for SARS-CoV-2: What Are the Differences among Acute, Healed, and Negative COVID-19 Patients? A Multicenter Real-Practice Study. *Nutrients*. 2021; 13(11):3932. <https://doi.org/10.3390/nu13113932>
3. Marotta N, de Sire A, Marinaro C, Moggio L, Inzitari MT, Russo I, Tasselli A, Paolucci T, Valentino P, Ammendolia A. Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Balance and Gait in Multiple Sclerosis Patients: A Machine Learning Approach. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(12):3505. <https://doi.org/10.3390/jcm11123505>

## DISREGOLAZIONE DEL METABOLISMO ENERGETICO NELLA SARCOPENIA: RUOLO DI CPT1A E CPT1B

C. Greggi<sup>1</sup>, V. V. Visconti<sup>1</sup>, I. Cariatì<sup>2</sup>, R. Bonanni<sup>2</sup>, B. Gasperini<sup>2</sup>, E. Gasbarra<sup>3</sup>, A. Orlandi<sup>2</sup>, S. Pucci<sup>2</sup>, U. Tarantino<sup>1,3</sup>

1-Dipartimento di Scienze Cliniche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, via Montpellier 1, 00133 Roma, Italia; 2-Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, via Montpellier 1, 00133 Roma, Italia; 3-UOC di Ortopedia e Traumatologia, Policlinico Tor Vergata, viale Oxford 81, 00133 Roma, Italia.

**Introduzione:** La sarcopenia è una condizione che caratterizza la popolazione anziana fragile, che comporta perdita di massa e funzionalità muscolare, con conseguente costrizione ad energetico nel tessuto muscolare di pazienti sani, osteoartrosici e osteoporotici, indagando l'espressione e l'attività della Carnitina Palmitoil Transferasi 1A (CPT1A) e della Carnitina Palmitoil Transferasi 1B (CPT1B). Queste proteine sono entrambe coinvolte nell'importo di acidi grassi a catena lunga nel mitocondrio destinati alla βossidazione e, di conseguenza, alla sintesi di ATP. Materiali e metodi: Sono stati arruolati 20 pazienti sottoposti ad artroprotesi dell'anca per osteoartrosi (OA), 20 pazienti operati per frattura da fragilità (OP) e 10 pazienti sottoposti a chirurgia per frattura ad alta energia (CTR). Le biopsie muscolari sono state processate per l'analisi immunohistochimica (IHC) e istomorfometrica, per l'estrazione delle proteine totali ai fini dell'analisi dell'attività enzimatica e di espressione proteica tramite tecnica Western blot, e per l'estrazione dell'mRNA per l'analisi di espressione genica. E' stata inoltre effettuata un'analisi qualitativa del tessuto muscolare dei tre gruppi di pazienti mediante microscopia elettronica a trasmissione (TEM). Le biopsie muscolari sono state infine processate per l'isolamento di colture primarie dimioblasti, utilizzate per condurre analisi di espressione genica, proteica e per la valutazione dell'attività enzimatica di CPT1A e CPT1B.

**Risultati:** L'analisi istomorfometrica e IHC del tessuto muscolare ha mostrato che i pazienti OP erano caratterizzati da fibre muscolari dal diametro inferiore e da una minore percentuale di fibre muscolari di tipo II rispetto ai pazienti CTR e OA, a conferma dello stato di sarcopenia che caratterizza i soggetti affetti da osteoporosi. Nel tessuto muscolare dei pazienti OP è stato inoltre osservato un aumento dell'espressione genica di CPT1A e CPT1B, mentre nelle colture primarie di mioblasti umani, l'espressione genica delle due

proteine è risultata minore nei mioblasti OP, suggerendo come il microambiente cellulare possa essere responsabile della modulazione dell'espressione genica osservata nei tessuti. L'analisi IHC e Western blot condotta sui tessuti ha mostrato un risultato in accordo con il dato di espressione genica: è risultato infatti che entrambe le proteine erano maggiormente espresse nel muscolo OP, mentre, l'analisi condotta sulle colture primarie ha mostrato come l'espressione di CPT1A e CPT1B fosse minore nei mioblasti OP, rispetto alle cellule CTR e OA. La valutazione dell'attività enzimatica delle due proteine ha evidenziato invece come, sia nei tessuti che nei mioblasti, i pazienti OP fossero caratterizzati da una riduzione dell'attività di CPT1A e CPT1B, nel secondo caso confermata dal saggio di quantificazione dell'ATP intracellulare, risultata inferiore in questo gruppo di pazienti, rispetto ai soggetti CTR e OA. Dato che entrambe le proteine sono localizzate nella membrana mitocondriale esterna, tramite analisi TEM abbiamo indagato la qualità dei mitocondri del tessuto muscolare dei tre gruppi di pazienti; è stata osservata un'alterazione della morfologia mitocondriale solo nel tessuto muscolare dei pazienti OP, suggerendo come l'alterata funzione di CPT1A e CPT1B potrebbe essere dovuta alla disfunzionalità dell'intero mitocondrio.

**Conclusioni:** Questi dati suggeriscono come la disregolazione del metabolismo energetico che caratterizza il tessuto muscolare dei pazienti affetti da OP potrebbe essere causata da un'alterazione della funzionalità degli enzimi CPT1A e CPT1B, che a sua volta potrebbe essere dovuta alla presenza di mitocondri aberranti nelle fibre muscolari. Questo studio fornisce quindi le basi per comprendere i meccanismi alla base dell'insorgenza dell'atrofia muscolare, tipica dei pazienti costretti a condurre una vita prevalentemente sedentaria, come quelli affetti da osteoporosi.



## L'ANALISI GENETICA CON UN PANNELLO MULTIGENICO CUSTOMIZZATO PER I GENI DELLA MINERALIZZAZIONE HA IDENTIFICATO UN'ELEVATA FREQUENZA DI VARIANTI RARE ETEROZIGOTI NEI GENI *SLC34A1* E *SLC9A3R1*

F. Marini<sup>1</sup>, F. Giusti<sup>2,3</sup>, E. Marasco<sup>1,4</sup>, Luciano Xumerle<sup>4</sup>, K. M. Kwiatkowska<sup>5</sup>, P. Garagnani<sup>4,5,6</sup>, E. Biver<sup>7</sup>, S. Ferrari<sup>7</sup>, G. Iolascon<sup>8</sup>, T. Iantomasi<sup>3</sup>, M. L. Brandi<sup>1,2</sup>

1-Fondazione FIRMO Onlus (Fondazione Italiana per la Ricerca sulle Malattie dell'Osso), Firenze; 2- Donatello Bone Clinic, Villa Donatello, Sesto Fiorentino (FI); 3-Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università di Firenze, Firenze; 4-Personal Genomics SRL, Verona; 5- Dipartimento di Medicina Specialistica Diagnostica e Sperimentale (DIMES), Università di Bologna, Bologna; 6-Department of Laboratory Medicine, Clinical Chemistry, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, Stockholm; 7-Division of Bone Diseases, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, University of Geneva, Geneva; 8-Dipartimento Multidisciplinare di Specialità Medico-Chirurgiche ed Odontoiatriche, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

Le fratture atipiche di femore (AFF) sono rare fratture da fragilità che colpiscono la regione subtrocanterica e l'area diafisale del femore e che sono state associate ad alcune rare patologie ossee congenite mendeliane e/o al trattamento a lungo termine con farmaci anti-riassorbitivi. La loro esatta patogenesi è ancora poco conosciuta. Abbiamo geneticamente analizzato, mediante next generation sequencing (NGS), 25 pazienti, non correlati, che avevano manifestato almeno una AFF, utilizzando uno specifico pannello multigenico customizzato contenente 76 geni, conosciuti per essere coinvolti nella regolazione del processo di mineralizzazione del tessuto osseo. L'analisi NGS effettuata aveva una sensibilità ed una specificità analitiche del 99% con una copertura 10X. Le varianti geniche sono state analizzate mediante VarSeq software (Golden Helix, Inc, Bozeman, MT, USA), utilizzando il database genomico della Personal Genomics Variant Database (PGVD) v.1.0.25, ed altri database di mutazioni umane e frequenze alleliche nella popolazione.

Varianti rare eterozigoti nei geni *SLC34A1* e *SLC9A3R1* sono state trovate, ciascuna, in 4 pazienti AFF (32% dei casi analizzati). Altre varianti rare eterozigoti sono state identificate nei geni *BMPR1B*, *CYP27B1*, *FBN1*, *MEPE*, *PIGO*, e *PHOSPHO1*, ognuna in un singolo paziente AFF (4.0%).

I geni *SLC34A1* e *SLC9A3R1* codificano 2 proteine coinvolte nella regolazione dell'omeostasi del fosfato, rispettivamente il cotrasportatore sodio/fosfato NPT2a, che svolge un ruolo chiave nell'omeo-

stasi del fosfato enella mineralizzazione, ed il fattore regolatorio 1 dello scambiatore sodio/idrogeno (NHERF1), una proteina scaffold citoplasmatica che connette le proteine di membrana con i membri della famiglia ezrina/moesina/radixina, consentendo loro di legarsi all'actina del citoscheletro e regolando la loro espressione sulla membrana cellulare delle cellule renali.

Mutazioni eterozigoti inattivanti dei geni *SLC34A1* e *SLC9A3R1* sono state precedentemente associate, rispettivamente, con la nefrolitiasi/osteoporosi ipofosfatemica autosomica dominante di tipo 1 e 2 (NPHLOP1 e NPHLOP2). I nostri dati suggeriscono che varianti rare in questi 2 geni possano rappresentare un possibile fattore di rischio genetico per la manifestazione di AFF. Dall'altro lato, le AFF potrebbero rappresentare una non sospettata manifestazione clinica e/o un evento avverso alla terapia con farmaci anti-riassorbitivi nei pazienti con le due forme di NPHLOP.

Un pannello multigenico che consenta l'analisi simultanea dei geni della mineralizzazione, come quello usato in questo studio, può essere molto utile nella diagnosi genetica di pazienti che mostrano segni biochimici e clinici di un alterato metabolismo minerale e di un'alterata mineralizzazione dei tessuti calcificati, per identificare nuove varianti geniche rare che possono essere responsabili di uno specifico fenotipo clinico, aiutando a scegliere il corretto protocollo clinico e terapeutico per ciascun paziente

## L'ESPOSIZIONE ACUTA ALL'INTERFERENTE ENDOCRINO BISFENOLO A (BPA) ALTERA L'OMEOSTASI DELLE CELLULE ENDOTELIALI UMANE

G. Catanzaro<sup>1\*</sup>, V. M. Bimonte<sup>2\*</sup>, Z. Spinello<sup>1</sup>, L. Coppola<sup>1</sup>, T. M. Autilio<sup>3</sup>, A. Asquino<sup>3</sup>, Z. M. Besharat<sup>1</sup>, A. Po<sup>3</sup>, A. Vacca<sup>1</sup>, S. Migliaccio<sup>2</sup>, E. Ferretti<sup>1</sup>

\*These authors equally contributed to the study

1-Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma, 00161, Roma; 2-Dipartimento di Scienze Motorie, Umane e della Salute, Università Foro Italo, 00135 Roma; 3-Dipartimento di Medicina Molecolare, Sapienza Università di Roma, 00161, Roma, Università La Sapienza, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Viale Regina Elena 324, 00161, Roma

Il significativo aumento della durata della vita media della popolazione nei paesi industrializzati, accompagnato dall'aspirazione di stili di vita scorretti, quali sedentarietà e alimentazione impropria, hanno contribuito all'aumento dell'incidenza di patologie cardiovascolari (CVD), osteoporosi, sarcopenia, disturbi del metabolismo e tumori, che determinano importanti morbilità, mortalità, calo della qualità della vita e drammatico aumento dei costi socio-sanitari. Complesse interazioni tra fattori genetici, comportamentali e ambientali determinano l'eziopatogenesi sia delle patologie CVD che delle alterazioni scheletriche. I contaminanti ambientali, quali gli interferenti endocrini sono sostanze che interferiscono con le attività endocrine. Il Bisfenolo A (BPA) è un interferente endocrino contenuto nelle plastiche ed entra in contatto con l'organismo attraverso la catena alimentare per l'ingestione di acqua e cibi contaminati. Nell'uomo i livelli di BPA circolante sono stati associati con angina, ipertensione e aterosclerosi (Migliaccio et al., 2021) ed è stato ipotizzato che uno dei meccanismi coinvolti nello sviluppo di tali patologie sia un'alterata funzionalità endoteliale indotta da BPA (Rameshrad et al., 2018).

Lo scopo di questo studio è stato analizzare e caratterizzare gli effetti biologici del BPA su modelli di cellule endoteliali umane *in vitro*. A tal fine, cellule endoteliali della vena ombelicale umana (HUVEC) e cellule endoteliali primarie aortiche umane (HAEC) sono state esposte a concentrazioni crescenti di BPA (0-50 µM) per 24h, 72h e 7 giorni per valutarne la tossicità. Nelle HUVEC, il BPA determina riduzione della vitalità cellulare alla concentrazione 20 µM dopo 24h, mentre nelle HAEC l'effetto tossico del BPA si manifesta dopo 24h alla concentrazione 100 µM. Alla luce di questi risultati, per i successivi esperimenti si è scelto di esporre le cellule endoteliali al BPA per tempi brevi (6h e 24h) alla concentrazione 10 µM (HUVEC) e 10 µM e 50 µM (HAEC). Poiché il BPA può determinare alterazioni dell'angiogenesi e dei processi coinvolti nel rimodellamento vascolare, sono stati analizzati marcatori di angiogenesi (es. formazione di nuovi vasi sanguigni, COX2, eNOS, VEGFR2) e molecole di adesione cellulare (es. VCAM, ICAM). Gli effetti del BPA sono stati principalmente associati alla sua attività estrogenica pertanto è stata analizzata l'espressione del recettore estrogenico β (ERβ) e del recettore accoppiato a proteine G 30 (GPR30), recettore estrogenico non classico. Inoltre è stata valutata l'attivazione di due vie di segnalazione intracellulari (MAPK e PI3K/AKT) implicate nella risposta agli estrogeni e a valle di entrambi i recettori analizzati.

L'esposizione a tempi brevi delle cellule HUVEC al BPA induce un incremento significativo nella formazione di nuovi vasi sanguigni (incremento del 50% dopo 7h di trattamento) ed un trend in aumento della molecola pro-angiogenetica COX2. Inoltre il BPA induce un aumento significativo della trascrizione della molecola di adesione cellulare VCAM (CTRL 1±0.01 and BPA 10 µM 2.4±0.036, p<0.05),

indicazione di un rimodellamento delle giunzioni intercellulari. Nelle cellule HAEC, l'esposizione acuta al BPA 50 µM determina un incremento significativo nella formazione di nuovi vasi sanguigni (aumento del 100% dopo 4h di trattamento) ed un trend in aumento delle molecole pro-angiogenetiche (COX2, eNOS) e del recettore VEGFR-2, principale recettore coinvolto nell'angiogenesi responsivo alla stimolazione estrogenica. Inoltre, il BPA induce un significativo aumento della trascrizione sia di VCAM che di ICAM.

Relativamente all'attivazione delle vie del segnale intracellulare e all'attivazione recettoriale, l'esposizione acuta al BPA determina l'aumento dell'espressione della fosforilazione di ERK (HUVEC: CTRL 1±0.02 and BPA 10 µM 1.8±0.7, p<0.05; HAEC: CTRL 1±0.06 and BPA 50 µM 4.0±2.0, p<0.05), effettore a valle delle MAPK, in entrambe le linee cellulari; mentre la fosforilazione di AKT, read-out dell'attivazione della via di segnalazione PI3K/AKT, non subisce modulazioni. Infine, il recettore GPR30 aumenta significativamente in entrambe le linee cellulari dopo 6h di esposizione a BPA (HUVEC: CTRL 1±0.02 and BPA 10 µM 1.5±0.4, p<0.05; HAEC: CTRL 1±0.05 and BPA 50 µM 2.7±0.18, p<0.01), mentre i recettori ERβ e AR non vengono modulati, suggerendo un possibile ruolo del recettore GPR30 nell'attivazione delle MAPK e nella stimolazione della capacità angiogenetica in tali modelli cellulari.

In conclusione, i risultati suggeriscono che il BPA nelle cellule endoteliali stimola lo sviluppo di nuovi vasi sanguigni con conseguente alterazione dell'omeostasi di un processo altamente e finemente regolato come l'angiogenesi e che ciò possa avere un effetto potenzialmente dannoso, spostando l'equilibrio verso una neo-vascularizzazione incontrollata. Inoltre, i nostri dati suggeriscono che l'effetto pro-angiogenetico del BPA sia mediato dall'attivazione del recettore GPR30, tramite la cascata di segnalazione delle MAPK. Poiché l'eccessiva formazione di nuovi vasi sanguigni correla con lo sviluppo di patologie CVD e metaboliche croniche, la crescente esposizione al BPA è un fenomeno da monitorare attentamente.

La ricerca è stata finanziata da POR FESR Lazio2014-2020 (BURL N.93 23/07/2020, BURL n. 116 22/09/2020) CUP B89J21003010005 a EF e SM e da BONE++ARS01\_00693 (DCM.AD007.198) a SM

### References:

- Migliaccio et al., Environmental contaminants acting as endocrine disruptors modulate atherogenic processes: New risk factors for cardiovascular diseases in women?, *Biomolecules*, 2022, 12, 44
- Rameshrad et al., Bisphenol A vascular toxicity: Protective effect of Vitis vinifera (grape) seed extract and resveratrol, *Phytotherapy Research*, 2018, 1-12

# LA DISCOPLASTICA PERCUTANEA CON CEMENTO NEL TRATTAMENTO DELLE PATOLOGIE DEGENERATIVE VERTEBRALI. REVISIONE DELLA LETTERATURA SULLE INDICAZIONI, I RISULTATI E LE COMPLICANZE INERENTI LA METODICA

F. Fusini<sup>1,2,3</sup>, G. Gargiulo<sup>3</sup>, G. Colò<sup>4</sup>, A. Lorenzi<sup>2,3</sup>, A. M. Massè<sup>2</sup>, M. Girardo<sup>3</sup>

1-SC Ortopedia e Traumatologia, Ospedale Regina Montis Regalis, Mondovì (CN); 2-Università degli Studi di Torino, Ortopedia e Traumatologia, Ospedale CTO Torino; 3-SC Chirurgia Vertebrale, Ospedale CTO Torino; 4-SC Ortopedia e Traumatologia, Ospedale SS Arrigo e Biagio e Casare Arrigo, Alessandria

**Introduzione.** La discoplastica percutanea con cemento (PCD) è una procedura chirurgica miniinvasiva con lo scopo di fornire stabilità e decompressione indiretta dl forame nei casi di severa degenerazione discale caratterizzati dal «vacuum phenomenon». La discoplastica percutanea consiste nell'iniezione di polimetilmetacrilato a livello del disco vertebrale sotto controllo di brillantezza e tramite un approccio peduncolare od extrapeduncolare. Le indicazioni alla PCD sono riassunte in Tabella 1.

Indicazioni	Controindicazioni Relative	Controindicazioni Assolute
Età > 75	Osteoporosi Severa	Tumori
Lombalgia con vacuum phenomenon	Obesità	
Accordion phenomenon	Deformità severe	Infezioni
Uno o più livelli discali degenerati		

Tabella 1

Scopo della nostra revisione sistematica è quello di analizzare la letteratura presente in modo da redigere le corrette indicazioni, l'efficacia clinica e la correlazione radiologica dei pazienti sottoposti a PCD ed affetti da condizioni spinali degenerative avanzate in cui il trattamento chirurgico convenzionale sarebbe controindicato.

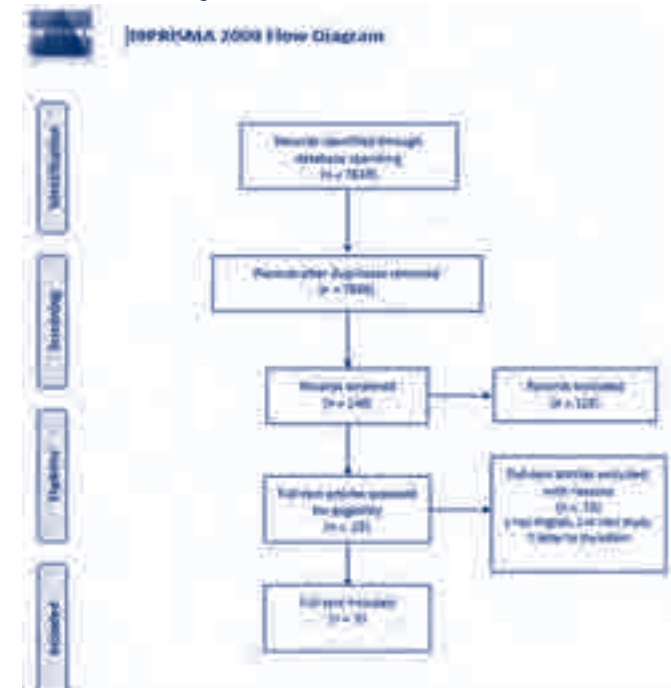


Fig. 1

**Materiali e metodi.** La ricerca è stata effettuata secondo le linee guida PRISMA sui principali databases quali PubMed, Scopus, e OVID utilizzando i seguenti termini: ((cement) AND (discoplasty) AND12 ((vertebral) OR (spinal) OR (spine))). La distribuzione modale è stata utilizzata per definire il rapporto più frequente di livelli trattati con PCD per paziente. La valutazione della qualità di ogni articolo è stata effettuata attraverso l' Oxford Level of Evidence (LoE), il Methodological Index for Non-Randomized studies (MINORS) score ed il Risk of Bias in Non-Randomized Studies (ROBINS I).

**Risultati.** Dopo la valutazione sistematica della letteratura 5 articoli sono stati inclusi nella revisione sistematica (Fig. 1) per un totale di 291 pazienti (73 maschi e 218 femmine), età media 74,7 +/- 2,5 anni.

In oltre il 75% dei pazienti la diagnosi principale è stata discopatia degenerativa o scoliosi degenerativa. Il valore medio di livelli trattati con PCD è stato di 2.4 dischi/paziente

In tutti gli studi è stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo dei valori di VAS e degli score di disabilità (ove valutati). Sono state riportate 16 complicanze minori (5.5%), trattate conservativamente (radicolopatia post operatoria, infezione del sito chirurgico, infezioni urinarie e tromboflebiti) e 25 complicanze maggiori (8,6%) che hanno necessitato di un nuovo intervento chirurgico o terapia medica prolungata (radicolopatie da leakage di cemento, tvp, infezioni profonde, fratture segmenti adiacenti, necessità di fusion surgery nonostante PCD).

Il livello di evidenza si è dimostrato basso (LoE 4), così come lo score metodologico medio (MINORS 9, range 6-11) ed un elevato o critico rischio di Bias e solo in un caso un rischio intermedio al ROBINS I score (Fig 2).

Study	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Supakulchai	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Chen et al	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Wang et al	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Wang et al	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Wang et al	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗

**Domains:**  
D1: Bias due to confounding  
D2: Bias due to selection of the participants  
D3: Bias in classification of intervention  
D4: Bias due to deviation from intended intervention  
D5: Bias due to missing data  
D6: Bias in measurements of outcomes  
D7: Bias in selection of the reported results

**Legend:**  
⊗ Low risk of bias  
⊗ High risk of bias  
⊗ Unclear risk of bias  
⊗ Low risk of bias

Fig. 2

## Conclusioni

Dalla revisione della letteratura è possibile affermare che la PCD offer buoni risultati nei pazienti anziani altrimenti non candidati alla chirurgia, soprattutto per ciò che riguarda il controllo del dolore. Tuttavia la letteratura è ancora scarsa e gli articoli inclusi nella nostra analisi mostrano un basso livello di evidenza e score metodologico ma un elevato rischio di Bias; motivo per cui sono necessary ulteriori studi per trarre conclusioni definitive.

## References:

- Varga P, Jakab G, Bors I, Lazary A, Szövérfi Z. Experiences with PMMA cement as a stand-alone intervertebral spacer: Percutaneous cement discoplasty in the case of vacuum phenomenon within lumbar intervertebral discs. Orthopade. 2015;44 Suppl 1:1-8
- Camino Willhuber G, Kido G, Pereira Duarte M, et al. Percutaneous Cement Discoplasty for the Treatment of Advanced Degenerative Disc Conditions: A Case Series Analysis. Glob spine J. 2020;10(6):729-734. Kiss L, Varga P, Szoverfi Z, Jakab G, Eltes P, Lazary A. Indirect foraminal decompression and improvement in the lumbar alignment after percutaneous cement discoplasty. Eur Spine 277 J. 2019;28(6):1441-1447. doi:10.1007/S00586-019-05966-7

## QUAL È IL TASSO DI CONCORDANZA TRA L'ESAME COLTURALE DELL'ASPIRATO SINOVALE PREOPERATORIO E LA BIOPSIA INTRAOPERATORIA NEL RILEVARE L'INFEZIONE PERIPROTESICA DELLA SPALLA?

L. Zanna, G. Secci, D. Stimolo, M. Innocenti, G. Thorsten, R. Civinini, M. Citak  
Università degli studi di Firenze, Aou Careggi, Firenze – Helios ENDO-klinik Hamburg ( Germany)

### Introduzione

L'accuratezza delle coltura preoperatoria del liquido sinoviale per l'individuazione di microbi nell'infezione periprotetica di spalla è scarsamente descritta. Per valutare l'utilità dei dati colturali preoperatori per l'identificazione precoce dei patogeni nell'infezione periprotetica di spalla, abbiamo determinato la concordanza tra i risultati della coltura del liquido sinoviale preoperatorio e i risultati delle colture dei campioni biotici intraoperatori.

### I metodi

Abbiamo analizzato retrospettivamente 161 pazienti sottoposti a revisione di protesi di spalla tra gennaio 2016 e dicembre 2019. Tra questi, abbiamo incluso solo quelli sottoposti a revisione per infezione periprotetica di spalla con i dati delle colture del liquido sinoviale preoperatorio e dei campioni biotici intraoperatori documentati. Cinquanta pazienti, in accordo con criteri di inclusione ed esclusione, sono stati esaminati. Questa coorte di pazienti è stata suddivisa in 2 gruppi in base alla concordanza tra i risultati delle colture preoperatorie e intraoperatorie. I patogeni identificati nelle colture preoperatorie e intraoperatorie sono stati classificati come ad alta o bassa virulenza. I test t di Student e i test U di Mann-Whitney sono stati utilizzati per l'analisi le variabili continue e i test chi-quadro e Fisher's exact sono stati utilizzati per le variabili categoriche.

### Risultati

La concordanza tra l'esame colturale fra l'aspirato preoperatorio e le colture intraoperatorie è stata riscontrata in 28 pazienti su 50 (56%). Le colture preoperatorie positive per specie Gram-positive

avevano maggiori probabilità di essere concordanti rispetto a quelle discordanti ( $p=0.015$ ). Le colture preoperatorie positive per *Cutibacterium acnes* avevano maggiori probabilità di concordare con le colture intraoperatorie ( $p=0.022$ ). C'erano più pazienti con infezione polimicrobica nel gruppo discordante rispetto al gruppo concordante ( $p<0.001$ ). Non è stata riportata alcuna correlazione statisticamente significativa tra il livello sierico di proteina C reattiva preoperatoria e la categoria di batteri intraoperatoria. *Staphylococcus aureus* e *Stafilococchi coagulanti-negativi* sono stati associati a un'elevata specificità e valore predittivo negativo (VPN). Le colture preoperatorie positive per *Cutibacterium acnes* hanno dimostrato sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (VPP) e VNP inferiori a 0,8. I patogeni Gram-negativi hanno dimostrato la sensibilità e la specificità più elevate, mentre le infezioni polimicrobiche hanno mostrato la sensibilità e il VPP più bassi.

### Conclusioni

L'aspirato preoperatorio del liquido sinoviale nelle infezioni peri-proteiche di spalla non è fortemente predittivo dei risultati delle colture intraoperatorie, con una discordanza del 44%. Una concordanza più favorevole è stata osservata per le colture preoperatorie monomicrobiche, in particolare per gli organismi Gram-negativi e lo *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile. L'alto tasso complessivo di discordanza tra la coltura preoperatoria e quella intraoperatoria è da tenere in considerazione guidando i chirurghi a basare la gestione medica e chirurgica sull'anamnesi del paziente e su altri fattori e non esclusivamente sui dati della coltura del liquido sinoviale preoperatoria.

## FRATTURE DA FRAGILITÀ: ESPERIENZA DI UN MODELLO FRACTURE LIAISON SERVICE

G. Manzana<sup>1</sup>, E. Giglio<sup>1</sup>, C. Mondillo<sup>1</sup>, C. Caffarelli<sup>1</sup>, N. Mondanelli<sup>2</sup>, S. Giannotti<sup>2</sup>, B. Frediani<sup>3</sup>, S. Gonnelli<sup>1</sup>

1-U.O.C. Medicina Interna e della Complessità, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena; 2-U.O.C. Ortopedia Universitaria, Dipartimento di Emergenza Urgenza e Servizi Diagnostici, Università di Siena; 3-U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena

Le fratture da fragilità rappresentano un problema emergente di salute pubblica, soprattutto a causa dell'incremento della longevità della popolazione: l'età avanzata è infatti correlata a maggiore rischio. Le fratture femorali sono le fratture più frequenti dopo i settanta anni e costituiscono un gravissimo problema sociale e assistenziale. Le fratture di femore sono caratterizzate da un tasso più elevato di mortalità, disabilità e di costi a carico del SSN. Le Fracture Liaison Service (FLS) rappresentano il modello coordinato di prevenzione secondaria delle fratture più comune ed economicamente e clinicamente efficace.

Scopo dello studio è stato quello di valutare le caratteristiche cliniche e i markers di turnover osseo in pazienti con frattura di femore nell'ambito di una FLS.

In 363 pazienti ricoverati per frattura di femore (età =  $84.1 \pm 9.2$  anni) ed in 194 controlli sani abbiamo valutato calcemia, fosforemia, fosfatasi alcalina, 25OHvitamina D (25OHD), PTH, crosslaps (CTX) e isoenzima osseo della fosfatasi alcalina (B-ALP). Inoltre è stata misurata la comorbilità con l'indice di Comorbilità Charlson (ICC) e

la presenza di pregresse fratture da fragilità.

Abbiamo osservato che il 57.8% dei pazienti presentava una condizione di carenza di 25OHD ( $<12\text{ng/ml}$ ), il 47.0% di soggetti aveva livelli di PTH superiori alla norma ( $>65\text{pg/ml}$ ) ed il 61.8% valori di CTX aumentati. Inoltre, il 62% di soggetti con frattura di femore aveva una storia di fratture da fragilità. I livelli sierici di 25OHD risultavano inversamente associati a ICC e alla storia di pregressa frattura da fragilità, mentre i livelli sierici di PTH e CTX risultavano positivamente correlati con ICC ( $r=0.178$ , e  $r=0.177$ ,  $p<0.01$ ) e con le pregresse fratture da fragilità ( $r=0.271$ ;  $p<0.05$ ;  $r=0.389$ ;  $p<0.01$  rispettivamente).

I nostri dati confermano l'utilità della valutazione dei marcatori del turnover osseo, insieme alle comorbilità ed alla storia di precedenti fratture da fragilità, per identificare meglio il rischio di frattura di femore. Pertanto, il modello FLS, mediante l'educazione del paziente, la prescrizione del trattamento farmacologico ed il miglioramento dell'aderenza, permette di migliorare sia la gestione del paziente e di ridurre il rischio di rifrattura.

## MATURAZIONE VERTEBRALE CERVICALE PER LA VALUTAZIONE DELLA MATURITÀ SCHELETRICA NEI SOGGETTI IN ACCRESCIMENTO: SYSTEMATIC REVIEW

C. Curci<sup>1</sup>, M. Ferrillo<sup>2</sup>, L. Lippi<sup>3</sup>, D. Calafiore<sup>1</sup>, M. Migliario<sup>4</sup>, A. Ammendolia<sup>5</sup>, M. Invernizzi<sup>3</sup>, A. de Sire<sup>5</sup>

1-Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Neuroscienze, ASST Carlo Poma, Mantova; 2-Odontoiatria, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro; 3-Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara; 4-Odontoiatria, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara; 5-Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro

**Introduzione.** I metodi radiologici per valutare la maturità scheletrica (skeletal maturity - SM) svolgono un ruolo chiave nella gestione della scoliosi idiopatica giovanile (AIS), consentendo di prevedere il rischio di progressione della curva scoliotica e di guidare una più precisa prescrizione di un trattamento adeguato [1]. Il gold standard per la valutazione della SM è la maturazione del polso e della mano (hand wrist maturation - HWM), un metodo che richiede una radiografia extra della mano e del polso [2]. La maturazione vertebrale cervicale (cervical vertebral maturation - CVM) è stata recentemente introdotta come strumento alternativo per valutare la SM, valutando i profili laterali visibili della seconda, terza e quarta vertebra cervicale per risparmiare un'ulteriore esposizione alle radiazioni [3]. Tuttavia, in letteratura diversi metodi sono stati ad oggi descritti e il loro ruolo nella pratica clinica è ancora dibattuto. Pertanto, questa revisione sistematica mirava a studiare l'affidabilità dei metodi CVM nella valutazione SM di soggetti in crescita, confrontandola con HWM.

**Metodi:** i database PubMed, Scopus e Web of Science sono stati ricercati sistematicamente il 31 dicembre 2020 per identificare studi osservazionali che presentassero: soggetti in crescita come partecipanti; Metodi CVM come intervento; metodi HWM come comparatore; affidabilità per la valutazione SM come risultato. Per valutare la qualità dello studio è stato utilizzato uno strumento di qualità composto da 10 elementi. Gli studi inclusi sono stati classificati come studi di bassa qualità (0-4 punti), studi di qualità media (5-7 punti) o studi di alta qualità (8-10 punti).

**Risultati:** su 205 articoli, 12 articoli sono stati inclusi nella sintesi dei dati. Abbiamo classificato 10 studi (83,3%) come studi di qualità media e 2 studi (16,7%) come studi di alta qualità. Otto studi hanno riportato una correlazione significativa tra CVM Baccetti e diversi metodi HWM, mentre 5 articoli hanno mostrato una correlazione si-

gnificativa tra CVM Hassel e Farman e diversi metodi HWM, sebbene le differenze di sesso dovrebbero essere considerate.

L'analisi della qualità ha mostrato che 2 studi (16,7%) sono stati classificati come studi di alta qualità e 10 studi (83,3%) come studi di qualità media. Non sono stati inclusi studi di bassa qualità nella presente revisione sistematica.

**Conclusioni:** Nel loro insieme, i risultati di questa revisione sistematica hanno dimostrato che entrambi i metodi CVM Baccetti e Hassel e Farman potrebbero essere considerati metodi di valutazione SM affidabili rispetto a HWM nei soggetti in crescita. Tuttavia, ulteriori studi sono necessari per chiarire il ruolo della CVM nella valutazione del SM, che è un indicatore cruciale per i medici per pianificare un'adeguata gestione dell'AIS nella pratica clinica.

### References:

- Ferrillo, M., Curci, C., Rocuzzo, A., Migliario, M., Invernizzi, M., & de Sire, A. (2021). Reliability of cervical vertebral maturation compared to hand-wrist for skeletal maturation assessment in growing subjects: A systematic review. *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation*, 34(6), 925-936.
- Makaremi, M., Lacaule, C., & Mohammad-Djafari, A. (2019). Deep learning and artificial intelligence for the determination of the cervical vertebra maturation degree from lateral radiography. *Entropy*, 21(12), 1222.
- Rainey, B. J., Burnside, G., & Harrison, J. E. (2016). Reliability of cervical vertebral maturation staging. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 150(1), 98-104.

## EFFETTO IN VITRO DEL PTH (1-84) SUL PROCESSO DI PROLIFERAZIONE E DI DIFFERENZIAMENTO DI CELLULE SATELLITI ISOLATE DA BIOPSIE UMANE DI MUSCOLO SCHELETRICO

C. Romagnoli<sup>1</sup>, R. Zonefrati<sup>2</sup>, E. Lucattelli<sup>3</sup>, M. Innocenti<sup>4</sup>, R. Civinini<sup>5</sup>, T. Iantomasi<sup>1</sup>, M. L. Brandi<sup>2</sup>

1-Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi di Firenze, Firenze; 2-Fondazione F.I.R.M.O., Firenze; 3-Chirurgia Plastica, Ricostruttiva e Microchirurgia, AOUC, Firenze; 4-IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna; 5-Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze, Firenze,

### Introduzione

L'ormone paratiroideo (PTH), peptide di 84 amminoacidi sintetizzato e secreto dalle ghiandole paratiroidee, controlla l'omeostasi del Ca<sup>2+</sup> regolandone l'assorbimento intestinale e la secrezione renale e, pertanto, gioca un ruolo chiave nel metabolismo osseo. Numerose evidenze però suggeriscono che tale ormone possa influenzare le funzioni cellulari di altri organi che non sono i tradizionali target dell'ormone (osso e rene) ed il muscolo scheletrico può essere uno di questi. Negli ultimi dieci anni, il muscolo scheletrico è stato oggetto di molteplici studi che lo identificano come un vero e proprio organo endocrino, in grado di interagire con diversi organi o tessuti grazie al rilascio, in seguito a contrazione muscolare, di una miriade di citochine ma anche di fungere da organo bersaglio per gli ormoni, dei quali il PTH può far parte. Per questo motivo, lo scopo del presente lavoro è stato quello di andare ad indagare l'effetto in vitro del PTH (1-84) sulla proliferazione ed il differenziamento cellulare utilizzando come modello le cellule satelliti derivate da biopsie di muscolo scheletrico umano.

### Materiali e Metodi

Le cellule satelliti sono state isolate a partire da biopsie di muscolo scheletrico di pazienti sottoposti a chirurgia plastica ricostruttiva, previa firma di un consenso informato del progetto, approvato ed autorizzato dal Comitato Etico Locale (Rif. 19471\_Bio). Successivamente sono state amplificate e utilizzate negli esperimenti di proliferazione e differenziazione dopo stimolazione o meno con PTH (1-84) per 30 minuti. La proliferazione cellulare è stata studiata in presenza di concentrazioni da 10<sup>-6</sup> a 10<sup>-12</sup> M di PTH (1-84) mentre il differenziamento solo con la concentrazione 10<sup>-7</sup> M. Il processo di proliferazione cellulare è stato analizzato mediante incorporazione di bromodeossiridina (BrdU) mentre per il differenziamento sono stati quantificati i livelli della proteina myosin heavy chain (MHC) mediante kit ELISA.

### Risultati

Per quanto riguarda il processo di proliferazione, le analisi effettuate mediante incorporazione della BrdU non hanno messo in evidenza differenze significative tra le cellule satelliti trattate con differenti concentrazioni di PTH (1-84), ed il controllo non trattato. L'analisi

della differenziazione miogenica, effettuata in opportuno terreno di induzione ed utilizzando la concentrazione di PTH 10<sup>-7</sup> M, ha evidenziato un significativo aumento (\*p<0.05) nella produzione dei livelli di MHC, principale proteina del muscolo scheletrico responsabile, insieme all'actina, della contrazione muscolare, rispetto al controllo indotto non trattato con l'ormone.

### Conclusioni

Nonostante il trattamento con PTH (1-84) non abbia determinato alcun effetto sulla proliferazione cellulare, l'ormone è risultato in grado di favorire la differenziazione miogenica delle cellule satelliti, aumentando la produzione della proteina MHC alle specifiche condizioni sperimentali.

Il presente studio dimostra i potenziali effetti del PTH (1-84) sulle cellule satelliti isolate da biopsie di pazienti, confermando che l'ormone agisce sulla regolazione di organi bersaglio non tradizionali, come il tessuto muscolare scheletrico e la miogenesi delle cellule satelliti, aprendo nuove strade di indagine sul ruolo del PTH nella fisiopatologia muscolare. È ipotizzabile che, come già avviene per la rigenerazione ossea, il PTH possa essere una promettente e nuova strategia terapeutica per la regolazione di diversi processi del muscolo scheletrico, in quelle malattie in cui è presente una disfunzione muscolare, come nell'ipoparatiroidismo.

### References:

- "Muscle Physiopathology in Parathyroid Hormone Disorders". Romagnoli C, Brandi ML. *Front Med*. 2021;8:764346. doi: 10.3389/fmed.2021.764346.
- "Characterization of Skeletal Muscle Endocrine Control in an In Vitro Model of Myogenesis".
- Romagnoli C, Zonefrati R, Sharma P, Innocenti M, Cianferotti L, Brandi ML. *Calcified Tissue International*. 2020;107(1):18-30. doi: 10.1007/s00223-020-00678-3.

## LA MALATTIA DI GAUCHER: DIAGNOSI E MONITORAGGIO RADIOLOGICO DELLE ALTERAZIONI SCHELETRICHE

D. Molino, G. Regis, F. Arabia, G. L. Desi, F. Molea, D. Martorano

Città della Salute e della Scienza di Torino. Dipartimento di Radiologia, Presidio CTO

La Malattia di Gaucher è una patologia da accumulo lisosomiale rara, a trasmissione autosomica recessiva, correlata al deficit dell'enzima glucocerebrosidasi che determina l'accumulo di glucosilceramide nei lisosomi dei macrofagi (cellule di Gaucher). Si divide in tre forme a seconda delle mutazioni: Tipo I (forma non neuropatica, con dolori ossei quale principale manifestazione), Tipo II (forma neuropatica infantile acuta, con morte precoce), Tipo III (forma cronica, con manifestazioni neurologiche dilazionate nel tempo).

Il midollo osseo ed indirettamente l'apparato scheletrico risultano essere tra le strutture maggiormente coinvolte; le sedi più comuni sono il rachide lombare e i femori, di minor frequenza la colonna dorsale, il bacino, le ossa lunghe, le epifisi articolari fino ad arrivare allo scheletro in toto. La metodica di scelta per la valutazione del coinvolgimento del midollo osseo è la Risonanza Magnetica, sfruttandone la risoluzione di contrasto intrinseca e la multiparametricità delle sequenze, per la caratterizzazione di tessuti che all'esame TC presenterebbero coefficienti di assorbimento delle radiazioni simili. La radiologia tradizionale è già in grado di valutare dismorfismi anatomici tipici della malattia (es. deformità a fiasca di Erlenmeyer dovuta a mancanza di attività osteoclastica). Tipica della patologia risulta essere l'osteopenia, localizzata o diffusa, di cui in radiologia tradizionale risultano visibili le complicanze quali le fratture patologiche. Eventuali osteolisi osteosclerosi ed osteonecrosi sono visualizzabili con tale metodica solo nelle fasi avanzate della malattia.

Nella valutazione scheletrica della malattia di Gaucher la RM risulta molto sensibile alla riduzione del contenuto adiposo nel midollo giallo, determinata dalla infiltrazione di cellule di Gaucher.

I segni RM scheletrici della malattia sono una diffusa ipointensità di segnale a carico dell'osso nelle sequenze T1 e T2 pesate, talora a chiazze, per fibrosi, con frequenti aree infartuali associate. Altri visualizzabili precocemente rispetto alla radiologia tradizionale sono le alterazioni edematose correlate a iniziali cedimenti vertebrali, fratture patologiche occulte, fenomeni necrotici, con vari gradi di edema dell'osso.

La RM è importante nella valutazione qualitativa dell'infiltrazione midollare sulla base del contenuto di grassi e risulta utile nella visualizzazione del midollo osseo senza distorsione dell'osso circostante.

È indispensabile eseguire l'esame su macchinari ad alto campo per una corretta visualizzazione delle alterazioni scheletriche.

La RM è pertanto oggi considerata anche il gold standard per monitorare la riconversione midollare ossea dopo terapia enzimatica



sostitutiva.

È anche possibile valutare con software dedicati la componente lipidica dei pazienti in modo semiquantitativo Bone Marrow Burden (BMB) o quantitativo Dixon QCSI. Al fine di ovviare al problema dei costi di tali software, nel nostro nosocomio si è deciso di impostare un protocollo di studio che prevede sequenze IDEAL DP, utilizzando una RM da 1,5T con una bobina phased array di superficie. Sulle immagini ottenute è stata calcolata la percentuale lipidica del midollo osseo misurando il valore mediante una ROI posizionata al terzo distale di entrambi i femori nel medesimo punto, sia nelle ricostruzioni "Water only" e "Fat only". I valori ottenuti sono stati rielaborati applicando la formula  $[F/(F+W) \times 100]$  per entrambi i femori singolarmente di ciascun paziente. Sono stati quindi selezionati 20 soggetti sani e 6 affetti da Gaucher tipo I, sottoposti a RM dei femori bilaterale.

In questo gruppo non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i due lati, ed è stato quindi possibile calcolare una media dei valori ottenuti.

La percentuale lipidica nei soggetti sani è risultata essere di 85,9% (range: 87,4 - 84,6%) e nei soggetti patologici di 72,2% (range: 71,6 - 74,9%) a dimostrazione che in condizioni patologiche nella malattia di Gaucher il midollo osseo contiene una minor componente lipidica rispetto alla popolazione sana.

### References:

1. Degnan AJ, Ho-Fung VM, Ahrens-Nicklas RC, et al. Imaging of non-neuronopathic Gaucher disease: recent advances in quantitative imaging and comprehensive assessment of disease involvement. *Insights Imaging*. 2019;10(1):70. Published 2019 Jul 10.
2. Mariani G, Perri M, Minichilli F, et al. Standardization of MRI and Scintigraphic Scores for Assessing the Severity of Bone Marrow Involvement in Adult Patients With Type 1 Gaucher Disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2016;206(6):1245-1252.
3. Maas M, Poll LW, Terk MR. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *Br J Radiol*. 2002;75 Suppl 1:A13-A24.

RM (deformità a fiasca di Erlenmeyer ; visualizzazione di alterazioni midollari dell'osso)

## IMPIEGO DELLA TECNOLOGIA REMS (RADIOFREQUENCY ECHOGRAPHIC MULTISPECTROMETRY) NELLA VALUTAZIONE OSSEA IN SOGGETTI AFFETTI DA OSTEONEGENESI IMPERFECTA

A. Al Refaie, L. Baldassini, M. De Vita, E. Giglio, G. Manzana, C. Mondillo, M. D. Tomai Pitinca, S. Gonnelli, C. Caffarelli

Dipartimento di Scienze Mediche Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena, Italia

L'Osteogenesi Imperfecta (OI) è una malattia genetica rara caratterizzata da un difetto quantitativo e qualitativo della sintesi del collagene; raggruppa fenotipi clinici e molecolari eterogenei tra di loro accumulati da un aumento della fragilità scheletrica, una diminuzione della massa ossea e dalla presenza di deformità scheletriche. Nel 75% dei casi l'OI è associata alle cosiddette "mutazioni classiche" ovvero COL1A1 e COL1A2, geni entrambi coinvolti nella sintesi del collagene di tipo I. Il 25% dei casi è associato invece a mutazioni "non classiche", ovvero di geni coinvolti nel ripiegamento e nelle modifiche post traduzionali del collagene, nella differenziazione degli osteoblasti, nella mineralizzazione ossea (CRTAP,P3H1,PP1B,BMP1...).[1]

I pazienti con OI hanno una clinica molto eterogenea che rispecchia le mutazioni genetiche alla base, è possibile riscontrare: dentinogenesi imperfetta, debolezza muscolare, alterazioni cranio-facciali, deformità ossee, aumentata fragilità ossea, perdita dell'udito, complicanze respiratorie e cardiovascolari. L'approccio verso questi pazienti è dunque specialistico e multidisciplinare. Il trattamento dipende dall'età del paziente, dal tipo di OI, dalla gravità della sintomatologia: in alcuni casi è sufficiente monitorare i pazienti, altre volte è necessario il trattamento con terapie mediche, fisiche e chirurgiche. Lo scheletro è sicuramente l'organo maggiormente colpito, in questi pazienti possiamo infatti trovare: bassa statura, dolore osseo, deformità della colonna, delle ossa lunghe e della gabbia toracica fino a compromettere la capacità respiratoria dei pazienti. Le fratture si possono presentare addirittura in epoca fetale, in età pediatrica e tendono a ridursi con l'avanzare dell'età. [2]

Da alcuni anni è disponibile una nuova tecnica ecografica per la valutazione della densità minerale ossea, nota come REMS ("Radiofrequency Echographic Multi-Spectrometry") in grado di effettuare una valutazione qualitativa oltre che quantitativa. [3]

Lo scopo del nostro studio è stato quello di dimostrare l'utilità della nuova tecnologia REMS nella valutazione dello stato osseo nei soggetti con OI.

Abbiamo studiato 22 soggetti affetti da OI (età media  $36.9 \pm 18.6$  aa) afferiti all'ambulatorio dell'Osteoporosi dell'A.O.U.Senese e 24 controlli sani (età media  $39.2 \pm 12.8$  aa). In tutti i pazienti abbiamo misurato la BMD a livello lombare (BMD-LS), femorale (collo femorale: BMD-FN, femore totale: BMD-FT) con metodica DXA (Discovery, Hologic, USA) ed è stato calcolato il Trabecular Bone Score (TBS). Ciascun paziente è stato sottoposto ad una scansione ecografica negli stessi siti assiali mediante tecnica REMS. In tutti i soggetti abbiamo valutato calcemia, fosforemia, creatinina, fosfatasi alcalina, 25 OH vitamina D (25OHD), paratormone (PTH), crosslaps (CTX) ed isoenzima osseo della fosfatasi alcalina (B-ALP).

L'86,4% dei pazienti con OI aveva una storia di fratture da fragilità. In particolare, 16 pazienti avevano fratture localizzate a livello vertebrale, 6 a livello femorale, 2 a livello costale ed omerale, 10 a livello radiale e ulnare ed infine 14 a livello della tibia e del perone. Come atteso i soggetti affetti da OI presentavano valori di BMD significativamente ridotti ( $p < 0.05$ ) a livello di tutti i siti scheletrici

rispetto ai controlli sani sia con metodica DXA che con metodica REMS. Lo stesso risultato si otteneva anche quando veniva valutato la BMD Z-score a livello di tutti i siti scheletrici ( $p < 0.05$ ). Inoltre abbiamo confrontato anche i valori di TBS nei 2 gruppi, come atteso, i soggetti con OI presentavano valori di TBS significativamente ridotti ( $p < 0.01$ ). La BMD valutata con metodica REMS presentava una buona correlazione con la BMD valutata con metodica DXA sia a livello del rachide lombare ( $p = 0.43$ ;  $p < 0.05$ ) che a livello del sito femorale ( $p = 0.53$ ;  $p < 0.01$ ). Suddividendo i soggetti affetti da OI in base alla Classificazione di Sillence, 17 pazienti avevano un OI di tipo I, 2 pazienti presentavano un OI di tipo III e 3 pazienti presentavano un OI di tipo IV. I pazienti con fenotipo più grave di tipo III e IV presentavano valori di BMD significativamente ridotti rispetto agli altri gruppi sia con la metodica DXA che REMS.

I dati del nostro studio preliminare hanno dimostrato che la valutazione dello stato osseo con la tecnologia REMS può rappresentare una metodica accurata nei soggetti affetti da OI. Inoltre, sia l'assenza di radiazioni ionizzanti, la facile esecuzione ed in breve tempo, la minore dipendenza dal movimento rendono questa metodica ottima per la valutazione dello stato osseo in soggetti giovani come sono i pazienti affetti da OI. Inoltre, la valutazione della BMD con metodica REMS può essere effettuata direttamente al letto del paziente e questo potrebbe rappresentare un ottimo metodo per valutare lo stato osseo nei soggetti con OI con frattura recente o allettati. Una caratteristica peculiare è rappresentata dal fatto che, essendo una metodica che non impiega radiazioni ionizzanti, potrebbe essere impiegata per effettuare un follow up seriato durante il trattamento farmacologico, ma soprattutto effettuare valutazioni dello stato osseo durante la gravidanza e l'allattamento.

### References:

1. Forlino, A. & Marini, J. C. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 387, 1657–1671 (2016). An up-to-date review of the genetics of osteogenesis imperfecta.
2. Marini, Joan C.; Forlino, Antonella; Bächinger, Hans Peter; Bishop, Nick J.; Byers, Peter H.; Paepe, Anne De; Fassier, Francois; Fratzl-Zelman, Nadja; Kozloff, Kenneth M.; Krakow, Deborah; Montpetit, Kathleen; Semler, Oliver (2017). Osteogenesis imperfecta. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(0), 17052–. doi:10.1038/nrdp.2017.52
3. Diez-Perez A, Brandi ML, Al-Daghri N et al (2019) Radiofrequency echographic multi-spectrometry for the in-vivo assessment of bone strength: state of the art-outcomes of an expert consensus meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res* 31:1375–1389. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01294-4>

## ASSOCIAZIONE TRA LA VARIABILITÀ GENETICA E L'ESPRESSIONE DEL GENE VDR NELL'OSTEOPOROSI

B. Gasperini<sup>1</sup>, V. V. Visconti<sup>2</sup>, C. Prezioso<sup>3</sup>, A. Botta<sup>1</sup>, U. Tarantino<sup>2,3</sup>

1-Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Via Montpellier 1, 00133 Roma, Italia; 2-Dipartimento di Scienze Cliniche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Via Montpellier 1, 00133 Roma, Italia; 3 Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia, Fondazione "Policlinico Tor Vergata", Viale Oxford 81, 00133 Roma, Italia

**Premessa.** L'osteoporosi (OP) è una patologia caratterizzata dalla riduzione della densità minerale ossea (BMD) e da alterazioni qualitative del tessuto osseo, che predispongono ad un aumentato rischio di frattura da fragilità. È noto che la vitamina D gioca un ruolo fondamentale nello sviluppo e nella progressione di malattie multifattoriali come l'OP. Il metabolismo della vitamina D è complesso ed un ruolo fondamentale viene svolto dal suo recettore, principale mediatore della sua attività biologica. Il recettore della vitamina D (VDR), codificato dal gene VDR, è localizzato sul braccio corto del cromosoma 12, composto da 9 esoni che codificano per una proteina costituita da 427 amminoacidi. Diversi sono i polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) associati al gene VDR, tra cui i più studiati TaqI (rs731236), FokI(rs10735810) e Cdx2(rs11568820). Tali SNP, a seconda della loro localizzazione, possono condurre a cambiamenti nella sequenza amminoacidica, influenzando il grado di espressione genica. Lo scopo di tale lavoro è quello di migliorare la comprensione del ruolo svolto dalla variabilità genetica del VDR, in relazione alla modulazione del suo pattern di espressione, per comprendere il ruolo potenziale contribuito nella predisposizione all'OP.

**Obiettivo.** Lo scopo di questo lavoro è quello di analizzare l'impatto degli SNP del VDR nella nostra coorte di pazienti, così da ampliare le informazioni sul ruolo della variabilità genetica di questo fattore nella malattia osteoporotica. A tal fine, è stato condotto uno studio di genotipizzazione degli SNP TaqI, FokI e Cdx2 del gene VDR, a cui abbiamo affiancato un dosaggio dei livelli di espressione di questo stesso fattore al fine di comprendere eventuali cambiamenti a livello di espressione genica in pazienti OP e CTR.

**Materiali.** Sono stati arruolati 200 pazienti, di cui 140 con diagnosi di osteoporosi precedentemente sottoposti ad intervento chirurgico per frattura da fragilità femorale e non femorale e 60 soggetti sani sottoposti ad intervento per fratture ad alta energia. La valutazione dello stato qualitativo del metabolismo osseo è stata condotta attraverso esami ematochimici e strumentali con metodica DXA. Successivamente, è stato estratto il DNA dal sangue periferico di tutti i soggetti, al fine di condurre un'analisi di genotipizzazione delle varianti VDR mediante amplificazione delle regioni contenenti le varianti selezionate, e tecnica di sequenziamento Sanger. Infine, in una sottoclasse della nostra casistica (20 OP e 20 CTR) è stata condotta un'analisi dei livelli di espressione del VDR nelle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) tramite reazione a catena della polimerasi in tempo reale (qRT-PCR).

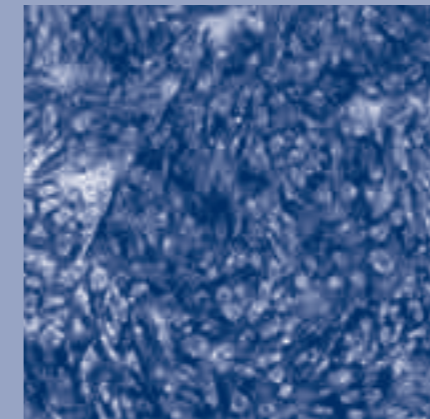
**Risultati.** Per verificare eventuali correlazioni tra la presenza di determinati genotipi e alleli, con la patogenesi dell'OP, abbiamo analizzato i polimorfismi TaqI, FokI e Cdx2 del gene VDR. I nostri

risultati hanno mostrato tale andamento: per il polimorfismo TaqI, le frequenze alleliche erano T=37,5% e C=62,5% nei pazienti OP (genotipi TT n=5, TC n=95, CC n=40) e T=50% e C=50% nei CTR (genotipi TT n=12, TC n=36, CC n=12). Le frequenze alleliche per il polimorfismo FokI erano C=62% e T=38% nei pazienti OP (genotipi CC n=53, CT n=67, TT n=20) e C=57,5% e T=42,5% nei CTR (genotipi CC n=21, CT n=27, TT n=12). Infine, per il polimorfismo Cdx2 le frequenze alleliche erano G=77% e A=23% (genotipi GG n=84, GA n=48, AA n=8) nel gruppo OP e G=78% e A=22% nel gruppo dei CTR (genotipi GG n=38, GA n=18, AA n=4). Inoltre, per determinare se il genotipo della coorte esaminata fosse correlato ai livelli di espressione del gene VDR sono stati quantificati attraverso la metodica qRT-PCR i livelli di espressione del VDR. I nostri dati hanno riportato una diminuzione statisticamente significativa dei livelli di espressione del VDR nei pazienti OP rispetto ai CTR (\*\*, p=0,0075).

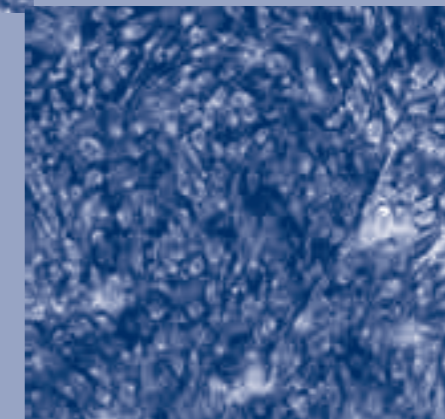
**Conclusioni.** Questo studio mira a determinare il ruolo chiave svolto dal recettore della vitamina D nella malattia osteoporotica. Analizzare la variabilità genetica associata a questo fattore e identificare eventuali deregolazioni associate a tale variabilità possono avere un impatto significativo sulla comprensione dei meccanismi che sono alla base dell'alterazione del metabolismo osseo nella malattia osteoporotica. I nostri dati sulla correlazione tra le varianti del gene VDR, i livelli di espressione del gene e il rischio di sviluppare l'OP evidenziano l'importanza dei marcatori genetici per la strategia di una diagnosi precoce così da ottimizzare il trattamento e la terapia farmacologica.

### References:

1. Arai H, Miyamoto KI, Yoshida M, Yamamoto H, Taketani Y, Morita K, Kubota M, Yoshida S, Ikeda M, Watabe F, Kanemasa Y, Takeda E. The polymorphism in the caudal-related homeodomain protein Cdx-2 binding element in the human vitamin D receptor gene. *J Bone Miner Res.* 2001 Jul;16(7):1256-64.
2. Banjabi AA, Al-Ghafari AB, Kumosani TA, Kannan K, Fallatah SM. Genetic influence of vitamin D receptor gene polymorphisms on osteoporosis risk. *Int J Health Sci (Qassim).* 2020 Jul-Aug;14(4):22-28.
3. Marozik P, Rudenka A, Kobets K, Rudenka E. Vitamin D Status, Bone Mineral Density, and VDR Gene Polymorphism in a Cohort of Belarusian Postmenopausal Women. *Nutrients.* 2021 Mar 4;13(3):837. doi: 10.3390/nu13030837.



POSTER



## DIAGNOSTICA DELL'IPOPARATIROIDISMO NON CHIRURGICO: ANALISI CLINICA, DI LABORATORIO E GENETICA

M. L. Berto<sup>7</sup>, L. Cianferotti<sup>2,3</sup>, F. Marini<sup>1</sup>, F. Giusti<sup>2,3</sup>, E. Marasco<sup>1,4</sup>, L. Xumerle<sup>4</sup>, P. Garagnani<sup>4,5,6</sup>, M. L. Brandi<sup>1,2</sup>

1-Fondazione FIRMO Onlus (Fondazione Italiana per la Ricerca sulle Malattie dell'Osso), Firenze, Italia; 2-Donatello Bone Clinic, Villa Donatello, Sesto Fiorentino (FI), Italia; 3-Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università di Firenze, Firenze, Italia; 4-Personal Genomics SRL, Verona, Italia; 5-Dipartimento di Medicina Specialistica Diagnostica e Sperimentale (DIMES), Università di Bologna, Bologna, Italy; 6-Department of Laboratory Medicine, Clinical Chemistry, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, Stockholm, Svezia; 7-Università di Firenze, Firenze, Italia

L'ipoparatiroidismo non chirurgico è una condizione endocrina rara che è divenuta oggetto di studio e ricerca solamente di recente.

La sua diagnosi da un punto di vista clinico, di laboratorio e genetico, nel caso delle forme geneticamente determinate, risulta ancora oggi, purtroppo, molto complessa.

In questo contesto si inserisce il nostro studio, che ha l'obiettivo di delineare dei criteri clinici e di laboratorio più specifici e più sensibili per la diagnosi di ipoparatiroidismo non chirurgico. Inoltre, al fine di favorire la diagnosi genetica differenziale delle diverse forme ereditarie e congenite, abbiamo sviluppato e messo a punto un pannello multigenico contenente i geni ad oggi conosciuti essere associati allo sviluppo di forme congenite di ipoparatiroidismo e pseudo-ipoparatiroidismo per la diagnosi mediante metodica NGS ("pannello ipopara"). Per il disegno del "pannello ipopara" abbiamo selezionato 24 geni, e disegnato una serie di adattatori specifici per sequenziare, in NGS, tutte le regioni codificanti e le regioni di splicing di tali geni.

Per lo studio abbiamo selezionato due gruppi di pazienti. Il primo gruppo è stato analizzato per i criteri clinici e di laboratorio ed era composto da 16 pazienti con età media di 45 anni.

Di questi soggetti abbiamo analizzato la presenza di segni e sintomi al momento della diagnosi e/o in anamnesi, alcuni valori di laborato-

rio (quali calcemia, megnesemia, fosfemia, vitamina D, cretinemia, calciuria, fosfaturia e PTH) e terapia a cui sono stati sottoposti. Il secondo gruppo di pazienti, composto da 13 soggetti (con età media 22,75 + 12,61 anni) con diagnosi clinica di ipoparatiroidismo o pseudo-ipoparatiroidismo idiopatico a sospetta eziologia genetica, ma con una causa genetica ancora non identificata, è stato utilizzato per l'analisi NGS.

I risultati dello studio clinico e di laboratorio hanno confermato, per la maggior parte dei criteri in esame, la letteratura presente a riguardo.

L'esecuzione invece del sequenziamento NGS con il "pannello ipopara" ha portato all'identificazione di 4 varianti VUS (due varianti missense del gene *AIRE*, una del gene *FAM111A* e una del gene *GATA3*).

Purtroppo, con i dati ad oggi disponibili nella letteratura scientifica e nei database delle mutazioni umane, le 4 varianti identificate non hanno una relazione classificativa patogenetica chiara sul quadro ipoparatiroidico. Per provare a identificarla sarà necessaria un'analisi di linkage nella famiglia del probando, così che si renda certa, oppure no, la correlazione tra la presenza della variante genica ed il fenotipo clinico.

## IPOCALCEMIA IN COMBINAZIONE CON IPERFOSFATEMIA ALTERA IL DIFFERENZIAMENTO DI CELLULE MUSCOLARI IN VITRO: RISULTATI PRELIMINARI

V. M. Bimonte<sup>1</sup>, Z. Spinello<sup>2</sup>, M. Curreli<sup>1</sup>, M. C. Massari<sup>2</sup>, G. Catanzaro<sup>2</sup>, G. Terrana<sup>2</sup>, A. Vacca<sup>3</sup>, E. Ferretti<sup>2</sup>, S. Migliaccio<sup>1</sup>

1-Dipartimento di Scienze Motorie, Umane e della Salute, Università Foro Italico, Roma, Italia; 2-Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma, 00161, Roma, Italia; 3-Dipartimento di Medicina Molecolare, Sapienza Università di Roma, 00161, Roma, Italia

L'ipoparatiroidismo (HPT) è una condizione clinica caratterizzata da un deficit totale o parziale di secrezione dell'ormone paratiroidico (PTH), ormone secreto dalle ghiandole paratiroidi. Il PTH svolge un ruolo chiave nella regolazione dell'omeostasi del calcio, nell'assorbimento di questo ione, nel riassorbimento renale del calcio e nella clearance del fosfato. I pazienti con HPT presentano ipocalcemia e iperfosfatemia, associata ad una sintomatologia clinica contraddistinta da aumentata eccitabilità neuromuscolare, parestesie, confusione definita "brain fog", crampi muscolari e nei casi più gravi laringospasmo, broncospasmo, convulsioni e insufficienza cardiaca. L'HPT è quindi caratterizzato da una grave alterazione muscolare associata ad una sintomatologia complessa con conseguente ridotta qualità della vita. Molteplici dati indicano come la rigenerazione del tessuto muscolare sia dipendente da cellule progenitrici miogeniche ed è quindi di fondamentale importanza il mantenimento di un normale processo di differenziamento muscolare. A tutt'oggi non si conoscono gli effetti di una iperfosfatemia in combinazione con ipocalcemia sui processi di differenziamento delle cellule muscolari. Scopo: Lo scopo di questo studio è stato quello di caratterizzare gli effetti in una condizione di iperfosfatemia in combinazione con ipocalcemia sul differenziamento di cellule muscolari *in vitro*.

Metodi: A tal fine, è stata utilizzata una linea cellulare clonale di mioblasti scheletrici murini (C2C12), mantenuti in cultura in quattro diverse condizioni sperimentali: moderata (PO4 1.4 mmol/l) o severa iperfosfatemia (PO4 2.9 mmol/l), ipocalcemia (IPO-0,9 mmol/l), la combinazione delle diverse condizioni sperimentali a confronto con una situazione di terreno con concentrazioni standard di Calcio e

Fosforo (CTL), al fine di valutare potenziali alterazioni dell'omeostasi cellulare dopo 1 (d1), 3 (d3) e 6 giorni di differenziamento (d6). Gli effetti indotti dalla combinazione di iperfosfatemia e ipocalcemia su specifici biomarcatori del differenziamento muscolare sono stati successivamente quantificati mediante RT-PCR e Western Blotting. Risultati: I risultati ottenuti nei primi esperimenti mostrano come la condizione di iperfosfatemia associata a ipocalcemia induca una riduzione dei livelli di espressione genica dei markers precoci di differenziamento quali MyoD (proteina 1 per la determinazione del mioblasto) e miogenina al primo giorno di differenziamento, rispetto alle cellule mantenute in coltura in condizioni di controllo. Inoltre, le cellule trattate con la combinazione di alto fosfato e basso calcio mostrano una riduzione statisticamente significativa ( $p < 0.05$ ) del 60% dell'espressione proteica del marker di differenziamento più tardivo MycH300 (catene pesanti della miosina), dopo sei giorni di differenziamento, rispetto alle cellule mantenute in condizione di normale concentrazione ionica e alle singole alterazioni di concentrazioni di ioni. Risultato confermato anche dall'analisi dell'espressione genica.

Conclusioni: I risultati del nostro studio mostrano come una condizione di iperfosfatemia e ipocalcemia *in vitro*, induca un'alterazione significativa dell'espressione genica dei biomarcatori dell'omeostasi muscolare, con un rallentamento del differenziamento cellulare.

La ricerca è stata finanziata dal Ministero dell'Università e della Ricerca PRIN2017HBHA98\_004 a SM e BONE++ARS01\_00693 (DCM.AD007.198) a SM

## IL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE: REGOLATORE DEI MECCANISMI DI INTERAZIONE TUMORE-STROMA IN UN MODELLO CELLULARE DI TUMORE PROSTATICO

G. Sgrignani<sup>1</sup>, M. Iozzo<sup>1</sup>, L. Di Leonardo<sup>1</sup>, E. Gruden<sup>2</sup>, M. Kienzl<sup>2</sup>, L. Ippolito<sup>1</sup>, E. Pardella<sup>1</sup>, M. Parri<sup>1</sup>, A. Morandi<sup>1</sup>, G. Comito<sup>1</sup>, R. Schicho<sup>2</sup>, E. Giannoni<sup>1</sup>, P. Chiarugi<sup>1</sup>

*1-Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia; 2-Division of Pharmacology, Otto Loewi Research Center, Medical University of Graz, Graz, Austria*

**Introduzione:** Il Sistema Endocannabinoide (ECS) è un complesso biologico di comunicazione tra cellule che comprende lipidi, enzimi e recettori. È coinvolto in funzioni fisiologiche, come la cognizione, l'appetito, la risposta immunitaria; e recentemente è stato visto essere implicato nella patogenesi di alcune malattie tra cui il tumore [1]. Nonostante il ECS si presti ad essere un potenziale target per le terapie oncologiche, molti aspetti sono ancora da chiarire. In particolare, poche sono le fonti letterarie che mirano a comprendere l'apporto che il sistema può offrire al microambiente tumorale (TME) e ai meccanismi di regolazione tumore-stroma. In questo progetto, abbiamo considerato un modello sperimentale che tiene conto del processo di simbiosi metabolica che si instaura tra le cellule di tumore prostatico (PCa) e i fibroblasti associati a tumore (CAFs). Durante tale interazione, la componente stromale si riprogramma verso un metabolismo glicolitico ad alta estrusione di lattato. Tale nutriente, particolarmente appetibile per le cellule tumorali, viene impiegato come "carburante" dei processi anabolici al fine di sostenere la crescita e progressione della malattia [2]. In questo contesto, dunque, ci siamo proposti di analizzare potenziali alterazioni delle varie componenti del ECS in cellule di PCa, derivanti dagli scambi metabolici che occorrono tra cellule tumorali e CAFs.

**Metodi:** La linea cellulare androgeno-resistente, DU-145, è stata trattata per 48 ore con un mezzo di condizionamento derivante dai CAFs o con 20mM di lattato, concentrazione rilasciata dai CAFs nel microambiente di PCa. Il lattato è stato inoltre utilizzato alla dose di 2.5mM, riportata da letteratura come concentrazione con la quale il nutriente può esercitare una sua funzionalità ormonale. La espressione dei recettori cannabinoidi 1 e 2 (CB1, CB2) e quella dei recettori definiti "non canonici" (GPR55, TRPV1) è stata valutata mediante Real Time PCR. Lisofosfatidilinositolo 10µM, ML193 (CID 1261822) 5µM, sono stati rispettivamente utilizzati come agonista e antagonista di GPR55. La migrazione cellulare è stata valutata utilizzando il test della camera di Boyden. Il saggio di immunoprecipitazione e Western blot sono stati utili alla valutazione dello stato di attivazione di RhoA e per la espressione proteica di pERK1/2, ERK1/2, GPR55, HSP90. Il citoscheletro di actina è stato osservato con microscopia di fluorescenza (marcatura TRITC-conjugated phalloidin), per una preliminare caratterizzazione di motilità cellulare.

**Risultati:** I risultati preliminari dimostrano che il condizionamento stromale non impatta sulla espressione genica di CB1 e CB2 nella linea cellulare DU-145, mentre GPR55 e TRPV1 sono rispettiva-

mente up- e down- regolati. Interessante, l'andamento dei livelli di espressione di GPR55 e TRPV1 osservato nelle cellule tumorali, è stato riscontrato anche nei CAFs quando confrontati ai fibroblasti della controparte sana. I risultati fanno inoltre vedere che la inibizione di GPR55 con ML193 nelle cellule di PCa, ostacola il fenotipo migratorio indotto dai CAFs e dal lattato 20mM, suggerendo il coinvolgimento del recettore nella acquisizione di tratti di aggressività tumorale indotta dai CAFs. La stimolazione con lattato 2.5 mM attiva ERK1/2, una delle vie di segnalazione a valle di GPR55 [4]. Considerato che GPR55 sostiene il signalling di RhoA/ROCK durante la disseminazione tumorale, abbiamo investigato circa la capacità del lattato di attivare RhoA in presenza/assenza del pretrattamento con ML193. I dati indicano che il lattato promuove la attivazione di RhoA mediante GPR55, determinando un apprezzabile rimodellamento del citoscheletro, necessario durante il movimento cellulare.

**Discussione:** Complessivamente i risultati suggeriscono una potenziale regolazione di GPR55 guidata dal lattato nelle cellule di PCa, culminante con una maggiore attività invasiva. La abilità pro-migratoria indotta dal nutriente, è sostenuta da una indotta riorganizzazione del citoscheletro. Inoltre, esperimenti preliminari ci fanno ipotizzare ad un ruolo del lattato come ligando di GPR55. Studi successivi riguarderanno maggiormente la componente stromale al fine di chiarire l'impatto che il ECS esercita sul microambiente tumorale di PCa.

### References:

- Behl, T., Makkar, R., Sehgal, A., Singh, S., Makeen, H. A., Albratty, M., Alhazmi, H. A., Meraya, A. M., & Bungau, S. (2022). Exploration of Multiverse Activities of Endocannabinoids in Biological Systems. *International journal of molecular sciences*.
- Ippolito, L., Morandi, A., Giannoni, E., & Chiarugi, P. (2019). Lactate: A Metabolic Driver in the Tumour Landscape. *Trends in biochemical sciences*.
- Alhouayek, M., Masquelier, J., & Muccioli, G. G. (2018). Lysophosphatidylinositols, from Cell Membrane Constituents to GPR55 Ligands. *Trends in pharmacological sciences*.

## SINDROME DI GORHAM-STOUT: UNA MALATTIA DELL'OSSO ESTREMAMENTE RARA

C. Aurilia<sup>1</sup>, G. Palmioli<sup>1</sup>, S. Donati<sup>1</sup>, I. Falsetti<sup>1</sup>, T. Iantomasi<sup>1</sup>, G. Galli<sup>1</sup>, M. L. Brandi<sup>2</sup>

*1-Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche, Università di Firenze, Firenze; 2-Fondazione Italiana Ricerca sulle Malattie dell'Osso (F.I.R.M.O Onlus), Firenze*

**Introduzione:** La Sindrome di Gorham-Stout (GSD), patologia ossea estremamente rara, è caratterizzata da un'osteolisi massiva causata da un'attiva e cospicua proliferazione o dei vasilinfatici o dei vasi sanguigni e che porta alla distruzione del tessuto osseo stesso. Per questo è anche definita la "Malattia dell'osso fantasma". Dai recenti studi è stato osservato che, seppur possa insorgere in qualunque osso, la pelvi e le spalle sono le aree maggiormente interessate. L'eziologia e progressione della GSD ad oggi risultano essere ancora sconosciute. Ad oggi il trattamento della GSD è di tipo multidisciplinare, chirurgia, radioterapia e somministrazione di Sirolimus (Rapamicina)<sup>1</sup>. I recenti studi di RNA-sequencing hanno individuato nella via dis segnalazione PI3K/AKT/mTOR il principale pathway molecolare ad essere probabilmente coinvolto nella patogenesi della GSD. Inoltre, è stato osservato come aberrazioni cromosomiche, e in particolar modo la fusione genica a carico del gene ATG101, possano contribuire all'progressione della sindrome, andando a regolare il processo macroautofagico<sup>2</sup>. In relazione a questo, recenti studi hanno mostrato come tale processo venga ad essere finemente regolato dal Sistema Endocannabinoide (SE), il quale inoltre sembra svolgere un ruolo positivo nel mantenimento dell'omeostasi ossea<sup>3</sup>. Alla luce di quanto descritto l'obiettivo di questo studio è quello di valutare e studiare il possibile ruolo del SE nella patogenesi della GSD, prestando particolare attenzione alla sua capacità di regolare l'autofagia, al fine di individuare nuovi target molecolari per lo sviluppo di innovativi trattamenti terapeutici contro la GSD.

**Materiali e metodi:** Campioni di midollo osseo, da paziente affetto da Gorham Stout, sottoposto a chirurgia ortopedica per osteoartrite, sono stati collezionati previa firma del consenso informato approvato dal Comitato Etico locale. I campioni sono stati sterilmente trattati e da questi è stata allestita una coltura primaria di cellule staminali da midollo osseo. Successivamente sono state condotte analisi di biologia cellulare per la caratterizzazione del fenotipo staminale-mesenchimale e analisi di biologia molecolare per una preliminare valutazione dell'espressione delle componenti del SE.

**Risultati:** Le cellule isolate, ottenute a partire dai campioni di midollo osseo da paziente affetto da Gorham-Stout, denominate BMSC-GS-1, sono state caratterizzate come cellule staminali mesenchimali, mostrando la presenza dei marcatori specifici della staminalità mesenchimale, quali CD44, CD90, CD105 e STRO1, e risultando completamente negativi per CD34 e CD45, i marcatori delle staminali ematopoietiche. I saggi di differenziamento osteogenico e condrogenico hanno confermato il loro potenziale differenziativo. Il

saggio delle Colony Forming Unit (CFU) ha poi mostrato come le BMSC-GS-1 abbiano un tasso clonogenico superiore al 30%, analogo a quello riscontrato nelle staminali mesenchimali isolate da tessuto sano non patologico. Una volta caratterizzate le BMSC-GS-1 come staminali mesenchimali abbiamo analizzato l'espressione componenti del SE, nella linea primaria e durante il differenziamento osteogenico, osservando una modulazione delle componenti del SE durante il differenziamento.

**Conclusioni e prospettive future:** In questo studio abbiamo stabilito e caratterizzato una linea cellulare primaria di cellule staminali mesenchimali di midollo osseo patologico ottenuto da paziente affetto da GSD, al fine di studiare le alterazioni dei meccanismi cellulari e molecolari che possono essere alla base della patogenesi di questa sindrome. Lo studio della fisiologia della linea cellulare ottenuta e caratterizzata permetterà di identificare le basi cellulari e molecolari dell'alterato processo di mineralizzazione e dell'inibizione della rigenerazione di nuovo tessuto osseo nella GSD. Questo studio, inoltre, rappresenta un primo passo per la comprensione di come il SE e l'autofagia possano essere coinvolti nell'insorgenza e progressione della GSD, permettendo di individuare nuovi target molecolari per lo sviluppo di terapie mirate ed efficaci a contrastare l'osteolisi massiva caratterizzante la Sindrome di Gorham-Stout.

### References:

- Dellinger MT, Garg N, Olsen BR. Viewpoints on vessels and vanishing bones in Gorham-Stout disease. *Bone*. 2014 Jun;63:47-52. doi: 10.1016/j.bone.2014.02.011. Epub 2014 Feb 26. PMID: 24583233.
- Yébenes Mayordomo M, Al Shboul S, Gómez-Herranz M, Azfer A, Meynert A, Salter D, Hayward L, Oniscu A, Patton JT, Hupp T, Arends MJ, Alfaro JA. Gorham-Stout case report: a multi-omic analysis reveals recurrent fusions as new potential drivers of the disease. *BMC Med Genomics*. 2022 Jun 6;15(1):128. doi: 10.1186/s12920-022-01277-x. PMID: 35668402; PMCID: PMC9169400;
- Xu A, Yang Y, Shao Y, Wu M, Sun Y. Activation of cannabinoid receptor type 2-induced osteogenic differentiation involves autophagy induction and p62-mediated Nrf2 deactivation. *Cell Commun Signal*. 2020 Jan 15;18(1):9. doi: 10.1186/s12964-020-0512-6. PMID: 31941496; PMCID: PMC6964093.



## VALUTAZIONE DELL'ASSUNZIONE DI ALIMENTI E NUTRIENTI IN UNA POPOLAZIONE DI SOGGETTI AFFETTI DA MALATTIA PARODONTALE CON DIVERSI LIVELLI DI DENSITÀ MINERALE OSSEA

L. Guasti\*, L. Cianferotti\*, F. Martelli\*\*, M. L. Brandi\*

\* Università degli Studi di Firenze, \*\* Excellence Dental Network

### Introduzione

Sia l'osteoporosi che la parodontite sono patologie caratterizzate da uno squilibrio a livello del tessuto osseo, dove il riassorbimento osseo supera la neo-formazione, con una risultante perdita di osso. Inoltre studi recenti hanno messo in relazione la possibilità che le due patologie siano connesse tra loro, svolgendo l'una un ruolo di fattore di rischio nell'insorgenza dell'altra. La vitamina C è un importante fattore coinvolto nel mantenimento della salute del parodonto; una sua carenza provoca delle caratteristiche lesioni ai tessuti parodontali quali il sanguinamento e arrossamento delle gengive. Tra i minerali fondamentali per la salute del parodonto troviamo invece il calcio.

### Obiettivi dello studio

Gli obiettivi dello studio proposto sono quindi di studiare l'associazione fra la presenza di osteoporosi e la patologia parodontale. Abbiamo cercato di identificare le possibili connessioni tra particolari pattern alimentari e quindi l'eziopatogenesi della malattia parodontale e secondariamente dell'osteoporosi.

### Materiali e metodi

All'interno di uno studio cross-sectional osservazionale monocentrico portato avanti da novembre 2019 a dicembre 2021 attraverso la collaborazione tra l'Università degli studi di Firenze e l'istituto privato di odontoiatria Excellence Dental Network con sede a Firenze, sono stati reclutati 110 soggetti, affetti da parodontite, 71 osteoporotici/osteopenici e 39 non osteoporotici/osteopenici. Ai partecipanti allo studio sono stati somministrati due questionari attraverso i quali sono stati raccolti i dati anamnestici e le informazioni sulle abitudini alimentari, con particolare riferimento all'apporto di alcune vitamine e minerali. Si è provveduto a trascrivere ed archiviare in un database opportunamente preparato ad hoc per lo studio tutti dati raccolti precedentemente dal personale qualificato dell'istituto IRF in Microdentistry e del laboratorio Biomolecular Diagnostic in merito a massa ossea e grading della malattia parodontale. L'analisi statistica è stata effettuata tramite il software SPSS e Microsoft Excel.

### Risultati

La popolazione che ha risposto al questionario alimentare ha mostrato delle abitudini alimentari che non soddisfano i livelli di assunzione raccomandata dai L.A.R.N.. Nutrienti importanti per la salute delle ossa e rilevanti per la prevenzione della malattia parodontale come Ca, Fe, Mg, K sono risultati al di sotto dei valori raccomandati;

Tale situazione focalizza l'attenzione sulla necessità di sensibilizzare maggiormente i pazienti ad una educazione alimentare più consapevole. Dalle analisi di significatività e correlazione sembra che i soggetti che presentano valori di t-score più bassi abbiano un'assunzione in media non soddisfacente, ma comunque più elevata di molti nutrienti importanti per la salute delle ossa (Fe, Mg, K, vit C). Altro risultato di sicuro interesse lo si è ottenuto invece in merito alla relazione tra assunzione di nutrienti e indice di placca, fattore che ci descrive la gravità della malattia parodontale. Dalle analisi di correlazione effettuate risulta che nella popolazione, maggiore è l'assunzione di vitamina C attraverso l'alimentazione e minore risulta essere il valore di indice di placca. Questo risultato potrebbe rafforzare l'evidenza che esiste a livello scientifico di un fattore protettivo nell'insorgenza della patologia parodontale da parte del consumo di vitamina C che ad oggi risulta ancora oggetto di indagine e discussione. Inoltre, lo stesso tipo di tendenza si sarebbe osservata anche per l'assunzione di Calcio, ma sarebbe necessaria una numerosità campionaria maggiore per rendere significativo questo effetto.

### Conclusioni

La relazione tra osteoporosi e parodontite e il ruolo dell'alimentazione nell'influenzare l'evoluzione di tali patologie sembra dover essere ancora profondamente esplorata. Tuttavia i risultati ottenuti sembrano consolidare l'idea che esista una relazione tra queste due patologie e che le abitudini alimentari abbiano un ruolo importante nella loro prevenzione.

### References:

1. Varela-Lopez A., G. F. (2016). A systematic review on the implication of minerals in the onset, severity and treatment of periodontal disease. *Molecules*, 21(9).
2. Montomoli M., G. S. (2002). Validation of a food frequency questionnaire for nutritional calcium intake assessment in Italian women. *European Journal of Clinical Nutrition*, 56, pages21–30.
3. Miura, A. T. (2019). The Relationship between Vitamin C and Periodontal Diseases: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*, 16(14): 2472.

## LE INSIDIE DIAGNOSTICHE E TERAPEUTICHE DELLE FRATTURE DI POLSO: UN CASE REPORT

S. Amato, O. Della Corte, A. Moretti, S. Liguori, M. Paoletta, G. Iolascon

Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

**Introduzione:** Le fratture dell'estremità distale di radio hanno un'elevata incidenza nelle donne in post-menopausa [1]. Il trattamento chirurgico è una delle opzioni terapeutiche nel caso di fratture scomposte e instabili. Alcuni pazienti possono presentare complicanze di difficile gestione che ostacolano la ripresa funzionale. Presentiamo il complesso caso di una donna con intenso dolore e limitazione funzionale all'arto superiore sinistro in seguito alla frattura dell'epifisi distale di radio e ulna sinistra.

**Caso Clinico:** Una donna di anni 62 afferisce presso il nostro ambulatorio di Medicina Fisica e Riabilitativa lamentando dolore severo di tipo continuo, in particolare nelle ore notturne e significativa limitazione della mobilità di spalla, gomito, polso e dita dell'arto sinistro. In anamnesi patologica prossima si segnala frattura di epifisi distale di radio e ulna sinistra avvenuta circa tre mesi prima, trattata con intervento chirurgico di osteosintesi con placca e viti e successivi trattamenti farmacologici e non quali: FANS, magnetoterapia e mobilizzazioni del polso e delle dita. Alla valutazione clinica la paziente presenta: ipotrofia dell'eminanza tenar, ridotta mobilità attiva e passiva di spalla, gomito, polso e mano in tutti i piani di movimento, significativa riduzione della capacità funzionale all'arto superiore sinistro; Quick Disability of the Arm Shoulder and Hand scale (Quick DASH scale) 88,6/100 e dolore severo alla Numeric Rating Scale (NRS) 8/10 con iperalgesia e allodinia. Vengono richiesti esame elettroencefalografico (ENMG), Scintigrafia ossea trifasica Tc-99m MDP total body, MOC-DXA ed esami ematochimici. L'ENMG esclude patologie nervose periferiche e la scintigrafia evidenzia iperaccumulo del radiocomposto in tutte le strutture scheletriche dell'arto superiore sinistro. La MOC DXA mostra i seguenti risultati: collo femore sin: BMD 0,676, T-score -1,6, Z-score -0,2 ; LI-L4: BMD 0,737, T-score -2,8, Z-score -1,2. Gli esami ematochimici sono risultati nella norma. Alla luce della valutazione clinica e degli esami strumentali viene posta diagnosi di sindrome algodistrofica dell'arto superiore sinistro e viene prescritto Neridronato 100 mg e.v. ogni tre giorni per quattro somministrazioni, Colecalciferolo 25000 UI a settimana per otto settimane e Calcio Citrato 500 mg 1 volta. La paziente posticipa di circa un mese le infusioni di Neridronato poiché, a causa di una caduta nella stessa giornata della visita ambulatoriale, riporta una frattura del polso controlaterale (destra),

trattata con osteosintesi. Decidiamo inoltre di prescrivere alla paziente Ig di vitamina C al giorno da assumere per 45 gg. [2] In seguito all'intervento di osteosintesi del polso destro, vengono prescritte terapie fisiche strumentali (TENS, CEMP) ed esercizio terapeutico (mobilizzazioni passive ed attivo-assistite di spalla, gomito, polso e mano, bagni a contrasto per polso e mano) per entrambi gli arti superiori.

Dopo otto mesi dal trattamento con Neridronato si prescrive terapia antiassorbitiva con risedronato 35 mg a settimana. Dopo circa dieci mesi dall'ultima infusione di neridronato, l'ortopedico procede alla rimozione dei mezzi di sintesi a livello del polso sinistro e viene elaborato un nuovo progetto riabilitativo individuale della durata di quattro settimane. Ad oggi persiste lieve limitazione della mobilità delle metacarpo-falangee con discreta funzione dell'arto superiore che permette alla paziente l'esecuzione delle attività di vita quotidiana in autonomia (Quick DASH= 20.5/100, NRS=2/10).

**Conclusioni:** L'algodistrofia rappresenta una temibile conseguenza delle fratture dell'epifisi distale di radio. Ad oggi tale condizione è spesso misconosciuta, rendendo lungo e difficoltoso il "patient journey", con notevoli ritardi nell'individuazione e prescrizione di cure appropriate. Il nostro caso clinico evidenzia le difficoltà diagnostiche di tale condizione e sottolinea la necessità di un management multimodale che comprenda interventi farmacologici e non farmacologici per ridurre il dolore e migliorare lo stato funzionale del paziente.

### References:

1. Soerensen S, Larsen P, Korup LR, Ceccotti AA, Larsen MB, Filtnborg JT, Weighert KP, Elsoe R. Epidemiology of Distal Forearm Fracture: A Population-Based Study of 5426 Fractures. *Hand (N Y)*. 2022 Jul 20:15589447221109967.
2. Zollinger PE, Tuinebreijer WE, Breederveld RS, Kreis RW. Can vitamin C prevent complex regional pain syndrome in patients with wrist fractures? A randomized controlled, multicenter dose-response study. *J Bone Joint Surg Am*. 2007 Jul;89(7):1424-31.

## CREAZIONE E SVILUPPO DI UNA PIATTAFORMA EUROPEA PER IL COLLEZIONAMENTO SPECIFICO DI CASI CLINICI DI CARCINOMA PARATIROIIDEO, ALL'INTERNO DELL'EUROPEAN REGISTRY FOR RARE ENDOCRINE CONDITIONS (EURRECA)

F. Marini<sup>1</sup>, F. Giusti<sup>2,3</sup>, N. Appelman-Dijkstra<sup>4</sup>, M. Cherenko<sup>4</sup>, P. Lucibello<sup>2</sup>, C. Biagini<sup>2</sup>, M. L. Brandi<sup>1,2</sup>

1-Fondazione FIRMO Onlus (Fondazione Italiana per la Ricerca sulle Malattie dell'Osso), Firenze, Italia; 2-Donatello Bone Clinic, Villa Donatello, Sesto Fiorentino (FI), Italia; 3-Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università di Firenze, Firenze, Italia; 4-Center for Bone Quality, Department of Internal Medicine, section Endocrinology, Leiden University Medical Center

Il carcinoma paratiroideo è un tumore maligno estremamente raro, che rappresenta circa l'1% dei tumori delle ghiandole paratiroidi, e la corretta diagnosi del quale risulta ancora piuttosto controversa ed esclusivamente effettuata in fase postoperatoria. Nell'ambito delle malattie rare, il collezionamento dei dati clinici, terapeutici e genetici, attraverso l'istituzione di consorzi multicentrici e di database nazionali ed internazionali, è fondamentale per incrementare e implementare le conoscenze mediche sul corso naturale della malattia, sui possibili criteri di diagnosi, sull'esatta epidemiologia, sulla terapia e sulla prognosi. In questo ambito si inserisce il programma salute della Comunità Europea sulle malattie rare, che ha finanziato il "European Registries for Rare Endocrine Conditions" (EuRRECa) con lo scopo di massimizzare le opportunità per i professionisti sanitari, i ricercatori, ed i pazienti con malattie rare di partecipare all'utilizzo di registri di alta-qualità sulle singole malattie rare.

A questo scopo, ed in collaborazione con il Center for Bone Quality of Leiden University Medical Center, abbiamo disegnato e sviluppato un database specifico e dettagliato per la raccolta dati su pazienti affetti da carcinoma paratiroideo, sporadico, e geneticamente determinato sia in forma isolata che sindromica.

Il disegno del modulo di raccolta dati è stato strutturato per essere il più completo possibile e consentire la raccolta dati dettagliata riguardante i diversi aspetti del carcinoma paratiroideo: 1) una parte relativa alla storia clinica del paziente, alle manifestazioni pre-diagnosi ed alla storia familiare dei familiari di primo grado, 2) una parte relativa alla eventuale diagnosi genetica, 3) una parte relativa ai dati clinici, biochimici, e diagnostici strumentali raccolti alla valutazione iniziale e prima dell'intervento chirurgico, inclusiva anche di una sezione relativa alla valutazione strumentale dello stato dell'osso, 4) una parte relativa alle terapie farmacologiche specifiche somministrate nel periodo pre-operatorio, 5) una parte relativa

all'intervento chirurgico, alla valutazione istologica post-chirurgica del tumore, inclusi eventuali test genetici somatici sul campione tumorale, 6) una parte relativa al follow-up post chirurgico in termini di persistenza e/o ricorrenza di malattia, normalizzazione della calcemia e/o possibile instaurarsi di ipoparatiroidismo cronico post-chirurgico con dati relativi agli specifici parametri biochimici per la valutazione della funzionalità paratiroidea e del metabolismo minerale e osseo e valutazione strumentale delle ghiandole paratiroidi e della regione del collo dopo la chirurgia, 7) una parte relativa alla valutazione strumentale post-chirurgica dello stato dell'osso. Questa prima bozza di modulo di raccolta dati è stato sottoposto a specialisti nell'ambito della radiologia, della chirurgia, dell'endocrinologia e dell'anatomia patologica, oltre che alle associazioni di pazienti con tumori endocrini

ereditari che possono includere il carcinoma paratiroideo (AIMEN, EMENA), ed i commenti/suggerimenti ricevuti sono serviti per implementarlo e migliorarlo.

Il database così creato, inizialmente in formato Excel, è stato quindi sviluppato per essere inserito all'interno della piattaforma "e-Reporting of Rare Conditions (e-REC) and Core Registry" di EuRRECa, sotto la specifica sezione "calcium and phosphate rare diseases". Il modulo sul carcinoma paratiroideo contiene al suo interno 5 sezioni specifiche per la raccolta dati: 1) dati anamnesici, 2) diagnosi (test genetici, sintomi clinici a baseline, screening biochimici) 3) esami strumentali pre-operatori della regione del collo e DXA, 4) intervento chirurgico e follow-up post-chirurgico (istologico, biochimico e strumentale), 5) terapia farmacologica.

Tale modulo è al momento nella sua ultima fase di sviluppo, prima di essere reso accessibile ai medici che, attraverso la registrazione su e-REC, vorranno inserire, in forma completamente anonima, i loro casi di carcinoma paratiroideo.

## IDENTIFICAZIONE DI UNA NUOVA VARIANTE RARA NEL GENE SLC34A1 IN UN PAZIENTE CON IPERCALCIURIA PRIMITIVA FAMILIARE

F. Giusti<sup>1,2</sup>, F. Marini<sup>3</sup>, E. Marasco<sup>4</sup>, L. Xumerle<sup>4</sup>, P. Garagnani<sup>4,5,6</sup>, M. L. Brandi<sup>1,2</sup>

1-Donatello Bone Clinic, Villa Donatello, Sesto Fiorentino (FI), Italia; 2-Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università di Firenze, Firenze, Italia; 3-Fondazione FIRMO Onlus (Fondazione Italiana per la Ricerca sulle Malattie dell'Osso), Firenze, Italia; 3-Personal Genomics SRL, Verona, Italia; 5-Dipartimento di Medicina Specialistica Diagnostica e Sperimentale (DIME), Università di Bologna, Bologna, Italy; 6-Department of Laboratory Medicine, Clinical Chemistry, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, Stockholm, Svezia.

Riportiamo il caso di un paziente che si è presentato alla nostra attenzione all'età di 33, riferendo una storia clinica di coliche renali recidivanti in nefrolitiasi multipla bilaterale non risolta dalla chirurgia. La valutazione DXA, precedentemente eseguita all'età di 31 anni, mostrava osteopenia alla colonna lombare ed al collo del femore sinistro (Z-score rispettivamente -2,1 e -2,2). Alla prima visita abbiamo riscontrato ipercalciuria e iperfosfaturia in presenza di valori normali di paratormone (PTH), 25-OH-vitamina D, calcemia e fosforemia. Il paziente, in sospetto diagnostico di ipercalciuria primitiva è stato quindi messo in trattamento con citrato di potassio e citrato di magnesio. Al successivo controllo clinico, all'età di 35 anni, si riscontra normalizzazione della calciuria e della fosfaturia, con concomitanti valori di PTH serico, e calcio totale leggermente aumentati, e ridotti valori di 25-OH- vitamina D e fosforemia. La valutazione DXA ha confermato l'osteopenia alla colonna lombare ed al collo del femore sinistro (Z-score rispettivamente -2,4 e -1,7). L'analisi con high resolution peripheral quantitative computed tomography (HR-pQCT) del radio distale non-dominante ha evidenziato una densità volumetrica ossea chiaramente ridotta rispetto al valore medio di riferimento, mentre lo spessore trabecolare e la porosità corticale risultano entrambi compresi nel range del valore medio di riferimento. Le analisi effettuate sui familiari di primo grado (madre, padre, e 2 fratelli) mostrano valori notevolmente incrementati di PTH nella madre, associati a normocalcemia e ridotta 25-OH-vitamina D, ed uno dei fratelli con ipercalciuria e coliche renali frequenti, associate a valori normali di PTH, calcio serico e fosfaturia. Il PTH elevato nel probando e nella madre, oltre al fosforo serico ridotto nel probando hanno fatto propendere per una possibile diagnosi di

iperparatiroidismo primario isolato familiare. Per avere una conferma genetica della diagnosi il paziente è stato sottoposto ad analisi di next generation sequencing (NGS), utilizzando un pannello multigenico customizzato, denominato "parathyroid congenital diseases panel", nato dalla collaborazione tecnico-scientifica fra la Fondazione FIRMO Onlus e Personal Genomics SRL, contenente 33 geni che sono stati associati allo sviluppo di forme ereditarie di iperparatiroidismo primario, ipoparatiroidismo o pseudo-ipoparatiroidismo. L'analisi NGS ha dato esito negativo non evidenziando la presenza di alcuna variante patogena o potenzialmente patogena nei 33 geni analizzati. Data la presenza nel paziente di ipercalciuria, iperfosfaturia e ipofosfemia abbiamo quindi proceduto ad analizzare mediante NGS i geni SLC34A1 e SLC34A3, due geni coinvolti nella regolazione del trasporto del fosfato a livello delle cellule renali. L'analisi ha identificato la variante eterozigote p.Gly543Cys nel gene SLC34A1, variante rara al momento non riportata in letteratura e dal significato clinico incerto (VUS). Mutazioni eterozigoti del gene SLC34A1, che codifica per un trasportatore sodio/fosfato espresso sulla membrana delle cellule dei tubuli prossimali del rene ed è importante per il riassorbimento del fosfato, sono state associate ad una patologia detta nefrolitiasi/osteoporosi ipofosfatica di tipo 1 (NPHLOP1) e comportano ipofosfemia dovuta a iperfosfaturia idiopatica, che contribuisce allo sviluppo di nefrolitiasi e demineralizzazione ossea. Il fenotipo clinico del nostro paziente, caratterizzato da nefrolitiasi e osteopenia in giovane età, appare compatibile con una possibile NPHLOP1. L'analisi genetica mirata sui familiari di primo grado è necessaria per confermare la natura patogenetica della variante identificata ed associarla allo sviluppo della patologia.

## ISOLAMENTO E CARATTERIZZAZIONE DI CELLULE STAMINALI TUMORALI E STUDIO DEL PROFILO DI ESPRESSIONE DIMICRORNA NELLA CALCINOSI TUMORALE

S. Donati<sup>1</sup>, G. Palmi<sup>1</sup>, C. Aurilia<sup>1</sup>, I. Falsetti<sup>1</sup>, G. Galli<sup>1</sup>, R. Zonefrati<sup>2</sup>, T. Iantomasi<sup>1</sup>, F. Franceschelli<sup>1</sup>, A. Franchi<sup>3</sup>, G. Beltrami<sup>3</sup>, M. L. Brandi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>-Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi di Firenze, Firenze; <sup>2</sup>-Fondazione Italiana Ricerca sulle Malattie dell'Osso (FIRMO Onlus), Firenze; <sup>3</sup>-Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa, Pisa

**INTRODUZIONE** La calcinosi tumorale (TC) è una patologia rara delle ossa caratterizzata dalla formazione di depositi di calcio a livello di pelle, muscoli, tendini e legamenti che circondano le articolazioni. Le sedi principalmente coinvolte sono l'area pelvica, le spalle, i piedi e i polsi(1). Da un punto di vista genetico, la TC è una patologia eterogenea causata da mutazioni inattivanti a carico dei geni responsabili della sintesi della forma biologicamente attiva del Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) (i.e., FGF23 e *Polypeptide N-Acetylgalactosaminyltransferase 3* (*GALNT3*)) e di geni che rendono l'attività di FGF23 organo-specifica ( $\alpha$ Klotho). Studi hanno mostrato che mutazioni inattivanti a carico del gene *GALNT3* rendono l'FGF23 più accessibile al clivaggio proteolitico, con conseguente aumento dei livelli di fosfato nel sangue [1]. Ad oggi non ci sono terapie specifiche e talvolta l'intervento chirurgico non risulta essere risolutivo. Infatti, i pazienti affetti da queste lesioni nella maggior parte dei casi recidivano a causa della persistenza del difetto metabolico sopra descritto. Negli ultimi anni, diversi studi hanno descritto la presenza di cellule staminali nei tumori solidi, definite cellule staminali tumorali (CSC)[2], ipotizzando come tale popolazione possa essere causa delle recidive che si manifestano. Alla luce di tutto questo, è di cruciale importanza lo sviluppo di strategie terapeutiche basate sulla conoscenza delle basi cellulari e molecolari della patogenesi e della progressione della TC. Pertanto, sulla base delle evidenze scientifiche, lo scopo dello studio qui presentato è stato quello di isolare e caratterizzare per la prima volta la sottopopolazione di CSC da un campione biotico di lesione ossea collezionato da paziente affetto da TC e portatore di una nuova mutazione nel gene *GALNT3*. Scopo dello studio è stato anche quello di valutare i livelli di espressione di specifici miRNA, predetti *in silico* avere come bersaglio l'mRNA di *GALNT3*, nelle CSC isolate.

**MATERIALI E METODI** Il campione biotico da lesione ossea di TC è stato collezionato da paziente affetto da TC, con una nuova mutazione su *GALNT3*, e sottoposto a trattamento chirurgico presso la SOD "Ortopedia Oncologica e Ricostruttiva", AOU Careggi, Firenze, previa firma del consenso informato approvato dal Comitato Etico Locale. Dal campione biotico è stata allestita una coltura primaria di TC dalla quale, tramite apposito saggio di crescita in condizioni di non adesione, sono state isolate le probabili CSC, siglate come TC-CSCs. La linea di TC-CSC isolata è stata caratterizzata mediante analisi di biologia cellulare e molecolare quali a) analisi di espressione dei marcatori di staminalità mesenchimale mediante analisi in immunofluorescenza, b) valutazione del potenziale differenziativo sia verso il fenotipo osteogenico che adipogenico, c) valutazione della capacità clonogenica, e d) valutazione dell'espressione dei geni marcatori del fenotipo staminale embrionale. Infine, sono stati valutati, mediante analisi in Real-Time PCR (RT-PCR) i livelli di espressione di un primo gruppo di miRNA, predetti *in silico* targettare *GALNT3*, nella linea cellulare isolata di TC-CSC indotta a differenziare verso il fenotipo osteogenico rispetto alle cellule non indotte, utilizzate come controllo. Gli esperimenti sono stati condotti in triplicato e la differenza di espressione è stata considerata statisticamente significativa per valori di *p*-value < 0.05.

**RISULTATI** Dal campione biotico prelevato è stata allestita una linea cellulare primaria di TC siglata come TC1. Il saggio di crescita in condizioni di non adesione, condotto sulla linea primaria TC1, ha mostrato, dopo 14 giorni, la capacità, da parte della linea stessa di formare grosse colonie cellulari sferiche in sospensione, le quali, una volta messe in coltura in condizioni di normale adesione, dopo 24h si sono separate in cellule singole, generando così una linea cellulare, che è stata siglata come TC1-CSC. Le analisi di caratterizzazione sopra descritte hanno mostrato non solo la capacità delle TC1-CSCs a differenziare sia in senso osteoblastico che in senso adipogenico, ma di esprimere anche marcatori di staminalità mesenchimale (i.e., CD44, CD90, CD105) e di risultare negative all'espressione dei marcatori di staminalità ematopoietica ed endoteliale, quali CD34 e CD45. L'analisi di espressione genica ha inoltre evidenziato l'espressione dei geni marcatori della staminalità embrionale (i.e., *POU5F1*, *Nanog* e *KLF4*). Infine, le analisi di valutazione dei livelli di espressione di specifici miRNA aventi come potenziale bersaglio *GALNT3*, condotte per la prima volta, su un modello di CSC da lesione di TC hanno mostrato un'effettiva modulazione degli stessi nel tempo durante i saggi di differenziamento in senso osteogenico.

**CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE** Lo studio qui presentato mostra per la prima volta non solo i risultati dell'allestimento di modelli *in vitro* di TC, quali la linea cellulare primaria e soprattutto la linea di CSC, di cui si riporta per la prima volta la caratterizzazione fenotipica, ma riporta anche una valutazione preliminare del profilo di espressione di particolari miRNA predetti interagire con il 3'UTR di *GALNT3* nella linea di CSC isolata ed indotta a differenziare verso il fenotipo osteogenico, aprendo così la strada allo studio del ruolo dei miRNA nella patogenesi e progressione della TC, aspetto questo ad oggi ancora poco indagato. Tali risultati rappresentano un passo importante nello studio delle basi cellulari della progressione della TC, nonché nella comprensione di quali possano essere i meccanismi epigenetici alla base della TC, permettendo in futuro non solo di identificare dei biomarcatori dal valore diagnostico e prognostico per la TC, ma anche dei target molecolari per lo sviluppo di terapie mirate contro la TC. Inoltre, è in corso lo studio del processo di mineralizzazione nella linea primaria TC1, per lo studio della possibile correlazione tra la nuova mutazione di *GALNT3* trovata e l'alterazione del metabolismo osseo.

### References:

1. Boyce, A.M.; Lee, A.E.; Roszko, K.L.; Gafni, R.I. Hyperphosphatemic Tumor Calcinosi: Pathogenesis, Clinical Presentation, and Challenges in Management. *Frontiers in Endocrinology* 2020, 11.
2. Palmi, G.; Zonefrati, R.; Mavilia, C.; Aldinucci, A.; Luzi, E.; Marini, F.; Franchi, A.; Capanna, R.; Tanini, A.; Brandi, M.L. Establishment of Cancer Stem Cell Cultures from Human Conventional Osteosarcoma. *J Vis Exp* 2016.

## IL PROGETTO RIABILITATIVO INDIVIDUALE NEL PAZIENTE AFFETTO DA SINDROME DOLOROSA REGIONALE COMPLESSA DI TIPO 1 (CRPS 1): UNO STUDIO CLINICO

G. Falcone<sup>1</sup>, G. Mangone<sup>2</sup>, P. Pasquetti<sup>2</sup>

<sup>1</sup>-UOC Recupero e Rieducazione Funzionale, Ospedale di Grosseto; <sup>2</sup>-SO Dc Riabilitazione CTO Firenze, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi

La Sindrome Dolorosa Regionale Complessa (Complex Regional Pain Syndrome - CRPS) di tipo 1, tradizionalmente denominata e conosciuta nella comunità scientifica medica come Algodistrofia o Sindrome Algodistrofica (SA), è un'entità nosologica complessa, per lo più a genesi post-traumatica, che può risultare estremamente disabilitante, con dolore frequentemente refrattario alle abituali strategie terapeutiche - farmacologiche e non - e con conseguente riduzione talora severa della qualità della vita della persona. [1][2] Emerge pertanto la necessità di identificare percorsi diagnostici, terapeutici e anche riabilitativi condivisi per i pazienti affetti da CRPS di tipo 1. [1][2][3] In questa prospettiva si inserisce il presente studio clinico, il cui obiettivo è quello di verificare il ruolo della Terapia Fisica e Riabilitativa e del relativo Progetto Riabilitativo Individuale nel trattamento dei pazienti affetti da Sindrome Dolorosa Regionale Complessa di tipo 1 ed in modo particolare di valutare l'efficacia di uno specifico Programma Riabilitativo per i pazienti affetti da CRPS 1.

Abbiamo condotto tra il Settembre 2018 e il Febbraio 2020 presso la SO Dc Riabilitazione del CTO di Firenze (Direttore Prof. Pietro Pasquetti) uno studio clinico controllato randomizzato (RCT) in aperto su 24 pazienti affetti da Sindrome Dolorosa Regionale Complessa di tipo 1 (diagnosi mediante i Criteri di Budapest) in fase acuta-subacuta (cioè entro 3 mesi dall'insorgenza dei sintomi) con sintomatologia dolorosa severa/disabilitante (ovvero intensità del dolore spontaneo nell'arto affetto  $\geq$  50 mm nella scala visuo-analogica [VAS] e punteggio  $\geq$  5 al CRPS Severity Score [versione in italiano modificato da Zyluk, *J Hand Surg Br* 2003]). Lo studio è stato condotto su due gruppi - bracci di studio - paralleli: il gruppo di studio, composto da 12 pazienti, è stato trattato mediante terapia Farmacologica con Neridronato ev. secondo lo schema terapeutico di Varenna et al. in associazione ad un Progetto Riabilitativo Individuale secondo uno specifico programma riabilitativo. Il programma riabilitativo da noi proposto ed adottato nel gruppo di studio prevede 8 settimane di trattamento riabilitativo ambulatoriale, caratterizzate da 3 sedute riabilitative a settimana a giorni alterni per un totale di 24 sedute riabilitative. Tale programma, fondato sull'associazione di esercizio terapeutico e terapia fisica - strumentale e non - prevede in particolare modo l'associazione delle seguenti tecniche e strategie riabilitative: chinesiterapia segmentaria attiva ed attiva assistita distretto-specifica, idrochinesiterapia, esercizio "neuromotorio" (in particolare graded motor imagery e mirror therapy), rieducazione funzionale dell'arto affetto (terapia occupazionale per la CRPS 1 di un arto superiore, rieducazione della deambulazione ed esercizi in carico per la CRPS 1 di un arto inferiore), terapia fisica strumentale (campi elettro-magnetici pulsati, elettroterapia antalgica e funzionale, ultrasuonoterapia ad immersione in acqua del segmento affetto), rieducazione propriocettiva e tecniche di desensitizzazione cutanea locale, fisioterapia "vascolare" (linfodrenaggio manuale, ginnastica

vascolare, idroterapia/bagni di contrasto, taping e/o bendaggi locali anti-edemigeni). Il gruppo di controllo invece, costituito anch'esso da 12 pazienti, è stato trattato mediante la medesima terapia farmacologica in assenza di trattamento Riabilitativo, viceversa con la sola prescrizione aggiuntiva rispetto alla terapia farmacologica di riposo funzionale dell'arto affetto (cioè arto in scarico durante il riposo notturno, deambulazione con l'ausilio di stampelle canadesi in caso di interessamento di un arto inferiore, applicazione di tutore/splint nel caso dell'arto superiore). Per quanto concerne l'endpoint primario dello studio, ovvero l'intensità del dolore misurata mediante una scala visuoanalogica (VAS) in un range che va da 0 mm (no dolore) a 100 mm (massimo dolore), i valori medi della VAS a T0 (baseline pre-trattamento) risultavano pressoché sovrapponibili nei due gruppi di pazienti (nel gruppo di studio la VAS media a T0 era pari a 73,4 [SD : 12,5] e nel gruppo di controllo era pari a 72,6 [SD : 11, 1]). I valori della VAS media a T1 (40 giorni dall'inizio del trattamento) sono risultati pari a 23,7 nel gruppo di studio (con SD: 10,6) e a 43,1 nel gruppo di controllo (con SD: 7,3), a T2 (60 giorni dall'inizio del trattamento) sono risultati pari a 15,4 nel gruppo di studio (con SD: 8,4) e a 42,8 nel gruppo di controllo (con SD: 8,2), a T3 (4 mesi dall'inizio del trattamento) sono risultati pari a 14,8 nel gruppo di studio (con SD: 9, 1) e a 43,4 nel gruppo di controllo (con SD: 10,3), a T4 (6 mesi dall'inizio del trattamento) sono risultati pari a 14,5 nel gruppo di studio (con SD: 10,2) e a 41,7 nel gruppo di controllo (con SD: 9,7). I dati raccolti sono stati poi analizzati statisticamente e i confronti tra le media sono stati eseguiti con analisi della covarianza (ANCOVA). I p-values ottenuti sono risultati in tutti i casi inferiori al livello di significatività statistica inizialmente stabilito, pari ad  $\alpha=0,05$ . Tali risultati portano ad escludere che le differenze dei risultati tra i due gruppi siano dovute al caso e inoltre inducono a rifiutare l'ipotesi nulla dello studio H0, cioè l'assenza di differenza nei risultati terapeutici tra i due gruppi di trattamento e viceversa ad accettare l'ipotesi H 1, con evidenze di maggiore efficacia della terapia del gruppo di studio rispetto a quello di controllo. Tali risultati sono in linea con quelli ottenuti per gli end-point secondari, ovvero il McGill Pain Questionnaire Sh01t-form (SF-MPQ), il CRPS Severity Score, i questionari di valutazione funzionale dell'arto affetto (Quick DASH per l'arto superiore e LEFS per l'arto inferiore), il questionario SF-12 per la valutazione della qualità di vita del paziente: quest'ultimi mettono in evidenza un significativo miglioramento degli endpoint "funzionali" nel gruppo di studio rispetto ai valori pre-trattamento e soprattutto mettono in luce l'esistenza di una rilevante differenza nel confronto tra i due gruppi di pazienti, con evidenze di maggiore efficacia terapeutica in termine di recupero della funzione e di miglioramento della qualità della vita nel gruppo di studio rispetto al gruppo di controllo. Sulla base dei risultati del nostro studio possiamo affermare che la Terapia Fisica e Riabilitativa svolge un ruolo

## IL RUOLO DEL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE/ENDOVANILLOIDE NELLA REGOLAZIONE DELL' OSTEOCLASTA IN PAZIENTI CON MALATTIA DI PAGET

R. Vitale, M. Paoletta, S. Liguori, A. Moretti, G. Iolascon

Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

cardine nel trattamento dei pazienti affetti da Sindrome Dolorosa Regionale Complessa di tipo 1 e che il Progetto Riabilitativo Individuale basato sul Programma Riabilitativo da noi elaborato risulta efficace e sicuro per questi pazienti, configurandosi quale componente di primaria importanza nella gestione terapeutica della persona colpita dalla patologia.

### References:

1. Linee Guida CRPS Algodistrofia (Sindrome Dolorosa Regionale Complessa) -Regione Toscana; anno di pubblicazione 2017, anno di primo aggiornamento 2019.
2. P. Cherubino et al., Consensus SIOT su Algodistrofia; Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 2015;4 I: 191-212
3. Pélissier J, Viel E, Chauvineau V, Ricard C, Romain M, Herrison C. Algodistrofia o sindrome dolorosa regionale complessa di tipo I. *Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Parigi), Medicina Riabilitativa*, 26-293-A-I O, 2004, 11 p.

**Background:** La malattia ossea di Paget (PDB) è una malattia metabolica dello scheletrico caratterizzata da lesioni osteolitiche focali che coinvolge uno (forma monostotica) o più siti scheletrici (forma poliostotica). Anche se gli esatti meccanismi fisiopatologici del PDB sono ancora dibattuti, è stata dimostrata la presenza di un rimodellamento osseo aberrante dovuto principalmente alla disfunzione degli osteoclasti (OC). Considerando le opzioni terapeutiche disponibili, i bifosfonati (BP) sono attualmente raccomandati per il trattamento dei pazienti con PDB in fase attiva. Tuttavia, evidenze recenti suggeriscono che gli agenti che modulano il sistema endocannabinoide/endovanilloide (EC/EV) influiscono sul rimodellamento osseo nei modelli animali e nell'uomo. Pertanto, i cannabinoidi potrebbero avere un ruolo per il trattamento del PDB. Obiettivo del nostro studio è stato di confrontare l'espressione del sistema endocannabinoide/endovanilloide (EC/EV) presente da parte dell'OC in pazienti affetti da PDB e in soggetti sani e valutare l'attività osteoclastica dopo trattamento farmacologico specifico sul sistema EC/EV.

**Materiale e metodi:** sono stati arruolati due gruppi, il primo che ha incluso pazienti affetti da PDB, il secondo di controllo costituito da soggetti sani non in trattamento. In entrambi i gruppi è stato eseguito un prelievo ematico al fine di differenziare in vitro le cellule mononucleari in OCs. Per valutare l'espressione dei recettori CB2 e TRPV1 sull'OC sono state utilizzate le metodiche REAL-TIME PCR e Western Blot. È stata successivamente valutata l'attività degli OC prima e dopo 48 ore la somministrazione di farmaci selettivi per CB2 (JWH-133, agonista CB<sup>2</sup> selettivo e AM630, agonista inverso del CB2) e per TRPV1 (Resiniferatoxin (RTX), agonista selettivo del TRPV1, iodoresiniferatoxin (I-RTX), antagonista selettivo del TRPV1), attraverso il TRAP assay e Bone Resorption assay.

**Risultati:** sono stati arruolati un gruppo di quattro donne con PDB poliostotica e un gruppo di controllo di pari età. La REAL-TIME PCR ha evidenziato una maggiore espressione del gene CB2 nei pazienti con PDB rispetto al gruppo di controllo. L'analisi Western Blot ha evidenziato un incremento dell'espressione della proteina CB2 nei pazienti con PDB rispetto al gruppo di controllo. Non è stata ritrovata alcuna differenza tra i due gruppi in relazione all'espressione genica di TRPV1. Al TRAP assay si è evidenziata una riduzione significativa ( $n \geq 3$ ) degli OC TRAP-positivi multinucleari dopo il trattamento con JWH-133 ma nessun cambiamento significativo dopo trattamento con AM630. Il trattamento con RTX ha determinato un aumento significativo del numero di OCs attivi. Al contrario, dopo trattamento con I-RTX, è stata riscontrata una riduzione significativa di OCs nei pazienti con PDB rispetto al gruppo di controllo. Dall'analisi delle aree di riassorbimento mediante Bone Resorption assay si è riscontrata una significativa riduzione delle aree di riassorbimento in campioni in vitro trattati con JWH-133, mentre è stato riscontrato un aumento significativo del numero e delle dimensioni delle aree di riassorbimento osseo dopo il trattamento con AM630. Il trattamento con I-RTX non ha mostrato una riduzione significativa dell'area di riassorbimento osseo rispetto al gruppo di controllo.

**Conclusioni:** Il nostro studio dimostra che in pazienti affetti da PDB è possibile regolare l'attività dell'osteoclasta attraverso la modulazione del sistema endocannabinoide/endovanilloide, suggerendo un possibile ruolo chiave di EC/EV nelle patologie ossee ad alto turnover metabolico. L'impiego di molecole selettive per i recettori CB2 del EC/EV espresso dall'osteoclasta apre nuovi scenari nella gestione terapeutica del rimodellamento osseo nei pazienti con PDB.

## ALLESTIMENTO E CARATTERIZZAZIONE DI CELLULE STAMINALI PARATIROIDEE

F. Miglietta<sup>1</sup>, G. Palmi<sup>1</sup>, F. Giusti<sup>1</sup>, R. Zonefrati<sup>1</sup>, G. Galli<sup>1</sup>, G. Perigli<sup>2,3</sup>, T. Iantomasi<sup>1</sup>, M. L. Brandi<sup>4</sup>

1-Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia; 2-Chirurgia Endocrina Unit, Dipartimento DEA, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze; 3-Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze, Firenze; 4-Fondazione Italiana Ricerca sulle Malattie dell'Osso, F.I.R.M.O Onlus, Firenze, Italia

**INTRODUZIONE** L'ipoparatiroidismo (HypoPT) è un disturbo endocrino piuttosto raro caratterizzato da ipocalcemia, iperfosfatemia e da un deficit totale o parziale di paratormone (PTH) [1]. L'HypoPT post chirurgico, forma più frequente del cosiddetto HypoPT acquisito, può essere transiente o cronico e può essere causato da un danno involontario indotto da devascularizzazione, da un danno termico o a seguito dell'asportazione delle ghiandole paratiroidi durante una tiroidectomia [1].

L'HypoPT può manifestarsi anche a seguito di mutazioni genetiche, come nel caso di diverse malattie quali, la Sindrome di DiGeorge di tipo 1 e 2, la Sindrome CHARGE e l'ipocalcemia autosomica dominante con ipercalcemia di tipo 1 (ADH1) e di tipo 2 (ADH2). Inoltre l'HypoPT può manifestarsi o come forma isolata o in associazione ad altre alterazioni endocrine e non (magnesio alterato, irradiazione al collo, malattie infiltrative come granulomatosi, emocromatosi, neoplasie) [2].

Ad oggi l'approccio terapeutico più comune è l'associazione di autotrapianto di tessuto ghiandola paratiroidi con la somministrazione sia di Vitamina D in alte dosi, sia di calcio come terapia sostitutiva [1]. Tuttavia, la terapia standard in alcuni casi non è sufficiente a risolvere la sintomatologia correlata all'HypoPt, non migliorando pertanto la qualità di vita di suddetti pazienti. In relazione a quanto sopra descritto lo studio presentato si propone di allestire un modello in vitro di cellule staminali paratiroidi al fine di studiarne la fisiologia per lo sviluppo di future terapie cellulari basate sul loro utilizzo nella rigenerazione del tessuto paratiroidi danneggiato.

**MATERIALI E METODI** I campioni di adenoma paratiroidi sono stati collezionati presso la Chirurgia Endocrina Unità dell' Azienda Ospedaliera-Universitaria di Careggi, AOUC, Firenze, previo firma del consenso informato approvato dal Comitato Etico locale. I campioni sono stati opportunamente trattati per l'allestimento delle rispettive colture primarie. Successivamente mediante specifico saggio di crescita in non adesione si è andati a valutare la possibilità di isolare la popolazione di cellule staminali paratiroidi. Le cellule così isolate sono state poi caratterizzate fenotipicamente mediante

analisi di biologia cellulare e molecolare, per valutare l'espressione dei marcatori specifici del fenotipo staminale e l'espressione dei geni marcatori delle staminali embrionali e del tessuto paratiroidi. **RISULTATI** Ad oggi è stata isolata e caratterizzata una linea di staminali paratiroidi, siglata PTs-1. L'analisi in immunofluorescenza ha mostrato la presenza dei marcatori del fenotipo staminale mesenchimale (CD44 e CD105), nonché la presenza dei marcatori specifici del tessuto paratiroidi (Filamina A, PTH e CaSR). L'analisi di biologia molecolare in PCR qualitativa ha mostrato nella linea PTs-1 l'espressione a) dei geni marcatori del fenotipo staminale embrionale, quali Nanog, POU5F1, e b) dei geni CD117, GCM2, SALL4 e PPAR $\gamma$ , PTH e CasR, marcatori specifici del tessuto paratiroidi.

**CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE** In questo studio abbiamo descritto per la prima volta l'allestimento e caratterizzazione di una linea cellulare di staminali paratiroidi isolate da una coltura primaria di adenoma paratiroidi. Ad oggi è in corso l'isolamento e la caratterizzazione di altre quattro linee di staminali paratiroidi. Sulla linea sopra descritta sono ad oggi in corso gli studi di espressione tramite tecnologia quantitativa TaqMan dei geni coinvolti nella paratogenesi (i.e PAX1, Tbx1, Sox3, BMP4), al fine di comprendere lo stadio differenziale delle linee staminali isolate. Una volta allestite e completamente caratterizzate le linee cellulari staminali paratiroidi, procederemo alla valutazione della loro capacità a rispondere a diverse concentrazioni di calcio, valutando il rilascio del PTH.

### References:

1. Kazaure HS, Sosa JA. Surgical Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 Oct 12];47(4):783–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30390813/>
2. Cianferotti L, Firenze US. Classification of Hypoparathyroid Disorders. *Front Horm Res* [Internet]. 2019 [cited 2022 Oct 12];51:127–38. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/491043>

## SEQUELE ENDOCRINOLOGICHE DEL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE: EFFETTI SUL CALCIO E SUL METABOLISMO MINERALE OSSEO

F. Miglietta<sup>1</sup>, L. Iamartino<sup>1</sup>, G. Palmi<sup>1</sup>, F. Giusti<sup>1</sup>, F. Marini<sup>2</sup>, T. Iantomasi<sup>1</sup>, M. L. Brandi<sup>2</sup>

1-Dipartimento di Scienze Cliniche e Biomediche Sperimentali "Mario Serio", Università di Firenze  
2-Fondazione FIRMO Onlus (Fondazione Italiana per la Ricerca sulle Malattie dell'Osso)

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) è una strategia terapeutica consolidata per il trattamento di patologie ematopoietiche neoplastiche (leucemie e linfomi) e non neoplastiche (talassemia, anemia e immunodeficienza) [1].

Grazie al miglioramento dell'assistenza ai pazienti e allo sviluppo di trattamenti di condizionamento più tollerabili, che hanno esteso l'applicabilità della terapia anche agli anziani, un sempre crescente numero di pazienti ha beneficiato con successo della terapia HSCT e, cosa più importante, la mortalità correlata al trapianto HSCT si è costantemente ridotta negli ultimi anni [1]. Tuttavia, in concomitanza con l'aumento della sopravvivenza dopo il trapianto, stanno emergendo complicazioni legate al trapianto stesso; numerosi studi retrospettivi e di follow-up hanno evidenziato la comparsa di molteplici effetti collaterali post-trapianto che influiscono negativamente sulla qualità di vita dei pazienti trapiantati e aumentano il rischio di grave morbilità e mortalità [1]. Tra questi effetti collaterali, i disturbi endocrini multipli sono comuni dopo l'HSCT, e comprendono difetti metabolici, di crescita e sessuali e del metabolismo minerale. Gli effetti collaterali dell'HSCT includono il malfunzionamento di organi calcio-trofici come i reni, le ossa e l'intestino, con comprovate implicazioni per l'omeostasi minerale sistemica, che può a sua volta influenzare l'intero metabolismo osseo causando un aumento del riassorbimento osseo che porta all'insorgenza dell'osteoporosi nel paziente trapiantato [2,3].

Lo scopo di questa presentazione è quello di presentare una revisione mirata sulle attuali conoscenze degli effetti collaterali del HSCT, e della terapia associata all'HSCT, sulla perturbazione del metabolismo minerale, in particolare sull'omeostasi del calcio, riassumen-

do le attuali segnalazioni riguardanti l'osteoporosi e le disfunzioni renali ricorrenti che sono state osservate nei pazienti sottoposti a trapianto di HSCT. Saranno discusse criticamente anche le possibili implicazioni secondarie dei trattamenti di condizionamento per il trapianto di organi HSCT sulla fisiologia delle ghiandole paratiroidi e sul metabolismo dell'ormone paratiroidi (PTH), da solo o in associazione ai difetti renali e ossei causati dall'HSCT.

### References:

1. Bazinet A, Popradi G. A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. *Current Oncology* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 20];26(3):187. Available from: [/pmc/articles/PMC6588058/](https://pmc/articles/PMC6588058/)
2. Bar M, Ott SM, Lewiecki EM, Sarafoglou K, Wu JY, Thompson MJ, et al. Bone Health Management After Hematopoietic Cell Transplantation: An Expert Panel Opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy Biology of Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internet]. 2020 [cited 2022 Sep 28];26:1784–802. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.07.001>
3. Kendler DL, Body JJ, Brandi ML, Broady R, Cannata-Andia J, Cannata-Ortiz MJ, et al. Bone management in hematologic stem cell transplant recipients. *Osteoporos Int* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 Oct 6];29(12):2597–610. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30178158/>

## CARATTERIZZAZIONE DEL RUOLO DEL BISFENOLO A NEL TESSUTO ADIPOSO: UN NEMICO INVISIBILE PER L'OMEOSTASI TISSUTALE

A. Citarella<sup>1</sup>, Z. M. Besharat<sup>1</sup>, S. Trocchianesi<sup>2</sup>, L. Coppola<sup>1</sup>, T. M. Autilio<sup>2</sup>, A. Asquino<sup>2</sup>, V. M. Bimonte<sup>3</sup>, M.I. Curreli<sup>3</sup>, A. Vacca, A. Po<sup>2</sup>, E. Ferretti<sup>1</sup>, S. Migliaccio<sup>3</sup>

1-Dipartimento di Medicina Sperimentale, "Sapienza" Università di Roma; 2-Dipartimento di Medicina Molecolare, "Sapienza" Università di Roma; 3-Dipartimento di Scienze Motorie, Umane e della Salute, Università "Foro Italico" di Roma

**Introduzione.** Gli adipociti, cellule di derivazione mesenchimale come gli osteoblasti e le cellule muscolari, nei soggetti obesi sono caratterizzati da un'elevata produzione di citochine e adipochine che contribuiscono a creare un ambiente infiammato, in grado di modificare il fisiologico cross-talk con le cellule del tessuto muscolo-scheletrico.

È noto come queste alterazioni siano correlate ad una serie di complicanze metaboliche, quali insulinoresistenza, contribuendo allo sviluppo di patologie croniche non trasmissibili quali obesità, diabete mellito, osteoporosi, patologie cardiovascolari e, non ultima, obesità sarcopenica.

Comprendere, quindi, quali siano i fattori di rischio nello sviluppo dell'obesità è fondamentale sia per valutare le alterazioni del tessuto adiposo, ma anche per il possibile impatto sulle cellule mesenchimali che danno origine al tessuto muscolo-scheletrico. Negli ultimi anni, l'incremento dell'inquinamento ambientale ha fatto ipotizzare che gli interferenti endocrini possano svolgere un ruolo come potenziali fattori di rischio tali da essere definiti obesogeni ambientali. Il bisfenolo A (BPA) è un contaminante ambientale utilizzato per la produzione di plastiche e resine epossidiche. Questa sostanza entra dunque nella catena alimentare o nei prodotti per la cura della persona dai contenitori di plastica, rappresentando un rischio per la salute.

Il BPA è lipofilo, si accumula nel tessuto adiposo, dove svolge la sua funzione di interferente endocrino legandosi al recettore intracellulare per gli estrogeni (ER) e mimando l'attività degli ormoni steroidei estrogeni, potenzialmente alterando il metabolismo degli adipociti.

**Scopo.** Lo scopo di questo lavoro è stato quello di caratterizzare gli effetti del BPA sull'omeostasi del tessuto adiposo e la sua potenziale attività da agente obesogeno.

**Materiale e metodi.** Lo studio è stato condotto in cellule 3T3-L1, linea cellulare di pre-adipociti murini, differenziati per ottenere adipociti maturi in vitro. Gli adipociti, caratterizzati attraverso il

colorante Oil-Red, sono stati trattati con BPA (20uM) per 5 giorni (esposizione cronica) e successivamente sono stati valutati i livelli mRNA, attraverso una Real-Time qPCR, dei marcatori adipogenici, di infiammazione, e di fattori epigenetici.

**Risultati.** L'esposizione al BPA determina l'aumento significativo dei livelli mRNA dei marcatori adipogenici: FABP4 ed LPL, coinvolti nell'uptake e metabolismo degli acidi grassi, e di CEBP- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$  ed SFRP1, geni espressi solo negli adipociti maturi. Inoltre, l'esposizione al BPA incrementa del 50% i livelli mRNA dell'IL-6 e MCP1- $\alpha$ , chemioattrattante dei macrofagi e cellule T, marcatori di infiammazione del tessuto adiposo. Infine, abbiamo osservato un aumento di più del 100% in fattori epigenetici quali la DNA methyl-transferasi 3a e l'Histone deacetilasi 1/2, responsabili del differenziamento adipocitario.

**Conclusioni.** I nostri risultati suggeriscono come il BPA agisca a livello epigenetico attivando il programma trascrizionale del tessuto adiposo bianco infiammato tipico dei soggetti obesi.

Inoltre, il BPA induce un aumento significativo dei livelli di IL-6, citochina pro-infiammatoria, il cui incremento sembra correlato ad un'alterazione dell'omeostasi degli adipociti, delle cellule del muscolo scheletrico e degli osteoblasti, potenzialmente determinando uno sbilanciamento nel cross-talk tra tessuto adiposo, osseo e muscolare. Pertanto, i dati del nostro studio suggeriscono che l'esposizione cronica a questo composto potrebbe svolgere un ruolo nell'alterazione dell'omeostasi delle cellule di natura mesenchimale incrementando il rischio di patologie metaboliche croniche come l'obesità sarcopenica e l'osteoporosi.

La ricerca è stata finanziata da POR FESR Lazio2014-2020 (BURL N.93 23/07/2020, BURL n. 116 22/09/2020) CUP B89J21003010005 a EF e SM e da BONE++ARS01\_00693 (DCM.AD007.198) a SM

## BIOACCUMULO DI METALLI PESANTI AMBIENTALI CORRELATO ALLA DEREGLAZIONE DELL'ESPRESSIONE DEGLI ENZIMI DETOSSIFICANTI NELL'OSTEOPOROSI

V. V. Visconti<sup>1</sup>, B. Gasperini<sup>2</sup>, C. Greggi<sup>1</sup>, B. Battistini<sup>2</sup>, A. Messina<sup>2</sup>, M. Renzi<sup>3</sup>, K. Bakhtafrouz<sup>3</sup>, R. Iundusi<sup>1,3</sup>, A. Botta<sup>2</sup>, L. Palombi<sup>2</sup>, U. Tarantino<sup>1,3</sup>

1-Dipartimento di Scienze Cliniche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma, Italia; 2-Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma, Italia; 3-Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia, Fondazione "Policlinico Tor Vergata", Roma, Italia

**Premessa.** I metalli pesanti sono inquinanti ambientali tossici che possono accumularsi nel corpo umano. Il loro bioaccumulo può indurre stress ossidativo e portare anche a una disregolazione dei livelli di espressione dei geni detossificanti, che svolgono un ruolo primario nell'eliminazione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS). Tale meccanismo è responsabile dell'alterazione di molteplici eventi cellulari, portando ad una maggiore suscettibilità a diverse malattie. Come precedentemente detto, i metalli pesanti possono accumularsi in diversi distretti corporei, compreso il tessuto osseo. Infatti, recenti studi riportano una correlazione tra i livelli ematici di questi ultimi e la densità minerale ossea (BMD), con conseguente aumento del rischio di fratture da fragilità. Tuttavia, il ruolo di questi inquinanti ambientali nella patogenesi della malattia deve ancora essere chiarito.

**Obiettivo.** Lo scopo del presente studio è stato quello di analizzare i livelli plasmatici dei principali metalli pesanti in pazienti osteoporotici (OP) e soggetti sani (CTR). Inoltre, i livelli circolanti di metalli pesanti sono stati correlati con i livelli di espressione dei geni che codificano per tre enzimi coinvolti nei processi di detossificazione dell'organismo, tra cui la NAD(P)H chinone ossidoreduttasi (NQO1), la metallotioneina 1E (MT1E) e la catalasi (CAT).

**Metodi.** Una coorte di 63 pazienti (31 OP e 32 CTR) è stata reclutata e caratterizzata attraverso esami strumentali ed ematochimici indicativi del metabolismo osseo. La concentrazione plasmatica dei metalli pesanti è stata determinata mediante spettrometria di massa a plasma induttivamente accoppiato (ICP-MS). L'espressione dei geni NAD(P)H chinone deidrogenasi 1 (NQO1), Catalasi (CAT) e Metallotioneina 1E (MT1E) è stata valutata mediante reazione a catena della polimerasi in tempo reale (qRT-PCR).

**Risultati.** Al fine di confermare un'alterazione del bioaccumulo di metalli pesanti correlata alla malattia osteoporotica, è stata condotta un'analisi quantitativa dei metalli nei campioni di plasma della nostra coorte di studio. I nostri risultati hanno mostrato che le concentrazioni plasmatiche di Rame (Cu), Mercurio (Hg), Molibdeno (Mo) e Piombo (Pb) erano significativamente più alte tra i pazienti OP rispetto ai soggetti CTR. Inoltre, per verificare se l'esposizione

ai metalli pesanti alterasse i livelli di espressione dei geni detossificanti, sono stati quantificati mediante qRT-PCR i livelli di espressione dell'mRNA di NQO1, MT1E e CAT nei pazienti con OP e nei controlli sani. Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa nei livelli di espressione di NQO1 tra soggetti OP e CTR. Al contrario, abbiamo riscontrato una significativa inibizione dei livelli di mRNA di MT1E e CAT nei pazienti OP rispetto ai CTR. Infine, applicando il test di correlazione di Spearman, è stata identificata una correlazione diretta statisticamente significativa tra i livelli di Cu e i livelli di espressione di CAT e MTE1 nei soggetti CTR. Inoltre, è stata identificata una correlazione diretta statisticamente significativa tra i livelli di Cu e l'espressione di MTE1 nei soggetti OP.

**Conclusioni.** Il presente lavoro mira a identificare il ruolo del bioaccumulo di metalli circolanti nei pazienti affetti da OP, indagando il loro coinvolgimento nella patogenesi della malattia ed evidenziando la necessità di approfondire il loro ruolo nell'osteoporosi. Infatti, i dati ottenuti suggeriscono che il bioaccumulo dei metalli Cu, Hg, Mo e Pb è potenzialmente correlato a un modello di espressione alterato dei geni detossificanti nei pazienti OP.

### References:

1. Al Bakheet SA, Attafi IM, Maayah ZH, et al (2013) Effect of long-term human exposure to environmental heavy metals on the expression of detoxification and DNA repair genes. *Environ Pollut* 181:226–232. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2013.06.014>
2. Al-Ghafari A, Elmorsy E, Fikry E, et al (2019) The heavy metals lead and cadmium are cytotoxic to human bone osteoblasts via induction of redox stress. *PLoS One* 14:e0225341. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225341>
3. Scimeca M, Feola M, Romano L, et al (2017) Heavy metals accumulation affects bone microarchitecture in osteoporotic patients. *Environ Toxicol* 32:1333–1342. <https://doi.org/10.1002/tox.22327>

## CARATTERIZZAZIONE IN VITRO DI UN MODELLO DI DISPLASIA FIBROSA OSSEA MANDIBOLARE PER LO STUDIO DELL'ALTERAZIONE DEL PROCESSO DI MINERALIZZAZIONE E IL RUOLO DI FGF23

I. Falsetti<sup>1</sup>, G. Palmi<sup>1</sup>, C. Aurilia<sup>1</sup>, S. Donati<sup>1</sup>, F. Miglietta<sup>1</sup>, F. Marini<sup>2</sup>, G. Galli<sup>1</sup>, R. Zonefrati<sup>2</sup>, T. Iantomasi<sup>1</sup>, M. L. Brandi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>-Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi di Firenze, 50139 Firenze; <sup>2</sup>-Fondazione Italiana Ricerca sulle Malattie dell'Osso (F.I.R.M.O Onlus), 50141 Firenze

**Introduzione:** La displasia fibrosa ossea (DFO) è una malattia genetica rara non ereditaria, che colpisce l'apparato scheletrico. È dovuta ad una mutazione somatica nel gene *GNAS1*, che codifica per la subunità  $\alpha$  della proteina G stimolatoria, con conseguente attivazione dell'adenilato ciclasi ed eccessiva produzione di adenosina monofosfato ciclico. Nella DFO si verifica una anormale over produzione di matrice minerale ed una progressiva sostituzione della stessa con del tessuto connettivo cistico e/o fibroso, che è caratterizzato sia da una disposizione irregolare delle trabecole con perdita di organizzazione della micro-architettura ossea sia da una down-mineralizzazione. Questa condizione rende lo scheletro più debole, provocando dolore, deformità e fratture da fragilità. Spesso la DFO è associata a manifestazioni extra-scheletriche, come endocrinopatie iperfunzionanti e pigmentazione della pelle, e in questo caso prende il nome di Sindrome di McCune-Albright. Inoltre, la maggior parte dei pazienti affetti da DFO mostra perdita di fosfato a livello renale. Questo è dovuto all'aumento dei livelli di Fibroblast Growth Factor (FGF23) circolante, un ormone che, controllando i livelli plasmatici di fosfato, regola il metabolismo minerale osseo (1). Ad oggi il trattamento della DFO è solo sintomatico ed ha lo scopo di ridurre il dolore e il turnover osseo (2). Sappiamo molto poco su quali siano le cause della DFO e quali siano le basi molecolari e cellulari delle lesioni che la caratterizzano.

Lo scopo di questo studio è quello di valutare "in vitro" eventuali alterazioni nel processo di mineralizzazione, di determinare i livelli basali di FGF23 e la possibile correlazione tra i livelli di espressione di FGF23 e la progressione della DFO. Inoltre, sulla base delle recenti evidenze scientifiche che mostrano come il sistema endocannabinoide sia presente a livello del tessuto osseo, lo studio si propone anche di studiare la modulazione delle sue componenti durante la mineralizzazione, al fine di trovare nuovi target e soprattutto nuove strategie terapeutiche per la DFO.

**Materiali e metodi:** Da un frammento collezionato di lesione mandibolare abbiamo, mediante digestione enzimatica con collagenasi 0,3 mg/mL e successiva dispersione meccanica, allestito una coltura primaria della lesione mandibolare. Le cellule sono state coltivate a 37°C in 5% di CO<sub>2</sub> in un terreno di crescita (GM), costituito da Ham's F12 Coon's modification medium integrato con il 10% di siero bovino fetale (FBS), con 100 UI/mL di penicillina e 100 µg/mL di streptomina.

Per prima cosa si è proceduto alla caratterizzazione fenotipica della linea cellulare isolata. Poiché non conosciamo l'origine cellulare della DFO, abbiamo eseguito saggi di immunofluorescenza per valutare se la linea cellulare stabilita potesse avere un'origine mesenchimale (CD44 e CD105). Inoltre, abbiamo valutato l'espressione di alcuni geni marker della mineralizzazione ossea (i.e. RUNX, OCN,

BMP-2 ed ALP) e l'espressione del gene A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs 2 (ADAMTS2), coinvolto nella degradazione e nel tum over della matrice extracellulare ed identificato come gene marcatore della DFO (3). Abbiamo allestito il saggio di differenziamento osteogenico e siamo andati a valutare l'espressione/modulazione di alcune componenti del sistema cannabinoide (i.e. Cannabinoid 1 (CB1) e Cannabinoid 2 (CB2) receptors) in termini di analisi in RT PCR. Le analisi RT-PCR per i geni marcatori della mineralizzazione ossea sono state eseguite utilizzando come controllo positivo la linea SaoS-2, mentre per le altre analisi RT-PCR è stato utilizzato un RNA totale di tessuti umani come controllo positivo.

**Risultati:** La linea cellulare primaria stabilita, siglata come DFO-1, è risultata essere altamente positiva per CD44 e CD105, marcatori caratteristici del fenotipo staminale mesenchimale. Inoltre, DFO-1 esprime i geni marcatori dell'osteoblastogenesi (ALPL, BMP-2, RUNX ed OCN) ed ADAMTS2, confermando il fenotipo DFO. In seguito a differenziamento osteogenico, i risultati preliminari ad oggi ottenuti hanno mostrato non solo la presenza di CB1 e CB2 ma anche una loro modulazione. Al momento, è in corso lo studio dell'espressione delle altre componenti del sistema cannabinoide (i.e. TRPV1, GPR55 e GPR6, FAAH, NAPE e DAGL $\alpha$ ) e della presenza di un micro ambiente molecolare per valutare se i livelli di FGF23 aumentano.

**Conclusioni e prospettive future:** In questo studio abbiamo caratterizzato per la prima volta "in vitro" una linea cellulare primaria di DFO mandibolare, una malattia ossea estremamente rara, e di cui pertanto non è ancora stato allestito un modello "in vitro" per lo studio delle basi cellulari e molecolari della DFO. Ad oggi sono in corso le analisi di espressione genica per valutare i livelli di espressione FGF23 e la presenza di un ambiente molecolare caratterizzato da una maggiore produzione di FGF23. Inoltre, stiamo studiando una possibile correlazione tra i livelli di espressione di FGF23 e la progressione della malattia. Questo, al termine dello studio, ci permetterà di comprendere più approfonditamente le alterazioni del processo di mineralizzazione che si verificano nella DFO e le basi molecolari dell'aumentata espressione di FGF23 nella DFO.

### References:

1. Hartley Iris et al., Calcif Tissue Int. 2019; 104: 517-29.
2. Rotman Marlous et al., Br J Clin Pharmacol. 2019; 85: 1169-79
3. Zhou Shang-Hui et al., Int J Clin Exp Pathol. 2014, 7: 8532-41.

## L'IRISINA RICOMBINANTE PREVIENE LA MORTE CELLULARE E I DIFETTI DI MINERALIZZAZIONE INDOTTI DALL'ESPOSIZIONE A RANDOM POSITIONING MACHINE IN COLTURE PRIMARIE DI OSTEOBLASTI UMANI: UNA STRATEGIA PROMETTENTE PER IL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI

I. Cariati<sup>1</sup>, R. Bonanni<sup>1</sup>, S. M. Tecce<sup>2</sup>, R. Iundusi<sup>2</sup>, E. Gasbarra<sup>2</sup>, V. Tancredi<sup>3,4</sup>, U. Tarantino<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>-Dipartimento di Scienze Cliniche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma; <sup>2</sup>-Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia, Fondazione "Policlinico Tor Vergata", Roma; <sup>3</sup>-Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma; <sup>4</sup>-Centro di Biomedicina Spaziale, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma

L'esposizione al volo spaziale, così come lo scarico scheletrico prolungato, provocano una significativa perdita ossea, sebbene i meccanismi molecolari responsabili siano ancora in parte sconosciuti [1]. Questa alterazione, che caratterizza entrambe le condizioni, suggerisce la possibilità di identificare vie di segnalazione comuni e di sviluppare strategie terapeutiche innovative per contrastare la perdita ossea tipica degli astronauti e dei pazienti osteoporotici [2]. In questo contesto, colture cellulari primarie di osteoblasti umani derivati da soggetti sani e da pazienti osteoporotici sono state esposte a Random Positioning Machine (RPM) per riprodurre l'assenza di gravità e per esacerbare la condizione patologica, rispettivamente. La durata dell'esposizione a RPM è stata di 3 o 6 giorni, con l'obiettivo di determinare se una singola somministrazione di irisina ricombinante (irisina) potesse prevenire la morte cellulare e la perdita di capacità mineralizzante. In dettaglio, le risposte cellulari sono state valutate sia in termini di morte/sopravvivenza, mediante un saggio di vitalità cellulare, analisi dello stress ossidativo e dell'attività delle caspasi, nonché l'espressione di proteine di sopravvivenza e di morte cellulare, sia in termini di capacità mineralizzante, indagando la presenza di strutture simili a calcificazioni e l'espressione della pentraxina 3 (PTX3), un noto regolatore del metabolismo osseo [3]. I nostri risultati suggeriscono che gli effetti di una singola dose di r-irisina si mantengono per un tempo limitato, come dimostrato dalla protezione completa dopo 3 giorni di esposizione a RPM e dalla protezione solo parziale quando l'esposizione a RPM è durata più a lungo. Pertanto, l'uso di r-irisina potrebbe essere una valida

strategia per contrastare la perdita di massa ossea indotta dall'assenza di gravità e dall'osteoporosi. Sono necessari ulteriori studi per determinare una strategia di trattamento ottimale basata sull'uso di r-irisina che sia completamente protettiva anche per periodi di esposizione molto lunghi e/o per identificare ulteriori approcci da utilizzare in modo complementare.

### References:

1. Tarantino, U.; Cariati, I.; Marini, M.; D'Arcangelo, G.; Tancredi, V.; Primavera, M.; Iundusi, R.; Gasbarra, E.; Scimeca, M. Effects of Simulated Microgravity on Muscle Stem Cells Activity. Cell. Physiol. Biochem. 2020, 54, doi:10.33594/00000252.
2. Cariati, I.; Scimeca, M.; Bonanni, R.; Triolo, R.; Naldi, V.; Toro, G.; Marini, M.; Tancredi, V.; Iundusi, R.; Gasbarra, E.; et al. Role of Myostatin in Muscle Degeneration by Random Positioning Machine Exposure: An in vitro Study for the Treatment of Sarcopenia. Front. Physiol. 2022, 13, 782000, doi:10.3389/fphys.2022.782000.
3. Cariati, I.; Bonanni, R.; Scimeca, M.; Rinaldi, A.M.; Marini, M.; Tarantino, U.; Tancredi, V. Exposure to Random Positioning Machine Alters the Mineralization Process and PTX3 Expression in the SAOS-2 Cell Line. Life (Basel, Switzerland) 2022, 12, doi:10.3390/life12050610.

## EFFETTI DELLA SOMMINISTRAZIONE DI UN COCKTAIL DI NEUROPEPTIDI SUL METABOLISMO OSSEO E SULLA PATOGENESI DELLE MALATTIE OSTEO-ARTICOLARI: UNO STUDIO IN VITRO

R. Bonanni<sup>1</sup>, I. Cariatì<sup>1</sup>, C. Greggi<sup>1</sup>, V. V. Visconti<sup>1</sup>, B. Gasperini<sup>1</sup>, F. Trapani<sup>2</sup>, R. Iundusi<sup>2</sup>, E. Gasbarra<sup>2</sup>, V. Tancredi<sup>3,4</sup>, U. Tarantino<sup>1,2,4</sup>

1-Dipartimento di Scienze Cliniche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma; 2-Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia, Fondazione "Policlinico Tor Vergata", Roma; 3-Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi Roma "Tor Vergata", Roma; 4-Centro di Biomedicina Spaziale, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma, Italia

Il sistema nervoso svolge un ruolo importante nella regolazione del tessuto osseo, in quanto dalle fibre nervose periferiche vengono rilasciati neuropeptidi, neurotrasmettitori e neuromodulatori che agiscono sul tessuto osseo in molteplici modi. In particolare, alcuni importanti neuropeptidi come il Peptide Correlato al Gene della Calcitonina (CGRP), la Sostanza P (SP) e il Peptide Intestinale Vasoattivo (VIP) sono abbondantemente rappresentati nel tessuto osseo e i loro recettori sono presenti sugli osteoblasti, sugli osteoclasti e sulle Cellule Staminali Mesenchimali del Midollo Osseo (BMSC). Tuttavia, il ruolo che tali neuropeptidi esercitano sul tessuto osseo è estremamente complesso e non completamente compreso, poiché tali regolatori critici del metabolismo osseo sono coinvolti nei processi nocicettivi, nella proliferazione cellulare e nella regolazione della mineralizzazione e dei processi che portano alla guarigione delle fratture. Inoltre, l'espressione di tali regolatori cruciali del metabolismo osseo risulta deregolata anche nel contesto di patologie a carico del sistema muscoloscheletrico, suggerendo un ruolo di tali sostanze nell'insorgenza di un'ampia gamma di patologie ossee e articolari [1]. A tal riguardo, livelli aumentati di CGRP, SP e VIP sono stati rilevati sia nell'osso spongioso della testa del femore di donne in post-menopausa con osteoporosi (OP) e osteoartrosi (OA), sia nella tibia e nel Ganglio della Radice Dorsale (DRG) di ratti sottoposti ad intervento di ovariectomia, contestualmente ad un aumento dei punteggi del dolore e ad una marcata riduzione del volume osseo e del numero trabecolare [2,3]. Alla luce di tali evidenze, è chiaro che questi neuropeptidi giochino un ruolo fondamentale nella microstruttura ossea e nella percezione del dolore associate a malattie muscoloscheletriche, tuttavia i meccanismi molecolari attraverso cui tali sostanze influenzano il tessuto osseo e l'attività degli osteoblasti restano ancora oggi parzialmente inesplorati. Una maggiore comprensione riguardo l'azione dei neuropeptidi sul metabolismo osseo potrebbe aprire la strada a nuovi approcci di trattamento delle patologie ossee e articolari associate a perdita di massa ossea e/o dolore muscoloscheletrico. Pertanto, lo

scopo del presente studio è quello di valutare gli effetti di un cocktail di neuropeptidi sul metabolismo di colture cellulari di osteoblasti primari umani isolati da biopsie di tessuto osseo prelevate da pazienti sottoposti ad artroplastica d'anca in termini di espressione di marcatori di mineralizzazione, differenziamento e proliferazione cellulare. Abbiamo condotto l'analisi della vitalità cellulare per determinare il punto di tossicità delle singole sostanze somministrate, mentre l'espressione di marcatori della mineralizzazione e della proliferazione cellulare è stata valutata mediante analisi di immunocitochimica e Western Blotting. I nostri risultati suggeriscono un ruolo interessante dose-dipendente di CGRP, SP e VIP nel metabolismo osseo, come evidenziato dall'aumentata espressione di Pentraxin 3 (PTX3) e Runt-Related Transcription Factor 2 (RUNX2) e gettano le basi per una più approfondita comprensione del coinvolgimento del tessuto nervoso sia nella regolazione del metabolismo osseo, sia nell'insorgenza e nella progressione di patologie muscoloscheletriche.

### References:

1. Bonanni, R.; Cariatì, I.; Tancredi, V.; Iundusi, R.; Gasbarra, E.; Tarantino, U. Chronic Pain in Musculoskeletal Diseases: Do You Know Your Enemy? *J. Clin. Med.* 2022, 11, doi:10.3390/jcm11092609.
2. Xiao, J.; Yu, W.; Wang, X.; Wang, B.; Chen, J.; Liu, Y.; Li, Z. Correlation between Neuropeptide Distribution, Cancellous Bone Microstructure and Joint Pain in Postmenopausal Women with Osteoarthritis and Osteoporosis. *Neuropeptides* 2016, 56, 97–104, doi:10.1016/j.npep.2015.12.006.
3. Xie, W.; Li, F.; Han, Y.; Li, Z.; Xiao, J. Neuropeptides Are Associated with Pain Threshold and Bone Microstructure in Ovariectomized Rats. *Neuropeptides* 2020, 81, 101995, doi:10.1016/j.npep.2019.101995.

## LA MALATTIA DI CAFFEY SILVERMAN UN CASO CLINICO

G. Rovere, A. Smakaj, D. De Mauro, L. Are, C. Meschini, A. Ziranu, F. Liuzza, G. Maccauro

Istituto di Clinica Ortopedica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Roma

La malattia di Caffey-Silverman è idiopatica, autolimitante con esordio nella prima infanzia. È caratterizzata dalla triade irritabilità, ispessimento della corticale ossea e tumefazione dei tessuti molli (1). In alcuni casi la malattia può essere causata da una mutazione genica. Deve essere distinta da altre affezioni quali fratture, infezione dell'osso, ipervitaminosi A, scorbuto, neoplasie ossee e maltrattamento (2,3). Una lattante di sei mesi, nata a termine in assenza di complicanze peri-partum, è giunta alla nostra osservazione per ipomobilità agli arti inferiori, pianto ed irritabilità. I genitori riferivano l'acomparsa dei sintomi da una settimana in assenza di traumi recenti. La bambina si presentava irritabile, febbrile (38°C) e con gonfiore diffuso e rigidità dell'arto inferiore sinistro. Il trofismo cutaneo appariva normale. La valutazione radiografica ha evidenziato iperostosi corticale della tibia ed del perone sinistro. L'analisi ematologica ha evidenziato un aumento di VES (100 mm/h), PCR (85mg/L), dei globuli bianchi (20x10<sup>9</sup>/L) e della conta piastrinica (900x10<sup>9</sup>/L). Dopo aver ipotizzato uno stato infiammatorio, la bambina è stata trattata con paracetamolo 400 mg/die per sette giorni. Una settimana dopo la piccola paziente presentava l'interessamento di entrambi gli arti superiori e inferiori, e dolore e gonfiore della regione mandibolare. È stata eseguita una nuova indagine radiografica, che mostrava la formazione di matrice ossea subperiostale lamellare e densa della mandibola e un coinvolgimento multi-distrettuale. Le alterazioni morfologiche riguardavano solo le diafisi delle ossa lunghe mentre venivano risparmiate la metafisi e l'epifisi. È stata condotta, pertanto, una valutazione per diagnosi differenziale con infezioni ossee e neoplasie. Si è proceduto, inoltre, ad escludere lo scorbuto, malattia

che di solito non si manifesta nella prima infanzia. L'ipervitaminosi A è stata esclusa in quanto non vi era stata eccessiva assunzione di nessun tipo di preparato vitaminico. L'ipotesi di maltrattamento è stata considerata ma ritenuta improbabile perché non si evincevano segni evidenti di percosse o traumi. Pur essendo una patologia relativamente rara, è stata quindi fatta diagnosi di malattia di Caffey-Silverman. La bambina ha continuato ad essere trattata con terapia sintomatica. L'anamnesi familiare ha rivelato la ricorrenza di un simile quadro in quattro elementi della stessa famiglia. La guarigione della paziente è stata lenta e progressiva. La valutazione radiografica eseguita 3 anni dopo ha mostrato una risoluzione completa dell'iperostosi ed una crescita ossea compatibile con l'età. È importante identificare precocemente questa rara malattia, poiché necessita solo di osservazione e di semplici trattamenti medici.

### References:

1. Caffey J, Silverman W. Infantile cortical hyperostosis, preliminary report of a new syndrome. *Am J Roentgenol Rad Therapy* 1945;54:1-16.
2. Szwed A, Koçban M, Romanowska H, et al. Familial occurrence of Caffey-Silverman syndrome. *Ortop Traumatol Rehabil* 2012;14:75-83. <https://doi.org/10.5604/15093492.976906>
3. Hall C. Caffey disease. *Orphanet encyclopedia*, Feb 2005. <http://www.orpha.net> accessed on April 3rd 2009.



## PARAMETRI OSSEI, MUSCOLARI E DI PERFORMANCE FISICA NEI PAZIENTI CON DIABETE DI TIPO 2 RISPETTO A CONTROLLI NON DIABETICI: DATI BASALI DELLO STUDIO SWEET BONE

L. Mattia, J. Haxhi, S. Balducci, F. Conti, G. Pugliese

UOC Medicina Endocrino-Metabolica, AOU Sant'Andrea, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Sapienza Università di Roma

## IL RUOLO DEI LONG NON-CODING RNA NELL'OSSO

C. Aurilia<sup>1</sup>, G. Palmi<sup>1</sup>, S. Donati<sup>1</sup>, I. Falsetti<sup>1</sup>, T. Iantomasi<sup>1</sup>, G. Galli<sup>1</sup>, M. L. Brandi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche, Università di Firenze, Firenze; <sup>2</sup>Fondazione Italiana Ricerca sulle Malattie dell'Osso (F.I.R.M.O Onlus), Firenze

**Introduzione:** I pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 (T2D) presentano un rischio fratturativo più elevato rispetto alla popolazione generale, tanto che la patologia ossea è oggi inclusa fra le complicanze a lungo termine della malattia. Tuttavia, in questi pazienti si riscontra generalmente una densità minerale ossea (BMD) normale o aumentata e un basso turnover osseo, a suggerire che un'alterazione qualitativa dell'osso possa essere responsabile dell'incrementata fragilità. L'esercizio fisico riduce il rischio di frattura migliorando la massa e la forza muscolare e riducendo il rischio di cadute. Rimane tuttavia poco chiaro se, nei soggetti con T2D, l'esercizio possa ridurre il rischio di fratture anche migliorando direttamente i parametri qualitativi e quantitativi dell'osso. Lo studio "Study to Weight the Effect of Exercise Training on BONE quality and strength (SWEET BONE) in T2D" si propone di valutare l'effetto di uno specifico programma di esercizio fisico combinato (aerobico e di resistenza) supervisionato della durata di 2 anni in soggetti con T2D su parametri di qualità e quantità ossea. L'endpoint primario è il Trabecular Bone Score (TBS), che è considerato un parametro di qualità ossea. Gli endpoint secondari includono: altri parametri ossei misurati con la DEXA, l'ultrasonografia quantitativa del calcagno (QUS) e la peripheral Quantitative Computed Tomography (pQCT); marcatori di turnover osseo; composizione corporea; forza, massa e potenza muscolare; andatura ed equilibrio; numero di cadute; eventi fratturativi; qualità di vita.

**Metodi:** Sono stati arruolati 200 soggetti sedentari, di entrambi i sessi e con un'età compresa tra i 65 e i 75 anni, affetti da T2D da più di un anno, randomizzati 1:1 per ricevere il programma di esercizio fisico plus standard care (gruppo EXE, n=100) o standard care (gruppo CON, n=100). Sono esclusi soggetti con: controindicazioni cardiovascolari o neuromuscolari allo svolgimento dell'esercizio fisico, storia di ulcere plantari, insufficienza renale grave (eGFR <45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), storia di fratture o in corso di terapia anti-fratturativa (ad eccezione della supplementazione con calcio e vitamina D) e in corso di trattamenti che possano influenzare il metabolismo osseo (terapia ormonale sostitutiva, corticosteroidi). I pazienti sono stati valutati al tempo 0 (T0) e verranno valutati a distanza di 24

mesi (T1). Abbiamo inoltre arruolato un gruppo di controllo costituito da 50 soggetti non diabetici. Al basale, sono stati confrontati parametri ossei, muscolari e di performance fisica nei pazienti con T2D e nei controlli non diabetici e i risultati sono di seguito riportati. **Risultati:** Il gruppo di pazienti affetti da T2D e il gruppo di controllo risultavano tra loro simili per età (69.98 ± 3.3 vs 70 ± 3.3 anni, *p* = 0.97), sesso (F 46% vs 48%, *p* = 0.8), BMI (29.7 ± 4.9 vs 28.9 ± 4.4 kg/m<sup>2</sup>, *p* = 0.3) e circonferenza vita (102.6 ± 12.6 vs 100.5 ± 18.4 cm, *p* = 0.4). Anche i valori densitometrici, a livello sia lombare che femorale, non differivano in modo significativo tra i due gruppi. Il gruppo dei soggetti diabetici presentava tuttavia valori significativamente inferiori di TBS (1.215 ± 0.15 vs 1.268 ± 0.1, *p* = 0.02) e di vitamina D (25.4 ± 14 vs 31 ± 16 ng/ml, *p* = 0.006), rispetto al gruppo di controllo. I parametri QUS QUI (-quantitative ultrasound index- 90.4 ± 20.2 vs 81.9 ± 20.5; *p* = 0.009), eBMD (0.495 ± 0.13 vs 0.442 ± 0.13; *p* = 0.009) e SOS (speed of sound- 1540.2 ± 34.4 vs 1522.7 ± 31.7; *p* = 0.001) risultavano significativamente più elevati nei soggetti diabetici. Al questionario PASE (physical activity scale for the elderly), i pazienti diabetici hanno riportato punteggi significativamente inferiori rispetto al gruppo di controllo (123.24 ± vs 148.65 ±; *p* = 0.006). Allo stesso modo, la performance fisica valutata tramite lo studio di andatura, forza ed equilibrio con lo short battery performance test mostrava punteggi inferiori nei diabetici rispetto ai controlli (10.58 ± 1.5 vs 11.2 ± 1.4; *p* = 0.008), così come la fitness cardiorespiratoria, espressa in termini di picco di VO<sub>2</sub> (19.7 ± 5.9 vs 24 ± 5.7 ml/min/kg; *p* < 0.001) e METS (5.6 ± 1.7 vs 6.9 ± 1.6; *p* < 0.001), ma non la forza muscolare.

**Conclusione:** I risultati di questo studio confermano che, a parità di BMD, i pazienti con T2D presentano valori di TBS inferiori rispetto ai controlli non diabetici, a indicare una peggiore qualità ossea, insieme a livelli inferiori di vitamina D, di attività fisica, performance fisica e di fitness cardiorespiratoria. I risultati dello studio di intervento sui pazienti diabetici forniranno importanti informazioni riguardo alla possibilità di migliorare la qualità dell'osso nei pazienti con T2D grazie a specifici programmi di esercizio fisico, così da ridurre il rischio fratturativo in questi soggetti.

Il perfetto bilanciamento tra l'attività degli osteoblasti e quella degli osteoclasti garantisce l'equilibrio tra riassorbimento e formazione del tessuto osseo. Quando questo bilanciamento viene ad essere alterato si ha l'insorgenza di patologie a carico dell'osso. In particolare, quando l'equilibrio è spostato verso il riassorbimento si ha la comparsa di patologie caratterizzate da perdita di massa ossea progressiva, tra cui troviamo in particolare l'osteoporosi (OP). Al contrario, quando l'equilibrio è completamente spostato verso un'eccessiva produzione di nuovo tessuto osseo si hanno altre patologie, tra cui il principale e più grave esempio è l'osteopetrosi. In aggiunta, mutazioni a carico delle cellule dell'osso sono responsabili dell'insorgenza di tumori ossei, come l'osteosarcoma (OS) e il Sarcoma di Ewing (ES). Tumori primari dell'osso altamente aggressivi che entrambi si manifestano principalmente nei bambini e nei giovani adulti. Nonostante per l'OP esistano oggi strumenti diagnostici atti a valutare il rischio di frattura, l'individuazione di nuovi marcatori riflettenti i diversi pathways biologici dell'attività osteoblastica e osteoclastica potrebbero ulteriormente migliorare la gestione dei pazienti con OP. Invece, per l'ES e l'OS purtroppo ad oggi non è presente uno specifico profilo molecolare in grado di avere un avvalorato significato prognostico nel trattamento delle due malattie. Alla luce di tutto ciò, è quindi necessario identificare nuovi biomarcatori per lo sviluppo di innovative strategie diagnostiche e terapeutiche per queste patologie. Negli ultimi anni i microRNA (miRNA) e i long non-coding RNA (lncRNA), vengono considerati come potenziali biomarcatori diagnostici, prognostici e terapeutici in un ampio range di malattie. In particolare, per quanto riguarda la funzione biologica degli lncRNA, a seconda del compartimento cellulare in cui si vengono a ritrovare e della loro struttura, possono comportarsi come regolatori della trascrizione, dei meccanismi post-trascrizionali e/o della traduzione, agendo come molecole scaffold, guide, decoy o sponge. Recenti evidenze scientifiche mostrano che gli lncRNA potrebbero svolgere un fondamentale ruolo nell'attività e nella fisiolo-

gia degli osteoblasti e degli osteoclasti. Infatti, diversi studi hanno dimostrato che una deregolazione di queste molecole potrebbe essere alla base dell'insorgenza delle diverse malattie dell'osso, anche se la comprensione dei meccanismi molecolari con cui queste molecole potrebbero influenzare i processi di osteoblastogenesi e osteoclastogenesi è ancora agli inizi. Sicuramente un'interessante area di ricerca viene rappresentata dalla capacità degli lncRNA di comportarsi come ceRNA, andando ad interagire direttamente con il miRNA target e regolando di conseguenza la traduzione dell'RNA messaggero a valle e quindi l'espressione di quei geni coinvolti nella regolazione del metabolismo osseo. Infine, in aggiunta agli lncRNA cellulari, tali molecole sono state ritrovate anche nei fluidi biologici, andando a costituire quelli che sono gli lncRNA circolanti (c-lncRNA), i quali potrebbero assumere il potenziale ruolo di biomarcatori diagnostici e prognostici, nonché monitorare come un paziente risponde ad uno specifico trattamento farmacologico [1].

In conclusione, la letteratura scientifica supporta l'importante ruolo rivestito dagli lncRNA nella regolazione dei processi molecolari che sono alla base dell'insorgenza e progressione dei disordini relativi al metabolismo osseo, compresi OP, OS e ES. Ulteriori studi sono pertanto necessari per ampliare le conoscenze in merito al loro meccanismo d'azione, al fine di poterli inserire come biomarcatori per lo sviluppo di terapie mirate e personalizzate, nonché di inserirli come strumento diagnostico e prognostico nella pratica clinica del trattamento delle patologie dell'osso.

### References:

1. Aurilia C, Donati S, Palmi G, Miglietta F, Iantomasi T, Brandi ML. The Involvement of Long Non-Coding RNAs in Bone. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 10;22(8):3909. doi: 10.3390/ijms22083909. PMID: 33920083; PMCID: PMC8069547.

## L'EFFICACIA DELLE INIEZIONI DI CORTICOSTEROIDI NELLA SINDROME DI CIVININI-MORTON: UNA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

C. Gabriele, F. Fusini, E. M. Samaila, K. Zoccola, B. Magnan

Azienda Ospedaliera Nazionale SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria

**Introduzione:** Lo scopo di questo studio è analizzare l'efficacia delle iniezioni di corticosteroidi (IC), in combinazione o senza l'utilizzo dell'anestetico locale, per la Sindrome di Civinini-Morton [1-3] e per determinare quale protocollo potrebbe essere il più appropriato tra i trattamenti conservativi.

**Materiali e metodi:** Gli autori hanno selezionato in modo indipendente i titoli e gli abstract di tutti gli articoli identificati utilizzando una ricerca approfondita nel database di PubMed, EMBASE e SCOPUS per valutarne l'idoneità al focus della ricerca.

**Risultati:** La selezione ha prodotto 10 articoli, per un totale di 590 pazienti con un follow-up medio di  $14 \pm 14,2$  (range 3-48) mesi. La scala di soddisfazione di Johnson, risultante da 6 studi, ha ottenuto un punteggio del 25,6% (range 5-38) e 39,4% (range 15-51,8), rispettivamente di pazienti completamente e parzialmente soddisfatti. La Scala di valutazione visivo/analoga (VAS), dichiarata in 5 studi, è diminuita da  $70,7 \pm 16,5$  (range 67-89) a  $33,4 \pm 7,6$  (26-42,5) punti ( $p < 0,01$ ). L'IC mostra risultati soddisfacenti nel 65% (range 18-89,8) dei pazienti e la complicità più comune è stata la depigmentazione cutanea in 7 casi (2,6%).

**Conclusioni:** Le IC sembrano essere un trattamento sicuro che consente buoni risultati con un tasso di complicanze molto basso. Un

neuroma di 6,3 mm sembra essere il cut-off di riferimento, al di sotto del quale l'IC potrebbe avere le migliori indicazioni ed essere considerato un trattamento intermedio tra le terapie ortesiche e procedure più invasive come l'alcolizzazione percutanea o la chirurgia.

### References:

1. Markovic M, Crichton K, Read JW, Lam P, Slater HK. Effectiveness of ultrasound-guided corticosteroid injection in the treatment of Morton's neuroma. *Foot Ankle Int.* 2008 May;29(5):483-7. doi: 10.3113/FAI.2008.0483.
2. Hassouna H, Singh D, Taylor H, Johnson S. Ultrasound guided steroid injection in the treatment of interdigital neuralgia. *Acta Orthop Belg.* 2007 Apr;73(2):224-9.
3. Park YH, Lee JW, Choi GW, Kim HJ. Risk factors and the associated cutoff values for failure of corticosteroid injection in treatment of Morton's neuroma. *Int Orthop.* 2018 Feb;42(2):323-329. doi: 10.1007/s00264-017-3707-8. Epub 2017 Dec 12.

## EFFICACIA DEL NERIDRONATO SULLA DENSITÀ MINERALE OSSEA IN PAZIENTI AFFETTI DA DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE IN TRATTAMENTO CON GLUCOCORTICOIDI: UNO STUDIO PILOTA

F. Gargiulo, S. Liguori, M. Paoletta, A. Moretti, G. Iolascon

Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

### Introduzione.

La Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD) è una patologia genetica neuromuscolare con trasmissione X-linked che colpisce 1 su 6000 nati maschi. Clinicamente è caratterizzata da progressiva degenerazione della muscolatura scheletrica e perdita della deambulazione e dell'autonomia. Tra le complicanze di tale patologia, è stato ampiamente descritto in letteratura il coinvolgimento scheletrico che porta ad una aumentata fragilità ossea. In particolare nei pazienti che ricevono glucocorticoidi (GC). Tra i trattamenti farmacologici per la gestione del danno osseo nei pazienti con DMD. Le linee guida internazionali raccomandano i bisfosfonati. In particolare zoledronato e pamidronato per la loro efficacia in termini di aumento della densità minerale ossea (BMD). D'altro canto, tra i bisfosfonati, il neridronato è una molecola efficace e sicura nel trattamento delle patologie metaboliche dell'osso in età pediatrica, come l'osteogenesi imperfetta.

Pertanto, lo scopo dello studio è valutare l'efficacia del neridronato sulla BMD in pazienti con DMD in trattamento con GC a lungo termine.

### MaterialieMetodi.

In questo studio retrospettivo di coorte, sono stati reclutati pazienti con diagnosi di DMD in terapia con GC da almeno 3 mesi. Sono stati esclusi pazienti con un'età < di 5 anni, con scoliosi grave ed altre comorbidità severe. Abbiamo incluso pazienti che hanno assunto neridronato per via intramuscolare (25mg al mese), con il supplemento quotidiano di vitamina D (600 UI) e calcio (500 mg). Sono stati raccolti dati demografici, anamnestici, durata e dose del trattamento con GC, e i dati della BMD ottenuti mediante metodica DXA (GELunar) del rachide lombare (L1-L4), includendo le misurazioni effettuate non prima di 4 settimane dall'inizio del trattamento (T0) e dopo 1 anno dall'inizio di quest'ultimo (T1).

### Risultati.

Abbiamo reclutato 8 pazienti, con età media di  $4,75 \pm 2,81$  anni. Al baseline, il 75% dei casi presentava valori di ridotta BMD ( $0,716 \pm 0,164$  g/cm<sup>2</sup>), con Z-score <-2 nel distretto lombare. Dopo 12 mesi (T1) di trattamento con neridronato e supplementazione con vitamina D e calcio, l'87,5% dei pazienti mostrava valori di ridotta

densità ossea ( $0,685 \pm 0,190$  g/cm<sup>2</sup>). Nessun paziente ha presentato nuove fratture. Il confronto dei valori densitometrici nei due tempi non ha evidenziato una differenza significativa in termini di BMD e rischio di frattura ( $p=0,674$  e  $p=0,208$ , rispettivamente). Anche la sub-analisi su pazienti non deambulanti senza fratture pregresse, non ha evidenziato differenze significative tra i due tempi ( $p=0,917$  e  $p=0,249$ , rispettivamente).

### Conclusioni.

Il nostro studio ha dimostrato che l'utilizzo di neridronato per via intramuscolare in pazienti con diagnosi di DMD in terapia a lungo termine con GC potrebbe rallentare il declino della BMD. Inoltre, dopo un anno di trattamento, nessun paziente ha riportato nuove fratture. Ulteriori studi con follow-up a lungo termine sono necessari per confermare i nostri risultati.

### References:

1. Bushby K, Finkel R., Birnkrant DJ., Case LE., Clemens PR., Cripe L., Kaul A., Kinnett., McDonald C., Pandya S., Poysky L., Shapiro F., Tomezsko J., Constantin C.; DMD Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol.* 2010 Jan; 9 (1):77-93. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70271-6. Epub 2009 Nov 27.
2. Zacharin M., Lim A., Gryllakis J., Siafarikas A., Jefferies C., Briody J., Heather N., Pitkin J., Emmanuel J., Lee Jk., Wang X., Simm P.J., Munns CF. Randomized Controlled Trial Evaluating the Use of Zoledronic Acid in Duchenne Muscular Dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Jul 13; 106(8):2328-2342. doi: 10.1210/clinem/dgab302. PMID: 33954789.
3. Buckner JL., Bowden SA., Mahan JD. Optimizing Bone Health in Duchenne Dystrophy. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:928385. doi:10.1155/2015/928385. Epub 2015 Jun 1. ? 26124831; PMID: PMC4466394.

## ATTIVITÀ DI PROTEASI NEI LIQUIDI SINOVIALI DI PAZIENTI CON SINOVITE VILLONODULARE PIGMENTATA (PVNS): RIDUZIONE DELLE MMP ATTIVAZIONE MEDIANTE IL TRATTAMENTO CON NIMESULIDE

G. Iacutone, G. Marolda, V. Calvisi, N. Franceschini

Università degli Studi Dell'Aquila, Dipartimento di Scienze Cliniche e Applicate e Biotecnologiche

La sinovite villonodulare pigmentata (PVNS) è una malattia proliferativa benigna rara della membrana sinoviale; comprende forme diffuse e/o localizzate talvolta caratterizzate da neoplasie e metastasi, caratterizzata dalla formazione di villi e noduli con deposizione di emosiderina.

Il comportamento aggressivo di tale patologia è a progressiva distruzione della cartilagine delle articolazioni colpite, come riportato da alcuni autori, sembra essere correlato alla presenza di elevate concentrazioni di citochine proinfiammatorie e alla contemporanea espressione di metalloproteinasi di matrice, principalmente MMP-2 e MMP-9.

Per sottolineare la rilevanza delle proteasi nel meccanismo erosivo del PVNS, abbiamo studiato la presenza di un ampio pannello di MMP nei fluidi sinoviali prelevati da due pazienti affetti da PVNS al momento della chirurgia artroscopica e la produzione di TIMP-1.

Istologicamente, il PVNS può essere caratterizzato da una proliferazione di cellule sinoviali mononucleate, cellule giganti sparse di tipo osteoclastico, un infiltrato linfocitario di accompagnamento con accumulo focale di macrofagi carichi di lipidi e depositi di pigmento di ferro.

In realtà la strategia terapeutica più comune è rappresentata dalla sinoviectomia artroscopica che viene eseguita per asportare parzialmente o tutta la membrana sinoviale di un'articolazione, ma questo trattamento espone i pazienti ad eventi recidivi per la natura proliferativa di questa patologia.

Più recentemente, dopo la segnalazione della presenza di macrofagi e citochine proinfiammatorie, principalmente  $TNF\alpha$ , iniziano ad essere esplorate nuove prospettive per la fisiopatologia del PVNS. Infatti la presenza di  $TNF\alpha$  potrebbe spiegare anche la presenza di rilevanti quantità di enzimi degradativi come metalloproteinasi di matrice e catepsine.

La zimografia della gelatina, l'analisi western blotting e le determinazioni dell'attività enzimatica hanno mostrato la presenza di quantità rilevanti di MMP-1,-2,-3,-9 e-13 e la capacità di entrambi i campioni di esercitare attività collagenolitica sul collagene di tipo II purificato.

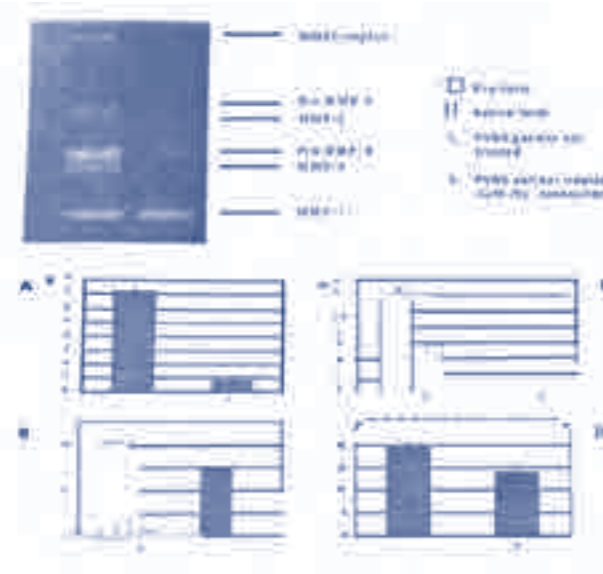
Il campione di liquido sinoviale prelevato dal paziente in trattamento con nimesulide ha mostrato lo stesso pattern di proteasi rispetto al campione del paziente non trattato: tuttavia, la diminuzione dell'attività totale delle MMP osservata insieme al diverso pattern di attivazione delle MMP ha suggerito un potenziale ruolo della nimesulide come modulatore delle MMPs.

Questo studio conferma che alti livelli di diverse proteasi sono associati alla degradazione della cartilagine nella patologia del PVNS. La capacità della nimesulide di interferire con il meccanismo di attivazione degli zimogeni delle pro-MMP potrebbe essere un interessante approfondimento.

Questo lavoro è il primo rapporto sull'uso dei fluidi sinoviali per studiare l'espressione delle MMP nel PVNS.

### References:

1. Barile A, Sabatini M, Iannesi F, Cesare E, Splendiani A, Calvisi V, Maschiocchi C. La PVNS del Ginocchio Radiol. Med. 107:356-36, 2004
2. Barracchini A., Minisola G., Amicosante G., Oratore A., Pantaleoni G. C., E Franceschini N. Mmps Activities And Cytokine Expression During Nimesulide Therapy In A Patient Affected By Osteoarthritis. Current Opinion In Clinical Experimental Research, 2001. Vol 3, Issue 3,156-160



## RUOLO DEL RADIO-223 E STRONZIO-89 COME ANTI OSTEOPOROTICI NEL CANCRO ALLA PROSTATA

G.Gatto<sup>1</sup>, N. Gliubizzi<sup>2</sup>

1-Fisiatra; 2-Farmacista

La morbilità scheletrica è un fattore rilevante per gli uomini con il cancro alla prostata avanzato. Le metastasi ossee possono causare dolore e aumentare il rischio di fratture e altre complicanze strutturali. Oltre alle metastasi, l'osteoporosi correlata al trattamento e le fratture da fragilità sono potenziali complicanze della terapia di deprivazione androgenica [1].

Obiettivo: ricerca e sviluppo di farmaci mirati all'inibizione degli osteoclasti nella gestione del cancro alla prostata per ridurre il rischio di eventi scheletrici, migliorando la densità ossea e quindi il rischio di frattura osteoporotica.

L'inibizione degli osteoclasti con Bifosfonati (acido zoledronico) o con Denosumab (anticorpo monoclonale al ligando RANK) hanno dimostrato di ridurre il rischio di fratture osteoporotiche in soggetti che hanno ricevuto la terapia da ADT. I radiofarmaci<sup>2</sup> Radio-223 (calcio-mimetico, emettitore di particelle alfa) e Stronzio-89 hanno un'efficacia tumorale molto elevata, generando zone di radiazione localizzate, concentrandosi all'interno delle metastasi ossee osteoblastiche, riducendo l'esposizione del tessuto circostante con minor incidenza di osteoporosi e riducendo anche la mielotossicità.

Conclusioni: considerata l'emivita del Radio-223 breve di circa 11

giorni e la sua escrezione attraverso le feci, tali caratteristiche lo rendono un candidato ideale per il trattamento delle metastasi ossee in pazienti con cancro alla prostata che spesso presentano segni e sintomi del tratto urinario.

### References:

1. Shahiniang VB, Kuo YF, Freeman JL, et al. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. N Engl J Med. 2005;352:154-164
2. Paes FM, Serafini AN. Systemic metabolic radiopharmaceutical therapy in the treatment of metabolic bone pain. Semin Nucl. Med. 2010;40:89-104
3. Vogelzang NJ, Coleman RE, Michalski JM, et al. Hematologic safety of Radium-223 dichloride: baseline prognostic factor associated with myelosuppression in the ALSYMPCA trial. Clin Genitourin Cancer 2017; 15:42-52

## LA CANAPA E IL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE NEL TRATTAMENTO DEI TUMORI OSSEI

G. Palmini<sup>1</sup>, F. Giusti<sup>1,2</sup>, T. Iantomasi<sup>1</sup>, M. L. Brandi<sup>2,3</sup>

1-Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia; 2-Donatello Bone Clinic, Villa Donatello, Sesto Fiorentino, Firenze, Italia; 3-Fondazione Italiana Ricerca sulle Malattie dell'Osso (F.I.R.M.O Onlus), Firenze, Italia

La canapa è stata utilizzata nel mondo orientale fin dai tempi antichi come alimento, come fibra tessile di pregiata fattura, come medicina e anche, grazie alle sue proprietà allucinogene, come erba sacra, come dimostrato da moltissimi ritrovamenti e testi storici. È il XIX secolo quando la canapa comincia a diffondersi in Europa e la classe medica comincia a descrivere le proprietà terapeutiche nonché gli effetti avversi che si possono riscontrare in caso di abuso della stessa. Tuttavia, nei primi anni del XX secolo si registra una forte diminuzione dell'utilizzo della canapa a seguito delle nuove regolamentazioni sull'utilizzo della canapa non solo per scopi medici e di ricerca ma anche per uso personale. Nella seconda metà del XX secolo la situazione cambiò completamente grazie alle scoperte che furono fatte a partire dal 1940, anno in cui Adams e Baker isolarono e descrissero per la prima volta il Cannabidiolo, uno dei principali fitocannabinoidi. A tale scoperta fece seguito il lavoro di Gaoni e Mechoulam che nel 1971 isolarono e descrissero per la prima volta il Cannabigerolo, il Cannabicromene e il Δ9-THC1. Da qui l'interesse scientifico per la canapa e le sue componenti aumentò tanto da arrivare al 1988 quando Devane e i suoi collaboratori descrissero i recettori principali del Sistema Endocannabinoide (SE)2, ovvero CBR1 e CBR2, aprendo la strada a tutti i futuri studi sull'identificazione delle altre componenti del SE e sul suo coinvolgimento in diversi processi fisiologici e patologici. Il crescente interesse per il SE e il suo coinvolgimento in diverse patologie ha portato i ricercatori a indagare il suo possibile coinvolgimento nella patogenesi e nella progressione dei tumori, essendo stato mostrato come ad esempio i recettori CBR1 e CBR2 siano presenti negli adenocarcinomi prostatico e mammario, nell'adenocarcinoma del colon retto, nei melanomi nonché nei tumori primari dell'osso. Diversi studi hanno recentemente dimostrato come il SE giochi un ruolo importante nella progressione neoplastica, favorendo l'apoptosi e inibendo la proliferazione cellulare. Inoltre, recenti studi mostrano come il SE

possa essere anche coinvolto nella riduzione delle capacità invasive delle cellule tumorali, aspetti questi ultimi, insieme ai precedenti descritti, molto interessanti soprattutto per i tumori primari ossei, quali Osteosarcoma, Sarcoma di Ewing, Condrosarcoma e Osteoclastoma3. Tumori per i quali ad oggi, nonostante il trattamento multidisciplinare, il tasso di sopravvivenza a cinque anni dalla diagnosi è ancora molto basso. Grazie a recenti studi che cominciano a descrivere la presenza del SE in tumori ossei quali Sarcoma di Ewing e Osteosarcoma, si sta aprendo la strada allo studio del ruolo del SE nella progressione tumorale degli stessi nonché allo studio di come i componenti della Cannabis sativa, in grado di interagire con il SE, possano essere alla base dello sviluppo di nuove terapie contro questi tumori così difficili da trattare. Alla luce di quanto descritto ecco che sviluppare in vitro dei bioassays specifici per lo studio del ruolo del SE nella fisiologia di suddetti tumori primari rappresenta un punto di partenza importante sia per comprendere il ruolo del SE nella progressione tumorale, sia per permettere in futuro di identificare nuovi target molecolari per lo sviluppo futuro di nuove terapie.

### References:

1. Gaoni, Y. & Mechoulam, R. The isolation and structure of delta-1-tetrahydrocannabinol and other neutral cannabinoids from hashish. *J. Am. Chem. Soc.* 93, 217–224 (1971).
2. Devane, W. A., Dysarz, F. A., Johnson, M. R., Melvin, L. S. & Howlett, A. C. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol. Pharmacol.* 34, 605–613 (1988).
3. Mangal, N. et al. Cannabinoids in the landscape of cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 147, 2507–2534 (2021).

## ALLESTIMENTO DI UN MODELLO IN VITRO DI TUMORE MESENCHIMALE FOSFATURICO DA LESIONE TROCANTERICA PER LO STUDIO DEL OMEOSTASI DEL FOSFORO E DELLE RUOLO DELLE FOSFATONINE NELLA PROGRESSIONE TUMORALE

G. Palmini<sup>1</sup>, F. Marini<sup>2</sup>, F. Giusti<sup>1,3</sup>, I. Falsetti<sup>1</sup>, S. Donati<sup>1</sup>, C. Aurilia<sup>1</sup>, G. Galli<sup>1</sup>, T. Iantomasi<sup>1</sup>, A. Franchi<sup>4</sup>, G. Beltrami<sup>5</sup>, M. L. Brandi<sup>2,3</sup>

1-Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi di Firenze; 2-Fondazione Italiana Ricerca sulle Malattie dell'Osso, FIRMO Onlus, Firenze; 3-Donatello Bone Clinic, Villa Donatello, Sesto Fiorentino, Firenze; 4-Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa, Pisa; 5-Ortopedia Oncologica Pediatrica, AOU Careggi-AOU Meyer, Firenze

**INTRODUZIONE.** Il Tumore Mesenchimale Fosfaturico (Phosphaturic Mesenchymal Tumor, PMT) è un tumore del tessuto connettivo misto caratterizzato non solo da un'elevata secrezione del Fibroblast Growth Factor-23 (FGF23) che può portare all'osteomalacia tumore indotta (TIO) caratterizzata da un'ipofosfatemia cronica, causata proprio dal PMT [1]. IL PMT è tuttavia un tumore molto raro e viene spesso diagnosticato in pazienti di mezza età, sia uomini che donne. IL PMT può interessare diverse aree anatomiche (i.e. tessuti molli, ossa (femore, trocantere, tibia, mandibola, cranio, falange, metacarpo, ilio, vertebra, mandibola, omero, acetabolo) e parete toracica) ed è caratterizzato, oltre che da ipofosfatemia anche da segni clinici caratteristici quali, ad esempio, debolezza muscolare generalizzata, fratture ossee e diminuzione dei livelli sierici di 1,25 diidrossivitamin D [2,3]. Ad oggi si conosce ancora molto poco su quali siano le basi cellulari e molecolari alla base della patogenesi del PMT. Essendo ad oggi la maggior parte degli studi sul PMT, studi di tipo clinico e case report, l'obiettivo principale di questa ricerca e quello di stabilire un modello cellulare in vitro per lo studio delle basi cellulari e molecolari, nonché epigenetiche mediante analisi di specifici miRNA, del PMT e delle lesioni ossee che caratterizzano il PMT.

**MATERIALI E METODI.** Durante un intervento chirurgico, presso la SOD "Ortopedia Oncologica e Ricostruttiva", AOU Careggi, Firenze, da una lesione trocanterica benigna in paziente affetto da PMT è stato collezionato un frammento di tessuto osseo patologico, che è stato opportunamente trattato per l'allestimento di una coltura primaria di PMT. È stato valutato il fenotipo caratteristico delle lesioni indotte da tumore mesenchimale fosfaturico mediante analisi in immunofluorescenza di diversi marcatori (i.e. Desmina, FGF23, CD34, CD56, CD44, CD105, CD90, SATB2). Oltre al profilo di espressione di suddetti marcatori, mediante analisi di espressione genica in PCR qualitativa abbiamo valutato l'espressione genica dei fattori coinvolti nell'omeostasi del fosfato.

**RISULTATI.** Dal frammento della lesione ossea abbiamo allestito una linea cellulare primaria, siglata come PMT1. Le analisi in immunofluorescenza hanno mostrato la presenza di CD44, CD105 e CD90, confermando il fenotipo mesenchimale della linea cellulare isolata, e la presenza di SATB2, FGF23 e CD56, nonché l'assenza di Desmina, confermando quanto descritto in letteratura relativamente al profilo di espressione di questi marcatori nei tessuti PMT. Lo studio preliminare dell'espressione genica delle molecole coinvolte nel pathway del fosfato ha mostrato l'espressione di KLOTHO, MEPE, PIT1, PIT2, SLC34A2 e di SLC34A3 e l'assenza di espressione di SLC34A1.

**CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE.** In questo lavoro si descrive per la prima volta l'allestimento di una linea cellulare primaria da lesione trocanterica benigna di PMT. L'allestimento di tale modello cellulare ci permetterà di studiare le basi cellulari e molecolari, ancora ad oggi poco note, del PMT, nonché le alterazioni geniche ed epigenetiche che caratterizzano la mineralizzazione. Inoltre, la conferma della presenza di tutto il pathway delle fosfatoni ci permetterà di studiare il loro ruolo nell'omeostasi dell'osso.

### References:

1. Florenzano, P. et al. Tumor-Induced Osteomalacia. *Calcif. Tissue Int.* 108, 128–142 (2021).
2. Benson, J. C. et al. Phosphaturic Mesenchymal Tumor. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 43, 817–822 (2022).
3. Mulani, M., Somani, K., Bichu, S. & Billa, V. Tumor-induced hypophosphatemia. *Indian J. Nephrol.* 27, 66–68 (2017).

## CELLULE STAMINALI MESENCHIMALI: BIOASSAY PER COMPRENDERE IL RUOLO DEI CANNABINOIDI NELLA MINERALIZZAZIONE

G. Palmi<sup>1</sup>, S. Donati<sup>1</sup>, F. Miglietta<sup>1</sup>, I. Falsetti<sup>1</sup>, C. Aurilia<sup>1</sup>, G. Galli<sup>1</sup>, T. Iantomasi<sup>1</sup>, M. L. Brandi<sup>2</sup>

1-Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia; 2-Fondazione Italiana Ricerca sulle Malattie dell'Osso, FIRMO Onlus, Firenze, Italia

**INTRODUZIONE.** Le scoperte alla fine degli anni '90, relativamente alla presenza e all'espressione dei recettori dei cannabinoidi in diversi organi e tessuti, hanno aperto la strada a successivi studi sulla presenza di ligandi endogeni ed esogeni per suddetti recettori, arrivando così a definire il complesso formato da recettori, enzimi e ligandi come il sistema endocannabinoide (SE)<sup>1,2</sup>. Negli ultimi anni un numero crescente di studi ha messo in evidenza come il SE possa essere coinvolto nella modulazione di diversi processi fisiologici e non<sup>3</sup>. Uno di questi processi è la mineralizzazione del tessuto osseo. In letteratura non solo sono presenti pochissimi studi su modelli cellulari umani in vitro sull'effettivo ruolo del SE nella modulazione del processo di mineralizzazione, ma i dati mostrati sono talvolta contrastanti. Alla luce di quanto descritto in questo studio abbiamo deciso di studiare nel dettaglio non solo come il SE venga ad essere modulato durante il differenziamento delle staminali mesenchimali in osteoblasti maturi, ma anche come l'Anandamide (AEA), endocannabinoide naturale, possa avere un ruolo importante nella regolazione del metabolismo osseo, aprendo la strada a studi futuri in merito alla possibilità che anche i fitocannabinoidi contenuti nella Cannabis sativa possano avere un ruolo nell'omeostasi dell'osso.

### MATERIALI E METODI

Lo studio presentato è stato condotto su linee staminali mesenchimali di tessuto adiposo (PA) e di midollo osseo (MO) allestite dalla Prof.ssa Maria Luisa Brandi durante il suo soggiorno di studio presso il National Institute of Health (Bethesda, USA) e da lei gentilmente concesse. Le 3 linee di PA e di MO, completamente caratterizzate nel loro fenotipo staminale mesenchimale sono state scelte come bioassays per studiare il ruolo di EC nella mineralizzazione, vista la loro capacità a differenziare in osteoblasti maturi. Per prima cosa è stata valutata, mediante analisi di espressione genica, la presenza delle componenti recettoriali ed enzimatiche del SE sia nelle linee di PA che nelle linee di MO scelte per la sperimentazione. Successivamente abbiamo valutato gli effetti sulla mineralizzazione del principale endocannabinoide, l'Anandamide (AEA), testata alle concentrazioni di 1nM-10nM-100nM-1µM-10µM per 35gg sia sulle PA sia sulle MO. Gli effetti sul differenziamento osteogenico sono stati studiate, nelle linee di PA indotte, andando a valutare i livelli di attività enzimatica dell'enzima Fosfatasi Alcalina (ALP), e la quantità di Idrossiapatite prodotta. Entrambi i parametri sono stati studiati mediante analisi quantitativa in spettrofluorimetria (LS55, Perkin lmer). È stata condotta anche una valutazione qualitativa degli effetti dell'AEA sulle linee indotte di PA e di MO mediante specifiche colorazioni immunocitochimiche, per ALP e HA rispettivamente, e successiva osservazione in campo chiaro (LSM\_510, ZEISS).

**RISULTATI** Dopo aver confermato la presenza del SE sia nelle PA che nelle MO abbiamo osservato come nelle PA, indotte a differenziare in senso osteogenico in presenza di AEA, tutte le concentrazioni testate inducano un aumento significativo dell'attività dell'ALP e un uguale aumento della produzione di depositi di HA durante il differenziamento. A concentrazioni di 1nM e 10µM, l'AEA ha sti-

molato significativamente l'attività dell'ALP in tutte e tre le linee cellulari di PA testate da 4 a 18 giorni, con una risposta massima di tutte le concentrazioni testate a 18 giorni rispetto al controllo non indotto a differenziare. Abbiamo anche osservato che, mentre si osserva una diminuzione dell'attività dell'ALP a 28 e 35 giorni per le concentrazioni 1nM e 10nM, agli stessi tempi le concentrazioni 100nM, 1µM e 10µM presentano invece livelli sempre alti di attività ALP. Allo stesso tempo, raccogliendo dati sulla quantità di depositi di HA prodotti, abbiamo osservato un aumento significativo della produzione di HA rispetto al controllo (OM) a tutte le concentrazioni di AEA testate. Dalla valutazione qualitativa degli effetti dell'AEA sul differenziamento delle MO abbiamo osservato un effetto positivo dell'AEA nell'indurre il differenziamento e la produzione di HA.

**CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE.** Grazie alla disponibilità di bioassay ormai consolidati di staminali mesenchimali pre-osteoblastiche umane è stato, ed è per noi possibile, condurre in vitro studi precisi sul ruolo del SE e dei cannabinoidi nella mineralizzazione. Dai risultati preliminari qui riportati si osserva che molto probabilmente il SE svolge un ruolo importante nel sostenere e promuovere la mineralizzazione, come dimostrato dai dati ottenuti sugli effetti dell'AEA sulla mineralizzazione. In relazione ai risultati qui riportati, stiamo attualmente valutando i livelli di espressione dei geni marcatori osteogenici (ALP, RUNX2, OPG, OCN ecc.) e dei geni del sistema endocannabinoide (TRPV1, CBR1, CBR2, GPR55 ecc.) sia nelle linee di PA che di MO indotte a differenziare in presenza di AEA. Successivamente procederemo a valutare anche gli effetti dei fitocannabinoidi quali principali componenti della Cannabis sativa. Gli obiettivi principali, infatti, di questi studi ancora ad oggi in corso e di quelli futuri sono, a) chiarire il ruolo dei cannabinoidi nel processo di mineralizzazione, ancora sconosciuto a causa della mancanza di validi modelli umani in vitro, e b) identificare tra i componenti naturali della Cannabis sativa quelli che in futuro, svolgendo un ruolo positivo nella rigenerazione del tessuto osseo, potrebbero essere utilizzati per sviluppare nuove terapie nel trattamento dei disordini dell'osso caratterizzati dalla perdita di massa ossea.

### References:

1. Devane, W. A., Dysarz, F. A., Johnson, M. R., Melvin, L. S. & Howlett, A. C. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol. Pharmacol.* 34, 605–613 (1988).
2. Gaoni, Y. & Mechoulam, R. The isolation and structure of delta-1-tetrahydrocannabinol and other neutral cannabinoids from hashish. *J. Am. Chem. Soc.* 93, 217–224 (1971).
3. Fraguas-Sánchez, A. I. & Torres-Suárez, A. I. Medical Use of Cannabinoids. *Drugs* 78, 1665–1703 (2018).

## STUDIO DEL COINVOLGIMENTO DEL GENE RET NELLA FORMAZIONE DELL'OSSE E DELLA CARTILAGINE IN UN MODELLO IN VITRO DI CONDROCITI IPERTROFICI

G. Palmi<sup>1</sup>, C. Aurilia<sup>1</sup>, S. Donati<sup>1</sup>, F. Giusti<sup>1,2</sup>, F. Marini<sup>3</sup>, I. Falsetti<sup>1</sup>, R. Zonfrati<sup>3</sup>, R. Civinini<sup>4</sup>, M. L. Brandi<sup>2,3</sup>

1-Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia; 2-Donatello Bone Clinic, Villa Donatello, Sesto Fiorentino, Firenze, Italia; 3-Fondazione Italiana Ricerca sulle Malattie dell'Osso, FIRMO Onlus, Firenze, Italia; 4-SOD di Ortopedia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze, Italia

**INTRODUZIONE.** La Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 2B (MEN 2B) è una rara sindrome neoplastica ereditaria autosomica dominante caratterizzata dallo sviluppo di diversi tipi di tumori. La MEN 2B è causata dalla presenza di mutazioni sul protooncogene *RET* (Rearranged during Transfection). È stato osservato che il fenotipo MEN2B è dovuto a una singola mutazione al codone 918 nel dominio tirosin-chinasico (10q11.2) del protooncogene *RET*1. Il 65-75% dei pazienti con MEN 2B presenta il cosiddetto habitus marfanoido. L'habitus marfanoido è caratterizzato da un'alta statura, corporatura sottile, mani e piedi grandi, viso allungato e braccia e gambe relativamente lunghe, nonché da diverse anomalie scheletriche quali cifoscoliosi, scoliosi, lordosi, lassità articolare, epifisi femorali capitali slittate, deformità toraciche, dolicocefalia, talipes equinovarus e pes cavus<sup>2</sup>. Sebbene queste caratteristiche fenotipiche possano non essere visibili nei primi anni di vita, sono oggi considerate come sintomi chiave per la diagnosi e il trattamento precoci della sindrome MEN 2B, essenziali per la sopravvivenza dei pazienti. Oggi, i recenti progressi nella comprensione dei meccanismi intracellulari in cui è coinvolto *RET*, che contribuiscono alla progressione della MEN 2B, permettono di scoprire nuovi potenziali bersagli terapeutici che possono essere utilizzati per lo sviluppo di futuri trattamenti innovativi per la malattia<sup>3</sup>. In relazione a ciò, lo scopo di questo studio è valutare la presenza e le possibili funzioni del gene *RET* in un modello in vitro di cartilagine di accrescimento, per comprendere come *RET* possa essere coinvolto nell'eccessivo allungamento osseo e cartilagineo che caratterizza l'habitus marfanoido.

**MATERIALI E METODI.** Il frammento di cartilagine di accrescimento (GP) è stato collezionato presso la SOD "Ortopedia", AOU Careggi, Firenze. Il campione è stato opportunamente trattato per l'allestimento di una coltura primaria di condrociti con caratteristiche ipertrofiche e la linea primaria da questa derivata è stata siglata come GP-HCs-1. La linea primaria GP-HCs-1 è stata caratterizzata mediante opportune analisi di biologia cellulare e molecolare, andando a valutare anche l'espressione del gene *RET*. Abbiamo inoltre valutato la capacità della linea di differenziare in senso osteogenico rispetto ad una linea primaria umana di cartilagine articolare. La valutazione dell'acquisizione del fenotipo osteoblastico è stata realizzata mediante saggi immunocitochimici specifici per rilevare la Fosfatasi Alcalina e i depositi di Idrossiapatite prodotti dalle cellule differenziate. Infine, è stato valutato il ruolo del gene *RET* nell'osteoblastogenesi e sul potenziale proliferativo della linea GP-HCs-1, trattando la linea primaria con i *RET* ligandi (GDFRA1 e GDFRA2) a diverse concentrazioni.

**RISULTATI.** Dal frammento di GP è stata allestita una linea primaria, che le analisi di caratterizzazione di biologia molecolare e cellulare hanno confermato essere una linea cellulare di condrociti ipertrofici, mostrando inoltre la presenza del gene e della proteina *RET*, al

contrario della linea cellulare di cartilagine articolare che è risultata essere negativa all'espressione di *RET*. Il saggio di differenziamento osteogenico sotto trattamento con i *RET*-ligandi ha evidenziato come entrambi siano in grado di indurre un rapido aumento dei livelli di attività della Fosfatasi Alcalina e un conseguente aumento del processo di mineralizzazione in vitro. Inoltre, i *RET* ligandi hanno mostrato un effetto positivo sulla proliferazione dei condrociti ipertrofici.

**CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE.** In questo studio abbiamo valutato e mostrato per la prima volta la presenza del gene e della proteina *RET* in un modello cellulare umano di condrociti con caratteristiche ipertrofiche sviluppato in vitro a partire da un frammento di cartilagine di accrescimento. Sulla base delle evidenze scientifiche che parlano di un possibile coinvolgimento di *RET* nel differenziamento condrogenico delle cellule staminali mesenchimali, e siccome *RET* è riconosciuto essere coinvolto nel processo patogenetico della MEN 2B abbiamo ipotizzato che possa essere anche coinvolto nella fisiologia dei condrociti ipertrofici nonché nel differenziamento in osteoblasti maturi dei condrociti ipertrofici e nell'ossificazione endocondrale. I dati preliminari ad oggi ottenuti mostrano per la prima volta un reale coinvolgimento di *RET* sia nella fisiologia dei condrociti con caratteristiche ipertrofiche, andando ad aumentarne il potenziale proliferativo, sia nel processo di differenziamento e mineralizzazione.

Sono attualmente in corso studi di valutazione dei livelli di espressione genica dei marcatori dell'osteoblastogenesi e della mineralizzazione, nonché lo studio di come i *RET* possa essere coinvolto anche nel differenziamento condrogenico dei condrociti ipertrofici. Infine, una volta analizzati questi aspetti relativi alla presenza e al funzionamento di *RET* nella mineralizzazione e nella condrogenesi andremo a valutare i miRNA coinvolti al fine di identificare target molecolari a valore diagnostico e terapeutico per il trattamento della MEN 2B.

### References:

1. Martucciello, G. et al. Multiple endocrine neoplasias type 2B and *RET* proto-oncogene. *Ital. J. Pediatr.* 38, 9 (2012).
2. Lee, N. C. & Norton, J. A. Multiple endocrine neoplasia type 2B--genetic basis and clinical expression. *Surg. Oncol.* 9, 111–118 (2000).
3. Nakayama, S. et al. Implication of expression of GDNF/*Ret* signalling components in differentiation of bone marrow haemopoietic cells. *Br. J. Haematol.* 105, 50–57 (1999).

## LA REMS (RADIOFREQUENCY ECHOGRAPHIC MULTI SPECTROMETRY): UN APPROCCIO INNOVATIVO PER LA VALUTAZIONE DELLO STATO DELL'OSSO IN DONNE AFFETTE DA OSTEOARTROSI AL RACHIDE

E. Giglio, C. Mondillo, G. Manzana, A. Al Refaie, M. De Vita, M. D. Tomai Pitinca, C. Caffarelli, S. Gonnelli

U.O.C. Medicina Interna e della Complessità, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena

La densità minerale ossea (BMD) misurata mediante dual energy X-ray absorptiometry (DXA) rappresenta il gold standard per la diagnosi di osteoporosi. È noto che la presenza di osteoartrosi determina una sovrastima della BMD a livello del rachide lombare determinando una limitazione nell'utilizzo della DXA in questa categoria di pazienti. Recentemente è stato introdotto e clinicamente validato un nuovo approccio ecografico per la diagnosi di osteoporosi, definito Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry (REMS). Questa nuova metodica, essendo in grado di eliminare gli artefatti (osteofiti, calcificazioni ecc.) legati alla patologia artrosica, potrebbe rappresentare una valida alternativa per la valutazione dello stato osseo. Questo studio ha l'obiettivo di valutare se l'uso della tecnica REMS può migliorare l'identificazione dell'osteoporosi nei soggetti con osteoartrosi a carico del rachide lombare.

In una coorte di 110 donne in postmenopausa ( $63.2 \pm 11.3$  anni) affette da osteoartrosi della colonna lombare è stata valutata la BMD a livello del rachide lombare, del collo del femore e del femore totale mediante metodica DXA; inoltre in tutte le donne arruolate è stata eseguita una valutazione ecografica degli stessi siti anatomici mediante tecnica REMS. La presenza e la gravità dell'artrosi è stata valutata mediante radiografia secondo la classificazione di Kellgren e Lawrence.

I valori medi di BMD a livello del rachide lombare, espressi come T-score, ottenuti mediante metodica REMS sono risultati significativamente inferiori rispetto a quelli ottenuti mediante metodica DXA ( $p < 0.01$ ). Analogamente, ma con livelli di significatività minore ( $p < 0.05$ ), i valori medi di T-score ottenuti mediante REMS a livello di tutte le sotto-regioni femorali risultavano significativamente inferiori rispetto a quelli ottenuti mediante tecnica DXA. Inoltre, la percentuale di donne classificate come "osteoporotiche" in base ai valori di T-score ottenuti con la REMS risultava maggiore rispetto alla percentuale di quelle riscontrate mediante DXA (35.1% vs 9.3 %, rispettivamente). Al contrario, la percentuale di donne classificate come osteopeniche o normali mediante DXA era maggiore rispetto a quelle identificate mediante REMS (67.4% e 23.3 % vs 60.4% e 4.5%, rispettivamente).

Il nostro studio conferma come l'osteoartrosi del rachide lombare, una patologia frequente nelle donne in post-menopausa, influenza i risultati della BMD del rachide, determinando una sovrastima della stessa. La metodica REMS essendo in grado di escludere i più comuni artefatti a livello del rachide lombare potrebbe rappresentare un utile approccio diagnostico per una corretta valutazione dello stato osseo nelle pazienti affette da osteoartrosi.

## POTENZIALE RUOLO DELLA RADIOFREQUENCY ECHOGRAPHIC MULTI SPECTROMETRY (REMS) NELLA VALUTAZIONE LO STATO OSSEO IN DONNE AFFETTE DA DIABETE DI TIPO 2

L. Baldassini, A. Al Refaie, M. De Vita, E. Giglio, G. Manzana, C. Mondillo, M. D. Tomai Pitinca, C. Caffarelli, S. Gonnelli

Dipartimento di Scienze mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena

L'osteoporosi e il diabete mellito sono due patologie ad eziologia multifattoriale e ad elevata prevalenza nella popolazione anziana. È noto come i pazienti con DMT2 presentino un rischio di frattura aumentato a fronte di una BMD più elevata o normale. [1] In questi pazienti, oltre alla propensione a cadere, i meccanismi che sottendono il maggior rischio di frattura sono un'alterata attività cellulare ossea e soprattutto una scarsa qualità del tessuto osseo. La misurazione della Densità Minerale Ossea mediante DXA rappresenta il "gold standard" per la diagnosi di osteoporosi.

È noto come la microarchitettura dell'osso spongioso è un fattore determinante della resistenza ossea, ma che non può essere valutato completamente dalla tecnica DXA. Da qualche anno è disponibile un nuovo apparecchio ecografico per la diagnosi di osteoporosi che utilizza una nuova tecnologia EchoSound basata sul metodo R.E.M.S. (Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry). [2]

Scopo del nostro studio è stato: 1) valutare lo stato osseo di una coorte di donne postmenopausali affette da diabete mellito di tipo 2 utilizzando la tradizionale metodica DXA e la nuova metodica REMS; 2) valutare se l'impiego della metodica REMS può migliorare l'identificazione delle pazienti diabetiche che presentano una fragilità ossea e quindi un maggiore rischio di frattura.

In 90 donne anziane postmenopausali ( $70,5 \pm 7,6$  anni) con DMT2 ed in 90 controlli sani di pari età, abbiamo misurato la BMD a livello lombare (BMD-LS), femorale (collo femorale: BMD-FN, femore totale: BMD-FT) con metodica DXA (Discovery, Hologic, USA). Ciascuna paziente è stata sottoposta ad una scansione ecografica mediante tecnica REMS (Echolight S.p.a.).

Abbiamo valutato i valori di BMD T-score acquisiti a livello del rachide lombare e delle sottoregioni femorali sia con metodica DXA che con metodica REMS ed i valori di T-score BMD con metodica REMS sono risultati significativamente ridotti sia a livello del rachide lombare ( $p < 0.01$ ) che a livello del collo e del femore totale ( $p < 0.01$ ). Inoltre, la percentuale di donne con DMT2 classificate come "osteoporotiche", sulla base della BMD valutata

con metodica REMS era nettamente superiore rispetto a quelle classificate con metodica DXA (47,0% vs 28,0%, rispettivamente). Al contrario, la percentuale di donne con DMT2 classificate come osteopeniche o normali con la tecnica DXA era più alta rispetto a quella ottenuta con la tecnica REMS (48,8% e 23,2% vs 38,6% e 14,5%, rispettivamente).

Le donne con DMT2 con fratture da fragilità presentavano valori inferiori di BMD-LS sia con metodica DXA che con metodica REMS rispetto alle pazienti senza fratture; tuttavia, la differenza risultava significativa ( $p < 0,05$ ) solo per BMD-LS valutata con tecnica REMS. In conclusione, i nostri dati confermano la validità della metodica REMS nella valutazione della densità minerale ossea per la diagnosi di osteopatia diabetica; pertanto la metodica REMS può essere proposta come alternativa alla misurazione DXA per la valutazione del rischio di frattura nelle pazienti affette da DM2. [3]

### References:

1. Vestergaard P (2007) Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes-a meta-analysis. *Osteoporos Int* 18:427-444. <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0253-4>
2. Diez-Perez A, Brandi ML, Al-Daghri N et al (2019) Radiofrequency echographic multi-spectrometry for the in-vivo assessment of bone strength: state of the art-outcomes of an expert consensus meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO).
3. *Aging Clin Exp Res* 31:1375-1389. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01294-4>

## EFFETTI DELLA RIABILITAZIONE SULLA PERDITA DI MASSA MUSCOLARE IN SOGGETTI AFFETTI DA LESIONE MIDOLLARE: SYSTEMATIC REVIEW

L. Moggio<sup>1</sup>, N. Marotta<sup>1</sup>, L. Lippi<sup>2</sup>, C. Curci<sup>3</sup>, R. Spanò<sup>1</sup>, A. Tasselli<sup>1</sup>, K. Mezian<sup>4</sup>, M. Invernizzi<sup>2</sup>, A. de Sire<sup>1</sup>, A. Ammendolia<sup>1</sup>

1-Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro; 2-Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara; 3-Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Neuroscienze, ASST Carlo Poma, Mantova; 4-Physical and Rehabilitative Medicine, Department of Rehabilitation Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic

**Introduzione.** La lesione midollare (LM) si definisce come una condizione di sofferenza del midollo spinale o delle radici nervose all'interno del canale vertebrale che può esitare in alterazioni della componente motoria, sensitiva e del sistema nervoso autonomo, con un impatto considerevole sul functioning e sulla qualità di vita del soggetto, oltre ad implicazioni rilevanti dal punto di vista socioeconomico [1]. Le alterazioni meccaniche ed infiammatorie conseguenti alla LM determinano significative modificazioni delle strutture nervose centrali e periferiche al di sotto del livello lesionale; inoltre, in considerazione delle connessioni funzionali, embriologiche e biochimiche tra tessuto nervoso e muscolare, tale condizione può risultare in danni muscoloscheletrici in fase acuta e cronica [2]. In particolare, la perdita di massa muscolare (volumetric muscle loss, VML), definita come anormale riduzione del volume di muscolo scheletrico e la cui manifestazione clinica più frequente è rappresentata dall'atrofia sottile, è associata a vari gradi di severità di deficit funzionale. Le principali strategie di trattamento proposte per la gestione del VML prevedono approcci personalizzati caratterizzati da esercizio terapeutico, supplementazione proteica e trattamento con stimolazione elettrica. Ad oggi, tuttavia, non sono disponibili in letteratura indicazioni definite riguardo il tipo di intervento, il timing e la durata al fine di ridurre la perdita di massa muscolare in soggetti affetti da LM. Lo scopo di questa systematic review è indagare gli effetti degli approcci riabilitativi nella riduzione del VML in soggetti (umani ed animali) affetti da LM.

**Metodi.** La ricerca è stata condotta sui database PubMed, Scopus, e Web of Science, al fine di identificare gli studi osservazionali longitudinali pubblicati fino al 26 Settembre 2022, secondo il seguente PICO model: soggetti (umani ed animali) con esiti di LM, come partecipanti; trattamento riabilitativo (con eventuale stimolazione elettrica), come intervento; nessun controllo, programmi di trattamento e stimolazione elettrica sham come controllo; massa magra corporea totale, massa magra degli arti inferiori, cross sectional area, tipo di composizione di fibre, forza di contrazione muscolare isometrica, recupero funzionale della deambulazione (scala di valutazione locomotoria Basso-Beattie-Bresnahan o la scala di recupero degli arti anteriori di Irvine, Beattie e Bresnahan) e spessore muscolare e intensità ecografica, come outcome. Il risk of bias è stato valutato

mediante la Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies (non-randomized experimental studies) checklist.

**Risultati.** Su un totale di 656 articoli identificati, dopo la rimozione dei duplicati ed una accurata selezione per titolo e abstract e poi per full text, sono stati inclusi 22 studi osservazionali longitudinali. I 22 articoli valutavano gli effetti di differenti approcci riabilitativi (chinesiterapia, stimolazione elettrica funzionale, stimolazione elettrica neuromuscolare, esercizi su treadmill con e senza allevio del carico, stimolazione magnetica spinale, esercizi acrobatici, terapia ormonale sostitutiva con testosterone, trattamento robotico, e stimolazione elettrica spinale) nella riduzione del VML in soggetti (umani ed animali) affetti da LM. I dati ottenuti evidenziano come in particolare la stimolazione elettrica, che sia essa funzionale o neuromuscolare, e l'esercizio su treadmill con o senza allevio del carico risultino efficaci nel ridurre il VML nei soggetti affetti da LM, pur non fornendo indicazioni precise rispetto ai parametri impiegati ed al numero delle sedute di trattamento. Infine, abbiamo evidenziato come la maggioranza degli studi presentassero almeno un importante risk of bias, che si traduce in aumentato risk of bias del nostro lavoro. **Conclusioni.** La presente systematic review sottolinea la necessità di trattare con differenti approcci riabilitativi i soggetti affetti da LM al fine di prevenire il VML. Tuttavia, ulteriori studi clinici prospettici su pazienti affetti da LM sono necessari per superare i bias presenti e per definire in maniera definitiva soprattutto le tempistiche e modalità di intervento riabilitativo.

### References:

1. Rupp R. Spinal cord lesions. *Handb Clin Neurol.* 2020;168:51-65. doi: 10.1016/B978-0-444-63934-9.00006-8.
2. Invernizzi M, de Sire A, Carda S, Venetis K, Renò F, Cisari C, Fusco N. Bone Muscle Crosstalk in Spinal Cord Injuries: Pathophysiology and Implications for Patients' Quality of Life. *Curr Osteoporos Rep.* 2020 Aug;18(4):422-431. doi:10.1007/s11914-020-00601-7. P

## IMPATTO DELL'ESERCIZIO FISICO SUI BIOMARCATORI DI TURNOVER OSSEO IN DONNE CON CARCINOMA MAMMARIO: SYSTEMATIC REVIEW CON METANALISI

L. Lippi<sup>1</sup>, N. Marotta<sup>2</sup>, A. Folli<sup>1</sup>, S. Moalli<sup>1</sup>, A. Turco<sup>1</sup>, E. Cavallo<sup>1</sup>, C. Curci<sup>3</sup>, A. Ammendolia<sup>2</sup>, A. de Sire<sup>2</sup>, M. Invernizzi<sup>1</sup>

1-Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara; 2-Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro; 3-Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Neuroscienze, ASST Carlo Poma, Mantova

**Introduzione.** Grazie ai progressi nella diagnosi e nel trattamento, negli ultimi anni si è registrato un aumento del numero di sopravvissute al tumore mammario, a cui però si è correlato un progressivo aumento della prevalenza di complicanze disabilitanti a lungo termine [1,2]. L'osteoporosi è una delle più comuni complicanze legate alle terapie oncologiche. In particolare, la deprivazione ormonale legata a blocco ormonale adiuvante comporta un danno osseo significativo nel tempo [2]. Molti biomarcatori sono stati ad oggi suggeriti per monitorare queste pazienti. Tuttavia, non è chiaro come questi biomarcatori possano essere utili nel monitoraggio dei pazienti con osteoporosi correlata al blocco ormonale [3]. Inoltre, le modifiche di specifici biomarcatori del turnover osseo indotte da specifici programmi di esercizio non sono state completamente caratterizzate. Pertanto, questa metanalisi mirava a descrivere i cambiamenti indotti dall'esercizio in termini di modifiche di biomarcatori ossei al fine di fornire informazioni utili per integrare questi marcatori nel monitoraggio dell'esercizio nelle sopravvissute al tumore mammario.

**Materiali e Metodi.** Cinque diversi database (PubMed/Medline, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Physiotherapy Evidence Database e Web of Science) sono stati esaminati sistematicamente da due revisori indipendenti nel maggio 2022. Per questa revisione, sono stati considerati idonei solo gli studi che valutassero donne adulte (di età pari o superiore a 18 anni) con carcinoma mammario non metastatico. Sono stati considerati solo gli studi che valutavano come intervento un programma di esercizi specifico. Come outcome primario, abbiamo valutato le modifiche dei biomarcatori del turnover osseo. Gli outcome secondari erano la densità minerale ossea (BMD) e il trabecular bone score (TBS). Due revisori indipendenti hanno esaminato gli studi per l'eleggibilità.

**Risultati.** Dalle 5 banche dati valutate sono emersi in totale 352 record. Solo 10 RCT hanno soddisfatto i criteri di eleggibilità e sono stati inclusi nel nostro lavoro, con un totale di 873 partecipanti, tutte donne (100%). Tutte le pazienti nel gruppo di intervento hanno ricevuto un trattamento che comprendeva Resistance Exercise Training (RET), Combined Exercise Training (CET), RET combinato con Impact Exercise Training (IET), Thai Chi e pedana di Bosco. Il gruppo di con-

trollo era composto da pazienti con tumore mammario sottoposti a cure standard, supplementazione di calcio e vitamina D, terapia farmacologica, esercizi di stretching e rilassamento e/o supporto psicologico. La metanalisi degli studi inclusi ha mostrato che l'esercizio fisico ha avuto un effetto significativo sul N-telopeptide (NTX) del sangue [ES: -11,65 (-21,13, -2,17), p = 0,02] e sui livelli di fosfatasi alcalina ossea (BSAP) [ES: +6,09 (1,56, 10,62), p = 0,008]. D'altra parte, non sono stati evidenziati cambiamenti significativi in termini di NTX urinario, nel C-telopeptide (CTX) e nell'osteocalcina. **Conclusioni.** L'esercizio fisico è una pietra miliare dei trattamenti non farmacologici per l'osteoporosi e prove crescenti suggeriscono potenziali benefici su molti aspetti che influiscono sulla salute dei malati di cancro. Sfortunatamente, ad oggi, non esistono evidenze chiare riguardo agli effetti dell'esercizio in termini di specifici biomarcatori ossei nelle pazienti con carcinoma mammario. Nel loro insieme, i risultati di questa metanalisi evidenziano che specifiche forme di esercizio possono portare a cambiamenti significativi in termini di turnover osseo, come evidenziato dai risultati significativi in termini di NTX e BSAP. Sono necessari ulteriori studi per caratterizzare il ruolo di una valutazione precisa dei biomarcatori del turnover osseo in una prescrizione di esercizi più precisa nei pazienti con cancro al seno.

### References:

1. Invernizzi M, et al. Quality of Life Interventions in Breast Cancer Survivors: State of the Art in Targeted Rehabilitation Strategies. *Anticancer Agents Med Chem.* 2022; 22(4):801-810.
2. de Sire A, et al. Efficacy of Antiresorptive Drugs on Bone Mineral Density in Post-Menopausal Women With Early Breast Cancer Receiving Adjuvant Aromatase Inhibitors: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Front Oncol.* 2022;11:829875.
3. Nardin S, et al. Breast Cancer Survivorship, Quality of Life, and Late Toxicities. *Front Oncol.* 2020;10:864.

## LA TECNOLOGIA REMS (RADIOFREQUENCY ECHOGRAPHIC MULTI SPECTROMETRY): UNA NUOVA METODICA PER LA VALUTAZIONE DELLO STATO OSSEO IN GIOVANI DONNE AFFETTE DA ANORESSIA NERVOSA

M. De Vita, A. Al Refaie, E. Giglio, G. Manzana, C. Mondillo, M. D. Tomai Pitinca, S. Gonnelli, C. Caffarelli  
U.O.C. Medicina Interna e della Complessità, Dipartimento di Scienze mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena

L'anoressia nervosa è un disturbo del comportamento alimentare a chiara preponderanza femminile, con una prevalenza stimata nella popolazione generale pari a circa lo 0,3–0,9% nelle donne e meno dello 0,3% negli uomini. Secondo i criteri stabiliti dalla quinta edizione del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) l'anoressia nervosa si caratterizza per una restrizione dell'introito calorico in rapporto ai fabbisogni, associata a intensa paura di acquisire peso e alterata percezione della propria immagine corporea. Tra le molteplici complicanze di questa patologia, oltre al grave calo ponderale, meritano notevole considerazione quelle endocrino-metaboliche, tra cui si annovera l'osteoporosi e un incremento delle fratture da fragilità. La perdita di densità minerale ossea (BMD) nei pazienti con anoressia nervosa (AN) si verifica rapidamente, spesso entro sei mesi dall'esordio della malattia e persiste anche dopo il recupero del peso. Cause specifiche di bassa BMD nell'AN comprendono ipoestrogenismo, ipoandrogenismo, malnutrizione, ridotta massa magra e ipercortisolemia. Inoltre, nei pazienti con AN, nonostante i livelli elevati di ormone della crescita (GH), il fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1) è basso. La misurazione della Densità Minerale Ossea mediante DXA rappresenta il "gold standard" per la diagnosi di osteoporosi. Da qualche anno è disponibile un nuovo apparecchio ecografico per la diagnosi di osteoporosi che utilizza una nuova tecnologia EchoSound basata sul metodo R.E.M.S. (Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry). Scopo del nostro studio è stato quello di valutare la BMD di un

gruppo di pazienti affette da AN ed un gruppo di controlli sani con metodica DXA e la nuova metodica REMS. In 55 donne affette da AN ( $29.8 \pm 11.2$  anni) ed in 25 controlli di pari sesso ed età, abbiamo misurato la BMD a livello lombare (BMD-LS), femorale (collo femorale: BMD-FN, femore totale: BMD-FT) con metodica DXA (Discovery, Hologic, USA). Ciascuna paziente è stata sottoposta ad una scansione ecografica mediante tecnica REMS (Echolight S.p.a.). I valori di BMD risultavano ridotti nei soggetti affetti da AN rispetto ai controlli a livello di tutti i siti scheletrici esaminati sia con metodica DXA che con metodica REMS. Come atteso abbiamo rilevato una correlazione positiva tra BMI e BMD con metodica DXA a livello di tutti i siti scheletrici; tale correlazione significativa era evidente anche tra BMI e BMD con metodica REMS ( $p < 0.05$ ). Inoltre 6 pazienti affette da AN avevano riportato fratture (3 fratture vertebrali, 2 fratture di tibia e perone, 1 frattura malleolo); anche in questo caso la metodica REMS è risultata al pari della DXA di discriminare le pazienti con frattura e senza frattura. In conclusione, i nostri dati confermano la validità della metodica REMS nella valutazione della densità minerale ossea nelle pazienti affette da anoressia nervosa; pertanto la metodica REMS può essere proposta come alternativa alla misurazione DXA in una condizione che interessa prevalentemente giovani donne in età fertile permettendo un approccio diagnostico-terapeutico di prevenzione in questa condizione che rischia di impattare in maniera negativa sulla salute della donna

## LA PRESENZA DI CAMPIONI CULTURALI POSITIVI INTRA-MIDOLLARI AUMENTA IL RISCHIO DI REINFEZIONE DEL ONE-STAGE DI GINOCCHIO PER INFEZIONI PERI-PROTESICHE

L. Zanna, D. Stimolo, E. Maritato, M. Innocenti, T. Gehrke, R. Civinini, M. Citak  
Università degli studi di Firenze, Aou Careggi, Firenze – Helios ENDO-klinik Hamburg (Germany)

**Introduzione:** Un elemento essenziale nel trattamento delle infezioni peri-protesiche è il debridement radicale per assicurare l'eradicazione dei tessuti infetti. Durante tale procedura, multipli campioni biotici vengono prelevati per esami culturali. In letteratura la maggiore enfasi è stata focalizzata sul numero dei campioni e le tecniche di prelievo, tuttavia esiste una scarsa evidenza riguardo la sede di prelievo delle biopsie e la correlazione con l'outcome postoperatorio. L'obiettivo di questo studio è identificare se la sede di prelievo del campione culturale positivo è un fattore di rischio di fallimento settico delle revisioni One-stage di protesi totale di ginocchio per infezione periprotetica.

**Materiali e Metodi:** Nel periodo fra 2010 e 2017, 42 pazienti con fallimento settico del One-stage di ginocchio per infezione peri-protesica sono stati identificati. Nello stesso periodo un gruppo di controllo di 45 pazienti con successo della stessa procedura è stato selezionato in modo randomizzato. In tutti i pazienti la sede del campione biotico è stata categorizzata in 1) tessuti molli, 2) interfaccia osso protesi e 3) intra-midollari ed è stata valutata la correlazione fra la sede di prelievo del campione biotico culturale positivo e il rischio di reinfezione.

**Risultati:** La presenza di campioni biotici positivi prelevati a livello del canale intra-midollare è correlato al rischio di reinfezione nel

trattamento One-stage di ginocchio ( $p=0.0009$ ) ed all'analisi multivariata è risultato un fattore predittivo indipendente di fallimento settico. Il peso corporeo maggiore di 100 kg e un più alto Charlson Comorbidity Index sono fattori correlati significativamente di fallimento settico. Non differenze significative fra i due gruppi sono state rilevate riguardo l'isolamento di culture polimicrobiche o mono microbiche.

**Discussione:** Multipli fattori di rischio sono stati identificati nel fallimento settico delle revisioni infette One-stage. Implementazioni della tecnica di prelievo delle biopsie è importante per ottenere campioni rappresentativi indipendentemente dalla tecnica chirurgica che viene eseguita. L'importanza dell'identificazione della sede della positività del campione, in particolare l'interessamento del canale midollare, può essere importante per sospettare la presenza di un focolaio osteomielitico. Tuttavia il grado e la presenza di osteomielite suggerita dalla sede dei campioni biotici positivi intraoperatori non è presa in considerazione durante il trattamento delle infezioni.

**Conclusioni:** La presenza di campioni culturali positivi intra-midollari è correlato a un rischio più alto di fallimento settico nel trattamento One-stage di infezioni peri-protesiche di ginocchio e potrebbe beneficiare di un trattamento antibiotico post-operatorio prolungato.



## COLTURE POSITIVE INASPETTATE IN PAZIENTI CON STORIA DI REVISIONE SETTICA NELLA MEDESIMA ARTICOLAZIONE

L. Zanna, P. Franco, D. Stimolo, M. Innocenti, A. Ribau, T. Gehrke, R. Civinini, C. Mustafa

Università degli studi di Firenze, Aou Careggi, Firenze – Helios ENDO-Klinik Hamburg ( Germany)

### Introduzione

La prevalenza di colture positive inaspettate (CPI) agli esami colturali eseguiti durante interventi di revisione di protesi asettica, in pazienti con storia di pregressa revisione settica della stessa articolazione non è definita in letteratura. Lo scopo primario di questo studio è stato quello di determinare la prevalenza di CPI nelle revisioni asettiche eseguite in pazienti con una precedente revisione settica nella stessa articolazione. L'obiettivo secondario è stato analizzare i possibili fattori di rischio associati alle CPI e i tassi di revisione.

### Materiale e metodi

Questo studio retrospettivo monocentrico ha incluso tutti i pazienti sottoposti a una procedura di revisione asettica di protesi di totale di anca o ginocchio con una storia di revisione settica nella stessa articolazione tra gennaio 2016 e ottobre 2018. Sono stati esclusi i pazienti con meno di tre campioni biotici per esami colturali intraoperatori, senza aspirazione articolare preoperatorio o sottoposti a intervento di revisione asettica eseguito meno di 3 settimane dopo la revisione settica. Il CPI è stato definito come almeno una singola coltura intraoperatoria positiva in una revisione che il chirurgo aveva classificato come asettica secondo l'International Consensus Meeting 2018.

### Risultati

Durante il periodo di studio sono state eseguite 139 revisioni di protesi totali di anca o ginocchio in pazienti con una precedente revisione settica alla medesima articolazione. Dopo aver escluso 47 casi in accordo con i criteri di esclusione, sono stati reclutati 92 pazienti per l'analisi finale. Il gruppo di pazienti era composto da 52 maschi e 40 femmine con un'età media di 70 anni ( $\pm 10.6$ ). Le procedure sono state eseguite su 66 (71.7%) anche e 26 (28.3%) ginocchia. Il tempo medio tra la revisione settica e quella asettica è stato di

83 mesi ( $\pm 89$ ). Le due principali cause di revisione asettica sono state la mobilitazione asettica ( $n=57$ , 62%) seguita dall'instabilità ( $n=21$ , 22.9%). Abbiamo identificato 11 (12%) CPI nell'intera coorte, e in soli 3 casi c'era una concordanza del germe rispetto alla precedente chirurgia settica. Gli 81 paziente senza CPI sono stati utilizzati come gruppo di controllo. Non sono state riscontrate differenze fra i due gruppi per quanto riguardava il tipo di articolazione coinvolta, anca o ginocchio ( $p=0.82$ ). Il diabete ( $p=0.701$ ), l'immunosoppressione ( $p=0.252$ ) e precedente revisione settica a uno o due stadi ( $p=0.316$ ) non sono risultati significativi nella correlazione col rischio di CPI. Non vi era alcuna differenza significativa per quanto riguardava il tempo trascorso dalla revisione settica alla ri-revisione per cause asettiche ( $p=0.773$ ). Ci sono stati 18 pazienti (19,6%) con re-intervento dopo la revisione asettica: 6 per instabilità, 5 per mobilitazione asettica, 5 per infezione e 2 per fratture (1 a causa di una lesione da mieloma), con una differenza significativa ( $p<0,01$ ) tra CPI (6/11; 54,5%) e il gruppo di controllo (12/81; 14,8%). Non è stata riscontrata alcuna differenza nel tasso di pazienti sottoposti a revisione dopo la chirurgia asettica per causa di un'infezione ( $p=0.479$ ).

### Conclusioni

La prevalenza di CPI in questo gruppo specifico è simile a quella riportata in letteratura, nonostante l'attenzione specifica ai pazienti con precedenti revisioni settiche. Nessuna caratteristica specifica del paziente predice la presenza di CPI. Ciò supporta ulteriormente la recente letteratura che mette in discussione l'importanza delle CPI, anche nel contesto di precedente chirurgia di revisione settica. Sono necessari ulteriori studi su questo gruppo di pazienti per comprendere meglio e interpretare in modo più sicuro i risultati delle revisioni asettiche ad alto rischio.

## IL RUOLO DELLA RIABILITAZIONE NELL'INTABILITÀ POSTURALE E FUNCTIONING IN UN PAZIENTE CON SINDROME DI LOEYS-DIETZ: CASE REPORT

A. Tasselli, N. Marotta, L. Moggio, R. Spanó, R. I. De Socio, E. M. S. Prestifilippo, A. de Sire, A. Ammendolia

Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro

**Introduzione.** La sindrome di Loews-Dietz (LDS) è una malattia genetica rara scoperta nel 2005 dai ricercatori Bart Loews ed Harry Dietz che colpisce il tessuto connettivo e che ne va ad alterare il contenuto in elastina. A seconda della mutazione genetica coinvolta, sono stati identificati 4 tipi sindromici (1). Le manifestazioni cliniche principali comprendono la presenza di diffusi aneurismi e tortuosità arteriose, specie a livello aortico, ipertelorismo, ugola bifida/palatoschisi, lassità legamentosa. Le manifestazioni cardio-vascolari sono quelle che maggiormente influenzano l'aspettativa di vita di questi pazienti, che è di circa 37anni, dato l'elevato rischio di rottura di aneurismi aortici (2). Ad oggi non esiste una cura, per cui il trattamento di questa sindrome si centra sulla prevenzione e terapia delle complicanze cardio-vascolari, tramite il controllo farmacologico della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca e l'astensione dall'esercizio fisico, specie quello ad elevata intensità. D'altra parte, questi pazienti necessitano attenzione anche dal punto di vista riabilitativo, data la loro tendenza a andare incontro a lussazioni/sublussazioni ricorrenti, a processi artrosici poli-distrettuali precoci e la presenza di instabilità posturale. L'obiettivo di questo case-report è di valutare l'impatto del trattamento riabilitativo sull'instabilità posturale e sul functioning in una paziente affetta da LDS.

**Presentazione del caso.** In questo studio abbiamo descritto il caso paradigmatico di una donna di 54 anni affetta da LDS di tipo IV, giunta alla nostra attenzione presso il servizio di Day Hospital dell'Unità Operativa Complessa di Medicina Fisica e Riabilitativa dell'Azienda Ospedaliera Universitaria "Mater Domini" di Catanzaro nel settembre 2021. La diagnosi di LDS era stata effettuata nel 2019, a seguito approfondimenti effettuati per un intervento chirurgico di sostituzione della valvola aortica. Dalla documentazione esibita, si rilevavano processi artrosici, anche avanzati, a carico di mani, polsi, ginocchia, caviglie, piedi, rachide. L'esame obiettivo evidenziava instabilità posturale che rendeva difficoltosa la deambulazione, con riferiti episodi di cadute improvvise, difficoltà nella prensione e una marcata diminuzione del tono dell'umore. Il soggetto di studio ha effettuato 3 cicli distanziati di trattamento, ciascuno da 10 sedute di circa un'ora, durante i quali ha svolto esercizi terapeutici secondo il metodo Kabat (3), training dell'equilibrio su pedana Balance e circuiti propriocettivi e rieducazione della destrezza manuale. Al fine di monitorare l'andamento del trattamento riabilitativo, sono state effettuate valutazioni clinico-funzionali e strumentali prima dell'inizio (T0), a metà (T1) e alla fine (T2) di ogni ciclo. Le valutazioni che indagavano l'equilibrio hanno mostrato un miglioramento sostanziale: in particolare tra il T0 del primo ciclo di trattamento e il T2 dell'ultimo ciclo si è rilevato un miglioramento dell'86% del punteggio ottenuto nella sezione "Equilibrio" della scala di Tinetti e del 55% nella Scala di Berg. Anche l'indice di oscillazione rilevato su pedana Balance durante il test di integrazione sensoriale ha mostrato un miglioramento del 53% sia ad occhi aperti che ad occhi

chiusi. I risultati ottenuti all'Hand Grip Strength Test (HGST) hanno mostrato un miglioramento del 29% alla mano destra e del 28% alla sinistra dei valori medi ottenuti al T2 dell'ultimo ciclo, rispetto al T0 del primo. Allo stesso modo si è registrato anche un aumento del 59% delle rotazioni effettuate con la mano destra durante il Coin Rotation Test (CRT) e del 27% con la mano sinistra. Il livello di Disabilità rilevato dalla scala FIM è diminuito, con miglioramenti maggiormente significativi negli items della locomozione (20%) e della comunicazione (17%). La valutazione della qualità della vita associata allo stato di salute ha mostrato un miglioramento del 75% dei valori misurati tramite EQ-VAS. Infine, la paziente è andata incontro ad una diminuzione dei livelli di ansia e depressione misurati tramite scala HADS rispettivamente del 27% e 18%.

È importante sottolineare, però, che per il miglioramento ottenuto alla fine dei singoli cicli di trattamento non sempre veniva mantenuto fino all'inizio del successivo ciclo di trattamento. Nella scala di Berg, ad esempio si è ottenuto un miglioramento del 74% dei valori durante il primo ciclo di trattamento, passando da 27/56 al T0 (deambulazione con necessità di ausili/assistenza) a 47/56 al T2 (deambulazione sicura); alla valutazione T0 del secondo ciclo di trattamento, però, i valori erano tornati bassi (29/56) per poi migliorare alla fine dello stesso trattamento (T2= 38/56) e la stessa dinamica si rilevava nel terzo ciclo di trattamento. Lo stesso andamento è stato ritrovato nei risultati dell'HGST, del CRT e dell'EQ-VAS. Conclusioni. L'analisi dei risultati ottenuti suggerisce che nella gestione di una sindrome così complessa come la LDS è molto importante che la presa in carico del paziente sia continuativa. Sono necessari più cicli di trattamento riabilitativo ripetuti durante l'anno al fine di garantire a questi pazienti una buona qualità di vita ed evitare che i miglioramenti ottenuti vadano persi.

### References:

1. Loews BL, Chen J, Neptune ER et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neuro-cognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. Nat Genet 2005; 37:275–281.
2. Iqbal R, Alom S, BinSaeid J, Harky A. Loews-Dietz syndrome pathology and aspects of cardiovascular management: A systematic review. Vascular. 2021;29(1):3-14.
3. Gunning E, Uszynski MK. Effectiveness of the Proprioceptive Neuromuscular Facilitation Method on Gait Parameters in Patients With Stroke: A Systematic Review. Arch Phys Med Rehabil. 2019;100(5):980-986.

## RUOLO DI HAND GRIP STRENGTH TEST E SHORT PHYSICAL PERFORMANCE BATTERY RISPETTO AL FRAX® IN DONNE IN POST-MENOPAUSA: CROSS-SECTIONAL STUDY

R. Spanó<sup>1</sup>, N. Marotta<sup>1</sup>, L. Moggio<sup>1</sup>, A. Tasselli<sup>1</sup>, E. M. S. Prestifilippo<sup>1</sup>, R. I. De Socio<sup>1</sup>, I. Bartalotta<sup>1</sup>, V. Drago Ferrante<sup>1</sup>, T. Giroladini<sup>1</sup>, M. V. Marino<sup>1</sup>, A. Petraroli<sup>1</sup>, M. Sgro<sup>1</sup>, S. Sadeh<sup>1</sup>, R. Zito<sup>1</sup>, L. Muraca<sup>2</sup>, A. Ammendolia<sup>1</sup>, A. de Sire<sup>1</sup>

1-Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro; 2-Dipartimento di Medicina Generale, ASP 7 Catanzaro, Catanzaro

**Introduzione.** L'osteoporosi è una patologia sistemica caratterizzata da riduzione della densità minerale ossea, da alterazioni della microarchitettura, in special modo a livello trabecolare, e dalla presenza di fratture da fragilità. Una delle sfide principali nella cura dell'osteoporosi è la prevenzione primaria che parte da un'adeguata identificazione di individui ad alto rischio fratturativo. In questo contesto, il FRAX®, principale algoritmo per la valutazione del rischio fratturativo, utilizza fattori di rischio clinici, densità minerale ossea e dati statistici su fratture e mortalità specifici per Paese per quantificare la probabilità a 10 anni di una frattura di femore o osteoporotica maggiore nei pazienti a rischio. I fattori di rischio inclusi comprendono, inoltre, anamnesi di fratture del paziente o di femore nei genitori, età, sesso, indice di massa corporea, etnia, fumo, consumo di alcol, uso di glucocorticoidi, artrite reumatoide e presenza di altre forme di osteoporosi secondaria. Nonostante alcune limitazioni, come l'assenza della valutazione del rischio cadute tra i fattori considerati, rappresenta un elemento cardine in quanto affidabile ed economicamente vantaggioso [1]. Va considerato, inoltre, che nelle donne in post-menopausa l'hand grip strength test (HGS), che si è rivelato affidabile per valutare la forza globale, può essere un importante fattore prognostico in caso di frattura di femore, è associato al livello di autonomia nelle attività della vita quotidiana, e facile da somministrare in diversi contesti [2]. Inoltre, è fondamentale un'adeguata valutazione della performance fisica, mediante short physical performance battery (SPPB), una batteria di test costituita da tre sezioni (gait, balance e sit to stand) con un punteggio totale che varia da 0 a 12, che ha dimostrato di predire cadute, disabilità e ricovero [3]. Obiettivo del nostro studio è valutare il ruolo di HGS e SPPB nella correlazione con il FRAX® per la predizione delle fratture in donne in post-menopausa naive.

**Metodi.** Nel nostro studio cross-sectional sono stati reclutati pazienti presso l'Unità Operativa Complessa di Medicina Fisica e Riabilitativa dell'Azienda Universitaria Mater Domini di Catanzaro a Luglio 2022. In particolar modo i criteri di inclusione prevedevano donne in post-menopausa con età maggiore di 50 anni, naive per trattamento osteoporotico. Outcome sono stati: HGS, per la forza muscolare, SPPB per la performance, FRAX® major e hip, per il

rischio fratturativo, l'appendicular skeletal muscle mass index (ASMI), per la forza muscolare. È stata eseguita un'analisi di correlazione con la r di Pearson e gli odds ratio (OR) per rapportare HGS<16 kg, SPPB ≤8 e la combinazione dei 2 con il FRAX® major ≥ 20 e/o hip ≥3.

**Risultati.** Lo studio ha incluso 34 donne (età 63,8±10,7 anni), di cui 5 osteoporotiche (15,5%), il 47,1% con HGS<16 kg, il 44,1% con SPPB≤8 ed il 29,1% con HGS<16 kg e SPPB≤8. Solo due donne (6,6%) risultavano sarcopeniche e 10 (30,3%) affette da dinapenia. L'SPPB correlava negativamente con FRAX® major (r=-0.40; p<0.001) e hip (r=-0.49; p<0.001). Inoltre, rispetto alla presenza di rischio fratturativo (FRAX® major ≥ 20 e/o hip ≥3), le donne con HGS<16 kg avevano OR=1.76 (p=0.017), SPPB≤8 un OR=2.69 (p=0.001), e con la combinazione dei due score un OR di 3.53 (p=0.001).

**Conclusioni.** Alla luce dei risultati, la valutazione di HGS e SPPB forniscono importanti informazioni per uno screening del rischio fratturativo in donne in post-menopausa naive ad un trattamento anti-osteoporotico. Studi ulteriori di natura longitudinale prospettica potrebbero fornire ulteriori dati sull'utilizzo di test funzionali muscolari sull'incidenza di fratture osteoporotiche

### References:

1. Siris ES, et al. Primary care use of FRAX: absolute fracture risk assessment in postmenopausal women and older men. *Postgrad Med.* 2010 Jan;122(1):82-90. doi: 10.3810/pgm.2010.01.2102.
2. Hershkovitz A, et al. The association between hand grip strength and rehabilitation outcome in post-acute hip fractured patients. *Aging Clin Exp Res.* 2019 Oct;31(10):1509-1516. doi: 10.1007/s40520-019-01200-y.
3. García-Alfaro P, et al. Handgrip strength, dynapenia, and related factors in postmenopausal women. *Menopause.* 2021 Oct 18;29(1):16-22. doi: 10.1097/GME.0000000000001872.

## REMS TECHNOLOGY FOR THE ASSESSMENT OF MATERNAL BONE STATUS IN PREGNANCY: A PROSPECTIVE STUDY

V. A. Degennaro<sup>1</sup>, G. Cagninelli<sup>1\*</sup>, S. Casciaro<sup>2\*</sup>, F. Conversano<sup>2\*</sup>, E. Di Pasquo<sup>1\*</sup>, F. A. Lombardi<sup>2\*</sup>, P. Pisani<sup>2\*</sup>, T. Ghi<sup>1</sup>

\*Equal contributors in alphabetical order

1-Department of Medicine and Surgery, Obstetrics and Gynecology Unit, University of Parma, Parma, Italy; 2-Institute of Clinical Physiology, National Research Council, Lecce, Italy

**Objective.** The maternal bone structure is the largest calcium reserve for the fetus during pregnancy, and this is claimed to lead to a reduction of bone mineral density (BMD) in pregnant women. Radiofrequency Echographic Multi-Spectrometry (REMS) technology is a novel radiation-free technology that allows to quantify the bone mineral status on the two axial reference sites for the diagnosis of osteoporosis, namely the femur and spine. The aim of this study was to assess longitudinally the changes in maternal bone density between the first and the third trimester by means of REMS.

**Study design.** In this prospective study a group of Caucasian women with uncomplicated pregnancy were enrolled during the first trimester of pregnancy at the Department of Obstetrics and Gynecology, University of Parma from January 2022 to September 2022. The study subjects were submitted to a sonographic examination

of the proximal femur with REMS technology in the first and third trimester of pregnancy. To evaluate the bone status variation induced during pregnancy, the femoral REMS-BMD values obtained in the first trimester were compared to those assessed in the third trimester.

**Results.** Overall 22 women were assessed. Among these, maternal age and BMI were 34.0 (±5.4) y and 21.3 (±3.0), respectively. A comparison between the first and third trimester revealed a mean reduction of the femoral BMD of 2%, p<0,001 (Table 1).

**Conclusion.** In this exploratory and proof of concept study, for the first time, a decrease of bone mineral density has been objectively and longitudinally demonstrated in pregnant women with a safe and reproducible method by means of REMS technology.

	I trimester (n, CI 95%)	III trimester (n, CI 95%)
Arithmetic mean femoral BMD	0.721 (0.684-0.759)	0.706 (0.670- 0.742)
Standard deviation (SD)	0.085	0.082
<b>T - TEST</b>		
Mean difference	-0,01532 (-2%)	
Standard deviation of differences	0,010	
p value	P<0,0001	

