

# XIV CONGRESSO

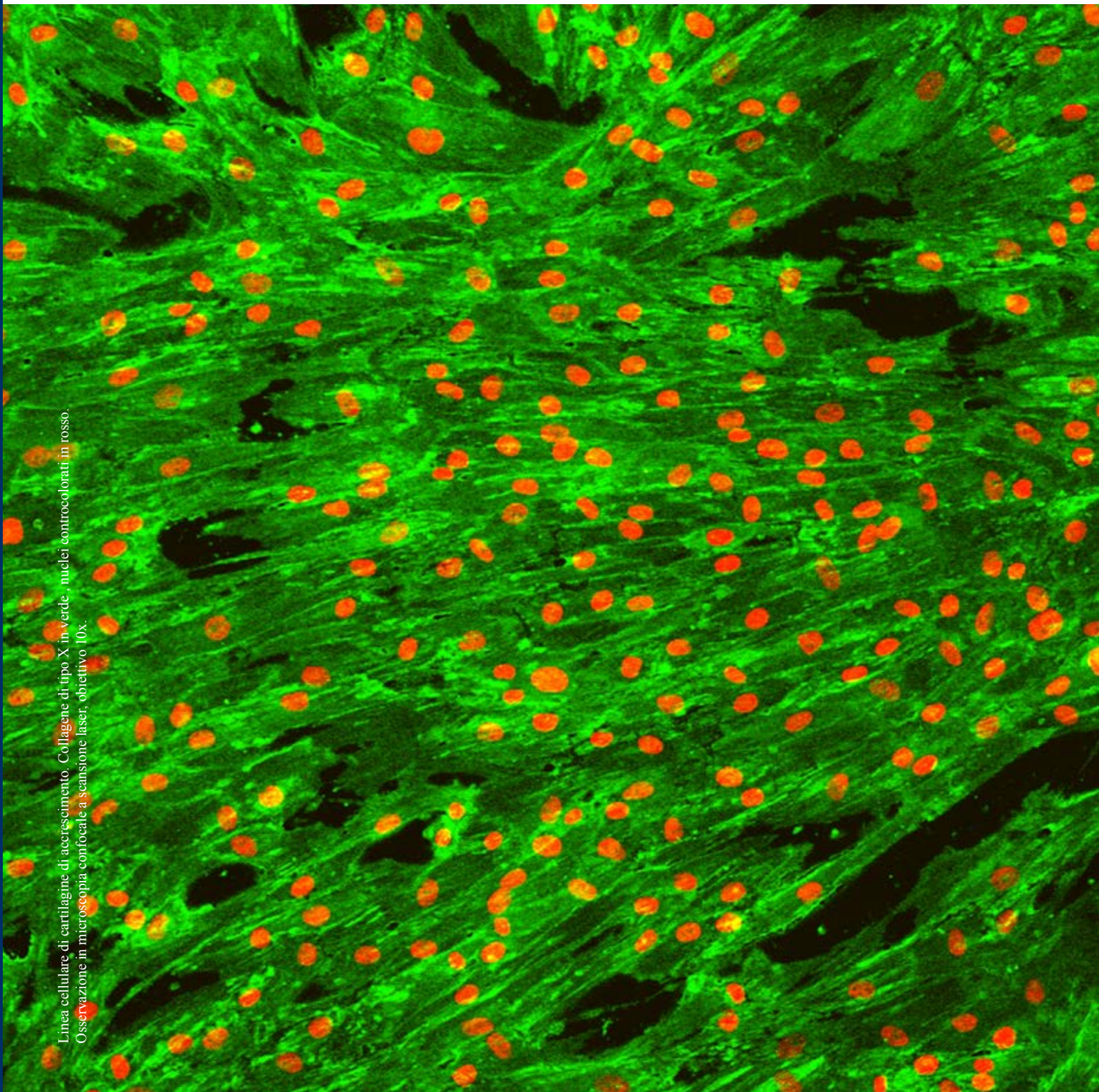
**PALAZZO DEI CONGRESSI  
FIRENZE  
12-14 DICEMBRE 2019**

# OrtoMed

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

CERTIFICATO  
**SIOT** 

Linea cellulare di cartilagine di accrescimento. Collagene di tipo X in verde, nuclei controcolorati in rosso.  
Osservazione in microscopia confocale a scansione laser, obiettivo 10x.



**Programma e Abstract Book**



## Saluto del Presidente

*Carissimi Colleghi, ho il piacere di accogliervi al XIV Congresso della Società OrtoMed.*

*La Società in questi anni ha realizzato concrete e significative azioni per potenziare la dimensione multidisciplinare nelle tematiche che interessano le patologie muscolo-scheletriche; l'approccio sistemico e globale rappresenta un valore importante per realizzare l'interconnessione tra aspetti biologici, chirurgici e medici. L'interesse proattivo nella ricerca pone OrtoMed nella favorevole posizione di organismo di riferimento per confrontarsi e migliorare processi diagnostici e terapeutici che si riflettono sul piano assistenziale. L'impegno nello studio delle malattie metaboliche dell'osso, dell'osteoartrosi e delle malattie rare, si concretizza anche con l'istituzione di premi destinati a stimolare la partecipazione dei giovani ricercatori nella ricerca di base e in progetti clinici.*



*OrtoMed è affiliata alla Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia con un ruolo significativo nella Commissione per la fragilità ossea, contribuendo in maniera determinante all'elaborazione delle Linee guida per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi, pubblicate nel 2017 sulla rivista internazionale della SIOT.*

*Anche in questo XIV Congresso si è profuso l'impegno nella costruzione di un programma a cui parteciperanno insigni esperti nazionali e internazionali, specialisti nelle differenti discipline che compongono la multidimensionalità che caratterizza le patologie di cui ci occupiamo. Otto simposi, venti letture, numerose comunicazioni e momenti di confronto si succederanno nelle tre giornate di lavoro a cui vi invito a partecipare in maniera attiva.*

*La presenza ai lavori è una delle opportunità per potenziare le nostre conoscenze, per condividere l'esperienza e la pratica dei colleghi, per agire un confronto utile ad acquisire know how da trasferire nelle valutazioni e nei trattamenti che operiamo nelle nostre strutture.*

*Con questo spirito ed entusiasmo vi auguro buon lavoro e una partecipazione ampia e interattiva.*

*Un sincero ringraziamento voglio esprimere nei confronti di Maria Luisa Brandi, la vera anima di OrtoMed che sin dalla costituzione si dedica e alimenta con competenza ogni attività che si realizza nella società di cui sono onorato di aver partecipato quest'anno in qualità di Presidente.*

*Prof. Umberto Tarantino  
Presidente OrtoMed*

## **CONSIGLIO DIRETTIVO**

### **Presidente**

Umberto Tarantino

### **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

Giulia Letizia Mauro

Silvia Migliaccio

Niccolò Nuti

Ranuccio Nuti

Sergio Ortolani

Vittorio Patella

Paolo Tranquilli Leali

CON IL PATROCINIO DI







# RELATORI E MODERATORI

Christian Bacci (Padova)  
Emanuela Bartolozzi (Firenze)  
Angelamaria Becorpi (Firenze)  
Pasquale Bianchi (Napoli)  
Patrizio Giuseppe Blandina (Firenze)  
Adriano Braile (Napoli)  
Maria Luisa Brandi (Firenze)  
Antonio Capone (Cagliari)  
Christian Carulli (Firenze)  
Giancarlo Castaman (Firenze)  
Luisella Cianferotti (Firenze)  
Federica Cioppi (Firenze)  
Simone Ciuffi (Firenze)  
Roberto Civinini (Firenze)  
Francesco Conti (Roma)  
Margherita De Bac (Roma)  
Pietro De Biase (Firenze)  
Federica De Rosa (Pavia)  
Alessandro de Sire (Novara)  
Luca Degli Esposti (Bologna)  
Vincenzo Denaro (Roma)  
Marco Di Monaco (Torino)  
Daniele Diacinti (Roma)  
Maria Alice Donati (Firenze)  
Lorenzo Emmi (Firenze)  
Paola Maddalena Ferrari (Milano)  
Roger Arthur Fielding (USA)  
Antonio Frizziero (Padova)  
Maria Fusaro (Padova)  
Sandro Giannini (Bologna)  
Francesco Giron (Firenze)  
Stefano Gonnelli (Siena)  
Primiano Iannone (Roma)  
Massimo Innocenti (Firenze)  
Giovanni Iolascon (Napoli)  
Luciana La Tegola (Foggia)  
Stefano Lello (Roma)  
Salvatore Leone (Palermo)  
Giulia Letizia Mauro (Palermo)  
Umile Giuseppe Longo (Roma)  
Stefania Maggi (Padova)  
Gemma Marcucci (Firenze)  
Massimiliano Marcucci (Firenze)  
Francesco Saverio Martelli (Firenze)  
Stephen John Marx (USA)  
Laura Masi (Firenze)  
Giampiero Mazzaglia (Monza)  
Antonio Medica (Firenze)  
Silvia Migliaccio (Roma)  
Giovanni Minisola (Roma)  
Antimo Moretti (Napoli)  
Nicola Napoli (Roma)  
Tiziana Nicoletti (Roma)  
Niccolò Nuti (Siena)  
Sergio Ercole Ortolani (Milano)  
Gaia Palmi (Firenze)  
Vittorio Patella (Bari)  
Leonardo Puddu (Sassari)  
Alessandro Rava (Torino)  
Maria Rizzotti (Roma)  
Cecilia Romagnoli (Firenze)  
Takashi Shimada (UK)  
Umberto Tarantino (Roma)  
Riccardo Terenzi (Firenze)  
Francesco Tonelli (Firenze)  
Giuseppe Toro (Firenze)  
Francesca Torricelli (Firenze)  
Paolo Tranquilli Leali (Sassari)  
Renato Vellucci (Firenze)  
Nicola Veronese (Venezia)



**GIOVEDÌ  
12 DICEMBRE 2019**

13.30 **Saluti e Introduzione**

Umberto Tarantino

**I SIMPOSIO**

**Best Papers AISOT 2019**

Moderatori: Leonardo Puddu e Paolo Tranquilli Leali

13.45 Update sulla Chirurgia delle Fratture del Tratto Toraco-Lombare da Osteoporosi (p. 23)

*Alessandro Rava*

14.00 Aspetti Ortopedici della Sindrome di Marfan (p. 24)

*Federica De Rosa*

14.15 Le Fratture Neglette del Collo del Femore nei Pazienti con Disabilità:

Algoritmo di Trattamento nella Paralisi Cerebrale Infantile (p. 25)

*Adriano Braille*

14.30 Discussione

**I LETTURA**

Moderatore: Sergio E. Ortolani

14.45 Burosumab: An Answer to XLH Pathology (p. 26)

*Takashi Shimada*

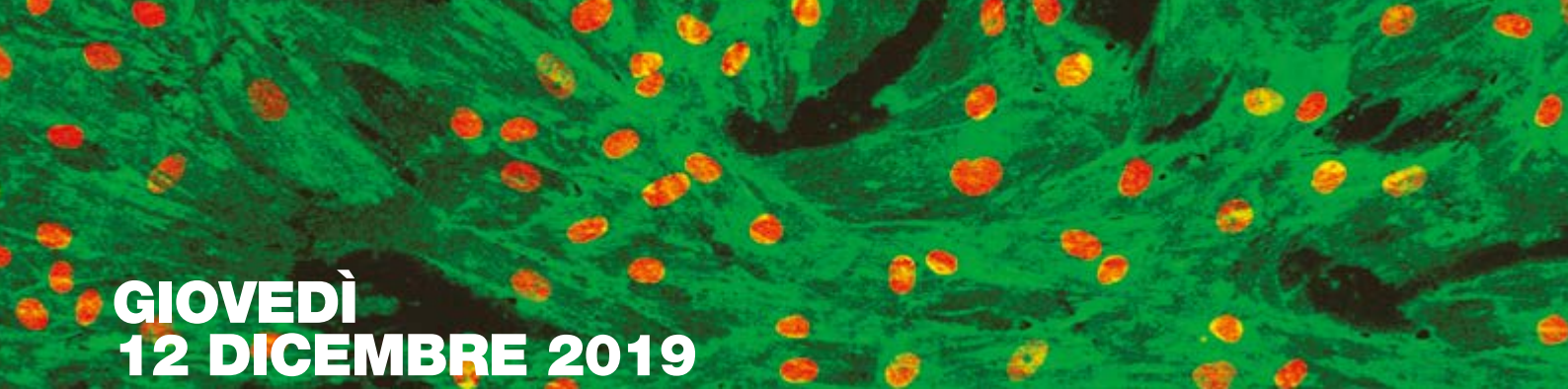
**II LETTURA**

Moderatore: Francesco Conti

15.05 Ipofosfatasia nell'Adulto (p. 27)

*Laura Masi*

15.25 **Coffee break**



**GIOVEDÌ  
12 DICEMBRE 2019**

## **II SIMPOSIO**

### **II Muscolo Scheletrico nella Fragilità Ossea**

Moderatori: Giovanni Iolascon e Stefania Maggi

- 15.50 Come Misurare la Quantità della Massa Muscolare Scheletrica (p. 28)  
*Luciana La Tegola*
- 16.05 La Funzionalità del Muscolo Scheletrico nell'Anziano (p. 29)  
*Nicola Veronese*
- 16.20 Pharmacological Approaches to Sarcopenia (p. 30)  
*Roger A. Fielding*
- 16.35 Discussione

## **III LETTURA**

Moderatore: Umberto Tarantino

- 16.50 Sequential Therapy in The Management of Osteoporosis (p. 31)  
*Nicola Napoli*

## **IV LETTURA**

Moderatore: Maria Luisa Brandi

- 17.10 L'impegno dello Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze  
nella Produzione di Cannabis Terapeutica (p. 32)  
*Antonio Medica*

## **V LETTURA**

Moderatore: Nicola Napoli

- 17.30 Il Muscolo Scheletrico come Organo Target del Paratormone (p. 33)  
*Cecilia Romagnoli*

## **VI LETTURA**

Moderatore: Maria Luisa Brandi

- 17.50 Accesso alle Terapie con Farmaci Orfani nelle Malattie Rare dello Scheletro (p. 34)  
*Giampiero Mazzaglia*



**GIOVEDÌ  
12 DICEMBRE 2019**

**VII LETTURA**

Moderatore: Massimo Innocenti

18.10 L'Unità di Frattura: Un Modello per le Fratture da Fragilità (p. 35)  
*Umberto Tarantino*

18.30 **Conferimento dei Premi OrtoMed (NO ECM)**  
Umberto Tarantino

18.45 **Conferimento della Medaglia OrtoMed (NO ECM)**  
Consegna la Medaglia la Prof.ssa Maria Luisa Brandi

18.55 A Personal History of Familial Hyperparathyroid Diseases (p. 36)  
*Stephen J. Marx*

19.25 **Welcome Cocktail**





**VENERDÌ**  
**13 DICEMBRE 2019**

08.00 **PRESENTAZIONI ORALI**

Moderatori: Christian Carulli e Gaia Palmi

**Studio sul Fenotipo Metabolico e Radiologico dell'Osso nella Mastocitosi Sistemica (p. 71)**

*M.L. Brandi, L. Di Medio*

**Prevalenza dell'Osteoporosi e delle Fratture Vertebrali in Soggetti di Ambo i Sessi Asintomatici Esaminati con la Tecnica DXA (Dual X-Ray Absorptiometry) (p. 72)**

*D. Diacinti, C. Cipriani, J. Pepe, E. Kripa, D. Diacinti, S. Minisola*

**Trabecular Bone Score (Tbs) e Malattia di Parkinson (p. 73)**

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

**Caratterizzazione della Funzionalità Muscolare e degli Indici Motivazionali in Donne Affette da Obesità: Studio Pilota Real Life (p. 74)**

*L. Innocenti, C. Marocco, G.P. Emerenziani, V. Cella, E. Mocini, E. Ferretti, A. Lenzi, E.A. Greco, R. Fornari, L.M. Donini, L. Guidetti, C. Baldari, M. Bertollo, S. Migliaccio*

**Il Ruolo Prognostico del Delirium nell'Anziano con Frattura del Femore Proximale: Esperienza dell'AOU Careggi (p. 75)**

*A. Ceccofiglio, A. Cartei, E. Mossello, G. Rubbieri, G. Mannarino, G. Polidori, C. Ranalli, M. Curcio, A. Cammilli, R. Civinini, C. Rostagno*

**REMS (Radiofrequency Ecographic Multi Spectrometry) per la Previsione della Frattura Femorale: Risultati di uno Studio Osservazionale Fino a 5 Anni di Follow Up (p. 76)**

*G. Adami, G. Arioli, G. Bianchi, M.L. Brandi, C. Caffarelli, L. Cavalli, L. Cianferotti, A. Giusti, S. Gonnelli, A. Grimaldi, M. Manfredini, M. Muratore, E. Quarta, D. Gatti*

**Radiofrequency Echographic Multispectrometry (REMS): a New Approach for Osteoporosis Diagnosis in Adolescents (p. 77)**

*C. Caffarelli, M.D. Tomai Pitinca, S. Gonnelli*

**Il Silenziamento di Clasterina Ripristina la Capacità di Rigenerazione Muscolare e Inibisce il Processo Infiammatorio nella Malattia Osteoporotica (p. 78)**

*C. Greggi, S. Pucci, C. Polidoro, M.C. Piro, M. Primavera, L. Palmieri, E. Gasbarra, R. Iundusi, U. Tarantino*

**Espressione Alterata dell'RNA Lungo non Codificante GAS5 nel Siero di Pazienti Osteoporotici (p. 79)**

*V.V. Visconti, S. Fittipaldi, S. Ciuffi, L. Fontana, M.L. Brandi, U. Tarantino, A. Botta*

**L'Importanza dello Studio del Metabolismo Osseo nella Sintesi delle Fratture Periprotetiche di Femore con Stelo Stabile (Tipo B1 e C): un Nuovo Algoritmo Terapeutico (p. 80)**

*G.B. Colasanti, F. Moreschini, C. Cataldi, N. Mondanelli, S. Giannotti*



**VENERDÌ  
13 DICEMBRE 2019**

### **VIII LETTURA**

Moderatore: Giancarlo Castaman

- 09.00 Complicanze Ossee nella Malattia di Gaucher (p. 37)  
*Gemma Marcucci*

### **III SIMPOSIO**

#### **Fragilità Ossea: Come Orientarsi**

Moderatori: Antonio Capone e Vincenzo Denaro

- 09.20 Risultati di un'Esperienza Italiana in Real Life (p. 38)  
*Giovanni Iolascon*
- 09.35 Esiti Economici del Corretto Trattamento dell'Osteoporosi (p. 39)  
*Luca Degli Esposti*
- 09.50 Update sul Management dell'Ipovitaminosi D secondo le Nuove Linee Guida (p. 40)  
*Stefano Gonnelli*
- 10.05 Discussione

- 10.20 **Coffee break**

### **IX LETTURA**

Moderatore: Massimiliano Marcucci

- 10.35 Fratture Vertebrali, Dolore e Clodronato (p. 41)  
*Pietro De Biase*

### **X LETTURA**

Moderatore: Patrizio G. Blandina

- 10.55 Osteoporosi Severa e Avvento dei Biosimilari: la Responsabilità del Medico, Switch or not to Switch?" (p. 42)  
*Paola M. Ferrari*

### **XI LETTURA**

Moderatore: Francesco Giron

- 11.15 L'Ortopedico e la Prevenzione dei Danni causati dall'Attività Sportiva Agonistica (p. 43)  
*Umile Giuseppe Longo*





**VENERDÌ**  
**13 DICEMBRE 2019**

#### **IV SIMPOSIO**

##### **Denosumab Oltre la BMD**

Moderatori: Maria Luisa Brandi e Giovanni Iolascon

- 11.35 Quale Sequenza per Quale Paziente (p. 44)  
*Maria Luisa Brandi*
- 11.50 Quale Terapia per il Blocco Ormonale Adiuvante (p. 45)  
*Angelamaria Becorpi*
- 12.05 La Gestione del Dolore (p. 46)  
*Giovanni Iolascon*
- 12.20 Discussione

#### **XII LETTURA**

Moderatore: Massimiliano Marcucci

- 12.35 An Emerging Procedural Treatment Option for Local Osteoporotic Bone Loss (p. 47)  
*Roberto Civinini*
- 12.55 **Sessione Poster e Colazione di Lavoro (NO ECM)**  
Moderatori: Alessandro de Sire e Gaia Palmini e Riccardo Terenzi

#### **TAVOLA ROTONDA**

##### **“CALL TO ACTION – IL PROGETTO FRAME”**

Moderatori: Maria Luisa Brandi e Umberto Tarantino

- 14.20 Il Manifesto Sociale  
*Salvatore Leone*
- 14.25 Intergruppo Parlamentare  
*Maria Rizzotti*
- 14.30 Le Linee Guida  
*Primiano Iannone*
- 14.35 Il Progetto PDTA sul Paziente Fratturato  
*Tiziana Nicoletti*
- 14.40 Discussione



**VENERDÌ**  
**13 DICEMBRE 2019**

### **V SIMPOSIO**

#### **Il Paziente con Fragilità Ossea, Chi Trattare e Come: Nuovi Approcci Terapeutici**

Moderatori: Maria Luisa Brandi e Stefano Gonnelli

- 15.20 L'Ipocalcifiediolemia: Quando, Come e Perché Trattarla (p. 48)  
*Marco Di Monaco*
- 15.35 Nuove Prospettive di Impiego del Calcifediolo alla Luce delle Linee Guida SIOMMMS (p. 49)  
*Stefano Gonnelli*
- 15.50 Osteoporosi Severa: Dagli Antiriassorbitivi al Primo Biosimilare di Teriparatide (p. 50)  
*Maria Luisa Brandi*
- 16.05 Discussione

### **XIII LETTURA**

Moderatore: Margherita De Bac

- 16.20 Il Calcio: Istruzioni per l'Uso (p. 51)  
*Maria Luisa Brandi*
- 16.40 **Coffee break**

### **XIV LETTURA**

Moderatore: Giulia Letizia Mauro

- 16.55 Trattamento Olistico del Paziente Affetto da Osteoporosi e Dolore Persistente (p. 52)  
*Renato Vellucci*

### **XV LETTURA**

Moderatore: Giovanni Minisola

- 17.15 Terapia Multimodale nel Dolore Acuto nelle Patologie Osteoarticolari (p. 53)  
*Giovanni Iolascon*

### **XVI LETTURA**

Moderatore: Sandro Giannini

- 17.35 Le Tendinopatie: Il Ruolo degli Integratori e della Terapia Infiltrativa con Acido Ialuronico (p. 54)  
*Antonio Frizziero*





**VENERDÌ**  
**13 DICEMBRE 2019**

**XVII LETTURA**

Moderatore: Francesca Torricelli

- 17.55 L'importanza della Diagnosi Precoce nelle Mucopolisaccaridosi: dal Sospetto Clinico alla Diagnosi (p. 55)  
*Maria Alice Donati*

**VI SIMPOSIO**

**Innovazione nella Diagnosi dell'Osteoporosi**

Moderatori: Pasquale Bianchi e Daniele Diacinti

- 18.15 Vertebral Fracture or Vertebral Deformity? Utilità della Diagnostica Strumentale (p. 56)  
*Daniele Diacinti*
- 18.30 REMS (Radiofrequency Echographic Multi-Spectrometry): La Nuova Densitometria Ossea? (p. 57)  
*Luisella Cianferotti*
- 18.45 Discussione

**XVIII LETTURA**

Moderatore: Vittorio Patella

- 19.00 Gastroresistenza dei Bisfosfonati: Un Modello per Aumentare l'Aderenza al Trattamento (p. 58)  
*Stefano Lello*
- 19.20 **Assemblea dei soci**



**SABATO  
14 DICEMBRE 2019**

08.00 **PRESENTAZIONI ORALI**

Moderatori: Simone Ciuffi e Alessandro de Sire

**Onde d'Urto Focali Vs Radiali nel Trattamento dell'Entesopatia della Fascia Plantare: Efficacia su Dolore, Funzione, Morfostruttura Ecografica e Tollerabilità (p. 81)**

*E. Pisani, A. Moretti, G. Iolascon*

**Le Revisioni d'Anca con Componenti Modulari a Doppia Mobilità Possono Incrementare i Livelli Serici di Ioni Metallo (p. 82)**

*M. Innocenti, A. Cozzi Lepri, A. Galeotti, T. Porciatti, C. Carulli, R. Civinini*

**Ipoparatiroidismo e Gravidanza: Studio Osservazionale Retrospettivo su 40 Casi Clinici (p. 83)**

*G. Marcucci, L. Cianferotti, L. Masi, C. Fossi, S. Parri, M. Duradoni, M.L. Brandi  
(in collaborazione con Gruppo di Studio Ipoparatiroidismo S.I.E.)*

**Correlazione fra le Alterazioni della Cinematica Spino-Pelvica e l'Incidenza di Lussazioni delle Protesi Totali d'Anca Eseguite con Approcci Anteriori (p. 84)**

*A. Cozzi Lepri, L. Ius, T. Paoli, E. Maritato, M. Villano, M. Innocenti, R. Civinini*

**Edema Osseo e Ipotiroidismo: un Raro Caso di Osteoporosi Transitoria dell'Anca (p. 85)**

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

**Studio di miRNoma su Campioni di Siero in una popolazione di Pazienti Affetti da Osteoporosi per l'Identificazione di Marker Diagnostici e Prognostici (p. 86)**

*S. Ciuffi, S. Donati, F. Marini, L. Vannucci, G. Marcucci, C. Fossi, L. Cianferotti,  
A. Botta, U. Tarantino, S. Migliaccio, G.C. Isaia, R. Nuti, C. Marcocci, S. Minisola, M.L. Brandi*

**Alterazioni del Microambiente Osseo e Sviluppo di Metastasi: qual è il Ruolo dell'Osteoporosi? (p. 87)**

*M. Maglio, V. Borsari, F. Salamanna, F. Buontempo, A. Buschiazio, A.M. Martelli, M. Fini*

**Studio in Vitro degli Effetti Acuti del Calcifiediolo su Cellule Pre-Osteoblastiche Umane e Possibili Effetti sulla Regolazione del Differenziamento Osteoblastico e Mineralizzazione (p. 88)**

*S. Donati, G. Marcucci, G. Palmini, F. Marini, R. Zonefrati, G. Galli, M.L. Brandi*

**Recupero Motorio in Pazienti con Frattura di Femore: Risultati dello Studio GIOG (Gruppo Italiano Ortogeriatría) (p. 89)**

*G. Rubbieri, A. Ceccofiglio, G. Pelagalli, A. Ungar, A. Cartei, C. Rostagno, R. Civinini, B. Govoni, G. Mantovani,  
S. Volpato, P. Rapazzini, A. Zurlo, C. Mussi, M. Corsi, M.L. Lunardelli, A. Andreano, G. Castoldi, P. Floris,  
M. Pizzonia, A. Barone, A. March, S. Franzoni, G. Bellelli*





**SABATO  
14 DICEMBRE 2019**

### **VII SIMPOSIO**

#### **Nutraceutici nelle Malattie Muscolo-Scheletriche**

Moderatori: Federica Cioppi e Emanuela Bartolozzi

- 09.00 Evidenze Scientifiche di Efficacia dei Nutraceutici nell'Artrosi (p. 59)  
*Alessandro de Sire*
- 09.15 Evidenze Scientifiche di Efficacia dei Nutraceutici nelle Tendinopatie (p. 60)  
*Giuseppe Toro*
- 09.30 Evidenze Scientifiche di Efficacia dei Nutraceutici nelle Neuropatie Periferiche (p. 61)  
*Antimo Moretti*
- 09.45 Evidenze Scientifiche di Efficacia dei Nutraceutici nell'Osteoporosi (p. 62)  
*Silvia Migliaccio*
- 10.00 Discussione

### **XIX LETTURA**

Moderatore: Francesco Tonelli

- 10.15 Il Microbiota come Terapia della Fragilità Scheletrica (p. 63)  
*Lorenzo Emmi*

### **VIII SIMPOSIO**

#### **Il Bone Doctor e l'Odontoiatra: Due Realtà che Devono Comunicare**

Moderatori: Silvia Migliaccio e Niccolò Nuti

- 10.35 L'Odontoiatra e il Bone Doctor si Parlano (p. 64)  
*Christian Bacci*
- 10.50 Fragilità delle Ossa Mascellari ed Outcome Terapeutici (p. 65)  
*Francesco Saverio Martelli*
- 11.05 ONJ: Il Problema é Chiaro per il Paziente Trattato per Osteoporosi? (p. 66)  
*Maria Luisa Brandi*
- 11.20 Discussione
- 11.35 **Coffee break**



**SABATO  
14 DICEMBRE 2019**

11.50 **Consegna dei Premi per i Migliori Contributi Scientifici (Presentazioni Orali e Poster)  
(NO ECM)**

Giovanni Iolascon

**XX LETTURA**

Moderatore: Maria Luisa Brandi

12.00 Fragilità Ossea nell'Insufficienza Renale Cronica (p. 67)

*Maria Fusaro*

12.20 Compilazione del Questionario ECM

12.45 **Chiusura del Congresso**



## SESSIONE POSTER

- P 1 VALUTAZIONE DELLA CORRELAZIONE DEGLI INDICI DI FUNZIONALITÀ MUSCOLARE CON LA DIETA E L'ATTIVITÀ FISICA IN DONNE AFFETTE DA OSTEOPOROSI (p. 93)**  
*C. Marocco, E. Mocini, L. Innocenti, V. Cella, G.P. Emerenziani, A. Lenzi, E.A. Greco, R. Fornari, L. Guidetti, C. Baldari, S. Migliaccio*
- P 2 IL TRATTAMENTO ANTI-RIASSORBITIVO IN CORSO DI TERAPIA ANTI-ESTROGENICA CON TAMOXIFENE E LHRH ANALOGHI È SEMPRE NECESSARIO? (p. 94)**  
*C. Iannone, D.T. Wolosinska, G. Pugliese, F. Conti*
- P 3 SVILUPPO DI UN NUOVO SISTEMA DI SCORE PREDITTIVO PER LA VALUTAZIONE DELLA MORTALITÀ OSPEDALIERA DEI PAZIENTI CON FRATTURA DI FEMORE (p. 95)**  
*G. Pelagalli, G. Rubbieri, A. Ceccofiglio, A. Cartei, C. Ranalli, C. Rostagno, R. Civinini*
- P 4 EDEMA OSSEO ED INSTABILITÀ DI CAVIGLIA NELLA CRPS: CASE-REPORT (p. 96)**  
*F. Snichelotto, L. Peschi, A. Ciccarelli, G. Iolascon*
- P 5 CARATTERIZZAZIONE MICROBIOLOGICA E GENETICA DI SOGGETTI PARODONTICI CON RIDOTTA DENSITÀ MINERALE OSSEA (p. 97)**  
*L. Guasti, B. Pampaloni, M. Scovotto, F. Tonelli, F. Corcioli, F.S. Martelli, M.L. Brandi*
- P 6 LA NEUROABLAZIONE DEI NERVI GENICOLATI MEDIANTE RADIOFREQUENZA ECOGUIDATA IN PAZIENTI AFFETTI DA GONARTROSI: EFFETTI A BREVE TERMINE E SAFETY (p. 98)**  
*L. Lippi, M. Massara, C. Cisari, A. Baricich, M. Invernizzi, A. de Sire.*
- P 7 ESTABLISHMENT OF FIRST IN VITRO HUMAN HYPERTROPHIC CHONDROCYTES MODELS TO STUDY THE RELATION BETWEEN MEN2B PHENOTYPE AND RET FUNCTION ON BONE ELONGATION (p. 99)**  
*G. Palmi, C. Romagnoli, F. Marini, R. Zonefrati, G. Galli, F. Franceschelli, D.A. Campanacci, M.L. Brandi*
- P 8 PRIMO STUDIO SUL PROFILO MICRO-RNA DELLE CELLULE STAMINALI TUMORALI NELL'OSTEOSARCOMA TELEANGECTASICO (p. 100)**  
*G. Palmi, C. Romagnoli, R. Zonefrati, G. Galli, F. Marini, A. Aldinucci, C. Mavilia, G. Leoncini, A. Franchi, G. Beltrami, D.A. Campanacci, R. Capanna, M.L. Brandi*
- P 9 ISOLAMENTO E CARATTERIZZAZIONE DI CELLULE STAMINALI TUMORALI DA CONDROSARCOMA CONVENZIONALE (p. 101)**  
*S. Donati, F. Miglietta, G. Palmi, R. Zonefrati, G. Galli, A. Franchi, R. Capanna, M.L. Brandi*
- P 10 CELLULE STAMINALI TUMORALI E MICRO-RNA NEL SARCOMA DI EWING (p. 102)**  
*S. Donati, G. Palmi, C. Romagnoli, F. Miglietta, R. Zonefrati, G. Galli, A. Franchi, G. Beltrami, D.A. Campanacci, R. Capanna, M.L. Brandi*
- P 11 LA SCOLIOSI NON CHIRURGICA PUÒ CAUSARE UNA LESIONE ATRAUMATICA DEL MIDOLLO SPINALE? (p. 103)**  
*M. Desilvestri, L. Lippi, A. de Sire, M. Pizzorno, M. Invernizzi, C. Cisari, L. Perrero*
- P 12 INCIDENZA DELL'IPOVITAMINOSI D NEL PERCORSO RIABILITATIVO DEI PAZIENTI CON DISTURBI ASSIALI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON. STUDIO PILOTA (p. 104)**  
*G. Maggi, E. Pelosin, L. Mori, L. Massollo, C. Trompetto*





## SESSIONE POSTER

- P 13 UN SISTEMA CON DOPPIA VITE CEFALICA TELESCOPICA È EFFICACE NEL RIDURRE LA PERCENTUALE DI “CUT-OUT” NELLE FRATTURE PERTROCANTERICHE TRATTATE CON CHIDO CEFALO-MIDOLLARE** (p. 105)  
*T. Paoli, A. Galeotti, A. Cozzi Lepri, A. Del Prete, M. Innocenti, R. Civinini*
- P 14 EFFETTO DEL 17-β-ESTRADIOLO SUI LIVELLI DI FGF23 IN MLO-Y4 IN CONDIZIONI DI STRESS OSSIDATIVO** (p. 106)  
*V. Domazetovic, G. Marcucci, I. Falchetti, M.T. Vincenzini, S. Ciuffi, R. Zonefrati, M.L. Brandi, T. Iantomasi*
- P 15 EFFETTI A BREVE E LUNGO TERMINE DEL LAVAGGIO PERCUTANEO ECOGUIDATO SULLA TENDINOPATIA CALCIFICA DI SPALLA: L’ASPIRAZIONE DI MATERIALE CALCICO INFLUENZA L’OUTCOME?** (p. 107)  
*B. Meoni, G. D’Elia, M. Paci*
- P 16 MODELLI AVANZATI IN VITRO PER LO STUDIO DI BIOMATERIALI IN ORTOPEDIA: STATO ATTUALE, POSSIBILI SCENARI, LIMITI DA SUPERARE** (p. 108)  
*M. Maglio, D. Contartese, M. Sartori, A. Atrei, M. Fini*
- P 17 COINVOLGIMENTO OSSEO IN UN CASO DI SINDROME DI EHLERS DANLOS. LA TECNOLOGIA REMS APPLICATA AD UNA PATOLOGIA RARA** (p. 109)  
*M.D. Tomai Pitinca, C. Caffarelli, S. Gonnelli*
- P 18 LA TECNOLOGIA REMS PERMETTE LA VALUTAZIONE DELLA DENSITÀ MINERALE OSSEA DEL FEMORE FRATTURATO TRATTATO CON OSTEOSINTESI? PRESENTAZIONE DI UN CASO CLINICO** (p. 110)  
*M.D. Tomai Pitinca, C. Caffarelli, S. Gonnelli*
- P 19 PATIENT-ACCEPTABLE SYMPTOM STATE (PASS) E IL PATIENT-ACCEPTABLE FUNCTION SCALE (PAFS): UNA NUOVA MISURA DI OUTCOME NELL’APPROCCIO AL PAZIENTE CON OA** (p. 111)  
*M. Paoletta, S. Liguori, A. Moretti, G. Iolascon*
- P 20 ANALISI IN VITRO DEI RECETTORI ORMONALI DURANTE LA MIOGENESI DI CELLULE SATELLITI ISOLATE DAL MUSCOLO SCHELETRICO UMANO** (p. 112)  
*C. Romagnoli, R. Zonefrati, P. Sharma, M. Innocenti, L. Cianferotti, M.L. Brandi*
- P 21 STUDIO OSSERVAZIONALE SU PAZIENTI AFFETTI DA RACHITISMO IPOFOSFOREMICO LEGATO AL CROMOSOMA X (XLH)** (p. 113)  
*C. Fossi, G. Marcucci, F. Giusti, F. Franceschelli, F. Cioppi, L. Cianferotti, L. Masi, M.L. Brandi*
- P 22 VALUTAZIONE DELL’INTROITO DI CALCIO DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA E DELLA DENSITÀ MINERALE OSSEA IN UNA POPOLAZIONE DI ALLIEVI SOTTOUFFICIALI** (p. 114)  
*B. Pampaloni, L. Cavalli, L. Guasti, S. Quattrini, P. Pisani, M. Duradoni, G. Gronchi, M.L. Brandi*
- P 23 SOSTITUZIONE VALVOLARE AORTICA PER VIA PERCUTANEA IN PAZIENTI CON FRATTURA DI FEMORE E GRAVE STENOSI AORTICA: QUALE TIMING ? REPORT DI 3 CASI** (p. 115)  
*G. Falchetti, C. Ranalli, A. Cartei, G. Rubbieri, A. Ceccofiglio, C. Rostagno*
- P 24 PTH-C1PTH: UNA LINEA DI CELLULE PARATIROIDEE CON ESPRESSIONE STABILE DELL’ORMONE PARATIROIDEO**  
*S. Fabbri, R. Zonefrati, G. Galli, M.L. Brandi* (p. 116)
- P 25 LA SARCOPENIA NELLE FRATTURE DEL RADIO DISTALE. REVISIONE DELLA LETTERATURA E CONCETTI EMERGENTI** (p. 117)  
*S. Artiaco, G. Pennacchio, P. Bianchi*

**CON LA SPONSORIZZAZIONE  
NON CONDIZIONANTE DI**

**ABIOGEN PHARMA S.P.A.  
ABOCA S.P.A. - SOCIETA' AGRICOLA  
ACQUA E TERME ULIVETO S.P.A.  
AGNOVOS HEALTHCARE GMBH  
ALEXION PHARMA ITALY S.R.L.  
AMGEN S.R.L.  
BIOMARIN INTERNATIONAL LIMITED  
BRUNO FARMACEUTICI S.P.A.  
CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.  
DUAL SANITALY S.P.A.  
ECHOLIGHT S.P.A.  
ELI LILLY ITALIA S.P.A.  
FIDIA FARMACEUTICI S.P.A.  
IPSEN S.P.A.  
ITALFARMACO S.P.A.  
KYOWA KIRIN S.R.L.  
MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.  
PFIZER S.R.L.  
SANDOZ S.P.A.  
SAVIO PHARMA ITALIA S.R.L.  
SHIRE ITALIA - NOW PART OF TAKEDA  
SPA SOCIETA' PRODOTTI ANTIBIOTICI S.P.A.  
THERAMEX ITALY S.R.L.  
UCB PHARMA S.P.A.**

**Aboca**  
Innovazione per la salute

**ALEXION**

**AMGEN®**

**BIOMARIN**

**Kyowa KIRIN**

**MENARINI**  
group

**SANDOZ** A Novartis  
Division



Shire è ora parte di Takeda



Inspired by patients.  
Driven by science.

# INFORMAZIONI GENERALI

## Sede del Congresso

Palazzo dei Congressi  
Piazza Adua 1  
50123 Firenze

## OrtoMed Società Italiana di Ortopedia e Medicina e delle Malattie Rare delle Ossa

Via R. Giuliani, 192/A  
Firenze  
Tel. 055 2337724 - Fax 055 2306919  
societa@ortomed-siom.com  
www.ortomed-siom.com

## Segreteria Organizzativa

Regia Congressi  
Via A. Cesalpino 5/B  
50134 Firenze  
Tel. 055-795421 - Fax 055-7954280  
E-mail: info@regiacongressi.it

## Provider

Euromediform srl  
Via A. Cesalpino 5/B  
50134 Firenze  
Tel. 055/795421 - Fax 055/7954250  
E-mail: info@euromediform.it  
www.euromediform.it

## Segreteria in Sede Congressuale

La segreteria sarà aperta in concomitanza dei lavori scientifici.

## Quota d'iscrizione (IVA inclusa)

L'iscrizione al Congresso dà diritto:

- \* all'iscrizione alla Società OrtoMed
- \* alla cartella congressuale;
- \* ai coffee break ed alla colazione di lavoro indicati sul programma;
- \* all'attestato di partecipazione.

## Quota d'iscrizione per Medico Chirurgo e Odontoiatra

€ 366,00 entro il 15 ottobre 2019

## Quota d'iscrizione per Medico Chirurgo e Odontoiatra

€ 427,00 dal 16 ottobre 2019 ed in Sede Congressuale

## Quota d'iscrizione per Biologo, Infermiere, Farmacista, Chimico, Dietista, Fisioterapista, Tecnico Sanitario di Laboratorio Biomedico

€ 219,60

## Quota d'iscrizione per Specializzando, Studente e Dottorando (\*)

Gratuita

(\*) È indispensabile allegare il certificato d'iscrizione alla Scuola di Specializzazione oppure al Dottorato di Ricerca.

## Premi

Saranno selezionati dal Comitato Scientifico i 10 migliori contributi scientifici (5 per la Sessione Poster e 5 per le Presentazioni Orali) 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 14 dicembre 2019 alle ore 11.50 come da programma scientifico

## Sezione Under 35 – I Giovani Medici per OrtoMed

Una commissione composta da Giovani Soci Under 35 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 – Consigliere  
Riccardo Terenzi – Consigliere

### Attività Under 35:

La Sessione Poster prevista il giorno 13 Dicembre 2019 dalle ore 12.55 alle ore 14.20 sarà effettuata in modalità "Poster Tour", in modo che i Giovani possano esporre al meglio i propri lavori scientifici.

## ECM

ID 286 - EVENTO 277814

La società Provider Euromediform srl, sulla base delle normative ministeriali vigenti ha assegnato n. 12,6 crediti formativi per n. 150 partecipanti appartenenti alle seguenti categorie:

### •Medico Chirurgo per le seguenti discipline:

Cardiologia, Ematologia, Endocrinologia, Gastroenterologia, Geriatria, Malattie Metaboliche e Diabetologia, Medicina Fisica e Riabilitazione, Medicina Interna, Medicina dello Sport, Nefrologia, Oncologia, Pediatria, Radioterapia, Reumatologia, Chirurgia Generale, Chirurgia Maxillo-Facciale, Ginecologia e Ostetricia, Ortopedia e Traumatologia, Anestesia e Rianimazione, Biochimica Clinica, Farmacologia e Tossicologia Clinica, Radiodiagnostica, Igiene, Epidemiologia e Sanità Pubblica, Medicina del Lavoro e Sicurezza degli Ambienti di lavoro, Medicina Generale (Medici di Famiglia), Pediatria (Pediatri di Libera Scelta), Scienza dell'Alimentazione e Dietetica.

### •Farmacista (Farmacia Ospedaliera, Farmacia Territoriale)

### •Biologo

### •Tecnico Sanitario Laboratorio Biomedico

### •Odontoiatra

### •Chimico (Chimica Analitica)

### •Fisioterapista

### •Infermiere

### •Dietista

## Obiettivo formativo

Applicazione nella pratica quotidiana dei principi e delle procedure dell'evidence based practice (EBM - EBN - EBP)

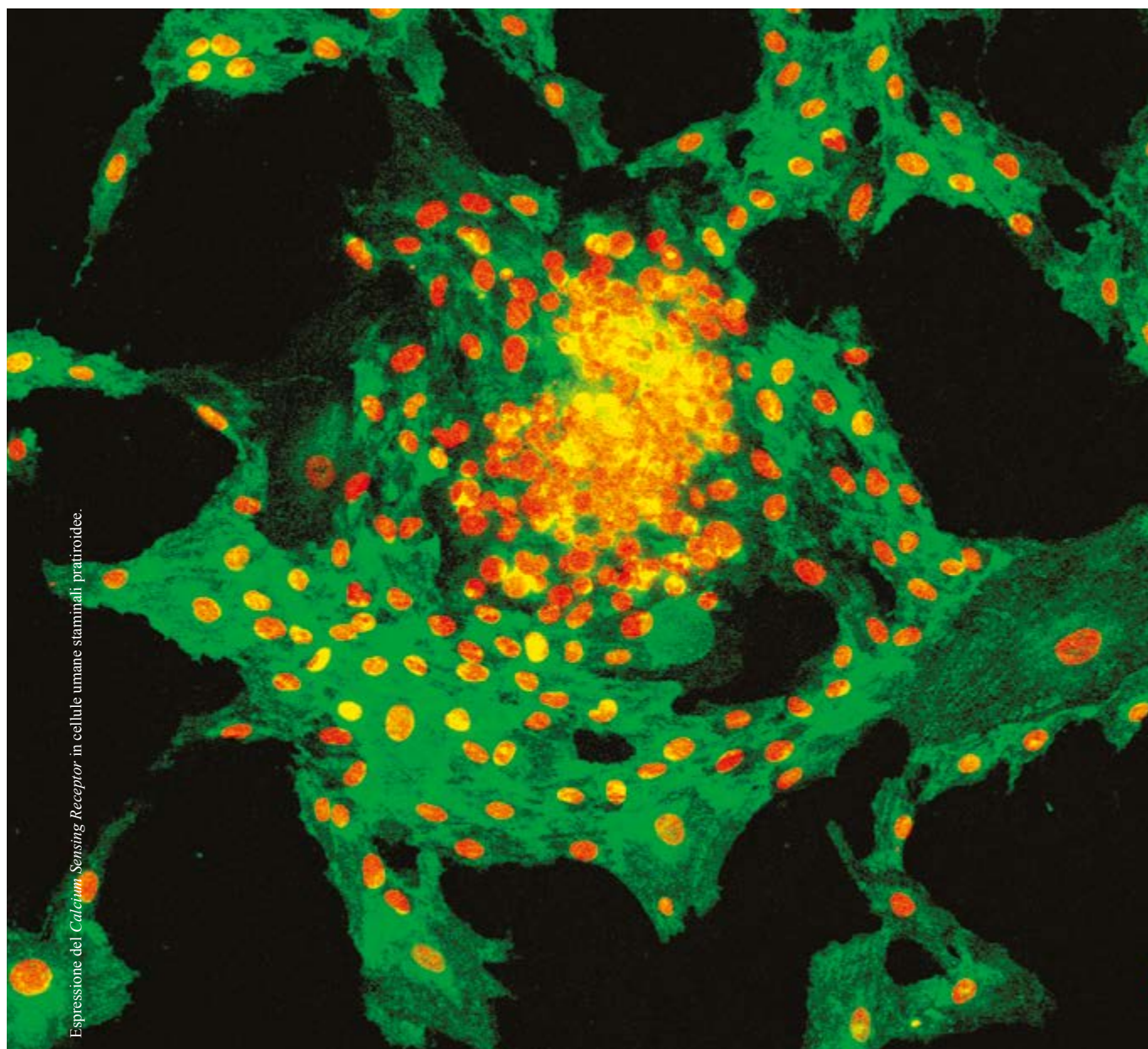


# XV CONGRESSO

**FIRENZE  
10-12 DICEMBRE 2020**

# OrtoMed

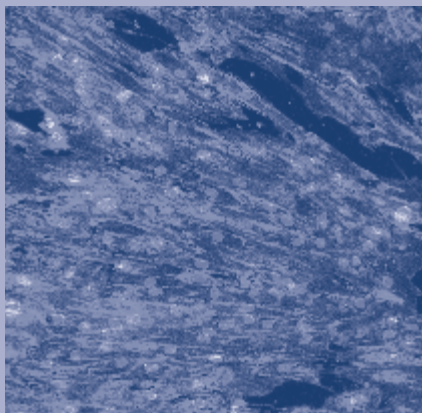
Società Italiana di Ortopedia, Medicina  
e delle Malattie Rare dello Scheletro



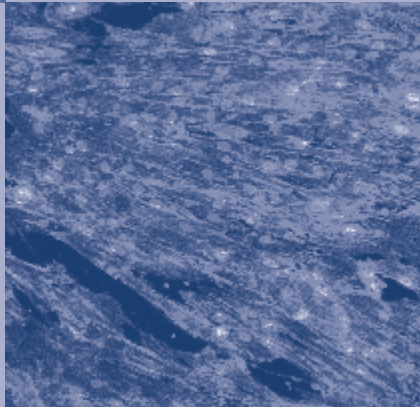
**La Società Provider Euromediform srl effettuerà l'accreditamento ECM secondo la normativa ministeriale vigente**

**Per informazioni rivolgersi alla Segreteria Organizzativa Regia Congressi srl  
Via A. Cesalpino, 5/B 50134 Firenze Tel: 055/795421 Fax: 055/7954280  
email: [info@regiacongressi.it](mailto:info@regiacongressi.it)**

OrtoMed Società Italiana di Ortopedia, Medicina e delle Malattie Rare dello Scheletro  
Via Reginaldo Giuliani, 195/a - 50141 FIRENZE  
Tel: 055/2337724 Fax: 055/2306919  
[societa@ortomed-siom.com](mailto:societa@ortomed-siom.com)



**LETTURE  
E SIMPOSI**







# UPDATE SULLA CHIRURGIA DELLE FRATTURE DEL TRATTO TORACO-LOMBARE DA OSTEOPOROSI

A.Rava<sup>1</sup>, A.Massè<sup>1</sup>, F.Fusini<sup>1</sup>, G.Gargiulo<sup>2</sup>, P.Cinnella<sup>2</sup>, M.Girardo<sup>2</sup>

1-Clinica Ortopedica Universitaria. AOU Città della Salute e della Scienza di Torino; 2-Ortopedia e Traumatologia 3 ad indirizzo Chirurgia Vertebrale

Con l'aumento progressivo dell'età media della popolazione assistiamo ad un aumento quasi esponenziale della prevalenza di malattia osteoporotica con associate fratture da fragilità. Premessa la maggior rilevanza delle fratture di femore prossimale, le fratture vertebrali hanno anch'esse rilevanza in termini di incidenza e riduzione della qualità vita. La classificazione AO, ad oggi la maggiormente utilizzata, classifica in toto ogni tipologia di frattura interessante il rachide. Tuttavia questo tipo di classificazione non considera in maniera specifica il pattern morfologico tipico delle fratture in osteoporosi (collimante prevalentemente con il tipo A sec AO) ed il relativo trattamento. Dire che un giovane non sia uguale ad un anziano è per tutti ovvio e logico, la stessa logica porta a dire che le fratture dell'anziano presentano profonde differenze rispetto a quelle del giovane, sia per meccanismo d'azione/energia cinetica sia per quanto riguarda il trattamento.

Recentemente la società tedesca di ortopedia e traumatologia (DGOU) nel 2018 si è prodigata nel classificare ad hoc le fratture vertebrali in osteoporosi (di cui le fratture toracolombari sono le più frequenti per biomeccanica) conferendo così all'ortopedico una guida di diagnosi e trattamento. Nel lavoro sopracitato, vengono riconosciuti 5 pattern di frattura (OF da 1 a 5) caratterizzati ognuno da morfologia e caratteristiche di instabilità differenti. Così facendo è possibile abbandonare le vecchie diciture di "frattura da schiacciamento della limitante somatica superiore", "frattura a lente biconcava" e virare verso un lessico standardizzato e univoco per tutti. Ovviamente il lessico non è l'unico vantaggio, poiché già garantito dalla AO, ma il dato radiologico viene integrato con dati clinici per ottenere un corretto algoritmo decisionale per stratificare il paziente attraverso i trattamenti conservativi e chirurgici. Premesso che le categorie a minore gravità (OF1 e OF2) vedono come trattamento favorito quello conservativo (in cui l'ortesi è sempre opzionale) è possibile tuttavia convertire il trattamento da conservativo a chirurgico a bassa invasività (cementoplastica) qualora il dolore non regredisce con il trattamento conservativo. Vera novità portata dalla DGOU è la definizione della tipologia di strumentazione definita adeguata per dato pattern di frattura. Come sappiamo l'osteoporosi determina una riduzione di qualità ossea con conseguente riduzione della capacità dei mezzi di sintesi di garantire una sufficiente stabilità e rigidità del costruito. Come noto la vite peduncolare ha

la sua maggiore tenuta a livello della corticale peduncolare e solo secondariamente viene sfruttata la spongiosa somatica. In caso di osteoporosi le strategie principali per migliorare la tenuta meccanica degli impianti sono limitate: aumento del diametro della vite, incremento della lunghezza della vite, augmentation con PMMA (Polimetilmetacrilato). Tutte queste strategie presentano i relativi rischi, benefici e applicazioni restando tuttavia aperta la tematica sulla lunghezza dell'area di artrodesi. Pertanto i pattern a maggiore instabilità OF3, OF4 e OF5 sono considerati specificamente nel lavoro della DGOU che come sottolineato precedentemente non si limita a proporre il trattamento chirurgico ma bensì specificano la strumentazione adeguata che, a seconda della crescente instabilità del segmento, presenta maggiori gradi di rigidità e lunghezza di area di artrodesi da selettiva con eventuale augmentation con PMMA ad artrodesi lunghe con relativa distribuzione dello stress meccanico. Questa ad oggi è, a nostra conoscenza, l'unica linea guida autorevole che affronta il problema delle fratture vertebrali in osteoporosi nella sua totalità attraverso una adeguata classificazione dei diversi pattern di frattura conferendone ad ognuno l'adeguato trattamento.

## Bibliografia:

1. Schnake KJ et al. Classification of Osteoporotic Thoracolumbar Spine Fractures: Recommendations of the Spine Section of the German Society for Orthopaedics and Trauma (DGOU). *Global Spine J.* 2018 Sep;8(2 Suppl):46S-49S. doi: 10.1177/2192568217717972. Epub 2018 Sep 7.
2. Girardo M, Cinnella P, Gargiulo G, Viglierchio P, Rava A, Aleotti S. Surgical treatment of osteoporotic thoraco-lumbar compressive fractures: the use of pedicle screw with augmentation PMMA. *Eur Spine J.* 2017 Oct;26(Suppl 4):546-551. doi: 10.1007/s00586-017-5037-3. Epub 2017 Mar 21.
3. Girardo M, Rava A, Fusini F, Gargiulo G, Coniglio A, Cinnella P. Different pedicle osteosynthesis for thoracolumbar vertebral fractures in elderly patients. *Eur Spine J.* 2018 May 14. doi: 10.1007/s00586-018-5624-y

## ASPETTI ORTOPEDICI DELLA SINDROME DI MARFAN

F. De Rosa, F. Pelillo, P. Costa, V. Peschiera, M. Ghiara, M. Mosconi, F. Benazzo

IRCCS Policlino S.Matteo – Pavia

La sindrome di Marfan è una patologia multisistemica del tessuto connettivo, che rientra nel novero delle malattie rare. Si trasmette con carattere autosomico dominante, ha una prevalenza di 2-3 individui su 10000 e non sono state rilevate differenze statisticamente significative intersessuali, interrazziali. Le mutazioni responsabili della SM si trovano in più del 90% dei casi sul gene della Fibrillina 1 (Cr15q15-21), che codifica per l'omologa proteina FBN1, glicoproteina che concorre alla formazione delle fibre elastiche e delle fibre collagene della matrice extracellulare. Le alterazioni coinvolgono numerosi sistemi ed apparati, come l'apparato scheletrico, cardiovascolare, oculare, nervoso, respiratorio, cutaneo. Nel 75% dei casi la mutazione segrega all'interno delle stesse famiglie, mentre nel restante 25% non c'è evidenza di familiarità e le mutazioni del gene FBN1 sono *de novo*. Per considerare coinvolto il sistema scheletrico è necessaria la presenza di almeno due criteri maggiori oppure di 1 elemento dei criteri maggiori più 2 dei criteri minori.

L'importanza di riconoscere e quantificare i criteri scheletrici è legata soprattutto alla diagnosi delle forme *de novo*, poiché a fronte di una penetranza completa, l'espressione fenotipica presenta variabilità anche a livello intrafamiliar, persino nei gemelli omozigoti. La comparsa dei caratteri scheletrici è età dipendente, pertanto è necessario un attento follow-up dei soggetti pediatrici con sospetta MFS, poiché alcuni tratti tipici possono rendersi manifesti anche tardivamente. Inoltre i criteri diagnostici sviluppati nella nosologia di Ghent hanno mostrato alcune lacune, ragion per cui sarà necessario sviluppare nuovi algoritmi, al fine di prevenire le complicanze, in particolar modo quelle coinvolgenti l'apparato cardiovascolare. Accanto all'ectopia lentis ed alla dilatazione aortica, una statura di 3,3 deviazioni standard rispetto alla media, rappresenta la manifestazione più caratteristica e discriminante.

<b>Criteri maggiori</b> (per soddisfare un criterio maggiore è necessaria la presenza di almeno 4 dei seguenti segni)	<b>Criteri Minori</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>– pectus carinatum</li><li>– pectus excavatum richiedente chirurgia</li><li>– ridotto rapporto segmento superiore/inferiore o rapporto apertura alare/altezza &gt;1.05</li><li>– segno del polso e del pollice</li><li>– scoliosi &gt;20° o spondilolistesi</li><li>– ridotta estensione del gomito (&lt;170°)</li><li>– dislocazione mediale del malleolo determinante piede piatto</li><li>– protrusione dell'acetabolo</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Pectus excavatum di moderata entità</li><li>– Ipermobilità delle articolazioni</li><li>– Palato arcuato</li><li>– Caratteristiche facciali</li></ul>

# LE FRATTURE NEGLETTE DEL COLLO DEL FEMORE NEI PAZIENTI CON DISABILITÀ: ALGORITMO DI TRATTAMENTO NELLA PARALISI CEREBRALE INFANTILE

A. Braile, G. Toro, C. di Fino, A. de Cicco, A. Moretti, G. Iolascon

*Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli*

Le fratture del collo del femore rappresentano una severa condizione patologica con un'alta percentuale di mortalità e morbidità, specialmente quando la diagnosi è ritardata. Quando quest'ultima viene effettuata dopo 30 giorni dall'evento traumatico si definiscono "Fratture neglette del collo del femore". La paralisi cerebrale è probabilmente uno dei fattori di rischio più importanti per le fratture neglette del collo del femore per via della compromissione delle funzioni cognitive e motorie. L'incidenza di queste fratture nei pazienti con paralisi cerebrale è probabilmente sottostimata considerando l'alta prevalenza di fratture in questi pazienti che presentano dolore persistente. Il nostro obiettivo è discutere circa i casi pubblicati di fratture neglette del collo del femore in pazienti con disabilità al fine di definire un algoritmo di trattamento che aiuti l'ortopedico nella corretta gestione della patologia.

## **Bibliografia:**

1. Toro G, Moretti A, Toro G, Tirelli A, Calabrò G, Toro A, Iolascon G. Surgical treatment of neglected hip fracture in children with cerebral palsy: case report and review of the literature. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2017;14(3):317.
2. Toro G, Florio P, Gagliardo N, D'amato RD, Marchesano R, Di Fino C, Tirelli A. PROXIMAL FEMORAL RESECTION-ARTHROPLASTY IN SEVERE CEREBRAL PALSY. *Osteoporos Int.* SPRINGER LONDON LTD 236 GRAYS INN RD, 6TH FLOOR, LONDON WC1X 8HL, ENGLAND; 2015. p. S318–S318.
3. Ayoub MA, Gad HM. Neglected neck femur fractures in adolescents and young adults: factors predicting the surgical outcome. *J Orthop Sci.* 2013;18(1):93–100



## BUROSUMAB: AN ANSWER TO XLH PATHOLOGY?

T. Shimada, Ph.D.

Kyowa Kirin International

X-linked hypophosphatemia (XLH) is a genetic form of rickets/osteomalacia, characterized by hypophosphatemia due to renal phosphate wasting. The responsible gene is *PHEX* (phosphate-regulating gene with homology to endopeptidase on the X chromosome), which encodes a putative membrane protein with homology to the M13 family of endopeptidases. Because *PHEX* is predominantly expressed in osteocytes/osteoblasts and believed to be anchored to the cellular membrane in the bone, a humoral factor causing renal phosphate wasting was hypothesized.

Fibroblast growth factor (FGF) 23 was identified as a common causative factor in two distinct diseases, autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR)<sup>#1</sup> and tumor-induced osteomalacia (TIO)<sup>#2</sup>. Both diseases are characterized by osteomalacia due to renal phosphate wasting, sharing many clinical symptoms with XLH. In TIO, excess amount of FGF23 is secreted by phosphaturic mesenchymal tumors, while in ADHR high levels of FGF23 are due to mutations in the *FGF23* gene which stabilise the protein.

In patients with XLH or TIO, normal-high to high levels of FGF23 were found in circulation. Hyp mouse, a murine homolog of XLH with a large deletion in *Phex* gene, was also demonstrated to have very high levels of murine FGF23 in circulation. Thus, the excess activity of FGF23 was expected to be a causative factor in XLH patients as well as in Hyp mice. Monoclonal antibodies against FGF23 were developed to treat XLH and their potential therapeutic effect were first evaluated in Hyp mice to obtain a proof of concept.

Antibody-based neutralization of endogenous FGF23 in Hyp mice resulted in an increase in serum levels of phosphate, which was a consequence of restored renal phosphate reabsorption<sup>#3</sup>. Repeated dosing resulted in almost normalized bone mineralization and longitudinal elongation of long bones, which were accompanied by amelioration of columnar structure of hypertrophic chondrocytes in the growth plate as well as bone formation rate. In

addition, treatment with antibody increased grip force levels and locomotor activity. Thus, the pathological role of FGF23 in Hyp mice and the therapeutic effect of antibody-based neutralization were confirmed.

Based on this preclinical proof of concept, has been developed burosumab, a fully human monoclonal antibody to FGF23 and conducted global clinical trials to assess the efficacy and safety of this antibody drug in XLH patients. In a phase 3 study (UX023-CL301)<sup>#4</sup>, burosumab treatment was compared with conventional therapy, i.e. oral supplementation of phosphate and active vitamin D, for 64 weeks. Burosumab treatment restored renal phosphate wasting, resulting in increases in serum phosphate, improved rickets as well as leg deformities. Improvements were generally more robust than those observed in the conventional therapy arm. Burosumab was well tolerated and there were no concerning safety findings.

Given the outcomes of clinical trials as well as preclinical studies, FGF23 is confirmed as a central factor which induces renal phosphate wasting and, thus, leads to hypophosphatemia and its clinical consequence. Burosumab is targeting this key pathological molecule, providing a new therapeutic opportunity for XLH. Conversely, the biological function of the PHEX protein and its relationship to FGF23 secretion in bone remain unsolved. Moreover, long-term efficacy and safety of burosumab treatment still need to be demonstrated. In this regard, our journey of XLH therapy is just a beginning.

### Reference

- #1 KE White et al., Nat Genet (2000) 26, 345–348.
- #2 T Shimada et al., Proc Natl Acad Sci (2001) 98, 6500–6505.
- #3 Y Aono et al., J Bone Miner Res (2009) 24, 1879–1888.
- #4 E Imel et al., Lancet (2019) 393, 2416–2427.

## L'IPOFOSFATASIA NELL'ADULTO

L. Masi

*Dirigence Medico, SOD Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo, Dipartimento Neuromuscoloscheletrico e Organi di Senso, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze*

L'ipofosfatasi (HPP) è una rara malattia metabolica ossea eterogenea causata da mutazioni di perdita di funzione del gene umano fosfatasi alcalina (ALPL; MIM 171760) che codifica per l'enzima TNAP. Lo sviluppo di manifestazioni cliniche HPP è dovuto all'inattivazione di mutazioni omozigoti, eterozigoti o eterozigoti composti del gene ALPL, che possono essere dominanti o recessivi, con conseguente riduzione o assenza dell'attività del TNAP. La malattia presenta spettri estremamente variabili di manifestazioni cliniche, che vanno dalla nascita morta senza osso mineralizzato alle fratture patologiche che si sviluppano solo in età adulta. Segni, sintomi, storia e modello di ereditarietà sono variabili da paziente a paziente, presumibilmente in relazione al diverso tipo di mutazione ALPL. Sono state riportate sei varianti di patologie cliniche, caratterizzate da vari gradi di gravità e età variabile di insorgenza. Includono perinatale (letale), infantile (letale nel 50% dei casi), HPP infantile e dell'adulto, odontoipofosfatasi (una forma lieve che colpisce solo i denti ma non le ossa) e pseudoipofosfatasi (clinicamente indistinguibile dalla variante infantile ma con un intervallo normale di fosfatasi alcalina sierica). L'attività alterata della TNAP nei soggetti con mutazione del gene ALPL è responsabile della mineralizzazione ossea e dentale difettosa. I sintomi clinici variano da moderati, come il rachitismo nei bambini, l'osteomalacia negli adulti, le fratture da fragilità e la perdita prematura dei denti, associate alla ridotta funzione del TNAP, a gravi e letali quando si verifica una profonda ipomineralizzazione dello scheletro come conseguenza della totale mancanza di attività del TNAP. La presentazione di HPP diagnosticata negli adulti mostra una vasta gamma di manifestazioni cliniche, molte delle quali sono sintomi non specifici, lievi e spesso sovrapposti di altri disordini ossei metabolici rari o comuni. Le caratteristiche più comuni delle loro serie includevano dolore e fratture muscoloscheletriche. L'HPP dell'adulto di solito presenta segni e sintomi durante la mezza età, anche se un'attenta anamnesi rivela spesso segni durante l'infanzia. È frequente la perdita prematura dei denti decidui a causa della alterata formazione di cemento. Gli adulti possono anche avere una storia di dolore ai

piedi e alle gambe a causa della scarsa e lenta guarigione associata all'osteomalacia delle fratture da stress metatarsali e di pseudo-fratture del femore prossimale e una storia di dolori articolari dovuti alla deposizione di calcio pirofosfato diidrato. Le fratture atipiche del femore sono note da almeno 30 anni come segno distintivo della forma adulta di HPP. L'HPP dell'adulto in genere manifesta pseudo-fratture femorali bilaterali (zone di Looser) che sono croniche e dolorose e di solito si verificano lateralmente nella diafisi subtrocanterica, piuttosto che all'interno della corteccia mediale del collo del femore come il tipico delle pseudo-fratture nelle forme più comuni di osteomalacia. Il trattamento a lungo termine dell'amino-bisfosfonato (NBP) per l'osteoporosi (OP) è stato associato alla rara insorgenza di fratture atipiche del femore. Poiché gli aminobisfosfonati (NBP) sono analoghi del PPI, è stato ipotizzato che i pazienti con HPP possano essere sensibilizzati agli effetti degli NBP, presentando probabilmente una maggiore prevalenza di fratture atipiche sub-trocanteriche atipiche associate al bisfosfonato (ASFF). Forse i pazienti con diagnosi errate di OP ma con un profilo genetico del gene ALPL che altera la normale espressione e attività del TNAP sono inclini a sviluppare fratture atipiche del femore dal trattamento NBP. A conferma di questa ipotesi, Sutton RA et al. hanno descritto un paziente a cui erano stati somministrati NBP per via orale per presunta osteoporosi che hanno sviluppato una frattura atipica del femore. Il paziente si è rivelato portatore di una mutazione missile ALPL eterozigote, c.212G> A, p.Arg71H., e quindi affetto da una lieve forma genetica di HPP. Nell'ambito clinico l'HPP può essere diagnosticata dalla presenza di un ALP sierico persistentemente basso e di substrati ALP elevati nel sangue (PLP o PEA) o nelle urine (PEA o PPI). Tuttavia, la diagnosi corretta e differenziale dell'HPP dell'adulto è difficile e la malattia è spesso diagnosticata erroneamente o non diagnosticata e, successivamente, erroneamente o non trattata. Nella maggior parte dei casi, la diagnosi di HPP adulto viene fatta dopo un basso livello sierico di ALP e viene rilevata casualmente durante lo screening del sangue di routine o quando testata dopo la diagnosi di un membro della famiglia diretta.

## COME MISURARE LA QUANTITÀ DELLA MASSA MUSCOLARE SCHELETRICA

G. Guglielmi

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale – Università di Foggia

Lo stato nutrizionale è il risultato dell'equilibrio tra assunzione, assorbimento e utilizzo dei nutrienti, e influenza le condizioni fisiopatologiche dell'individuo. La valutazione della composizione corporea ha un ruolo fondamentale nella stima dello stato nutrizionale. Poiché l'obesità sta diventando un'epidemia mondiale, vi è un crescente interesse nello studio della composizione corporea per monitorare le condizioni e ritardare lo sviluppo di malattie correlate all'obesità, come malattie cardiovascolari, disturbi endocrini, neoplasie. L'emergere di queste evidenze dimostra la necessità di una valutazione standard dello stato nutrizionale in base alle variazioni del peso corporeo, svolgendo un ruolo importante in diversi contesti clinici. E' possibile utilizzare diverse tecniche per misurare la composizione corporea, come la TC, la Risonanza Magnetica quantitativa, l'ecografia, la densitometria DXA e la bioimpedenziometria. La TC presenta una grande rilevanza clinica per via del suo comune uso per la diagnosi e il follow up e permette una quantificazione accurata dell'intera composizione corporea. La TC assiale, usando immagini di sezioni trasversali, ottenute tramite un singolo asse di rotazione, permette di misurare i componenti corporei a livello tissutale usando unità Hounsfield prestabilite. La misurazione è effettuata a livello di L3 e fornisce l'area adiposa totale (viscerale e sottocutanea), il volume del grasso adiposo viscerale e l'indice muscolare scheletrico. Inoltre questa tecnica è stata usata per trarre una equazione del rischio predittivo cardio-metabolico, secondo dati sesso e razza specifici. Un limite da tenere a mente è l'esposizione alle radiazioni, l'impossibilità di eseguirla a letto e la necessità di specifici software per la misurazione della massa magra. La Risonanza Magnetica, invece, è una tecnica che non utilizza radiazioni ionizzanti, capace di mostrare i depositi di grasso e quindi di misurare il tessuto adiposo. Il suo uso per misurare la composizione corporea è stato analizzato in studi animali, mentre ci sono solo pochi studi sugli esseri umani che esaminano la validità di questa metodica; questi ultimi hanno mostrato un'alta precisione ma una sottostima della massa grassa tale da rappresentare un limite per quantificare il bilancio energetico. L'ecografia, basata sulla riflessione degli echi, rappresenta un'immagine di una gamma di grigi bidimensionale, tra il bianco (alta riflessione) e il nero (assenza di echi), che mostra i

marginii del grasso sottocutaneo, muscolare e l'interfaccia muscolo scheletrica. L'ecografia ha molti vantaggi, come il basso costo, la non invasività, la rapidità di procedura, ma anche alcune limitazioni, come l'essere operatore dipendente, l'assenza di procedure e misurazioni standard, e il riscontro frequente di artefatti. La DXA è l'assorbimetria a raggi x a doppia energia ed è una valida e precisa metodica per misurare la composizione corporea sia totale che regionale. Essa divide il corpo in tre componenti: osso, massa magra e tessuto non osseo, e grasso. È il metodo di scelta per la misurazione della densità minerale ossea e i sistemi DXA attualmente disponibili per scannerizzare la composizione dell'intero tessuto corporeo sono capaci di analizzare un ampio range di pesi, inclusi i grandi obesi (>150 kg). Le scansioni DXA possono essere suddivise in differenti regioni corporee, come il tronco, le braccia e le gambe, in modo da identificare e stimare la distribuzione sia del grasso androide che ginoide. La DXA è il gold standard per la valutazione della composizione corporea nella ricerca clinica, sebbene sia limitata nella pratica clinica dall'esposizione alle radiazioni, dalla disponibilità e dal costo. Inoltre, lo stato di idratazione può influenzare l'accuratezza della DXA in quanto essa si basa su una costante e uniforme idratazione della massa magra. Un'altra tecnica è la bioimpedenziometria ossia l'analisi dell'impedenza bioelettrica che misura la conduttanza di una piccola corrente alternata attraverso il corpo. Sono disponibili diversi approcci bioimpedenziometrici, a singola o multipla frequenza. Si presenta come una metodica non invasiva, sicura che valuta le caratteristiche elettriche passive del corpo per classificare lo stato di idratazione degli individui. Dal momento che la conduttanza è principalmente determinata dalla quantità di acqua, che è solo presente nella massa magra, le misurazioni dell'impedenza permettono la valutazione della massa magra e, dalla differenza con il peso corporeo, la percentuale della massa grassa. La ridotta accuratezza nel determinare cambiamenti nella percentuale della massa grassa e possibili fonti di errore quali la disidratazione e la temperatura sono tra le maggiori limitazioni di questa tecnica. Tutti questi metodi non invasivi di misurazione della composizione corporea possono essere usati per monitorare la massa magra e la massa grassa e ciò può essere molto utile per interventi nutrizionali e medici.



## LA FUNZIONALITÀ DEL MUSCOLO SCHELETRICO NELL'ANZIANO

N. Veronese

Unità Locale Socio-Sanitaria 3 "Serenissima", Distretto di Mirano-Dolo, UOC Cure Primarie, Venezia, Italia

È noto che la quantità di tessuto dei muscoli (massa muscolare oppure massa magra) e la forza muscolare tendono a diminuire a partire all'incirca dai 30-35 anni e continuano a diminuire per tutta la vita. Tale riduzione è in parte causata da livelli decrescenti di ormone della crescita e di testosterone, che stimolano lo sviluppo muscolare. Inoltre, i muscoli non possono contrarsi con la stessa rapidità, data la perdita di gran parte delle fibre muscolari deputate a una rapida contrazione rispetto alle fibre muscolari deputate a una lenta contrazione. Tuttavia, durante la vita di un adulto, gli effetti dell'invecchiamento riducono la massa e la forza muscolare di non più del 10-15%. La perdita di massa muscolare più grave (chiamata sarcopenia, letteralmente "perdita di carne") deriva da malattie o da estrema inattività e non solo dall'invecchiamento stesso.

La maggior parte degli anziani conserva massa e forza muscolari sufficienti per svolgere tutte le attività della vita quotidiana. Molti anziani rimangono dei forti atleti. Competono nello sport e praticano un'attività fisica intensa. Tuttavia, anche il più in forma degli anziani nota un certo calo man mano che invecchia.

Per compensare la massa muscolare persa durante ogni giorno di riposo a letto forzato, gli anziani possono avere bisogno di allenarsi fino a un massimo di 2 settimane.

Un esercizio fisico regolare finalizzato al rafforzamento muscolare (esercizi di resistenza) può risolvere parzialmente o ritardare in modo significativo la perdita di massa e di forza muscolare.

Nell'allenamento di rafforzamento muscolare, i muscoli si contraggono contro la resistenza fornita dalla gravità (come negli addominali o nei piegamenti), dai pesi o dagli elastici. Se questo tipo di allenamento è compiuto regolarmente, anche le persone che non hanno mai praticato esercizio fisico possono aumentare la massa e la forza muscolari. Al contrario, l'inattività fisica, soprattutto il riposo a letto durante una malattia, può accelerare notevolmente la perdita. Durante i periodi di inattività, gli anziani perdono massa e forza muscolari molto più rapidamente rispetto ai giovani. Ad esempio, per compensare la massa muscolare persa durante ogni giorno di rigoroso riposo a letto, le persone possono avere bisogno di allenarsi fino a un massimo di 2 settimane.

Dall'età di 75 anni, la percentuale di grasso corporeo tipicamente raddoppia rispetto a quanto avviene durante l'età adulta giovanile. Un eccesso di grasso corporeo può aumentare il rischio di incorrere in alcuni problemi di salute, come il diabete. Anche la distribuzione del tessuto adiposo cambia, cambiando la forma del tronco. Una dieta sana e un esercizio fisico regolare possono aiutare gli anziani a minimizzare gli aumenti di grasso corporeo.

In questa presentazione, presenterò le più importanti nozioni di fisiologia dell'invecchiamento muscolare, come misurare la massa magra e muscolare in particolare ed infine, i test più usati per valutare la forza muscolare e la performance fisica.

## PHARMACOLOGIC AGENTS FOR THE TREATMENT OF SARCOPENIA

R.A. Fielding, Ph.D.

*Associate Center Director, Jean Mayer USDA Human Nutrition Research Center on Aging at Tufts University, Director and Senior Scientist, Nutrition, Exercise Physiology, and Sarcopenia Laboratory, Professor of Nutrition and Medicine, Friedman School of Nutrition Science and Policy, Tufts University School of Medicine, Associate Director, Boston Claude D. Pepper Older Americans Independence Center*

The age-related loss of skeletal muscle mass and function, sarcopenia, is associated with well-characterized functional limitations, physical disability, and distal clinically relevant outcomes such as falls, fractures, and death. Underlying these age-related changes are physiological changes in the force/power generating capacity of skeletal muscle that appear to be driven by changes in skeletal contractile protein function, metabolic derangements and alterations in neuromuscular activation. Biologically-relevant age-associated changes in skeletal muscle biology include alterations in gene transcription, mitochondrial stability, anabolic capacity, and metabolic flexibility. Underlying molecular targets have been identified in skeletal muscle that are potential sites for the development of therapeutic interventions. In my presentation, I will provide a state of the art update on key therapeutics targets for components of

the sarcopenia syndrome. Two major classes of therapies, selective androgen receptor activation (SARM) and inhibition of myostatin signaling (Anti-myostat), have emerged as leading targets for treatment of sarcopenia. However, more recently, additional relevant novel pathways have been uncovered that show promise. These include approaches that target skeletal muscle excitation-contraction coupling (E-C coupling) such as the selective activation of skeletal muscle troponin proteins, and targets that stimulate biogenesis or stability of mitochondria and their upstream activators (eg: sirtuins). I will summarize the available clinical trials data on these emerging novel pathways and discuss the barriers towards regulatory approval for these indications which include the development of an international consensus definition of sarcopenia and establishment of treatment guidelines.

## CLINICAL APPROACH TO OSTEOPOROSIS HAS BEEN LIMITED BY LONG TERM EFFICACY AND SAFETY CONCERNS

N. Napoli

*Professore Associato di Endocrinologia Area Endocrinologia e Diabetologia Università Campus Biomedico, Roma*

Bisphosphonates are the most prescribed medications, with a strong effect on fracture prevention at both spine and femur. Concerns related to atypical femur fractures have limited the use up to 10 years including options of drug holiday in those patients not at high risk of fracture. Anti-resorptive medications include also denosumab that, inhibiting RANKL, progressively increase BMD for at least 10 years and showing convincing evidence of fracture reduction. On the other side, anabolic treatment like teriparatide or romosozumab have proved efficacy on fracture prevention even after few months of treatment but they are approved only for a limited time. Treating osteoporosis as a chronic disease like many other like diabetes or cardiovascular diseases imposes a long term use that goes beyond clinical trials experience.

Moreover, it has becoming clear that an alternance of anabolic vs anti-resorptive medications can improve the performance of single

medications. Data from Dr Lader, for example, have shown a progressive increase in BMD when patients are started on teriparatide and then switched to denosumab. Viceversa, when teriparatide follows denosumab treatment proximal femur BMD causes a transient bone loss at the proximal femur and bone loss at the radius. Similar effects have been produced in recent trials, with evidence of impressive BMD gain in those treated with romosozumab and thereafter switched to denosumab or alendronate.

In patients with bone fragility and high risk of fracture, to begin treatment with an anabolic boost with teriparatide or romosozumab may be a better choice, taking advantage of the strong effect on bone formation, quick increase in BMD and bone strength. After the canonical 12 or 24 months with these medications, antiresorptive are even more efficacious determine a continuous increase in BMD that may be translated also in long term fracture prevention.



## L'IMPEGNO DELLO STABILIMENTO CHIMICO FARMACEUTICO MILITARE DI FIRENZE NELLA PRODUZIONE DI CANNABIS TERAPEUTICA

**Col. Antonio Medica**

*Direttore dello AID-SCFM*

Il “progetto cannabis” è iniziato nel 2014 allo scopo di avviare in Italia la coltivazione di cannabis per uso medico, con tre obiettivi principali: garantire la disponibilità ai pazienti, fabbricare un prodotto di qualità farmaceutica e standardizzata, ridurre il costo di acquisto. Per dare corso a questo progetto è stato siglato un accordo tra i Ministri della Difesa e della Salute il 18 settembre 2014. A seguito di tale accordo, lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze, è stato individuato ed autorizzato alla coltivazione di piante di cannabis a scopo medico ed al loro impiego per la fabbricazione di materie prime farmaceutiche a base di cannabis. È stato pertanto intrapreso il complesso iter per ottenere tutte le autorizzazioni necessarie per la coltivazione di cannabis per uso medico.

Vi è infatti una notevole differenza fra la cannabis per uso medico e quella prodotta a scopo “ricreazionale”.

Presso lo SCFM, la coltivazione delle piante avviene in conformità alle GACP (Good Agricultural and Collection Practices) mentre la successiva fabbricazione di materie prime, avviene in conformità alle GMP (Good Manufacturing Practices). Tutto questo è permesso dall'impiego di particolari serre (Fitotroni) in cui tutti i parametri sono regolati e riprodotti ed il personale è adeguatamente formato. Analogamente la produzione avviene in un reparto farmaceutico.

Il prodotto finito (le infiorescenze essiccate) è inquadrato come una sostanza attiva di grado farmaceutico (API Active Pharmaceutica Ingredient) caratteristiche sono riportate in apposito ASMF (Active Substance Master File), depositato presso l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco).

Questo elevato grado di qualità che l'Italia ha preteso giustamente per la produzione di cannabis sta permettendo, cosa impossibile con gli altri tipi di cannabis reperibile sul mercato, l'allestimento di una sperimentazione clinica formalmente corretta con la quale si potrà verificare in maniera inequivocabile gli effetti farmacologici ed i campi di impiego. Infatti il medico può disporre di lotti di sostanza praticamente identici con i quali trattare, nel breve lungo periodo, una serie di pazienti per verificare gli effetti terapeutici.

Sono altresì in corso di studio le metodiche per la produzione industriale di un estratto oleoso che andrà a sostituire quello preparato magistralmente dalle farmacie. Tale attività permetterà infatti di poter disporre di un estratto a titolo noto e munito di tutte le certificazioni previste dalla legge che potrà essere impiegato con maggiore facilità e sicurezza nel trattamento dei pazienti ai quali viene prescritta la cannabis per uso medico.

# IL MUSCOLO SCHELETRICO COME ORGANO TARGET DEL PARATORMONE

C. Romagnoli, M.L. Brandi

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

Il muscolo scheletrico rappresenta circa il 40% del peso totale di un adulto e svolge un ruolo chiave in numerose attività, come il mantenimento della postura, la locomozione, il linguaggio e la respirazione. Tale tessuto è costituito da cellule muscolari contrattili multinucleate, chiamate miofibre, formate dalla fusione dei mioblasti e mostra una straordinaria capacità di adattamento ai cambiamenti fisiologici, quali crescita, esercizio fisico e danno tissutale. I processi grazie ai quali queste modifiche sono possibili, sono ampiamente attribuiti ad una piccola popolazione di cellule situate nel muscolo scheletrico e definite cellule satelliti. In condizioni di salute muscolare, le cellule satelliti si trovano in uno stato quiescente, ossia non-proliferativo; in risposta a differenti stimoli, come intensa attività fisica o traumi muscolari, le cellule satelliti si attivano, incominciano a proliferare ed esprimono nel tempo specifici marcatori, chiamati fattori regolatori miogenici, che rappresentano i principali geni responsabili del commissionamento delle cellule satelliti per la rigenerazione muscolare.

Il muscolo scheletrico non è solo una componente del nostro sistema locomotore. Recenti evidenze hanno, infatti, identificato il muscolo scheletrico come un organo secretorio, capace di produrre e rilasciare in circolo particolari proteine, le miochine, in risposta alla contrazione, le quali possono agire in maniera paracrina od endocrina, regolando il metabolismo e la funzione sia del tessuto muscolare stesso che di altri organi o tessuti, come il fegato, il cervello, il tessuto adiposo, il sistema cardiovascolare. Il muscolo scheletrico è anche un organo bersaglio per diversi ormoni prodotti da altri organi.

L'ormone paratiroideo (PTH) è un peptide di 84 amminoacidi, secreto dalle ghiandole paratiroidee. Tale ormone controlla l'omeostasi del  $Ca^{2+}$  regolandone l'assorbimento intestinale e la secrezione renale e, pertanto, gioca un ruolo chiave nel metabolismo osseo, bilanciandone il processo di rigenerazione e di rimodellamento. Infatti, in presenza di una riduzione della concentrazione di  $Ca^{2+}$  nel sangue, tale ormone interagisce con il proprio recettore, aumentando la mobilizzazione di calcio dall'osso.

L'ipoparatiroidismo è una patologia rara caratterizzata da una severa deficienza di PTH che porta ad una persistente ipocalcemia ed iperfosforemia, elevata escrezione urinaria di  $Ca^{2+}$  e ridotti livelli della forma attiva di vitamina D. I pazienti affetti da ipoparatiroidi-

smo presentano una notevole riduzione del rimodellamento osseo, con un incremento della massa ossea rispetto ai soggetti sani, e sintomi neuromuscolari che portano a crampi muscolari e a parestesia fino a crisi tetaniche. La terapia farmacologica con il PTH umano ricombinante (1-34) ha dimostrato di ridurre la necessità di somministrazione di  $Ca^{2+}$  e vitamina D nei pazienti affetti da tale patologia e attualmente sono in corso studi riguardanti l'impatto sulla qualità della vita (QoL).

Dati in letteratura riportano che la somministrazione di PTH ha effetti variabili sul tessuto osseo che dipendono dalla metodologia di somministrazione e dal dosaggio. Pochi sono, invece, i lavori che prendono in considerazione l'effetto del PTH sul muscolo scheletrico, sia clinici che sperimentali. Pertanto, studi che includano analisi *in vitro* a livello cellulare e molecolare sono necessari per una migliore e più specifica comprensione di come il PTH agisca sul muscolo scheletrico e la sua rigenerazione.

A tal proposito il nostro gruppo di ricerca ha sviluppato un modello cellulare umano di miogenesi per la caratterizzazione e lo studio della funzionalità del muscolo scheletrico come organo endocrino e bersaglio del PTH. Dati preliminari hanno mostrato la presenza del recettore del PTH (PTH-1R) nelle cellule satelliti umane ed un incremento significativo nell'espressione di tale gene durante la miogenesi, suggerendo non solo la maturazione endocrina delle cellule muscolari ma ipotizzando anche un possibile coinvolgimento del PTH nello sviluppo e nella rigenerazione del muscolo scheletrico umano. Tali studi *in vitro* potrebbero in futuro aiutare a sviluppare nuove terapie per quelle malattie caratterizzate dalla degenerazione del muscolo scheletrico, come nell'ipoparatiroidismo.

## Bibliografia

1. "Muscle as a secretory organ". Pedersen B.K. *Comprehensive Physiology*. 2013. 3(3): 1337-1362.
2. "Hypoparathyroidism". Mannstadt M, Bilezikian J, Thakker R. V, Hannan F. M et al. *Nature Reviews Disease Primers* 3, 2017. 17055.
3. "Parathyroid hormone and parathyroid hormone type-1 receptor accelerate myocyte differentiation". Kimura S, Yoshioka K. *Scientific Reports*. 2014. 4:5066.

## ACCESSO ALLE TERAPIE CON FARMACI ORFANI NELLE MALATTIE RARE DELLO SCHELETRO

G Mazzaglia, I. Antonazzo, L.G. Mantovani

*Centro di Studio e Ricerca sulla Sanità Pubblica (CESP), Università degli studi di Milano-Bicocca, Italia*

Secondo l'Unione Europea una malattia è definita come rara quando la prevalenza è pari a uno su 2.000 individui. In accordo con questa definizione in Italia ogni anno si diagnosticano circa 19,000 casi per una delle 6.000-7.000 malattie rare attualmente inserite nel registro internazionale di Orphanet. Tra queste ritroviamo malattie neoplastiche, del metabolismo, degli organi di senso e dell'apparato muscolo-scheletrico.

Per alcune delle malattie sopradescritte nel tempo si sono rese disponibili delle cure farmacologiche volte a rallentare i sintomi della patologia. I farmaci utilizzati per la prevenzione, diagnosi e trattamento delle malattie rare sono definiti farmaci orfani. Per tali farmaci, a differenza di quanto accade per i farmaci classici, le autorità regolatorie internazionali hanno implementato diversi incentivi per favorire la ricerca e sviluppo di questo tipo di terapie. In particolare: (1) il supporto nella preparazione del dossier per la richiesta di approvazione del farmaco nel mercato; (2) la riduzione dei costi di approvazione e (3) il mantenimento del brevetto per un periodo compreso tra dieci e dodici anni. È inoltre importante menzionare che per farmaci senza alternative terapeutiche come i farmaci orfani, l'autorità regolatoria consente l'approvazione anche in assenza di dati clinici solidi ricavati dai trials clinici randomizzati e controllati condotti su un campione sufficiente di pazienti.

Nell'ambito delle malattie rare incluse nel registro Orphanet, le malattie e/o sintomi a carico dell'apparato muscolo-scheletrico oc-

cupano un posto preminente. Sul totale dei 133 farmaci orfani approvati dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA), 15 (11,2%) erano indicati per il trattamento di malattie o sintomi a carico dell'apparato muscolo-scheletrico.

Lo scopo del presente lavoro è stato quello di condurre una revisione delle informazioni contenute nei dossier esaminati da EMA per l'approvazione dei farmaci utilizzati nel trattamento di patologie dell'apparato muscolo-scheletrico. A tale scopo sono state recuperate tutte le informazioni dei dossier di approvazione sul sito EMA e sono stati estratti i dati dei trials inclusi in tali dossier.

Un'analisi preliminare dei dossier ha evidenziato che nella maggioranza dei casi i trials relativi ai 15 farmaci in oggetto includevano un numero di soggetti relativamente esiguo (<50 soggetti), fatta eccezione per 3 studi che includevano un numero maggiore di soggetti compreso tra 150 e 170 pazienti. Su quindici farmaci, nove hanno incluso studi di fase 3. Di questi, otto studi erano randomizzati, controllati e in doppio cieco.

In conclusione, come si evince dai dati riportati, la valutazione dei farmaci orfani per le patologie dell'apparato muscolo-scheletrico durante la fase pre-marketing è complessa per diversi aspetti: reclutamento dei pazienti, variabilità (genotipica e fenotipica) tra i soggetti inclusi nei trial a cui spesso si aggiunge anche la scarsa conoscenza dei meccanismi fisiopatologici alla base della patologia stessa.



## L'UNITÀ DI FRATTURA: UN MODELLO PER LE FRATTURE DA FRAGILITÀ

U. Tarantino, M. Feola, M. Primavera

*Istituto Università degli studi di Roma Tor Vergata*

Le fratture da fragilità sono conseguenti ad un progressivo decadimento qualitativo del tessuto osseo causato da diversi fattori quali l'invecchiamento, le comorbilità e la menopausa. Attualmente, le fratture da fragilità hanno un impatto drammatico sull'economia dei sistemi sanitari nazionali a causa dell'aumento della speranza di vita della popolazione. Molti pazienti affetti da fratture da fragilità non sono ancora adeguatamente trattati rendendo l'osteoporosi una patologia ancora sottotrattata e sotto diagnosticata, con l'effetto di un aumento di 2-3 volte il rischio di rifrattura del paziente. Le unità di frattura sono modelli di prevenzione terziaria il cui obiettivo principale è indirizzare i pazienti verso cure che mirino ad evitare la rifrattura attraverso un approccio diagnostico multi-specialistico completo e personalizzato che inizia con il ricovero in ospedale e che continua con controlli regolari dopo la dimissione. Le unità di frattura sono strutturate in modo da far uso di risorse ospedaliere locali già presenti, con personale medico ed infermieristico che si prende cura del paziente per tutto il ricovero, garantendo inoltre un'assistenza completa anche nei follow-ups. I potenziali benefici delle unità di frattura includono: (1) corretta gestione del paziente con frattura con riduzione delle complicanze, (2) riduzione del rischio di successive fratture promuovendo esami diagnostici strumentali e laboratoristici (es. Moc, Rx latera-

le della colonna vertebrale, esami del sangue), (3) aumento della percentuale di pazienti indirizzati ad una terapia anti-osteoporotica adeguata, con miglioramento dell'aderenza al trattamento mediante visite ambulatoriali frequenti e contatti con il care giver; (4) diminuzione dei costi sanitari, economici e sociali associati all'osteoporosi e alle fratture da fragilità. Modelli di servizio di unità di frattura sono presenti attualmente in vari paesi, ognuno con risultati economici e clinici paragonabili. In Italia esistono diverse unità che si occupano principalmente del paziente anziano fratturato, ma non tutti presentano le caratteristiche necessarie per determinare una Unità di frattura. La Società di Ortopedia e Traumatologia (SIOT) pertanto ha fatto richiesta per la certificazione di processo per oltre 200 Unità di frattura e insieme a SA CERTIFICATION sta elaborando un draft tecnico scientifico che si concluderà in un tempo stimato di 3 4 mesi. Il progetto è partito a seguito di un meeting dove erano presenti la Commissione del Direttivo SIOT Fratture da fragilità ed Esperti Tecnici dell'Ente di Certificazione. L'obiettivo prefissato è di certificare entro l'anno 2021 almeno 200 Unità di Frattura sotto schema di certificazione approvato da ACCREDIA, l'ente di certificazione del Ministero dello Sviluppo Economico che si occupa di certificare gli accreditamenti nei vari ambiti.

## A PERSONAL HISTORY OF FAMILIAL HYPERPARATHYROID DISEASES

S.J. Marx

*Office of the Scientific Director, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Bethesda, MD, USA*

There are 6 syndromes of familial hyperparathyroidism (FH): multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1 & MEN4), MEN2, familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH), neonatal severe hyperparathyroidism (NSHPT), hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome (HPT-JT), and familial isolated hyperparathyroidism (FIHP). At Johns Hopkins Medical School 1964-68, my best role model was Victor McKusick, later termed the Father of Medical Genetics. As a 2nd year medical student, my very first use of a Xerox machine was to copy Ballard's milestone on MEN1; I treasure it, its yellowed pages and many underlines. MEN1 had benign and cancerous tumors in just about every endocrine tissue: an entrance to all of endocrinology. The method of radioimmunoassay (RIA) for insulin had been described 6 years earlier; no RIA for other hormones existed. For example, RIA of gastrin, the cause of peptic ulcers, diarrhea, and cancer in MEN1, was in 1968. During 1968-1973, I was on the house staff at Massachusetts General Hospital (MGH) and at NIH. As at Hopkins and NIH, I saw and met at MGH many persons with remarkable talents, including two who later became Nobel prize winners (Ralph Steinman for dendritic immune cells and Bob Lefkowitz for beta adrenergic receptors). While at MGH I had a remarkable "eureka" moment under the one-time influence of marijuana; my clinical insight about Pyridium-associated hepatitis led to my first article in the New England Journal of Medicine (NEJM). After 2 years at MGH, I received a 2 years position with Gerald Aurbach in the Intramural Division of the National Institutes of Health. Those of us who avoided Vietnam by working 2 years at NIH were jokingly called the "yellow berets". I continued near that position at NIH for 50 years. The NIH has an Intramural and an Extramural division. Extramural gives out grant money. Intramural does research on the Bethesda campus; it receives 10% of the NIH budget, now 3.5 billion dollars annually. NIH is the largest biomedical research campus in the world. Aurbach was first to purify PTH in 1959, and he built a career in collaboration with John Potts Jr, developing topics from the RIA of PTH (PTH excess, deficiency, and resistance). And John Doppman at NIH pioneered selective venous sampling for PTH and then many other imaging methods to localize endocrine tumors. Our team's interests in FH and our expertise with parathyroid re-operations led to an epidemic of MEN1 and other FH cases at NIH. My NIH laboratory project was to label receptors for calcitropic hormones. In 1972, I developed the first method for radioligand binding with a calcitropic hormone, for I-125-salmon calcitonin for calcitonin receptors. This was a

first-authored publication in Science; it opened many doors for my career. In 1973, Aurbach's wife Hanna introduced me to a Brazilian from the embassy in D.C.; Luba and I married 6 months later; we are happy together 46 years later with two grown sons, a cat, and a dog. My first article about FH was in 1973 - kindred X with MEN1. In 1979, I made my only "house call" on an unconscious member of kindred X, who almost died in a car accident during hurricane David. Another "eureka" moment came in 1975, when I was working alone with mountains of clinical calcium data from cases with primary hyperparathyroidism. I discovered a subgroup of with low urine calcium, inevitably failed subtotal parathyroidectomy, and many relatives including children with the same picture. I named it FHH. I spent many years studying both FHH and MEN1, in molecular genetics and clinical endocrinology. For example, in 1981, I reported in the NEJM that NSHPT is part of the spectrum of FHH. Aurbach was killed in a tragic accident in 1991. I then recovered on Sabbatical at Johns Hopkins. While there, I started a lasting hobby of cajun and zydeco music and dance. I had to choose to direct my retooled genetics lab towards FHH or MEN1. Ed Brown had just discovered the CASR gene for FHH, and I decided that I would not compete with him for years over the genetics of FHH; I chose MEN1. In 1993 Francis Collins came to NIH as head of the Human Genome Project and Head of the Human Genome Institute (NHGRI); Allen Spiegel and I recruited Collins as a collaborator for MEN1. In 1997 our large team identified a mystery gene with a mutation in 14 members of our MEN1 panel of 15 index cases, proving that this was the MEN1 gene. The sequence of the encoded menin protein was novel, so we and others spent many years studying its function. In 2001, I published the first Guideline for MEN1 & MEN2; Maria Luisa Brandi was first author. Subsequently, I contributed to the discovery of other genes for FH syndromes, including CDC73 for HPT-JT in 2002 by John Carpten, 3 cyclin dependent kinase inhibitor (CDKI) genes for MEN4 in 2009 by Sunita Agarwal, and GCM2 for FIHP in 2016 by Bin Guan. Each of these discoveries involved a large team of diverse collaborators, mainly located on the NIH campus. We used progressively more powerful genomic methods being developed at NIH and in the international genetics community. I continue to study MEN1, FHH, NSHPT, and FIHP.

- Marx SJ, Goltzman D. Evolution of Our Understanding of the Hyperparathyroid Syndromes: A Historical Perspective. *J Bone Miner Res.* 2019;34:22-37.

## COMPLICANZE OSSEE NELLA MALATTIA DI GAUCHER

G.Marcucci<sup>1</sup>, S. Linari<sup>2</sup>, M.L. Brandi<sup>1</sup>

1-Bone Metabolic Diseases Unit, Department of Biomedical, Experimental and Clinical Sciences, University of Florence, AOU Careggi, Florence, Italy;  
2-Center for Bleeding Disorders and Coagulation, Careggi University Hospital, 50134 Florence, Italy.

La malattia di Gaucher (GD) è una malattia rara autosomica recessiva caratterizzata da un accumulo di  $\beta$ -glucocerebrosidi nei lisosomi. Tale patologia è causata da deficit o assente attività dell'enzima lisosomiale glucocerebrosidasi dovuto principalmente a mutazioni del gene *beta-Glucosidase (GBA)*.

Clinicamente le manifestazioni principali includono alterazioni viscerali, ematologiche ed ossee. Le complicanze ossee in particolare si sviluppano comunemente nei pazienti affetti da GD di tipo 1 (la forma dell'adulto).

Data la rarità della patologia e i pochi dati in letteratura descritti sulle complicanze ossee e sulla loro gestione terapeutica, è stata creata una collaborazione clinica e di ricerca tra il centro Endocrinologico specializzato nelle Malattie del Metabolismo Minerale ed Osseo ed il centro Malattie Emorragiche e della Coagulazione di Careggi, Centro di Riferimento Regionale per la malattia di Gaucher dell'adulto. Venti casi clinici affetti da malattia di Gaucher sono stati revisionati retrospettivamente per analizzare in modo specifico l'andamento delle manifestazioni ossee, gli esami biochimici, strumentali eseguiti e i

trattamenti farmacologici a cui sono stati sottoposti. Le manifestazioni cliniche ossee tipiche della patologia che sono state riportate includono: dolore osseo (manifestazione tipica della malattia), la cui espressione più severa è la "crisi ossea", osteoporosi/osteopenia, fratture da fragilità, e osteonecrosi talvolta recidivanti. Nella pratica clinica, il metabolismo osseo dei pazienti affetti da GD è stato valutato tramite dosaggio di calcemia, proteine tot, 25 oh vitamina D e fosfatasi alcalina ossea, e da un punto di vista terapeutico sono stati supplementati con calcio carbonato/citrato e/o colecalciferolo in caso di deficit. Routinariamente i pazienti sono stati sottoposti a mineralometria ossea computerizzata DEXA (lombare e femorale) per la valutazione della massa ossea e risonanza magnetica nucleare per studiare l'infiltrazione midollare e le conseguenze. In futuro, tali pazienti potranno essere monitorati con esami emato-urinari del metabolismo osseo più ampi, valutazione completa dei markers biochimici del turn over osseo, esami strumentali che valutano sia la massa ossea che la qualità ossea e saranno rivalutati da un punto di vista terapeutico.



**RISULTATI DI UN'ESPERIENZA ITALIANA IN REAL LIFE**  
G. Iolascon

Abstract non pervenuto

Abstract non pervenuto

## UPDATE SUL MANAGEMENT DELL'IPOVITAMINOSI D SECONDO LE NUOVE LINEE GUIDA

S. Gonnelli

*Dipartimento di Medicina Interna Scienze Endocrini Metaboliche e Biochimica. Università degli Studi di Siena*

Le nuove linee guida SIOMMMS sono dedicate al management dell'ipovitaminosi D. Secondo le indicazioni ministeriali sono state redatte utilizzando il sistema GRADE per i livelli di evidenza e per i gradi di raccomandazione. Sono stati identificati una serie di specifici quesiti clinici critici (PICO) ritenuti meritevoli di una raccomandazione. I punti salienti sono riportati in breve di seguito:

1) È definito desiderabile nella popolazione generale un livello di 25(OH) $>$ 20ng/ml. Il livello  $>$ 30ng/ml è raccomandabile nell'osteoporosi e nelle malattie fragilizzanti in terapia con farmaci per il rischio fratturativo e nella popolazione a rischio per le classiche condizioni di ipovitaminosi. Un valore  $<$ 10ng/ml (25nmo/l) è associato a rachitismo/osteomalacia, se di lunga durata.

2) Si suggerisce di non dosare indiscriminatamente i livelli di 25(OH)D nei pazienti con condizioni/patologie associabili a ipovitaminosi D e si raccomanda il dosaggio dei livelli di 25(OH) solo quando risulti indispensabile per diagnostica differenziale o terapia.

3) Si raccomanda di non dosare basalmente la 25(OH)D ove sia prevista terapia con farmaci per l'osteoporosi. Invece si suggerisce di verificare i livelli di 25(OH)D dopo 3-6 mesi dall'inizio della supplementazione. Non sono necessarie ulteriori valutazioni.

4) Si raccomanda di dosare la 25(OH)D nel sospetto clinico di osteomalacia sia per conferma diagnostica che per la diagnosi differen-

ziale. Si raccomanda una singola determinazione della 25(OH)D non prima di 3-6 mesi dall'inizio della supplementazione. Non si consiglia monitoraggio dei valori di 25(OH)D in corso di supplementazione dopo aver raggiunto un valore  $>$ 30ng/ml.

5) Si raccomanda di non somministrare supplementi di vitamina D nella popolazione generale. Non vi sono effetti favorevoli su outcome scheletrici ed extrascheletrici né su mortalità.

6) Per la supplementazione generale è consigliato utilizzare colecalciferolo con una dose compresa tra 800 UI/die e 2000 UI/die con schedula quotidiana, settimanale, mensile o al massimo ogni 2 mesi in base alla dose somministrabile non deve superare 100000UI.

7) Si raccomanda nei pazienti con osteomalacia sintomatica o livelli di 25(OH)D  $<$ 10ng/ml e nei pazienti che devono iniziare terapia con potenti inibitori del riassorbimento osseo per normalizzare più rapidamente i livelli di 25(OH)D una dose di carico iniziale seguita dalla dose di mantenimento. La dose di carico del colecalciferolo sarà pari a 3000-10.000 UI/die (in media 5000 UI/die) in 1-2 mesi, prima del passaggio alla dose di mantenimento, oppure colecalciferolo in singola dose da 60.000 a 150.000 UI, seguita dalla dose di mantenimento. Si consiglia in alternativa calcifediolo 20-40 mcg/die (4-8 gtt/die) per 20-30 gg prima del passaggio alla dose di mantenimento con colecalciferolo.



## FRATTURE VERTEBRALI, DOLORE E CLODRONATO

Dott. P. De Biase, d.ssa E. Biancalani

SOD Traumatologia e Ortopedia Generale, AOU Careggi Firenze

Negli ultimi 30 anni lo studio del metabolismo del tessuto osseo ha portato all'introduzione di numerosi farmaci. In particolare la classe dei bifosfonati è formata da composti in grado di controllare la formazione e il riassorbimento del calcio fosfato *in vitro* e che analogamente hanno effetto sulla mineralizzazione e sul riassorbimento osseo *in vivo*.

Il loro utilizzo è ormai comune nella pratica clinica di varie patologie del metabolismo osseo e introdotto in diverse linee guida e indicazioni terapeutiche.

Tra i vari bifosfonati il Clodronato appare di particolare interesse anche nel controllo della patologia dolorosa associata all'osteoporosi e alle fratture vertebrali. Il clodronato infatti svolge un'azione inibitoria sull'attività osteoclastica, impedendo il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti, e un'attività antinfiammatoria inibendo la liberazione di citochine da parte dei macrofagi. Questo meccanismo di azione spiega il provato effetto antalgico che si riscontra clinicamente dopo la sua somministrazione e la sua più specifica indicazione d'impiego in alcune patologie a patogenesi infiammatoria. Particolarmente utile è l'utilizzo del Clodronato nell'osteoporosi senile, una patologia che presenta gravi complicanze, di cui le più frequenti rappresentate dalle fratture, che sono invalidanti e determinano allettamenti e possono poi portare al decesso del paziente. Basti pensare alla frattura del femore prossimale in età geriatrica che conduce al decesso circa il 30% dei pazienti nel primo anno dall'evento.

La terapia dell'osteoporosi senile deve avere come obiettivo la riduzione del rischio fratturativo, il ripristino della massa ossea, l'alleveramento della sintomatologia dolorosa con la migliore compliance e tollerabilità da parte del paziente.

Il Clodronato si somministra per via intramuscolare, in particolare gradita nei pazienti anziani con problemi digestivi o di deglutizione che mal sopportano la somministrazione orale.

Per valutare l'efficacia di clodronato in pazienti anziane con osteoporosi senile, è stato condotto uno studio randomizzato e controllato con due regimi posologici di clodronato (100 mg i.m. ogni 1 o 2 settimane) in associazione a somministrazione di calcio e vitamina D. Per quanto riguarda la sintomatologia dolorosa, il trattamento intermittente con clodronato (una volta alla settimana o una volta ogni 2 settimane) ha permesso di ottenere una riduzione statisticamente significativa ( $p < 0,01$ ) dei valori di VAS rispetto al gruppo controllo. Inoltre, la somministrazione di clodronato è risultata ben tollerata dalle pazienti.

Uguualmente nelle fratture vertebrali su base osteoporotica il Clodronato si è dimostrato efficace sia nell'aumentare la densità minerale ossea (BMD) sia nel ridurre la sintomatologia dolorosa da fratture osteoporotiche.

Vari studi sono riportati in letteratura a tale riguardo, valutando in

modo comparativo la sintomatologia dolorosa in pazienti con fratture vertebrali patologiche in relazione ai diversi programmi terapeutici cui erano stati sottoposti.

Uno studio ha paragonato la sintomatologia dolorosa in pazienti con fratture vertebrali durante e dopo il trattamento con clodronato nei confronti di paracetamolo.

Lo studio ha analizzato 30 pazienti (27 donne e 3 uomini) con età media di 54,9 anni con frattura patologica vertebrale associata a dolore acuto e osteoporosi. I pazienti sono stati divisi in due gruppi: i pazienti del primo gruppo sono stati trattati con clodronato (300 mg/die e.v.) per 5 giorni alla settimana per 4 settimane, quelli del secondo gruppo con paracetamolo (1 g per 3 volte/die) per 4 settimane. I risultati hanno mostrato una riduzione maggiore del dolore globale (a riposo, dopo pressione, durante il movimento) nei pazienti trattati con clodronato sia nel primo che nel secondo controllo. In particolare la differenza tra i due gruppi è risultata statisticamente significativa dal giorno 14 al giorno 48. Inoltre, nei pazienti trattati con clodronato, si è riscontrata una minor durata del dolore intenso e, quindi, una migliore qualità di vita. Una recente esperienza clinica ha confrontato l'attività antalgica di tre bisfosfonati (clodronato, alendronato, risedronato) nelle fratture vertebrali di recente insorgenza: 27 pazienti di sesso femminile con età media di 72,5 anni, affette da dolore dorso-lombare acuto da crollo vertebrale, sono state divise in 3 gruppi. Il primo (9 pazienti) trattato con alendronato 10 mg/die per via orale, il secondo (10 pazienti) con clodronato 100 mg/die per i.m. e il terzo (8 pazienti) con risedronato 5 mg/die per via orale. L'analisi statistica ha mostrato che clodronato ha ridotto maggiormente il dolore soggettivo rispetto alle altre molecole dimostrando un miglior effetto antalgico.

In conclusione il Clodronato, pur essendo una molecola ormai sul mercato da diversi anni continua a dimostrare la sua efficacia terapeutica non solo sull'osteoporosi, ma anche sulla sintomatologia dolorosa associata. La sua somministrazione intramuscolare una volta alla settimana rende facile anche l'aderenza terapeutica.

### Bibliografia

- Bonabello A et al., Analgesic effect of bisphosphonates in mice. Pain, 2001; 91(3): 269-275
- Muratore M et al., Efficacia antalgica dei bisfosfonati nella frattura vertebrale di recente insorgenza. Confronto tra clodronato, alendronato e risedronato. Osteoporosi.it, 2004; 4(1): 12-13
- Rovetta G et al., One-month follow-up of patients treated by intravenous clodronate for acute pain induced by osteoporotic vertebral fracture. Drugs Exp Clin Res, 2001; 27(2): 77-81

## MEDICO IN BILICO TRA IL BISOGNO DI CURA DEL PAZIENTE E L'OBBLIGO DI RISPARMIO

Avv. P.M. Ferrari

*Studio Legale Ferrari, Milano*

L'osteoporosi costituisce una malattia altamente presente nella popolazione, soprattutto femminile.

I farmaci per la prevenzione e cura, costituiscono una delle maggiori fonti di spesa e sono stati fonte di rischio per i pazienti.

L'applicazione della nota 79 è stata più volte analizzata dalla Corte dei Conti e molti medici sono stati costretti a subire processi contabili con richieste molto pesanti.

Nel frattempo, l'avvento del farmaco Biologico ha costituito una svolta nella cura della malattia ma anche un notevole costo per le casse pubbliche. L'entrata nel mercato di biosimilari comporterà un

nuovo approccio al paziente sia di primo trattamento che già sottoposto a terapia e stabilizzato.

Notevoli sono le responsabilità del medico quando si approccia al cambio del farmaco e, nel caso dei farmaci biologici e/o biosimilari, deve rispettare precise regole informative e perennemente in bilico tra l'obbligo di spendere al meglio le risorse che lo Stato gli mette a disposizione e l'obbligo di sicurezza e garanzia verso paziente.

Un fragile ed a volte fragilissimo spartiacque.

La relazione tratterà questi temi attraverso le sentenze più significative emesse dalle corti civili, penali ed erariali.

# L'ORTOPEDICO E LA PREVENZIONE DEI DANNI CAUSATI DALL'ATTIVITÀ SPORTIVA AGONISTICA

U.G. Longo, V. Candela, D. Politi, V. Denaro

Department of Orthopaedics and Trauma Surgery, Campus Bio-Medico University of Rome

Gli infortuni al LCA sono tra i più ricorrenti nella pratica sportiva, soprattutto nel sesso femminile. La maggior parte degli infortuni al LCA avvengono senza contatto con un altro atleta. Le più comuni situazioni di gioco che portano a tale lesione includono cambi di direzione, brusche decelerazioni e atterraggi in seguito a un salto; solitamente la rottura è determinata dalla cosiddetta posizione in valgo dinamico del ginocchio, favorita da una ridotta flessione di ginocchio e anca e/o da una ridotta adduzione e rotazione interna dell'anca.

Se il fascio PL del LCA limita i movimenti di pivoting del ginocchio, il ruolo principale del fascio AM è invece quello di limitare l'eccessiva traslazione della tibia sul piano sagittale. L'eccessiva traslazione anteriore di tibia, favorita dall'azione del quadricipite e in particolar modo da una sua co-attivazione con il gastrocnemio (1), metterà maggiormente in tensione il fascio AM del LCA, aumentandone il rischio di lesione; al contrario, la traslazione posteriore di tibia, favorita dall'azione dei muscoli hamstring, ridurrà la tensione a carico di tale legamento. L'attivazione degli hamstring stabilizza il ginocchio e supporta il LCA, prevenendo l'eccessiva traslazione anteriore della tibia durante gli atterraggi e i cambi di direzione. Possiamo dunque affermare che gli hamstring hanno un ruolo agonista nei confronti del LCA, e che una loro eventuale debolezza porrebbe il LCA maggiormente a rischio di rottura.

Al tal proposito, numerosi studi hanno validato l'ipotesi secondo la quale un corretto rapporto tra la componente anteriore esercitata dal quadricipite e la componente posteriore esercitata dagli hamstring giochi un ruolo fondamentale nel ridurre le traslazioni della tibia sul piano sagittale, in modo da prevenire lesioni ai legamenti crociati. Durante un drop vertical jump, è proprio la co-contrazione del quadricipite e degli hamstring il fattore che va a maggiormente a limitare la traslazione anteriore di tibia (1).

È interessante notare come le forze che agiscono sulla tibia siano strettamente legate al grado di flessione del ginocchio. Infatti, all'aumentare del grado di flessione del ginocchio, diminuisce la componente di traslazione anteriore favorita dal quadricipite, mentre aumenta la componente di traslazione posteriore favorita dall'azione degli hamstring.

Il minor controllo neuromuscolare, con una maggior attivazione del quadricipite rispetto agli hamstring, e un minor grado di flessione di ginocchio e di anca, sono tra i fattori che determinano la maggior incidenza di rotture di LCA nelle atlete di sesso femminile.

La lesione del LCA è uno dei più significativi infortuni nella pratica sportiva del calcio e può avere effetti devastanti per la carriera di un calciatore. Per l'importanza del tipo di infortunio, sono stati studiati

diversi programmi di prevenzione, che si dimostrano tuttora efficaci nel ridurre il rischio di rottura del LCA e di infortunio degli hamstring. Quelli analizzati in questo studio sono il FIFA 11+ e il PEP.

Il FIFA 11+ viene eseguito due volte alla settimana, ha la durata di 20 minuti e non necessita di nessuna attrezzatura specifica. Consiste di 15 esercizi, incentrati sul rinforzo eccentrico degli hamstring, core stability, equilibrio e propriocezione, controllo neuromuscolare e pliometria. Studi della FIFA hanno reso evidente una riduzione del rischio di lesione del LCA fino al 50%. È stata inoltre dimostrata l'efficacia del FIFA 11+ nel ridurre gli infortuni totali del 39%, e in particolar modo è stato provato come questo programma sia in grado di diminuire i 4 infortuni più comuni nella pratica del calcio: hamstring (60%), anca/inguine (41%), ginocchio (48%) e caviglia (32%). (2) Nella definizione e programmazione del FIFA 11+ si è preso spunto anche dal PEP, un programma che ha dimostrato una significativa riduzione del rischio di lesione del LCA del 74-88%. Il PEP ha una durata di 20 minuti, e per essere efficace deve essere eseguito 2-3 volte a settimana per 6-8 settimane. Include esercizi pliometrici, propriocettivi, cambi di direzione, tecniche di decelerazione ed esercizi di rinforzo delle strutture muscolari che stabilizzano il ginocchio. Inoltre, insiste molto sull'importanza di una corretta e soffice tecnica di *landing* sulla pianta del piede, evitando la posizione in valgo del ginocchio, aumentando il grado di flessione di ginocchio e anca ed incrementando la forza degli hamstring e dei muscoli glutei negli atterraggi.

Infine, questo studio ha posto il suo interesse nei confronti del Nordic Hamstring, un esercizio di rinforzo eccentrico degli hamstring, presente anche nel FIFA 11+, che si è dimostrato efficace nel ridurre gli infortuni agli hamstring del 71%.

Nonostante queste evidenze, sono ancora pochi gli studi che hanno analizzato i cambiamenti a livello biomeccanico che sono alla base del successo di tali programmi di prevenzione.

## Bibliografia

- 1- EMG-informed musculoskeletal modeling to estimate realistic knee anterior shear force during drop vertical jump in female athletes – Navacchia A., Ueno R., Ford KR, DiCesare CA., Myer GD., Hewett TE. - Ann Biomed Eng. 2019 - 10.1007/s10439-019-02318-w.
- 2- Effect of specific exercise-based football injury prevention programmes on the overall injury rate in football: a systematic review and meta-analysis of the FIFA 11 and 11+ programmes - Thorborg K., Krommes K., Esteve E., Clausen M., Bartles E., Rathleff M. - British journal of Sport Medicine - 10.1136/bjsports-2016-097066



## QUALE SEQUENZA PER QUALE PAZIENTE

M.L. Brandi

*Università di Firenze e Fondazione Italiana per la Ricerca sulle Malattie dell'Osso, Firenze*

La terapia sequenziale sarà a breve un must nella gestione del paziente affetto da fragilità ossea e questo per molteplici ragioni.

In primo luogo, i dati della letteratura internazionale ci dicono chiaramente che la terapia sequenziale dà risultati migliori nell'aumento della densità minerale ossea ed anche nella prevenzione delle fratture. Le terapie sequenziali proposte possono prevedere un antiassorbitivo prima di un osteoformativo o viceversa un osteoformativo prima di un antiassorbitivo. Nella logica la seconda soluzione appare teoricamente la migliore e lo è anche

nella pratica, mentre la seconda soluzione fa parte degli studi di safety ed efficacy necessari per valutare la risposta ad un nuovo farmaco in pazienti già in trattamento con farmaci oggi prevalentemente antiassorbitivi.

Per quanto tempo? Questa rappresenta una domanda ancora senza una risposta universale: tre mesi, sei mesi, dodici mesi? Gli studi futuri ci permetteranno di trovare una risposta.

Infine, il trattamento sequenziale potrà ipoteticamente ridurre gli effetti collaterali nei pazienti trattati.

## QUALE TERAPIA PER IL BLOCCO ORMONALE ADIUVANTE

A. Becorpi, D. Lari, I. Turrini, V. Valoriani

Dipartimento ad Attività Integrata Materno Infantile Careggi Firenze

Negli ultimi decenni grazie alla diagnosi precoce e alle possibilità di intervento farmacologico, abbiamo assistito ad un aumento della sopravvivenza e dell'intervallo libero da malattia nelle pazienti affette da carcinoma mammario.

Indubbiamente questo ha portato a un impatto significativo degli effetti dei trattamenti oncologici in termini di qualità di vita e di salute, in particolare salute ossea. La condizione di menopausa, indotta da terapie quali gli analoghi del GnRH e il potenziamento della carenza ormonale da parte di trattamenti quali gli inibitori dell'aromatasi, interferisce significativamente sul rischio di frattura.

Le molecole disponibili per il trattamento e la prevenzione della perdita di massa ossea legata alle terapie oncologiche sono numerose e hanno come obiettivo primario la riduzione del rischio di frattura in queste pazienti: d'altra parte ai fini dell'ottimizzazione dell'outcome primario la compliance alla terapia è fondamentale.

Agenti come bisfosfonati e denosumab sono stati impiegati in numerosi trials clinici nelle pazienti affette da carcinoma mammario per contrastare la perdita di massa ossea indotta dai vari trattamenti oncologici; tuttavia, a differenza dei bisfosfonati, somministrati giornalmente, settimanalmente o mensilmente, la terapia con denosumab, somministrata semestralmente, presenta ripercussioni diverse in termini di compliance al trattamento.

I dati riportati da numerosi studi clinici evidenziano come le terapie di durata maggiore di un anno siano in grado di ridurre significativamente l'incidenza di fratture nel breve termine; tuttavia le evidenze mostrano come circa il 50% delle donne, che devono sottoporsi a terapie di lunga durata con somministrazioni ripetute nel tempo, presentino una riduzione dell'aderenza alla terapia prescritta, rispetto ai farmaci con intervallo di somministrazione maggiore come il denosumab.

Una meta-analisi dell'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) ha evidenziato come l'aggiunta di bisfosfonati possa migliorare i risultati in termini di numero di recidive, sopravvivenza specifica per carcinoma mammario e sopravvivenza globale, nelle pazienti in postmenopausa con recettori ormonali positivi. Non è ancora chiaro il meccanismo con cui le terapie adiuvanti specifiche per la salute ossea possano influenzare la progressione o meno di micrometastasi tumorali silenti.

Denosumab, anticorpo monoclonale che agisce sul ligando RANK, con elevata affinità e specificità per le forme solubili e legate alla membrana cellulare del ligando RANK, è stato ampiamente studiato

in termini di effetti ossei. Il sistema ligando RANK/RANK-L, importante mediatore del pathway dell'osteoclastogenesi e del riassorbimento osseo, influenza anche il sistema immunitario e ha un ruolo nella soppressione della tumorigenesi.

Due importanti studi randomizzati di fase tre, D-CARE (NCT01077154) e ABCSG-18 (NCT00556374), in doppio cieco, con placebo, hanno valutato l'impatto della terapia con Denosumab sull'intervallo libero da malattia nelle pazienti ad alto rischio di recidiva trattate per carcinoma mammario primo stadio in terapia adiuvante con inibitori dell'aromatasi. Inoltre, lo studio ABCSG-18 (NCT00556374) ha dimostrato come l'utilizzo di denosumab al dosaggio di 60 mg ogni sei mesi, ritardi significativamente l'insorgenza della prima frattura clinica, con aumento della densità minerale ossea in assenza di tossicità aggiuntive e come la somministrazione semestrale permetta alle pazienti una migliore aderenza alla terapia.

In quest'ambito la nostra esperienza deriva dal follow up delle pazienti con pregresso carcinoma mammario seguite dall'Ambulatorio della Menopausa Oncologica del Dipartimento Materno Infantile dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi di Firenze e ci ha permesso di valutare compliance ed effetti di principi terapeutici quali Denosumab durante trattamenti con soppressori dell'attività steroidea in premenopausa e in postmenopausa.

### Bibliografia

1. Gnant M et al; Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer (ABCSG-18): disease-free survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Mar;20(3):339-351. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30862-3. Epub 2019 Feb 19.
2. Hilgsmann M et al; Patients' preferences for anti-osteoporosis drug treatment: a cross-European discrete choice experiment. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Jul 1;56(7):1167-1176. doi: 10.1093/rheumatology/kex071.
3. Influence of patient perceptions and preferences for osteoporosis medication on adherence behavior in the Denosumab Adherence Preference Satisfaction study. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society.* Vol. 21, No. 1, pp. 25/32 DOI: 10.1097, 2013.

## DENOSUMAB OLTRE LA BMD: LA GESTIONE DEL DOLORE

G. Iolascon

*Dipartimento Multidisciplinare di Specialità Medico-Chirurgiche e Odontoiatriche – Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli”*

Recenti studi prospettici hanno valutato l'efficacia del denosumab nel migliorare outcome extrascheletrici nei pazienti osteoporotici, quali il dolore e la qualità della vita. Clinicamente, l'osteoporosi stessa, in assenza di fratture da fragilità, non è una condizione dolorosa. L'evento fratturativo in genere causa dolore nocicettivo acuto che inizia immediatamente dopo il trauma e dura fino a quando si verifica la guarigione ossea. La presenza di dolore persistente dopo fratture osteoporotiche deriva principalmente da due meccanismi: il fallimento della guarigione della frattura (pseudartrosi) che si verifica in una percentuale variabile di pazienti (dal 15% al 35%) o le modificazioni biomeccaniche che stimolano le strutture articolari sensibili al dolore (ad esempio capsule, legamenti e faccette articolari). Infine, le fratture da fragilità, in particolare quelle vertebrali, possono causare dolore cronico a causa di meccanismi di sensibilizzazione periferici e/o centrali, con un conseguente impatto significativo sulle attività della vita quotidiana, sulla partecipazione sociale e sulle spese sanitarie, nonché sulla qualità di vita. La patogenesi del dolore nocicettivo causato da una frattura vertebrale è ben conosciuta, ma è stato poco indagato il meccanismo della rachialgia causato dalle fratture vertebrali prevalenti. È possibile che un dolore rachideo persistente possa essere causato da un edema midollare del corpo del-

la vertebra in presenza di una frattura da compressione o anche da micro-fratture a livello trabecolare. È stato altresì dimostrato come ogni nuova frattura vertebrale risulti in un peggioramento della sintomatologia dolorosa associata ad altre limitazioni funzionali. Le donne con almeno una frattura vertebrale presentavano un rischio 2 volte più elevato per rachialgia e di rachialgia correlata alla disabilità. Inoltre, le donne con deformità più gravi hanno un rischio doppio di dolore rachideo da moderato a severo e un rischio di oltre 2 volte più alto di disabilità legato alla rachialgia. In una nostra esperienza recente di real practice, il denosumab si è rivelato significativamente efficace nel ridurre la disabilità correlata alla rachialgia e nel migliorare la qualità della vita a lungo termine (1 anno) nelle donne con osteoporosi postmenopausale e fratture vertebrali, come emerso dalla valutazione seguita attraverso misure di outcome validate e ampiamente utilizzate, quali l'SF-12 e l'EuroQol 5 D-3L. Inoltre, tali benefici sono risultati significativi già a 6 mesi dopo l'iniezione in tutti gli outcome esaminati. In conclusione, le fratture vertebrali, sia quelle incidenti che prevalenti, sono senza dubbio l'evento da prendere in considerazione nella progettazione di studi clinici volti a scoprire le proprietà putative analgesiche dei farmaci antiosteoporotici, che potrebbero avere implicazioni significative in termini di migliore HRQoL.



## AN EMERGING PROCEDURAL TREATMENT OPTION FOR LOCAL OSTEOPOROTIC BONE LOSS

A. Cozzi Lepri\*, M. Innocenti, E. Maritato, F. Lazzarini, R. Civinini

Department of Health Sciences - Orthopaedic Unit - University of Florence, C.T.O. Firenze, Italy

While currently available pharmaceutical treatments for fragility fracture of the proximal femur improve bone mineral density (BMD), they can take up to 18 months to reduce significantly the risk of fracture and have patient compliance issues. The gap between the initiation of anti-resorptive or anabolic osteoporosis therapies, often only prescribed after an initial fragility fracture, and the time to fracture risk reduction with these treatments means that these patients remain at a high risk for a hip fragility fracture. Thus, given the limitations of existing methods, there is a significant need for new approaches to reduce hip fractures. Alternative therapies include surgical approaches that have gained interest recently, such as femoral bone augmentation procedures, aimed at increasing femoral strength. The rationale of surgical reinforcement is the need to increase the resistance of the neck to the compression and distraction forces acting on it. In support of these approaches, biomechanical studies have evaluated femoral augmentation using non-resorbable polymethyl methacrylate (PMMA), silicone rubber, or prophylactic hardware, e.g. pinning with metal implants or a PEEK rod system. The metal systems and silicone rubber to fill the proximal femur in general failed to improve biomechanical properties and introduced concerns about stress risers. Femoral augmentation studies using large volumes of PMMA (30-40 cc) injected into the proximal femur (experimental technique called "femoroplasty") reported up to 82% in increased breaking load greater than compared to controls, and an increase in absorbed energy of 188%. However, due to the exothermic temperature increase above baseline temperatures during setting and the resultant concerns about thermally induced tissue necrosis, the technique has not been pursued clinically. Studies using reduced volumes of PMMA reported inconsistent results. To overcome the high temperature of polymerization, non-resorbable composite consisting of crosslinking resins and reinforcing glass ceramic particles were tested. Significant increases in failure load and energy to fracture for a sideways fall testing configuration were found, even with minimal cement volumes. However, for the prevention of the femoral neck fractures, finite element analysis has shown a decrease in the risk of femoral neck fracture (-28%) and trochanteric fracture (-52%) using two interlocking peek rods unified with surgical cement. Although these techniques have shown some promise to improve femoral strength immediately, inherent limitations have hindered their clinical adoption and outcome. Ideal-

ly, a surgical procedure should be minimally invasive and safe. The intervention must not increase the immediate risk of hip fracture and must provide long-term fracture risk reduction, and if a subsequent fracture does occur, the intervention should not interfere with a standard approach for fracture repair. In order to address local osteoporotic bone loss, a resorbable, implant material, AGN1, is emerging as a new device to strengthen the proximal femur. The implant material sets in situ and is designed to be resorbed and replaced with new bone to improve femoral strength and reduce hip fracture risk in osteoporotic patients. AGN1 is a triphasic implant material consisting of calcium sulfate, brushite, and b-tricalcium phosphate (AgNovos Healthcare, Rockville, MD). AGN1 sets through the hydration of calcium sulfate hemihydrate to calcium sulfate dehydrate, during an exothermic reaction that does not exceed 35°C. Brushite provides structural integrity to the implant material as it resorbs. B-tricalcium phosphate provides niduses for new bone formation. AGN1 is delivered using a minimally invasive local osteo-enhancement procedure (LOEP). The patient is positioned on a radiolucent fracture table. Using fluoroscopy, a 2.5mm guide pin was inserted through the lateral femoral cortex into the femoral neck. A cannulated drill over the guide pin was used to create a 5.3mm portal through the cortex, which was then extended from the lateral subtrochanteric region through the femoral neck. Using a blunt probe debrider, the proximal femur was manually debrided to loosen fat and non-structural marrow elements, which were removed via irrigation and suction. AGN1 was then manually injected into the proximal femur and hardens about 20 minutes. Mechanical testing in 45 femora specimen (of which 25 with osteoporotic BMD T-scores) was performed in a sideways fall configuration 24 h after treatment<sup>1</sup>. In the subset of osteoporotic femurs, treatment increased failure load by 26% and work to failure by 45%, providing evidence that local delivery of the triphasic calcium-based implant in the proximal femur is technically feasible and provides immediate biomechanical benefit. Preliminary clinical results of this technique *in vivo* showed a relevant increase in BMD in the femur neck compared to control after yet few months with similar response in BP-treated and treatment-naïve. In conclusion, early bone formation within and adjacent to the AGN1 injection area provides additional pathways for load transfer, supporting longer-term maintenance of new bone even when resorbed.

## L'IPOCALCIFEDIOLEMIA: QUANDO, COME E PERCHÉ TRATTARLA

M. Di Monaco

*Centro Specializzato in Malattie Metaboliche dell'Osso, Fondazione Opera San Camillo, Torino*

Il marcatore dello stato vitaminico D universalmente accettato è la concentrazione di calcifediolo (25-idrossivitamina D) circolante. Valori ridotti di calcifediolo si riscontrano comunemente, ma le stime di prevalenza dello stato carenziale variano in relazione alla soglia di normalità che non è definita in modo univoco. In particolare, sono state autorevolmente proposte le soglie alternative di 20ng/ml oppure 30ng/ml. La diatriba relativa alla soglia di normalità è stata però enfatizzata oltre misura: le differenze reali in termini di prevenzione di rachitismo e osteomalacia, ottimizzazione dei livelli di paratormone, dell'assorbimento intestinale di calcio e della salute scheletrica tra soggetti con calcifediemia > 20ng/ml o > 30ng/ml sono dubbie e se presenti, di entità modesta. Un rilievo maggiore per definire i soggetti che devono ricevere una supplementazione, spetta alle caratteristiche personali: lo stesso valore di calcifediemia non ha lo stesso significato e non richiede gli stessi provvedimenti in soggetti diversi. Ad oggi, le persone per le quali è certo il beneficio della supplementazione sono quelle con alcune malattie dello scheletro e del metabolismo minerale (in primis osteomalacia e osteoporosi grave, in particolare se trattata con farmaci) cui si aggiungono gli anziani ad alto rischio di caduta, specie se ricoverati in istituto e le donne in gravidanza e allattamento. Uno "screening" di popolazione che porti a supplementare tutti i soggetti con calcifediolo inferiore

alla soglia definita ottimale non è raccomandabile, né in termini di rapporto rischio beneficio, né di rapporto costo beneficio.

Nel caso dell'osteoporosi, la somministrazione di farmaci anti-riassorbitivi o anabolici deve di regola essere associata a supplementazione con vitamina D. Le molecole che hanno dimostrato di elevare efficacemente i livelli di calcifediolo circolante comprendono sia il colecalciferolo, sia lo stesso calcifediolo. Quest'ultimo ha una "potenza" (efficacia nell'elevare la calcifediemia a parità di dose somministrata) superiore di circa 4 volte rispetto al colecalciferolo. Di questo rapporto (indicativo) occorre tenere conto sia quando si stabilisce la dose della supplementazione, sia quando se ne valutano i costi. Un dosaggio preliminare del calcifediolo circolante è in genere superfluo, mentre può essere utile (una volta) al raggiungimento dello steady state in corso di supplementazione a dose costante per verificare il raggiungimento del livello target (indicativamente 25-45ng/ml, tenendo conto anche dei margini di errore insiti nelle metodiche di dosaggio d'uso corrente). Una dose iniziale di colecalciferolo elevata (di carico) nell'osteoporosi va riservata ai soggetti che cominciano un trattamento con antiassorbitivi parenterali potenti e ha il solo scopo di ottenere rapidamente la correzione del deficit (obiettivo raggiungibile in alternativa con dosi minori di calcifediolo).

## NUOVE PROSPETTIVE DI IMPIEGO DEL CALCIFEDIOLO ALLA LUCE DELLE LINEE GUIDA SIOMMMS

S. Gonnelli

*Dipartimento di Medicina Interna Scienze Endocrino-Metaboliche e Biochimica, Università degli Studi di Siena*

Un adeguato stato di vitamina D, valutato dai livelli sierici di 25-idrossivitamina D [25 (OH) D], è di fondamentale importanza per mantenere l'omeostasi del calcio e la salute delle ossa. Attualmente il colecalciferolo è considerato il metabolita di prima scelta nella prevenzione e nel trattamento della carenza di vitamina D.

Il calcifediolo (25OHD<sub>3</sub>) somministrato per via orale potrebbe essere un'alternativa interessante al colecalciferolo per la prevenzione o il trattamento della carenza di vitamina D. Infatti il calcifediolo è caratterizzato da un migliore assorbimento, un'emivita molto più breve e non necessita dell'idrossilazione epatica, ed è pertanto in grado di aumentare i livelli circolanti di 25(OH)D più rapidamente del colecalciferolo. In uno studio recente abbiamo valutato l'effetto di un trattamento di 6 mesi con due diverse dosi giornaliere di calcifediolo (20 mcg e 30 mcg) su livelli sierici di 25 (OH) D, 1-25 (OH) 2D e markers ossei nelle donne osteoporotiche in postmenopausa con livelli sierici di 25- idrossivitamina D compresi tra 10 e 20 ng / mL. In questo studio dopo 15 giorni di terapia i livelli di 25(OH)D sono aumentati del 48.4% nelle pazienti trattate con 20 mcg (=4gtt) e del 58.3% nelle pazienti trattate con 30 mcg (=6gtt), dopo 30 giorni di trattamento l'incremento dei livelli 25OHD nei due gruppi è stato rispettivamente del 65% e del 71 % e tutte le donne risultavano avere valori di 25(OH)D superiori a 30 ng/ml. Inoltre i livelli di 1-25 (OH) 2D, che si modificano di poco in corso di trattamento con il colecalciferolo, sono risultati

significativamente aumentati dopo un solo mese di terapia nelle donne del gruppo trattato con 6 gocce al giorno di calcifediolo. In entrambi i gruppi, come atteso, abbiamo osservato un aumento della calciuria che non ha però mai superato i livelli di sicurezza. I risultati di questo e di altri studi hanno chiaramente dimostrato come il trattamento con calcifediolo permetta di normalizzare i livelli di 25(OH)D in un tempo nettamente inferiore rispetto al colecalciferolo.

Pertanto il calcifediolo può rappresentare una opzione terapeutica quando è indicata una correzione rapida dell'ipovitaminosi D in presenza di sintomi dovuti a marcata carenza e anche nei pazienti candidati ad una terapia con antiassorbitivi potenti con rapido effetto sul turnover osseo (zoledronato, denosumab, neridronato per via ev) nei quali il blocco del riassorbimento osseo in presenza di un insufficiente assorbimento intestinale di calcio per effetto dell'ipovitaminosi D esporrebbe il soggetto al rischio di ipocalcemie sintomatiche. Il calcifediolo può rappresentare una utile alternativa in una varietà di epatopatie croniche (epatite cronica HCV-correlata, steatosi epatica non alcolica, cirrosi), di sindromi da malassorbimento e di trattamenti prolungati con anticonvulsivanti induttori del citocromo P450 (carbamazepina, fenobarbital, etc), e con altri farmaci che possono interferire con il metabolismo della vitamina D (glucocorticoidi, antineoplastici, antiretrovirali, antibiotici, antitubercolari).



## OSTEOPOROSI SEVERA: DAGLI ANTIRIASSORBITIVI AL PRIMO BIOSIMILARE DI TERIPARATIDE

M.L. Brandi

*Università di Firenze e Fondazione Italiana per la Ricerca sulle Malattie dell'Osso*

Negli ultimi 25 anni il mondo della fragilità ossea è stato testimone di una incredibile successione di eventi che hanno portato alla commercializzazione di numerosi farmaci per l'osteoporosi. Le prime molecole scoperte sono stati gli antiriassorbitivi e solo successivamente gli osteoformativi. Ad oggi l'unico farmaco anabolico in nostro possesso in Italia è il Teriparatide, il frammento 1-34 della molecola paratormone.

Il Teriparatide è una molecola efficace nel prevenire le fratture da fragilità ed anche uno straordinario presidio se si vuole iniziare

una terapia sequenziale. I limiti nell'uso di questa straordinaria molecola sono stati il tempo d'uso limitato (non superiore a due anni) e l'elevato costo.

Da poco tempo è in commercio nel nostro Paese un biosimilare e questo potrebbe cambiare la traiettoria della storia naturale dell'osteoporosi. Delle potenzialità di questa novità si discuterà nell'intervento programmato durante il Simposio su "Il Paziente con Fragilità Ossea, Chi Trattare e Come: Nuovi Approcci Terapeutici".

## **IL CALCIO: ISTRUZIONI PER L'USO**

**M.L. Brandi**

*Università di Firenze e Fondazione Italiana per la Ricerca sulle Malattie dell'Osso*

Di Calcio e della necessità di introdurlo con la dieta si parla molto, a volte troppo. È per questo che un manuale di istruzioni è stato confezionato e verrà presentato durante questa lettura.

# USO DEGLI OPIOIDI NELLA CURA DEL DOLORE DA OSTEOPOROSI

R. Vellucci

Istituto SODc Cure Palliative e terapia del dolore, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

Secondo la definizione della World Health Organization (OMS) l'osteoporosi è una malattia ossea in cui la quantità di osso è diminuita e la morfologia dell'osso trabecolare è compromessa. La perdita ossea è asintomatica, e progredirà senza dolore e altri sintomi fino al verificarsi di una frattura. La terapia analgesica sistemica è il perno della gestione del dolore cronico osteoporosi relato (1). Per i meno esperti è opportuno utilizzare gli analgesici proporzionalmente all'intensità del dolore, come proposto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. Nei pazienti naive agli oppioidi, la terapia deve essere iniziata con una dose bassa e titolata lentamente, per ridurre al minimo il rischio di effetti avversi. Tuttavia la letteratura nel dolore cronico è lunga dall'essere esaustiva per lo sviluppo della tolleranza, dei fenomeni d'iperalgia, per le potenziali disfunzioni del sistema immunitario e del sistema riproduttivo (2). Per queste ragioni, la terapia cronica con oppioidi è ancora da considerare attentamente. Partendo dal presupposto che il trattamento con oppioidi non è per sempre, questi farmaci rappresentano un pilastro nel trattamento di pazienti con dolore da moderato a severo. In particolare, questi farmaci rappresentano un supporto fondamentale per quei pazienti anziani con comorbidità gastrointestinali e cardiovascolari, per le quali le terapie con FANS e farmaci cox sono da evitare (2). Nella gestione dei pazienti anziani con osteoporosi dovrebbe essere preso in considerazione che i trattamenti somministrati potrebbero aumentare il rischio di cadute. Almeno in teoria tutti i farmaci attivi sul sistema nervoso centrale possono essere ritenuti responsabili per le cadute in grado di precipitare immobilità, morbilità e mortalità. Raramente si cade per una sola causa, nella maggior parte delle situazioni molte cause differenti derivanti dalle interazioni tra fattori di rischio intrinseci o estrinseci contribuiscono. Diversi studi hanno documentato che esiste una relazione tra caduta e il numero di farmaci utilizzati. Anche se gli oppioidi sono essenziali nel trattamento del dolore cronico da moderato a grave, sono da prendere in considerazione le conseguenze endocrinologiche all'inizio del trattamento a lungo termine e / o ad alto dosaggio. Molte evidenze ci permettono di affermare che il trattamento cronico con oppioidi, in modo dose-dipendente sopprime la secrezione di ormone gonadica in maschi e femmine. Il trattamento cronico con oppioidi nelle donne in premenopausa può portare a osteoporosi, infertilità, e un aumento del rischio cardiovascolare; in post-menopausa, può con-

tribuire all'umore depresso e la libido diminuita. Il rischio di osteoporosi e fratture non riguarda solo le donne, ma anche l'uomo in trattamento cronico. Il processo può essere abbastanza rapido, con livelli di testosterone diminuiti di più del 50% entro poche ore dopo la somministrazione di oppiacei. Agonisti oppioidi endogeni ed esogeni influenzano la funzione gonadica principalmente modulando la secrezione di gonadotropina-releasing hormone (GnRH), che regola il rilascio di ormone luteinizzante (LH), e ormone follicolo-stimolante (FSH) dalla ghiandola pituitaria. Una riduzione del GnRH diminuisce progesterone ed estradiolo nelle donne, e negli uomini il testosterone testicolare. Nella donna cronicamente trattata con oppioidi a rilascio prolungato per il dolore cronico non oncologico LH e FSH sono meno del 30% in pre-menopausa e meno del 70% nei soggetti post-menopausa, il 39% dei quali mostra anche una riduzione del livello di testosterone libero. L'ipogonadismo è un fattore ben noto per la diminuzione della densità minerale ossea (BMD), ma gli oppioidi possono influenzare anche l'attività osteoblastica modulando la sintesi di osteocalcina. Un recente studio ha dimostrato che tapentadolo ha poco effetto sui livelli di testosterone, FSH e LH in volontari sani e nei pazienti. Sei ore dopo l'ingestione, i livelli di testosterone erano simili per il tapentadolo rilascio immediato (43 mg, 2,84 ng / mL; 86 mg, 3,11 ng / mL) e placebo (2,79 ng / mL), mentre concentrazioni inferiori sono stati misurati per la morfina (30 mg, 1,62 ng / mL). La stessa tendenza è stata osservata in concentrazioni plasmatiche di LH e FSH. Nella pratica clinica, un approccio specialistico e multidisciplinare, può essere indispensabile per impostare e monitorare una adeguata terapia analgesica. Per il futuro sarà necessario definire meglio il ruolo dei farmaci oppioidi in tale contesto, le molecole con effetto pro osteoporosi inferiore rispetto ad altre e la strategia per definire e antagonizzare gli effetti gonadici della terapia.

## References

1. Vellucci R, Mediat RD, Ballerini G. Use of opioids for treatment of osteoporotic pain. Clin Cases Miner Bone Metab. 2014 Sep;11(3):173-6
2. Vellucci R. Heterogeneity of chronic pain. Clin Drug Investig. 2012 Feb 22;32 Suppl 1:3-10.



## APPROCCIO MULTIMODALE ALLA GESTIONE DEL DOLORE

G. Iolascon

*Dipartimento Multidisciplinare di Specialità Medico-Chirurgiche e Odontoiatriche – Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli*

Per approccio multimodale alla gestione del dolore deve intendersi una specifica modalità consistente nell'utilizzo di differenti pratiche terapeutiche proprie di una o più discipline mediche e incorporate all'interno di un piano di trattamento del dolore costruito su un determinato paziente. Tale modalità include l'uso di approcci diversificati per affrontare la condizione dolorosa (sia acuta che cronica), spesso consentendo un approccio sinergico che affronti i diversi aspetti del dolore, incluso il miglioramento dei sintomi e della funzionalità. Gli approcci multidisciplinari incorporano varie discipline in grado di affrontare le diverse componenti delle condizioni di dolore cronico, spesso complesso. L'efficacia di tale approccio coordinato e integrato è stata documentata nella letteratura scientifica per ridurre l'intensità del dolore, migliorare la funzione, ridurre la disabilità ed incrementare la qualità della vita e la partecipazione sociale della persona affetta. Nella gestione del dolore acuto, l'approccio multimodale utilizza terapie farmacologiche e non farmacologiche allo scopo di migliorare l'efficacia globale analgesica e ridurre significativamente gli eventi avversi e le complicanze legate all'uso di regimi monoterapeutici a più alto dosaggio. In particolare questo tipo di approccio ha avuto un recente incremento di raccomandazioni a livello internazionali per il crescente problema dell'o-

veruse/abuse di oppioidi per il trattamento del dolore sia acuto che cronico. L'approccio multimodale è oggi raccomandato anche per il controllo del dolore peri-operatorio in chirurgia ortopedica o nella gestione del dolore muscoloscheletrico acuto dopo trauma minore o fasi flogistiche di patologie articolari o dei tessuti molli. Componenti chiave di tale approccio possono includere lo screening e il monitoraggio di aspetti psicologici nella valutazione preoperatoria, l'analgesia preventiva con farmaci non oppioidi analgesici, le tecniche di anestesia regionale, come l'infusione continua di anestetico locale mediante catetere, l'implementazione di tecniche di recupero più rapido, come la mobilizzazione precoce, l'uso di metodiche di medicina fisica analgesica e/o di medicina complementare, come l'agopuntura. In sintesi l'approccio multimodale al dolore muscoloscheletrico acuto rispetta i principi della multidisciplinarietà e del modello biopsicosociale, entrambi componenti di una moderna visione del management dell'individuo con problemi di salute. Alla base di tale approccio devono essere necessariamente inclusi cinque componenti fondamentali nella gestione del dolore: appropriato uso di farmaci, terapie riabilitative precoci, procedure interventistiche, approcci educazionali e comportamentali, metodiche di medicina integrativa.

# LE TENDINOPATIE: IL RUOLO DEGLI INTEGRATORI E DELLA TERAPIA INFILTRATIVA CON ACIDO IALURONICO

A. Frizziero MD, PhD, P. Finotti MD

Dipartimento di Medicina Fisica e Riabilitativa, Azienda Ospedaliera - Università degli Studi di Padova

I tendini sono strutture anatomiche interposte tra muscolo ed osso e svolgono la funzione di trasmettere le forze di tensione sviluppate dai muscoli, rendendo possibile il movimento e contribuendo alla stabilità articolare. Sono formati da una componente cellulare (tenociti e tenoblasti), che produce un'abbondante matrice extracellulare; quest'ultima è costituita per l'86% da collagene (principalmente di tipo I), ma anche da proteoglicani, che si legano alla molecola di acido ialuronico e sono responsabili della viscoelasticità tendinea, e da proteine fibrose, come elastina e fibronectina, che garantiscono resistenza meccanica alle tensioni.

Le tendinopatie sono affezioni molto comuni nella popolazione generale e nella maggior parte dei casi si caratterizzano per la presenza di lesioni degenerative, in assenza o con minima presenza di componente infiammatoria. La patogenesi è molto complessa e prevede la possibile influenza di molteplici fattori, tra cui fattori genetici, età avanzata, fattori ormonali, terapie farmacologiche, ecc. Solitamente, un ruolo importante nello sviluppo della tendinopatia è svolto dal sovraccarico funzionale, che determina l'instaurarsi di un quadro infiammatorio associato ad aumento della cellularità e disorganizzazione strutturale della matrice extracellulare. La sintomatologia clinica si manifesta tipicamente con dolore, gonfiore e limitazione funzionale.

Le opzioni terapeutiche sono molto varie, ma attualmente il trattamento combinato fondato sull'esercizio (in particolare di tipo eccentrico) in associazione ad altre terapie, fra cui le onde d'urto, si è dimostrato l'approccio migliore. Il trattamento conservativo è efficace nel 90% circa dei casi e si avvale di diversi strumenti terapeutici, quali il riposo, l'esercizio eccentrico, le ortesi, la terapia farmacologica sistemica, topica e/o infiltrativa locale, i nutraceutici e le onde d'urto. Il trattamento chirurgico è invece riservato ai casi più gravi o a quelli refrattari al trattamento conservativo.

Il razionale dell'utilizzo di integratori nutrizionali (nutraceutici) si basa sull'evidenza che molteplici sostanze nutritive sono necessarie per l'omeostasi fisiologica dei tendini. Diversi studi sperimentali hanno dimostrato che vari nutrienti, come glucosammina, condroitina solfato, amminoacidi (leucina, arginina, glutammina), curcumina, acidi boswellici, collagene idrolizzato, bromelina, metil-sulfonil-metano, vitamine C e D, manganese, rame, zinco possono essere utili per migliorare la guarigione del tendine. Sono stati evidenziati, infatti, effetti positivi in termini di aumento della sintesi e dell'organizzazione delle fibre collagene, riduzione dell'infiammazione e aumento della resistenza del tendine, mostrando anche effetti benefici nell'ambito della guarigione tendinea post-chirurgica. In particolare, la letteratura scientifica mette in evidenza come i supplementi nutrizionali che coinvolgono più nutrienti sembrano più efficaci delle strategie integrative basate su singoli nutrienti.

Nell'ambito della terapia infiltrativa, l'acido ialuronico è un polisac-

caride composto da numerose sub-unità disaccaridiche di N-acetilglucosamina e acido D-glucuronico, presente nella matrice extracellulare dei tessuti connettivi, che svolge un ruolo fondamentale nella normale funzione articolare e tendinea. In particolare, grazie alle sue proprietà osmotiche e di lubrificazione, è in grado di stabilizzare la matrice extracellulare e garantire un'adeguata idratazione tissutale. A livello molecolare, agisce sul tenocita stimolando la proliferazione cellulare e la sintesi di collagene di tipo I, andando invece ad inibire i processi di apoptosi e catabolismo della matrice. Diversi studi sperimentali hanno dimostrato che l'iniezione di acido ialuronico in sede peri-tendinea apporta molteplici benefici sulla funzione tendinea, riducendo le aderenze, aumentando il numero di tenoblasti, il diametro e la densità delle fibrille collagene e riducendo la risposta infiammatoria. Gli studi sperimentali effettuati sui modelli animali e sull'uomo hanno evidenziato risultati positivi in termini di riduzione della sintomatologia dolorosa e di miglioramento della funzionalità nell'ambito di molteplici forme di tendinopatia, come la tendinopatia achillea e rotulea, la tendinopatia della cuffia dei rotatori e l'epicondilite laterale, ma anche nel trattamento del dito a scatto e della sindrome di De Quervain. In aggiunta, l'iniezione di acido ialuronico si è dimostrata efficace nel prevenire l'insorgenza di aderenze dopo interventi chirurgici a carico dei tendini, migliorando di conseguenza i risultati funzionali e riducendo le complicanze post-chirurgiche.

In conclusione, il trattamento di prima scelta per le tendinopatie è di tipo conservativo e si basa sull'associazione tra esercizio terapeutico ed altre modalità di trattamento. La supplementazione con nutraceutici (soprattutto quando sono utilizzati supplementi nutrizionali contenenti più nutrienti) ed il trattamento infiltrativo in sede peri-tendinea con acido ialuronico, sebbene non vi siano ancora forti evidenze a supporto, sembrano rivestire dai dati attualmente presenti in letteratura, un ruolo importante nella cura delle tendinopatie.

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI:

1. Frizziero A, Maffulli N, Oliva F. Tendinopatie: stato dell'arte e prospettive, Pacini Editore Medicina, 2011
2. Frizziero A, Salamanna F, Giavaresi G, et al. Hyaluronic acid injections protect patellar tendon from detraining-associated damage. *Histol Histopathol.* 2015 Sep;30(9):1079-88. doi: 10.14670/HH-11-605
3. Frizziero A, Vittadini F, Barazzuol M, et al. Extracorporeal shockwaves therapy versus hyaluronic acid injection for the treatment of painful non-calcific rotator cuff tendinopathies: preliminary results. *J Sports Med Phys Fitness.* 2017 Sep;57(9):1162-1168. doi: 10.23736/S0022-4707.16.06408-2

## L'IMPORTANZA DELLA DIAGNOSI PRECOCE NELLE MUCOPOLISACCARIDOSI

M.A. Donati, G. Crocetti, L. Ia Spina, F. Tubili

*SOC Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie- AOU Meyer-Firenze*

Le mucopolisaccaridosi (MPSosi) sono malattie da accumulo lisosomiale (LSD), malattie rare dovute a difetti genetici di specifiche idrolasi con accumulo di substrati non degradati, mucopolisaccaridi (MPS) detti anche glicosaminoglicani (GAGs), nei lisosomi di organi e tessuti (tessuto connettivo, organi parenchimali, cartilagine, ossa e sistema nervoso) e con aumentata escrezione nelle urine. Sono ad eredità autosomica recessiva ad esclusione della Mucopolisaccaridosi tipo II (m. di Hunter) ad eredità X-linked. Le MPSosi sono malattie progressive con grave disabilità e letali più o meno precocemente, caratterizzate da estrema variabilità in età di esordio, sintomatologia e decorso clinico anche nell'ambito dello stesso difetto. Si hanno fenotipi clinici diversi in relazione all'attività enzimatica residua e al genotipo con un continuum fenotipico da forme severe infantili a forme dell'età adulta. Le forme cliniche più severe sono ad esordio nei primi anni di vita con coinvolgimento sistemico (sistema nervoso centrale, osteoarticolare, epatosplenomegalia) più rapidamente progressivo ed exitus nei primi anni di vita. Nelle forme adulte, la sintomatologia è più lieve, la progressione lenta con disabilità variabile in relazione al diverso coinvolgimento d'organo (cuore, fegato, osteoarticolare, sistema nervoso ecc). In molte di queste malattie è presente coinvolgimento neurologico progressivo: ritardo psicomotorio, regressione mentale e motoria. Possono essere coinvolti vari organi e apparati: osteoarticolare (disostosi multipla, bassa statura disarmonica, alterazioni articolari e rigidità, gibbo, sindrome del tunnel carpale, pollice a scatto), cardiovascolare (cardiomiopatia), occhio (opacità corneali, alterazioni retiniche), organi ipocondriaci (epatosplenomegalia), ecc. Le manifestazioni osteoarticolari possono essere le principali e più precoci; vanno ricercate le tipiche alterazioni all'esame RX indicative di disostosi multipla (alterazioni vertebrali, coxofemorali, cranio, costali, mani-piedi) e gli altri segni d'interessamento d'organo (es. oculari con esame a lampada a fessura, es. cardiologico, organomegalia, dimorfismi). La diagnosi di laboratorio viene eseguita in genere a seguito di sospetto clinico ma essendo malattie rare, spesso la diagnosi, specie nelle forme lievi-moderate, viene posta dopo anni di accertamenti verso patologie comuni o più note; il ritardo diagnostico e di terapia specifica,

se disponibile, porta a peggiore prognosi per danno irreversibile. I pazienti con MPSIS (Scheie) presentano sintomi attenuati, spesso sono sospettati per anni di avere patologia osteoarticolare/reumatologica, non hanno alterazioni cognitive e la diagnosi può essere effettuata in età adulta-avanzata. La diagnosi di MPSosi si basa sulla dimostrazione del difetto mediante dosaggio enzimatico su leucociti e fibroblasti; più di recente si è reso disponibile dosaggio di alcuni enzimi su goccia di sangue (spot) adsorbita su carta da filtro o DBS (Dried Blood Spot). Il DBS offre numerosi vantaggi: costi, facilità di trasporto a temperatura ambiente e di conservazione. I DBS vengono utilizzati per screening neonatale (NBS) per numerose malattie congenite e di recente sono stati avviati programmi pilota di NBS per MPSI. In regione Toscana, dopo progetto pilota di 3 anni NBS per MPSI viene eseguito in tutti i neonati su DBS (DLregionale 909, 2018). È importante anche analisi quantitativa e qualitativa MPS urine, se possibile su campione delle 24 ore. L'indagine molecolare è importante per conferma diagnostica, consulenza genetica familiare e diagnosi prenatale. L'individuazione di mutazioni già note consente di correlare il genotipo con un fenotipo anche in soggetti in fase presintomatica (es. diagnosi mediante NBS). Fino a circa venti anni fa non era disponibile alcuna terapia se non di supporto. Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche in accordo con Linee Guida si è dimostrato efficace in fase precoce in MPS IH (Hurler). Un importante progresso nel trattamento delle MPSosi è rappresentato dall'introduzione della terapia enzimatica sostitutiva (ERT), somministrazione endovenosa settimanale dell'enzima deficitario, cioè di un enzima ricombinante prodotto con tecniche di biologia molecolare. L'ERT, disponibile per le MPSosi tipo I, II, IVA, VI e VII, ha modificato la storia naturale della malattia, qualità e aspettativa di vita. L'ERT si è dimostrata tanto più efficace quanto più precocemente iniziata. Limite dell'ERT è l'incapacità dell'enzima ricombinante di attraversare la barriera emato-encefalica che rende il trattamento totalmente inefficace nella cura delle manifestazioni neurologiche. La terapia genica rappresenta il gold standard terapeutico ed è in fase avanzata di studio nella mucopolisaccaridosi tipo I.



## VERTEBRAL FRACTURE OR VERTEBRAL DEFORMITY?

D. Diacinti

Ricercatore - Dipartimento di Scienze Radiologiche, Università "La Sapienza", Roma

Le fratture vertebrali sono le più comuni fratture da osteoporosi sia in Europa che negli USA, interessando il 25% delle donne oltre i 50 anni. Pur essendo spesso lievi ed asintomatiche, le fratture vertebrali hanno un notevole impatto sia sulla qualità di vita, che sulla sopravvivenza dei soggetti affetti. Per rendere più precisa la identificazione delle fratture vertebrali sono stati proposti negli ultimi 20 anni vari metodi in grado di fornire una valutazione più o meno quantitativa del rachide. Tali metodi si possono suddividere in due gruppi, visivi semiquantitativi (SQ) e morfometrici quantitativi. Il metodo SQ essendo basato sulla lettura dei radiogrammi ha il vantaggio rispetto alla morfometria quantitativa di consentire la diagnosi differenziale tra deformazione e frattura vertebrale e tra le varie cause, benigne o maligne, delle fratture vertebrali, ricorrendo nei casi dubbi ad esami più complessi, TC o RM. Poiché la frattura vertebrale si manifesta sempre come una deformazione del corpo vertebrale, ma non tutte le deformazioni vertebrali sono fratture, al fine di identificare le vere fratture vertebrali recentemente è stato elaborato un algoritmo cosiddetto "Algorithm-based qualitative assessment" (ABQ) che considera una vertebra fratturata solo se c'è l'avvallamento centrale della limitante (endplate) del corpo vertebrale. L'ABQ introduce il concetto di "short vertebral height" (SVH) per indicare quelle vertebre

con altezza ridotta, ma senza avvallamento centrale. Le SVH non sono fratture, ma varianti normali, anomalie legate alla crescita (m. di Scheuermann), degenerazioni artrosiche. Recentemente è stato proposto dalla ISCD di utilizzare per la identificazione delle fratture vertebrali la valutazione delle immagini DXA, c.d. "Vertebral Fracture Assessment (VFA)". Questo approccio diagnostico presenta il vantaggio di poter essere effettuato con bassa dose di radiazioni in associazione alla misurazione della densità minerale ossea, consentendo una contemporanea valutazione sia qualitativa che quantitativa del rachide utile per una corretta identificazione delle fratture vertebrali. Studi recenti hanno dimostrato che la VFA ha una buona concordanza (96.3%) con la valutazione semi-quantitativa delle radiografie nel classificare le vertebre come normali o deformate. Inoltre la VFA ha dimostrato di possedere un eccellente valore predittivo negativo (98.0%) nel distinguere i soggetti con vertebre normali da quelli con deformità vertebrali definite o possibili. In conclusione, associando l'uso della VFA alla definizione non solo quantitativa ma anche qualitativa di frattura, si potranno identificare un maggior numero di vere fratture vertebrali lievi ed asintomatiche, che costituiscono l'evidenza su cui basare il trattamento farmacologico atto a prevenire l'insorgenza di nuove fratture, in tal caso più gravi ed invalidanti.

## REMS (RADIOFREQUENCY ECHOGRAPHIC MULTI-SPECTROMETRY): LA NUOVA DENSITOMETRIA OSSEA?

L. Cianferotti

*Dipartimento di Chirurgia e Medicina Traslazionale, Università di Firenze*

La dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) è ad oggi considerata il gold standard per la determinazione della densità minerale ossea ed è un parametro fondamentale per la determinazione del rischio fratturativo e per il monitoraggio dei pazienti. LA DEXA ha però limitazioni intrinseche quali: disponibilità limitata, utilizzo di radiazioni ionizzanti, necessità di strutture dedicate con operatori certificati, impossibilità di impiego in programmi di screening o prevenzione o follow-up a breve termine. Inoltre, i parametri mineralometrici forniti dalla DEXA non sono direttamente correlabili alla qualità dell'osso, tanto che molti pazienti con valori mineralometrici ossei nella norma presentano fratture da fragilità. L'identificazione precoce del paziente ad alto rischio fratturativo è prioritaria per la pianificazione di un adeguato intervento terapeutico e la prevenzione delle fratture o rifratture.

Tecniche ultrasonografiche calcaneale o falangea sono state impiegate nel passato, ma sono ad oggi scarsamente impiegate in pratica clinica poiché scarsamente affidabili e poco riproducibili nel lungo termine, tanto che ad oggi non sono incluse in linee guida nazionali ed internazionali.

In questo contesto, alcuni anni fa è stata sviluppata un'innovativa tecnologia non ionizzante denominata REMS (Radiofrequency Echo-graphic Multi Spectrometry), metodica ecografica multispettrale che offre la possibilità di realizzare l'indagine "densitometrica" in modo non-ionizzante sui siti del femore prossimale e della colonna lombare, tradizionalmente esaminati dalla DEXA.

La tecnologia REMS, recentemente approvata dall'organismo sta-

tunitense FDA ed inclusa in linee guida internazionali, può offrire vari vantaggi per la diagnosi della salute ossea: diagnosi precoce di fragilità ossea in generale e specifica in vari contesti (gravidenza, paziente fratturato ed allettato, pianificazione di interventi ortopedici, monitoraggio a breve termine, ecc.) con una elevata precisione, rapidità di esecuzione e ripetibilità nel tempo, con un'elaborazione dei dati completamente automatica.

Essa consente di acquisire contemporaneamente le immagini ecografiche, tramite guida di specifico software, e i corrispondenti segnali ultrasonici grezzi non filtrati e non processati che riflettono lo stato della microarchitettura interna dei target ossei da essi attraversati.

Una successiva elaborazione automatica fornisce parametri quantitativi ( $BMD^{REMS}$ ,  $T-score^{REMS}$  e  $Z-score^{REMS}$ ). Studi di validazione preliminare hanno documentato una ottima corrispondenza di questi parametri con i corrispondenti valori derivati dalla DEXA. Inoltre, attraverso l'analisi dei dati REMS in popolazioni di pazienti con storia di fratture da fragilità, è stato recentemente elaborato l'innovativo parametro REMS-derivato di "fragility score" (FS). Il FS, parametro adimensionale, indaga la qualità dell'osso e, utilizzato come fattore di rischio indipendente in abbinamento ai parametri tradizionali, consente di derivare il rischio di frattura a 5 anni.

Essendo l'identificazione dei pazienti ad elevato e/o imminente rischio di frattura/rifrattura priorità della prevenzione delle fratture da fragilità è auspicabile un sempre maggior utilizzo della metodica REMS e dei parametri REMS-derivati in pratica clinica.

# **GASTRORESISTENZA DEI BISFOSFONATI: UN MODELLO PER AUMENTARE L'ADERENZA AL TRATTAMENTO**

Stefano Lello

Abstract non pervenuto



# EVIDENZE SCIENTIFICHE DI EFFICACIA DEI NUTRACEUTICI NELL'ARTROSI

A. de Sire

Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara

Il trattamento dell'osteoartrosi (OA), come testimoniato dalle recenti linee guida internazionali, risulta essere molto eterogeneo limiti in termini di efficacia e sicurezza a lungo termine dei trattamenti farmacologici disponibili [1]. Negli ultimi anni il mercato di nutraceutici e integratori alimentari è in continua espansione con finalità di miglioramento dello stato di salute dell'"active aging" [2]. Pertanto, è stato ipotizzato che nutraceutici e integratori alimentari possano avere un ruolo nel management dell'OA, stimolando un crescente interesse nell'identificare prodotti non farmacologici che promuovano in modo sicuro la salute articolare. Recentemente, sono state studiate le proprietà antinfiammatorie e antiossidanti di alcuni micronutrienti in grado di inibire il rilascio di citochine chiave correlate alla sintomatologia ed alla progressione dell'OA [3]. Una recente meta-analisi [4] ha valutato 69 RCT identificando 20 differenti micronutrienti con un ruolo nel trattamento dell'OA, di cui 7 (collagene idrolizzato, estratto della buccia di frutto della passione, estratto di curcuma longa, estratto di *Boswellia serrata*, curcumina, picrogenolo e L-carnitina) hanno mostrato una riduzione del dolore a breve termine; gli autori concludono che i livelli di evidenza risultano ridotti e l'efficacia clinica non si mantiene al follow-up a medio e lungo termine.

Alcuni nutraceutici sono stati recentemente classificati come farmaci nell'Unione Europea ma, nonostante ciò, il loro utilizzo trova indicazioni contrastanti. A tal proposito, una recente Delphi Consensus sull'utilizzo dei SYmptomatic Slow-Acting Drug for OsteoArthritis (SYSADOA) ha affermato che la scelta del prodotto da utilizzare dovrebbe essere determinata dalla sede (anca o ginocchio), definendo la glucosamina solfato cristallino come micronutriente più appropriato per paziente affetti da OA [5].

Tra le formulazioni di condroitin solfato attualmente sul mercato, alcune sono registrate come farmaci, come la glucosamina solfato cristallina brevettata e il condroitin solfato di grado farmaceutico [6] mentre altre sono classificate come integratori. Le procedure normative sono importanti per determinare l'efficacia di un determinato prodotto, poiché le formulazioni sono state standardizzate e

valutate in modo indipendente.

Si può affermare che numerosi nutraceutici ed integratori alimentari sono stati studiati per il trattamento dell'OA ma pochi sono risultati efficaci. Permane la necessità di utilizzare formulazioni testate e brevettate in grado di garantire una farmacocinetica e farmacodinamica riproducibile in modo da poter osservare *in vivo* l'effectiveness di tali sostanze nei pazienti affetti da OA.

## Bibliografia

1. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2014;22:363–88.
2. Iolascon G, Gimigliano R, Bianco M, de Sire A, Moretti A, Giusti A, et al. Are Dietary Supplements and Nutraceuticals Effective for Musculoskeletal Health and Cognitive Function? A Scoping Review. *J Nutr Health Aging* 2017, 21 (5), 527-538.
3. Henrotin Y, Mobasheri A. Natural Products for Promoting Joint Health and Managing Osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2018 Sep 19;20(11):72.
4. Liu X, Machado GC, Eyles JP, Ravi V, Hunter DJ. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2018 Feb;52(3):167-175. doi: 10.1136/bjsports-2016-097333.
5. Bernetti A, Mangone M, Villani C, Alviti F, Valeo M, Grassi MC, et al. Appropriateness of clinical criteria for the use of SYmptomatic Slow-Acting Drug for OsteoArthritis (SYSADOA). A Delphi Method Consensus initiative among experts in Italy. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2019 Oct;55(5):658-664.
6. Reginster Jy, Dudler J, Blicharski T, Pavelka K. Pharmaceutical-grade chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the chondroitin versus celecoxib versus placebo trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis* 2017;76:1537–43.

**EVIDENZE SCIENTIFICHE DI EFFICACIA DEI NUTRACEUTICI NELLE TENDINOPATIE**  
G. Toro

Abstract non pervenuto

# EVIDENZE SCIENTIFICHE DI EFFICACIA DEI NUTRACEUTICI NELLE NEUROPATIE PERIFERICHE

A. Moretti

Dipartimento Multidisciplinare di Specialità Medico-Chirurgiche e Odontoiatriche – Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli”

Le neuropatie periferiche includono tutte le condizioni che determinano un danno delle strutture del sistema nervoso periferico, classificate in base alla localizzazione della lesione (radici, gangli e plessi nervosi, nervi periferici motori, sensitivi e autonomici). L'eziopatogenesi delle neuropatie periferiche include fattori genetici, traumatici, tossici, metabolici, infettivi, nutrizionali e infiammatori/neoplastici. Dal punto di vista epidemiologico, le forme più comuni sono la polineuropatia simmetrica distale (diabetica), le mononeuropatie e le radicolopatie lombari e cervicali [1]. Il target del trattamento di tali condizioni cliniche dovrebbe essere la causa scatenante, sebbene non sia sempre disponibile. Tuttavia, anche la terapia sintomatica è fondamentale nel management dei pazienti affetti da neuropatia periferica, in particolare per la gestione del dolore. Fino al 10% dei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, ad esempio, soffre di dolore neuropatico. I nutraceutici sono una delle opzioni terapeutiche maggiormente utilizzate per il controllo del dolore in questa popolazione [2]. È stato ipotizzato che la maggior parte dei nutraceutici abbia molteplici effetti benefici fisiologici, essendo coinvolti in diverse pathway biologiche per mantenere un buono stato di salute [3]. Tuttavia, non esiste un accordo comune sull'uso di queste sostanze, in particolare per quanto riguarda le quantità adeguate da somministrare. D'altro canto, il loro uso incontra spesso la preferenza dei pazienti rispetto alla terapia farmacologica per un ipotetico migliore profilo di safety. Non è un caso che il mercato degli integratori alimentari sia in continua espansione a livello mondiale, con un aumento delle vendite di circa il 20%/anno in Italia. Nel trattamento del dolore associato alle neuropatie periferiche le sostanze più utilizzate sono le vitamine del complesso B, l'acido alfa-lipoico (ALA) e la L-acetilcarnitina (LAC). L'efficacia delle vitamine del gruppo B è stata studiata soprattutto in popolazioni di pazienti affetti da polineuropatia diabetica (DPN) o da neuropatia alcolica, con effetti benefici sia clinici (riduzione del dolore, del deficit della sensibilità superficiale e di quella profonda) e su alcuni parametri neurofisiologici (velocità di conduzione nervosa, VCN) a breve e medio termine. La vitamina D, ormone pleiotropico con effetti significativi sull'apparato muscolo-scheletrico, sembrerebbe modificare l'espressione di numerosi geni coinvolti nell'assonogenesi e nella mielinizzazione, in particolare dopo una lesione nervosa, secondo quanto emerso da alcuni studi sperimentali. In pazienti affetti da neuropatia diabetica, alte dosi di trattati con colecalciferolo potrebbero ridurre segni e sintomi della neuropatia, anche se i dati disponibili provengono da

studi di scarsa qualità metodologica. L'ALA, secondo quanto riportato da una meta-analisi, sembra essere più efficace rispetto al placebo nel miglioramento della sintomatologia legata alla DPN nella formulazione iv, mentre tali effetti non sono stati confermati con l'uso della formulazione orale, molto comune nella pratica clinica. A dosi elevate, inoltre, tale sostanza ha dimostrato problematiche di safety per la comparsa di nausea e vomito. L'uso dell'ALA nel trattamento della cervicobrachialgia e della lombosciatalgia cronica, invece, è supportato da evidenze di limitata qualità. Il LAC, invece, molto utilizzato per il trattamento delle stesse condizioni, ha dimostrato efficacia, ad alte dosi e per tempi prolungati solo nei pazienti affetti da DPN. Nella stessa popolazione, la somministrazione di vitamina E, in un RCT in doppio cieco vs placebo, ha dimostrato di apportare miglioramenti in termini di VCM, probabilmente per azione indiretta sulla modulazione dell'insulino-resistenza. La palmitoiletanolamide (PEA), sostanza lipidica presente in diversi alimenti, tessuti animali e umani, è stata studiata in diverse condizioni caratterizzate da dolore cronico. Tale sostanza, agirebbe sia agonista dei recettori CB2 che attivando il recettore vanilloide TRPV1. Gli studi clinici riguardanti l'efficacia della PEA nel trattamento della DPN e del dolore da compressione radicolare soffrono però di consistenti limiti metodologici. La variabilità eziopatogenetica delle neuropatie periferiche rende l'approccio terapeutico complesso. La terapia sintomatica, che ha quasi sempre il dolore neuropatico come target, è spesso l'unico intervento adottato nella pratica clinica. Nonostante l'esplosione del mercato dei nutraceutici, in particolare in tale area di trattamento, l'efficacia di questi composti, secondo la qualità delle evidenze disponibili, sembra essere comunque piuttosto limitata.

## Bibliografia

1. Callaghan BC, et al. The Importance of Rare Subtypes in Diagnosis and Treatment of Peripheral Neuropathy: A Review. *JAMA Neurol.* 2015 Dec;72(12):1510-8.
2. Mostacci B, et al. Nutraceutical Approach to Peripheral Neuropathies: Evidence from Clinical Trials. *Curr Drug Metab.* 2018;19(5):460-468.
3. Iolascon G, et al. Are Dietary Supplements and Nutraceuticals Effective for Musculoskeletal Health and Cognitive Function? A Scoping Review. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(5):527-538.



## EVIDENZE SCIENTIFICHE DI EFFICACIA DEI NUTRACEUTICI NELL'OSTEOPOROSI

S. Migliaccio, R. Fornari, V. Cella, E. Mocini, C. Marocco

*Dipartimento di Scienze Motorie, Umane e della Salute, Sezione di Scienze della Salute, Università "Foro Italico", Roma e Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiopatologia Medica, Endocrinologia e Scienza dell'Alimentazione, Università Sapienza di Roma*

La ricerca nell'ambito della scienza dell'alimentazione sta focalizzando l'attenzione su alimenti biologicamente attivi, e cioè che siano in grado di ridurre l'incidenza di patologie metaboliche croniche e migliorare la qualità della vita. È stato quindi introdotto il concetto di "Alimenti Funzionali" cioè sostanze nutritive che abbiano dimostrato un reale effetto benefico sulla salute, e cioè cibi che contengono nutrienti o a cui vengano addizionate sostanze biologicamente attive. Per Nutraceutici' (termine coniato nel 1989 da Stephen De Felice) intendiamo "alimenti o parti di essi con proprietà farmaceutiche, e possono essere suddivisi in diverse categorie: nutraceutici tradizionali, derivati da costituenti naturali dell'alimento, che oltre alla componente nutritiva, forniscono diversi benefici (es. licopene nel pomodoro); nutraceutici non tradizionali, ricavati da cibo arricchito artificialmente con elementi essenziali e vitamine, definiti nutraceutici fortificati (es: latte arricchito di fitosteroli); composti fitochimici, cioè sostanze chimiche presenti nelle piante, che possono avere effetti benefici sulla salute (es resveratrolo nel vino); probiotici: cioè "microrganismi che si dimostrano in grado di esercitare funzioni benefiche per l'organismo" e prebiotici. I prodotti nutraceutici sono principalmente utilizzati per gli effetti benefici sull'apparato cardiovascolare. Tuttavia, negli ultimi anni diversi nu-

traceutici sono stati valutati per un loro potenziale effetto positivo per il benessere dello scheletro. Per esempio, per alcuni peptidi, piccoli frammenti di proteine che contengono 2–20 aminoacidi, è stata descritta attività osteogenica e quindi si ritiene siano in grado di stimolare la neoformazione ossea. Infatti, le proteine svolgono un ruolo cruciale nell'ottimizzazione della resistenza ossea, formazione ossea e nella riparazione delle fratture. Inoltre è stato dimostrato, ormai molte decadi orsono, come i fosfo-peptidi della caseina aumentino la calcificazione indipendente dalla vitamina D nei neonati rachitici. Tuttavia, non è ancora del tutto caratterizzato l'effetto dei fosfo-peptidi della caseina nella dieta sull'assorbimento del calcio in vivo. Altro fattore che può essere considerato un nutraceutico è il collagene di tipo I che svolge un ruolo importante nella formazione della matrice ossea. Diversi studi hanno indicato che idrolizzati o peptidi derivati dal collagene promuovano la differenziazione degli osteoblasti e migliorino la densità minerale ossea nei ratti ovario-tomizzati stimolando l'attività della fosfatasi alcalina e l'espressione di fattori di trascrizione come Runx2 e osterix. Infine, alcuni sali minerali, quali calcio, fosforo, silicio, con i quali vengono arricchiti alcuni alimenti possono svolgere un ruolo protettivo sul benessere scheletrico.

## IL MICROBIOTA COME TERAPIA DELLA FRAGILITÀ SCHELETRICA

L. Emmi

*Immunologo Clinico, Prof. a.c. AOU Careggi*

La fragilità è una condizione di aumentata vulnerabilità dopo un evento stressante, in grado di aumentare il rischio di eventi avversi. Da un punto di vista fisiopatologico, la fragilità è caratterizzata da una riduzione della performance fisica e della forza muscolare. Con il termine fragilità scheletrica si intende più propriamente riferirsi, in particolare, alle conseguenze della riduzione della massa muscolare e ossea e alla perdita di performance articolare e tendinea. La riduzione di massa ossea o sarcopenia è una vera e propria sindrome che ha un'alta prevalenza nelle persone al di sopra dei 65 anni e si stima che sia presente nel 35% dei pazienti ricoverati. Fragilità e sarcopenia hanno molti aspetti in comune, tuttavia non sono del tutto sovrapponibili. La fragilità comprende numerosi domini quali l'andatura, la mobilità, l'equilibrio, la forza muscolare, i processi cognitivi, la resistenza e il grado e la qualità della nutrizione. Molti sono i fattori che contribuiscono alla comparsa di fragilità scheletrica, tra questi i più importanti sono la scarsa attività fisica e la malnutrizione, ma anche la presenza di malattie acute e croniche, il riscontro di uno stato infiammatorio cronico a basso grado e la presenza di alterazioni endocrine. Recentemente è stato ipotizzato un ruolo del microbiota nella genesi della fragilità scheletrica. D'altro canto è stata osservata una correlazione tra aging, riduzione dell'attività fisica, modificazioni della nutrizione età-correlate e disbiosi intestinale. È stato infatti osservato che nei soggetti anziani si assiste ad una riduzione della biomassa, ma soprattutto della biodiversità del Gut Microbiota. Le alterazioni quantitative, ma soprattutto qualitative di quest'ultimo, possono configurare un quadro di disbiosi responsabile dei seguenti eventi fisiopatologici età-correlati: a) instaurazione di uno stato di infiammazione a basso grado, dovuto alla maggiore produzione di citochine pro-infiammatorie, a sua volta responsabili di una aumentata permeabilità intestinale; b) riduzione di produzione di folati, riboflavina, vitamina B12, betaina etc; c) riduzione della produzione di Acidi Grassi a Catena Corta -Short Chain Fatty Acid- (SCFA); tale riduzione è responsabile di un ridotto trofismo della mucosa intestinale, di una minore aderenza delle tight junctions, di una ridotta inibizione di NF-κB, e di un aumentato catabolismo proteico; d) ridotta sintesi di triptofano e

di IGF-1, quest'ultima alterazione potrebbe essere responsabile di riduzione della sintesi proteica, specie a livello muscolare, di aumento della glicemia e di insulino resistenza. In soggetti sarcopenici è stata infatti osservata una riduzione di IGF-1 e di testosterone libero. Inoltre il microbiota intestinale senile produce meno triptofano che, non stimolando la via IGF-1/mTor, determina una ridotta sintesi proteica a livello del tessuto muscolare scheletrico. Nella popolazione anziana è stata inoltre osservata una riduzione del genere *Faecalibacterium* che rappresenta un forte produttore di SCFA. Un ulteriore link tra microbiota e fragilità scheletrica è rappresentato dal ruolo delle ellagitannine classe di polifenoli particolarmente abbondanti in alcuni tipi di frutta. Tali molecole vengono scarsamente assorbite a livello del tenue, mentre vengono metabolizzate a livello del colon e trasformate in urolitine; in particolare è stato osservato che la urolitina A è in grado di prevenire l'accumulo di mitocondri disfunzionali età-correlati. In sintesi, nella popolazione sopra i 65 anni appare frequente il riscontro di fragilità scheletrica, tra l'altro in buona parte responsabile del fenomeno delle cadute negli anziani. Si ritiene anche che la ridotta attività fisica e alcune alterazioni della alimentazione tipiche di questa età, siano responsabili di disbiosi e che questa, con meccanismi complessi e in gran parte da chiarire, contribuisca in maniera significativa alla comparsa di fragilità scheletrica. Questa a sua volta porta, con un meccanismo a tipo "circolo vizioso", ad una ulteriore riduzione della attività fisica. Tali osservazioni fanno intravedere alcune nuove strategie di intervento sia preventivo che terapeutico.

### Bibliografia

- Ticinesi A. et al., Aging Gut Microbiota at the Cross-Road between Nutrition, Physical Frailty, and Sarcopenia: Is There a Gut-Muscle Axis?, *Nutrients* 2017, 9, 1303.
- Grosicki G. J. et al., Gut Microbiota Contribute to Age-Related Changes in Skeletal Muscle Size, Composition, and Function: Biological Basis for a Gut-Muscle Axis, *Calcif Tissue Int.*, 2018, 102(4): 433-442.

## L'ODONTOIATRA E IL BONE DOCTOR SI PARLANO

C. Bacci<sup>1</sup>, E. Bardhi<sup>2</sup>, A. Cerrato<sup>3</sup>

*Clinica Odontoiatrica, Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedaliera Università degli Studi di Padova 1-DDS, PhD, MMSc, Titolare Cattedra di Patologia e Medicina Orale, Titolare Cattedra di Odontostomatologia, Dirigente Medico Direttore di UOS; 2-DDS, Medico Frequentatore; 3-DDS Borsista di Ricerca*

L'osteonecrosi delle ossa mascellari correlata all'assunzione di medicinali (MRONJ) è una delle patologie dell'ambito odontoiatrico più discusse al giorno d'oggi. Primo caso descritto di osteonecrosi delle ossa mascellari (osteonecrosis of the jaws, ONJ) associato a farmaci è stato pubblicato nel 2003 da Marx [Marx, 2003] e da allora si è passati da casi isolati, a migliaia di casi descritti nella Letteratura Internazionale. Inizialmente questo evento avverso era descritto come correlato all'uso di bisfosfonati (bisphosphonates related osteonecrosis of the jaws, BRONJ), ma dal 2010 sono stati riportati casi di osteonecrosi dei mascellari con caratteristiche cliniche simili a BRONJ, in pazienti in terapia con altre categorie di farmaci, arrivando alla definizione contemporanea di MRONJ (medication related osteonecrosis of the jaws) o secondo altri, semplicemente ONJ. [AAOMS 2014].

Tale processo patologico è messo in correlazione principalmente all'uso di farmaci antiassorbitivi utilizzati in oncologia nella prevenzione e trattamento delle metastasi ossee e molto raramente all'uso di farmaci antiassorbitivi nelle patologie osteometaboliche come la prevenzione dell'osteoporosi, nel presente lavoro ci riferiremo unicamente a queste ultime.

Attualmente esistono linee guida per quanto riguarda la "Diagnosi, Prevenzione e Terapia dell'Osteoporosi" della SIOMMMS del 2015 [Rossini 2016] mentre sono disponibili solo raccomandazioni per quanto riguarda la prevenzione e il trattamento delle ONJ (Società Italiana di Patologia e Medicina Orale/Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale SIPMO/SICMF 2014 a livello nazionale e American Association of Oral and Maxillofacial Surgery AAOMS 2014 a livello internazionale, Associazione Nazionale Dentisti Italiani/Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro ANDI/SIOMMMS 2014). Un'altra fonte autorevole è rappresentata dalla Position Paper sempre della SIOMMMS del 2013.

Esistono piccole differenze tra queste risorse (anche tra quelle prodotte dalla stessa società scientifica) tuttavia tutte queste sottolineano l'importanza della prevenzione odontoiatrica per ridurre l'evento ONJ al minimo, soprattutto vista la diffusione di cofattori di rischio nello sviluppo dell'ONJ (diabete, immunosoppressione, steroidi, fumo, alcol, come ampiamente sottolineato nelle linee guida SIOMMMS).

Sebbene il rischio di ONJ sia molto basso nei pazienti con patologia osteometabolica (di cui ci occupiamo in questo lavoro), e nemmeno

paragonabile a quello nel paziente con patologia oncologica, il suo verificarsi può influenzare in modo significativo la qualità della vita del paziente.

Come riportato nella Position Paper dell'SIOMMMS la prevalenza dell'ONJ non è nota, e secondo alcuni Autori sottosegnalata.

Questo fa in modo che da un lato esista sicuramente un allarmismo riguardo queste patologie da parte degli Odontoiatri, solo parzialmente giustificato dalla gestione relativamente complessa dell'ONJ. Deve essere necessariamente sottolineato che la maggior parte dell'offerta assistenziale odontoiatrica in Italia è sostenuta da studi libero professionali, e che invece il trattamento dell'ONJ spesso è realizzato necessariamente presso Strutture Ospedaliere di Odontoiatria, Chirurgia Orale e Chirurgia Maxillo-Facciale.

Dall'altro lato fa in modo che il medico prescrittore (il "Bone Doctor") del trattamento antiassorbitivo, vista la rarità dell'evento, con molta difficoltà vedrà la clinica in caso di ONJ, e potrebbe essere portato a sottovalutare il problema.

Sebbene nell'immaginario collettivo la patologia odontostomatologica sia associata a dolore, in realtà esistono numerosi fenomeni anche di natura flogistica infettiva che possono essere asintomatici e quindi difficilmente identificabili in assenza di una visita accurata di imaging adeguatamente diagnostico.

Per questo si ribadisce che è fondamentale la collaborazione tra il "Bone Doctor" e l'Odontoiatra, per la sicurezza del paziente in primis, ma anche per non negare cure odontoiatriche a causa di paure ingiustificate.

### Bibliografia

- Marx RE: Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic [Letter]. J Oral Maxillofac Surg 61:1115, 2003
- American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-- 2014 Update. J Oral Maxillofac Surg. 2014 Oct;72(10):1938-56.
- M. Rossini, S. Adami, F. Bertoldo, D. Diacinti, D. Gatti, S. Giannini, A. Giusti, N. Malavolta, S. Minisola, G. Osella, M. Pedrazzoni, L. Sinigaglia, O. Viapiana, G.C. Isaia: Linee guida per la diagnosi, la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis Reumatismo, 2016; 68 (1): 1-42



## FRAGILITÀ DELLE OSSA MASCELLARI E OUTCOME TERAPEUTICI

F. S. Martelli

*Biomolecular Diagnostic, Laboratorio di Ricerca e Diagnostica in Genomica e Metagenomica, Firenze*

Il trattamento odontoiatrico dei pazienti con ridotta densità ossea rappresenta oggi un problema quasi totalmente ignorato dagli operatori del settore nonostante siano oramai presenti autorevoli riferimenti bibliografici che chiariscono i molteplici aspetti del medesimo. Sarebbe perciò importante che gli odontoiatri che si occupano di terapia parodontale finalizzata al mantenimento degli elementi naturali, o di riabilitazioni implanto-protesi, eseguissero preliminarmente una corretta valutazione del metabolismo osseo e dello stato densitometrico del paziente: questo nella pratica giornaliera non succede quasi mai, e l'osso viene spesso trattato come un supporto inerte. Un comportamento coerente col fatto che sia i denti che gli impianti sono nell'osso dovrebbe invece considerare questo tessuto nella sua complessa biologia, come bersaglio di ormoni che ne modificano il suo comportamento, e specularmente come ghiandola endocrina che produce ormoni a sua volta, in un dinamismo fisiologico estremamente complesso. La gravidanza con l'allattamento e la menopausa sono per le donne le due situazioni emblematiche di "breakdown della parodontite" che il parodontologo si trova ad affrontare, e dove il fattore ormonale e metabolico giocano un ruolo fondamentale nella rapida progressione di una patologia che spesso aveva avuto negli anni scarse manifestazioni in un andamento cronico abbastanza subdolo. Altre due importanti trattamenti odontoiatrici direttamente collegati (nel rischio di outcome negativo) agli stati di osteopenia e osteoporosi sono l'implantologia e la chirurgia ricostruttiva. Infatti uno dei maggiori problemi che l'implantologo deve gestire è quello del mantenimento dei volumi ossei quando vengono avulsi gli elementi naturali o dell'incremento dei volumi

esistenti attraverso interventi di innesto, quando l'atrofia è tale da non consentire l'immediato posizionamento di impianti osteointegrati. Il modello ideale per valutare l'impatto della problematica metabolica e ormonale è il seno mascellare che nell'intervento di rialzo del suo pavimento prevede di "creare" osso in uno spazio dove prima c'era aria. In questi casi l'intervento del chirurgo è finalizzato alla mineralizzazione di uno "scaffold" che, a prescindere dalla sua provenienza (autologo, eterologo, sintetico), deve essere trasformato in nuovo osso maturo e pronto ad accogliere gli impianti che si devono successivamente integrare. Ciò può facilmente diventare impossibile nei casi in cui l'attività osteoclastica prevalga nettamente su quella osteoblastica: la situazione più frequente in cui questo succede è quella dell'iper-paratiroidismo secondario a ipovitaminosi D che deve essere corretto prima di eseguire qualsiasi tipo di attività implantare.

I dieci anni di esperienza maturata con una accorta gestione degli aspetti nutrizionali e metabolici del paziente parodontale e implantare affetto da fragilità ossea ci hanno dimostrato che la tempestiva correzione degli stati carenziali migliora l'outcome della nostra terapia e tale miglioramento è facilmente verificabile per esempio con una misura della frequenza di risonanza dell'impianto, che migliora a 2-3 mesi nei pazienti che eseguono la terapia, mentre peggiora in quelli con scarsa compliance. Una accorta gestione delle situazioni di fragilità ossea è poi obbligatoria nei casi in cui il paziente assume già anti-riassorbitivi, e altrettanto importante è lo studio del metabolismo minerale calcio fosforo in pazienti che si sottopongono a trattamento ortodontico.

## ONJ: IL PROBLEMA È CHIARO PER IL PAZIENTE TRATTATO PER OSTEOPOROSI?

M.L. Brandi

*Università di Firenze e Fondazione Italiana per la Ricerca sulle Malattie dell'Osso*

Purtroppo ancora oggi assistiamo a sospensioni di terapie con anti-risorbitivi in pazienti sotto trattamento cronico nel momento in cui devono essere eseguite terapie dentarie.

Molti sono i punti da discutere:

1. Sono i dentisti a conoscenza dei dati epidemiologici più recenti?
2. Quali sono le basi per consigliare di sospendere una terapia an-

tifratturativa in un paziente fragile?

3. I marcatori biochimici sono veramente utili e quali sono le evidenze a supporto?

4. Esiste un grading nell'effetto esercitato sulla complicità da anti-risorbitivi di varia potenza?

...e potremmo continuare.

## FRAGILITÀ OSSEA NELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

M. Fusaro

*Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) - Istituto di Fisiologia Clinica (IFC), Pisa e Dipartimento di Medicina, Università di Padova*

Nella malattia renale cronica (MRC) con GFR (Glomerular Filtration Rate) pari a 60ml/min il rischio fratturativo raddoppia rispetto a quello della popolazione generale incrementandosi progressivamente fino agli stadi più avanzati di MRC. Questo ha come conseguenza un aumento significativo di morbilità, mortalità e costi sanitari.

Pur essendo stata poco investigata dai nefrologi la Fragilità Ossea (FO), si presuppone che i meccanismi patogeni ad essa sottostanti nella MRC siano multifattoriali ed alcuni dei quali specifici dello stato uremico. Infatti insieme ai disturbi comuni minerali e ossei della malattia renale cronica (CKD-MBD), la tossicità sembra svolgere un ruolo nella patogenesi delle fratture essenzialmente legato alla qualità ossea (osteoporosi uremica). I bone markers indicati dalle Linee Guide internazionale Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) non sono predittivi di rischio fratturativo mancando studi prospettici con questo obiettivo. Il PTH ottimale per un rimaneggiamento osseo da prevenire l'evento fratturativo è sconosciuto. Valori

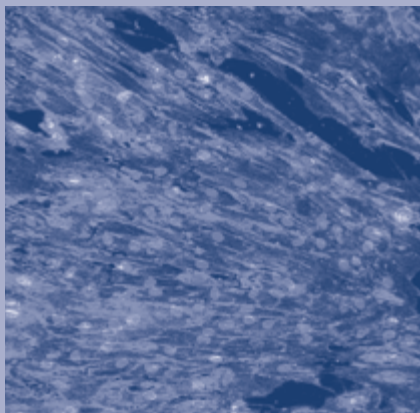
elevati di fosfatasi alcalina (ALP: Alkaline Phosphatase Level), non indicata come bone marker dalle KDIGO, in alcuni studi prospettici è risultata predittiva di rischio fratturativo.

Solo recentemente, la misurazione della densità minerale ossea (BMD) mediante assorbimento di raggi X a doppia energia (DXA) è stata indicata come uno strumento predittivo per la valutazione del rischio di frattura in pazienti con CKD in stadio G3a-G5D, implicando la necessità di un trattamento basato su risultati diagnostici. Studi anche su pazienti portatori di Trapianto renale hanno evidenziato un ruolo predittivo di rischio fratturativo del Trabecular Bone Score (TBS) e della HRpQCT.

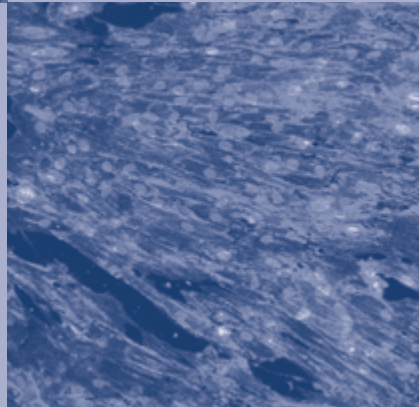
Il trattamento dell'osteoporosi nei pazienti con CKD in stadio G1-G3a non deve differire dai pazienti senza CKD, mentre le decisioni cliniche e i trattamenti farmacologici in soggetti con CKD in stadio G3b-G5 / 5D sono più complessi e rimangono controversi causa l'assoluta assenza di studi RCT.







# **PRESENTAZIONI ORALI**







## STUDIO SUL FENOTIPO METABOLICO E RADIOLOGICO DELL'OSSO NELLA MASTOCITOSI SISTEMICA

M.L. Brandi, L. Di Medio

*SOD Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo, CTO, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi*

La mastocitosi sistemica (MS) è una patologia rara dovuta all'espansione clonale di mastociti e loro precursori a carico di vari organi. In Italia è stimata un'incidenza pari a circa 0,5-1 casi su 100.000 persone/anno. Dal 15 settembre 2017, la patologia è stata inserita nell'elenco delle malattie rare esentabili, con codice di esenzione RD0081.

Tra le sedi più colpite da questa patologia vi è l'apparato scheletrico. Le possibili implicazioni ossee sono dolori osteoarticolari, osteopenia, osteoporosi, lesioni osteoaddensanti e fratture da fragilità. Tuttavia, la reale incidenza delle possibili lesioni ossee nella MS e la loro patogenesi non sono state ancora determinate. Vari studi clinici mostrano come l'osteoporosi sia l'alterazione radiologica più frequentemente riscontrata nei pazienti con MS, con una incidenza maggiore rispetto alla popolazione generale. Nei pazienti affetti da MS, la prevalenza dell'osteoporosi è stata variamente riportata in un intervallo che va dal 14% al 66% ed è spesso associata a fratture multiple. Una riduzione della densità minerale ossea maggiore di quanto previsto per l'età (definita come Z-score  $\leq -2$ ) è stata riscontrata nel 12% circa delle donne e nel 33% degli uomini con mastocitosi sistemica indolente. Valori ridotti di BMD sono stati riscontrati più frequentemente in sede lombare rispetto a quella femorale (rispettivamente 33% versus 5%). Il maggior coinvolgimento della colonna lombare rispetto al femore riflette una maggior perdita di osso trabecolare piuttosto che corticale, dovuta alla colonizzazione preferenziale del midollo osseo da parte dei mastociti. La più alta prevalenza di osteoporosi negli uomini con MS rispetto alle donne è stata recentemente confermata da vari studi. Anche il rischio fratturativo nei pazienti affetti da MS risulta significativamente aumentato, probabilmente a causa del rilascio di citochine pro-infiammatorie da parte dei mastociti attivati. Il percorso verso una chiara comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base della MS appare ad oggi tortuoso, soprattutto in considerazione della rarità della patologia e delle molteplici manifestazioni cliniche. Gli studi finora condotti sulle possibili manifestazioni ossee si limitano all'analisi di piccoli gruppi di pazienti o case report. In considerazione dell'alta prevalenza delle implicazioni ossee e delle loro importanti conseguenze sulla riduzione della qualità di vita, è necessario condurre studi più approfonditi che si basino sull'analisi di un campione statisticamente significativo di pazienti. Allo scopo di migliorare le conoscenze sul pattern metabolico osseo e sul rischio fratturativo

correlato alla mastocitosi, è stato attivato uno studio osservazionale retrospettivo spontaneo no profit su 100 soggetti adulti affetti da MS, seguiti presso la SOD Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo dell'AOUC. Lo studio non prevede alcuna somministrazione di farmaci, né l'effettuazione di analisi biochimiche. Verranno analizzati i dati raccolti, in forma anonima secondo le normative sulla privacy, nel periodo compreso tra aprile 2006 e settembre 2020. Verranno inoltre effettuate prime visite endocrinologiche e visite di controllo nel periodo compreso tra ottobre 2017 e settembre 2020. Il nostro studio ha ottenuto approvazione da parte del Comitato Etico. Il nostro studio prevede il monitoraggio clinico dei pz mediante valutazione routinaria annuale dei marker di turnover osseo nel sangue e nelle urine (calcio plasmatico e urinario, fosforo plasmatico e urinario, creatinina plasmatica, PTH, 25-idrossivitamina D, bALP, CTX). Verranno inoltre valutate variazioni della densità minerale ossea (BMD) mediante esecuzione di densitometria minerale ossea (MOC-DEXA) femorale e lombare ogni 24 mesi. Verrà indagata l'eventuale presenza di fratture vertebrali mediante una morfometria DXA nella proiezione laterale ed antero-posteriore (T4-L4) ogni 24 mesi. A causa della rarità e dell'estrema variabilità clinica di questa patologia, è fondamentale che la gestione dei pazienti sia affidata ad un team multidisciplinare specializzato in cui le varie figure professionali possano collaborare nel creare un comune percorso diagnostico-terapeutico per una adeguata "presa in carico" del paziente. Al fine di ottimizzare la collaborazione tra i vari specialisti e la presa in carico del paziente, è stato creato un team multidisciplinare (composto da ematologi, endocrinologi, immunologi, dermatologi, gastroenterologi e psichiatri) che, all'interno dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Careggi, si occupa della gestione condivisa dei pazienti affetti da MS. L'esperienza del gruppo in cui operiamo ci ha mostrato come l'interdisciplinarietà permetta di diagnosticare precocemente un numero maggiore di pazienti, garantendo in tal modo le cure più idonee e prevenendo le complicanze severe (come il decesso da anafilassi). A fini epidemiologici, è stato inoltre creato un database comune all'interno del team multidisciplinare. Essendo la mastocitosi una patologia rara, per avere dati statisticamente significativi è infatti necessario un database cui possano afferire vari Centri specialistici dedicati. Con questo obiettivo nel 2006 è stata attivata la Rete Italiana Mastocitosi (RIMA), che è parte integrante del Network Europeo di Competenza sulla Mastocitosi.

# PREVALENZA DELL'OSTEOPOROSI E DELLE FRATTURE VERTEBRALI IN SOGGETTI DI AMBO I SESSI ASINTOMATICI ESAMINATI CON LA TECNICA DXA (DUAL X-RAY ABSORPTIOMETRY)

D. Diacinti, C. Cipriani, J. Pepe, E. Kripa, D. Diacinti, S. Minisola

*Dottorato di Ricerca in Tecnologie Innovative nelle Malattie dello Scheletro, della Cute e del Distretto Oro-Cranio-Facciale Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo Facciali Sapienza – U.O.C. Medicina Interna A e Malattie Metaboliche dell'Osso- Università Sapienza di Roma*

**Introduzione:** L'osteoporosi rappresenta una malattia di rilevanza sociale, che rimane silente finché non viene complicata da una frattura. Le fratture più frequenti avvengono a livello del femore, delle vertebre e del polso. Una frattura vertebrale anche lieve ed asintomatica aumenta il rischio per ulteriori fratture.

**Scopo:** Valutare la prevalenza dell'osteoporosi e delle fratture vertebrali utilizzando la metodica DXA in donne oltre i 50 anni in post-menopausa e uomini oltre i 65 anni di origine Caucasicca.

**Materiali e Metodi:** Il reclutamento è avvenuto tramite invio lettera a 600 donne in post-menopausa e 400 uomini oltre i 65 anni. 750/1000 soggetti (450 donne e 300 uomini) si sono presentati in Ambulatorio ove sono stati selezionati in base ai seguenti criteri di esclusione: precedenti fratture; terapia con farmaci agenti sul metabolismo fosfo-calcico; malattie sistemiche, neoplasie, endocrinopatie; interventi sull'apparato gastro-intestinale. Abbiamo arruolato 438 soggetti: 270 donne in post-menopausa (range età 50-85 anni; media  $68 \pm 18$ ) e 168 uomini (range età 65- 89 anni; età media  $74 \pm 12$ ). Tutti i soggetti inclusi nello studio hanno completato un questionario sullo stile di vita (fumo, alcool, attività fisica) e la dieta (introito di calcio). Su tutti i pazienti sono stati eseguiti esami DXA utilizzando un unico apparecchio per valutare la densità ossea (BMD), il Trabecular Bone Score (TBS) e le fratture vertebrali (VFA: Vertebral Fracture Assessment).

**Risultati:** La densitometria ha evidenziato BMD ridotta nel 68% delle donne e nel 65% degli uomini: osteoporosi nel 15% delle donne e nel 14% degli uomini; osteopenia nel 53% delle donne e nel 51% degli uomini. I valori di TBS sono risultati tra 1,3 e 1,2 (moderato deterioramento della microarchitettura) in 130/270 (48%) donne e 78/168 (46%) uomini: TBS inferiori a 1,2 (grave deterioramento) è risultato in 106/270 (39%) donne e 59/168 (35%) uomini. La VFA ha identificato una singola frattura vertebrale in 56/270 (21%) donne ed in 17/168 (10%) uomini; gli osteoporotici erano fratturati in percentuale quasi doppia rispetto agli osteopenici: 49% vs 25% tra le donne e 26% vs 13% tra gli uomini. La BMD ed il TBS sono risultati significativamente inferiori ( $p < 0.001$ ) nei soggetti con fratture rispetto a quelli senza fratture; anche il consumo di tabacco, la scarsa attività fisica e l'insufficiente (<800mg/die) introito di calcio con la dieta sono risultati associati in maniera significativa ( $p < 0.05$ ) con BMD e TBS ridotti e la presenza di fratture vertebrali.

**Conclusioni:** questo studio osservazionale ha dimostrato che l'osteoporosi, in quanto silente, è ancora una malattia sotto diagnosticata, e ciò soprattutto tra gli uomini nei quali spesso la diagnosi viene effettuata dopo la frattura del femore. E' quindi necessario l'approccio integrativo "cost-effective" della valutazione della fragilità scheletrica mediante la BMD ed il TBS con la VFA per identificare le fratture vertebrali asintomatiche ed iniziare la terapia evitando l'"effetto domino".

## TRABECULAR BONE SCORE (TBS) E MALATTIA DI PARKINSON

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

Dipartimento Multidisciplinare di Specialità Medico-Chirurgiche e Odontoiatriche, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

**Introduzione:** La Malattia di Parkinson (MP) è una patologia neurodegenerativa del sistema nervoso centrale che può determinare una progressiva perdita di autonomia. L'incidenza della malattia varia con l'età, e aumenta di 5-10 volte tra la sesta e la nona decade di vita (1). La clinica della MP si caratterizza per instabilità posturale, bradicinesia, rigidità e tremore. È noto che i pazienti con MP presentano una ridotta densità minerale ossea (BMD) rispetto a controlli sani di pari età a causa dell'ipovitaminosi D, della scarsa attività fisica e della terapia farmacologica. La riduzione della BMD ed il rischio di caduta sono inoltre correlate all'aumentata incidenza di fratture in questa popolazione. Nella popolazione anziana fattori predittivi di frattura di femore associata a caduta sono rappresentati da riduzione dell'acuità visiva, della velocità di marcia, ipotrofia muscolare generalizzata e bassa BMD. Nel paziente con MP la rigidità e lentezza nei movimenti, il possibile rallentamento cognitivo e l'instabilità posturale incidono ulteriormente sul rischio fratturativo (2).

Recentemente il Trabecular Bone Score è stato proposto come fattore predittivo indipendente dal BMD nel rischio di frattura (3). Pertanto l'obiettivo del nostro studio è valutare la compromissione qualitativa e quantitativa dell'osso in pazienti affetti da MP in base alla performance muscolare e l'efficacia del TBS come fattore predittivo indipendente per il rischio di frattura in pazienti con MP.

**Materiali e metodi:** Il nostro studio prevede l'inclusione di soggetti adulti (età  $\geq 18$  anni) con diagnosi neurologica di PD. Abbiamo eseguito al baseline l'esame densitometrico con metodo Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) (GE Lunar), con la valutazione della densità minerale ossea nei seguenti distretti, total body (TB), collo femore sn (FNsn), tratto lombare (L1-L4), e calcolato il TBS tramite software TBS iNsight™. Inoltre abbiamo eseguito una valutazione della performance muscolare mediante Short Physical Performance Battery (SPPB). In ultimo, i pazienti sono stati suddivisi in due gruppi, in base alla performance muscolare (gruppo A, "scarsa performance" SPPB  $\leq 8$ , n = 5; e gruppo B, "alta performance" SPPB  $> 8$ , n = 8) e abbiamo valutato le differenze in termini qualitativi e quantitativi dell'osso.

**Risultati:** Abbiamo incluso nel nostro studio 13 pazienti (7 maschi e 6 femmine), con età media di  $65,76 \pm 6,11$  anni e BMI medio di  $27,60 \pm 3,86$  kg/m<sup>2</sup>, affetti da MP. All'esame densitometrico i pazienti hanno presentato i seguenti valori TB BMD  $1,082 \pm 0,135$ , Tscore  $-0,57 \pm 1,11$ ; FNsn BMD  $0,825 \pm 0,134$ , Tscore  $-1,623 \pm 1,04$ , L1-L4 BMD  $1,19 \pm 0,160$ , Tscore  $-0,67 \pm 1,23$ . Il TBS medio è risultato  $1,311 \pm 0,14$ ; alterato (TBS  $< 1,2$ ) in 4 pazienti, parzialmente alterato ( $1,2 < \text{TBS} < 1,350$ ) in 3 pazienti, TBS normale (TBS  $> 1,350$ ) in 6 pazienti. Al SPPB abbiamo ottenuto il seguente score medio  $8,76 \pm 2,27$ , con i seguenti sub-scores medi: SPPB Equilibrio  $3,69 \pm 0,85$ , SPPB Cammino  $2,76 \pm 0,83$ , SPPB Sit to Stand  $2,30 \pm 1,31$ . Per i valori densitometrici quantitativi non si osservano variazioni statisticamente significative tra i due gruppi; diversamente, per la valutazione qualitativa tramite TBS si rilevano variazioni statisticamente significative tra i due gruppi selezionati ( $p < 0,0063$ ). Nessun paziente del gruppo B aveva un TBS alterato, rispetto al gruppo A dove il TBS era alterato in tutti i pazienti.

**Conclusioni:** Il peggioramento dello stato funzionale non sembrerebbe correlato ad una compromissione quantitativa dell'osso, nei pazienti affetti da MP, ma ad una compromissione della sua qualità, valutata strumentalmente con il TBS.

Pertanto una valutazione tramite TBS potrebbe essere uno strumento predittivo del rischio di frattura in pazienti con MP. Tale ipotesi dovrà essere confermata da ulteriori studi.

### Bibliografia.

1. Tysnes OB et al. Epidemiology of Parkinson's disease, J Neural Transm, 2017 Aug;124(8):901-905.
2. Vladyslav Povoroznyuk et al. Bone Mineral Density, TBS, and Body Composition Indexes in Ukrainian Men with Parkinson's Disease, Parkinsons Dis. 2019; 2019: 9394514.
3. Shevroja E et al, Use of Trabecular Bone Score (TBS) as a Complementary Approach to Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) for Fracture Risk Assessment in Clinical Practice. J Clin Densitom. 2017 Jul - Sep;20(3):334-345.



# CARATTERIZZAZIONE DELLA FUNZIONALITÀ MUSCOLARE E DEGLI INDICI MOTIVAZIONALI IN DONNE AFFETTE DA OBESITÀ: STUDIO PILOTA REAL LIFE

L. Innocenti<sup>1\*</sup>, C. Marocco<sup>1\*</sup>, G.P. Emerenziani<sup>3</sup>, V. Cella<sup>1</sup>, E. Mocini<sup>2</sup>, E. Ferretti<sup>2</sup>, A. Lenzi<sup>2</sup>, E.A. Greco<sup>2</sup>, R. Fornari<sup>2</sup>, L. M. Donini<sup>2</sup>, L. Guidetti<sup>1</sup>, C. Baldari<sup>4</sup>, V. Bonavolontà<sup>5</sup>, M. Bertollo<sup>6</sup>, S. Migliaccio<sup>1</sup> (\*equal contribution)

1-Dipartimento di Scienze Motorie, Umane e della Salute, Università Foro Italico, Roma; 2-Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiopatologia Medica, Endocrinologia e Nutrizione, Università Sapienza, Roma; 3-Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università Magna Graecia, Catanzaro; 4-Università eCampus, Novedrate (CO); 5-Dipartimento Scienze Mediche di base, Neuroscienze e Organi di Senso, Università "Aldo Moro", Bari; 6-Dipartimento di Scienze Mediche e dell'Invecchiamento, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara

**Introduzione:** L'obesità è una patologia metabolica cronica caratterizzata da un eccesso di tessuto adiposo che predispone ad un incremento del rischio di sviluppare patologie metaboliche croniche quale diabete mellito e patologie cardiovascolari. Tra i principali fattori determinanti vi sono alimentazione scorretta e sedentarietà che possono portare ad una riduzione della massa, forza e funzione muscolare, predisponendo il soggetto obeso all'instaurarsi sarcopenia ad una disabilità funzionale. Inoltre, studi recenti suggeriscono la possibile presenza, nei soggetti obesi, di alterazioni nella loro volizione nel compiere azioni della vita quotidiana.

Scopo del nostro studio è stato quindi quello di valutare eventuali correlazioni tra indici di funzionalità muscolare, stile di vita e motivazione volitiva.

**Metodi:** A tal fine, sono state reclutate 21 donne obese (età: 41,8±11,8 anni; BMI: 38,2±3,2 kg/m<sup>2</sup>) presso il Centro di Alta Specializzazione per la Cura dell'Obesità, Policlinico Umberto I, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università Sapienza di Roma. In tutti i soggetti, dopo la valutazione clinica sono stati valutati gli indici di funzionalità muscolare degli arti superiori ed inferiori mediante Handgrip test (HGT) e Sit to Stand 30s (STS). Inoltre, per determinare l'aderenza alla dieta mediterranea (MeDi), il livello di attività fisica svolta (LAF) e gli indici motivazionali a seguire una dieta e attività motoria, sono stati somministrati i questionari GPAQ, Predimed, Vo-

lition Exercise Questionnaire (VEQ), Exercise Motivations Inventory (EMI-2), Psychobiosocial States in Physical Education (PBS-SPE), Decisional balance Inventory (DBI). Le possibili relazioni tra le variabili sono state studiate attraverso la correlazione di Pearson.

**Risultati:** I risultati dei T-test a campioni indipendenti non hanno mostrato differenze significative fra i gruppi sedentari e attivi, riferiti mediante questionari, rispetto alle variabili dei questionari e dei test motori. In particolare, le correlazioni indicano una correlazione significativa fra gli indici di forza dell'HGT rispetto al GPAQ, ma non del STS. Infine, la volizione facilitatoria correla in modo direttamente proporzionale al STS, mentre quella inibitoria in modo indirettamente proporzionale (R=0,52; R=-0,39; p<0,05).

**Conclusioni:** I risultati ottenuti in questo studio pilota, indicano come l'alto LAF e la buona aderenza alla MeDi riferite mediante i questionari non correlino con l'HGT il STS. Tuttavia è interessante notare come quest'ultimo mostri una correlazione positiva con il VEQ. La letteratura indica l'HGT quale strumento più indicato per valutare la forza generale, ma i nostri risultati indicano una maggiore affidabilità del STS come indicatori di capacità funzionale muscolare oltre a suggerire la scarsa attendibilità dei questionari e la necessità di una valutazione olistica interdisciplinare nei pazienti affetti da obesità per valutare la possibile presenza di fragilità.

# IL RUOLO PROGNOSTICO DEL DELIRIUM NELL'ANZIANO CON FRATTURA DEL FEMORE PROSSIMALE: ESPERIENZA DELL'AOU CAREGGI

A. Ceccofiglio<sup>1</sup>, A. Cartei<sup>1</sup>, E. Mossello<sup>2</sup>, G. Rubbieri<sup>1</sup>, G. Mannarino<sup>1</sup>, G. Polidori<sup>1</sup>, C. Ranalli<sup>1</sup>, M. Curcio<sup>1</sup>, A. Cammilli<sup>1</sup>, R. Civinini<sup>3</sup>, C. Rostagno<sup>1</sup>

*1-SOD Medicina Interna e Post-Chirurgica, Dipartimento Neuromuscoloscheletrico e Organi di Senso, AOU Careggi, Firenze ; 2-SOD Geriatria-UTIG, Dipartimento Medico-Geriatico, AOU Careggi, Firenze ; 3-SOD Ortopedia, Dipartimento Neuromuscoloscheletrico e Organi di Senso, AOU Careggi, Firenze*

**Introduzione:** Il delirium rappresenta una complicanza frequente nel paziente ospedalizzato per frattura del femore prossimale, tuttavia in Letteratura esistono dati discordanti sull'effetto prognostico del delirium in questa popolazione di pazienti. Scopo di questo studio è valutare l'effetto prognostico indipendente del delirium in termini di mortalità e disabilità ad un anno nei pazienti ricoverati per frattura prossimale di femore.

**Metodi:** È uno studio osservazionale prospettico condotto presso il reparto di Ortopedia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Careggi. Sono stati arruolati pazienti anziani (>65 anni) afferiti consecutivamente per frattura di femore prossimale da marzo a ottobre 2014. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione multidimensionale geriatrica all'ammissione in reparto e seguiti giornalmente da un'equipe multidisciplinare comprendente medici (geriatri, internisti, cardiologi, ortopedici), infermieri e fisioterapisti. La rilevazione del delirium è stata effettuata mediante la CAM (Confusion Assessment Method) eseguita all'ingresso, giornalmente per i primi tre giorni dall'ammissione, e per i tre giorni consecutivi all'intervento chirurgico o in caso di cambiamento dello stato cognitivo. Dopo la dimissione è stato eseguito un follow-up telefonico ad un anno e sono state acquisite informazioni sullo stato vitale e funzionale del paziente.

**Risultati:** Sono stati arruolati 411 pazienti ricoverati per frattura del femore (età  $82 \pm 8$ , donne 72%) di cui 387 sono stati sottoposti ad intervento chirurgico. 193 pazienti (circa il 50% della popolazione) hanno sviluppato delirium durante la degenza, di cui 98 nel decorso post-operatorio. I pazienti che hanno sviluppato delirium erano più anziani (età media 87 vs 81 anni) e con stato funzionale e motorio più compromesso, inoltre presentavano più frequentemente storia di demenza, cadute ed erano in trattamento con più

farmaci. Tra i fattori favorevoli al delirium post-operatorio è risultata significativa l'associazione con l'ipossiemia in corso di riacutizzazione di bronchite cronica ( $p < 0.001$ ). La mortalità ad un anno è stata complessivamente del 19% e significativamente maggiore nel gruppo con delirium (27% vs 11%,  $p < 0.001$ ). Ad un modello di analisi multivariata sono risultati fattori prognostici indipendenti di mortalità l'età avanzata, il sesso maschile, la policomorbilità e la polifarmacoterapia, la disabilità nelle IADL e la riacutizzazione di BPCO, mentre il delirium non ha mostrato un'associazione significativa. La disabilità ad un anno è risultata indipendentemente associata all'età avanzata (B 0.058, ES 0.013,  $p < 0.001$ ), allo stato funzionale prefrattura (B 0.590, ES 0.063,  $p < 0.001$ ) e all'insorgenza di delirium (B -1.606, ES 0.211,  $p < 0.001$ ).

**Conclusioni:** In questa popolazione di pazienti, il delirium non è risultato un predittore indipendente di mortalità, probabilmente in quanto espressione di una maggior vulnerabilità biologica e di instabilità clinica. Questo studio ha invece fornito nuove prove sull'importanza del delirium come fattore prognostico indipendente di disabilità a lungo termine nei pazienti operati per frattura del femore prossimale. Il delirium si conferma pertanto un generatore di disabilità indipendente dalle condizioni cliniche associate e anche dallo stato funzionale premorbo. Questo sottolinea l'importanza della prevenzione del delirium attraverso un approccio multidisciplinare, la rilevazione sistematica e il trattamento dei fattori di rischio, anche in soggetti già disabili con decadimento cognitivo. Gli interventi per la rilevazione precoce potrebbero ridurre la severità e la durata del delirium durante la degenza e modificare potenzialmente il declino funzionale di questi pazienti, con conseguenze non solo assistenziali, ma anche con prospettive riabilitative e una potenziale riduzione dei costi sanitari.

# REMS (RADIOFREQUENCY ECOGRAPHIC MULTI SPECTROMETRY) PER LA PREVISIONE DELLA FRATTURA FEMORALE: RISULTATI DI UNO STUDIO OSSERVAZIONALE FINO A 5 ANNI DI FOLLOW UP

G. Adami<sup>1</sup>, G. Arioli<sup>2\*</sup>, G. Bianchi<sup>3\*</sup>, M.L. Brandi<sup>4\*</sup>, C.Caffarelli<sup>5\*</sup>, L.Cavalli<sup>4\*</sup>, L.Cianferotti<sup>4\*</sup>, A.Giusti<sup>3\*</sup>, S. Gonnelli<sup>5\*</sup>, A. Grimaldi<sup>6\*</sup>, M. Manfredini<sup>2\*</sup>, M. Muratore<sup>6\*</sup>, E. Quarta<sup>6\*</sup>, D. Gatti<sup>1</sup> (\*Equal contributors in ordine alfabetico)

1-UOC di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona; 2-Dip. di Neuroscienze e Riabilitazione, Osp. "Carlo Poma", ASST-Mantova; 3-Azienda Sanitaria Genovese, Dip. Apparato Locomotore UO Reumatologia – Osp. La Colletta, Arenzano (GE), Italia; 4 SOD Malattie del metabolismo Minerale ed Osseo CTO, AOU Careggi, Firenze; 5-Policlinico "Le Scotte", Dip. di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, AOU, Siena, Itali; 6-ASL Lecce, SO "A. Galateo", UO di Reumatologia, San Cesario di Lecce, Lecce, Italia.

**Introduzione:** L'obiettivo è valutare la capacità di identificare i pazienti a rischio di fratture osteoporotiche utilizzando il T-score derivante dalla densità minerale ossea (BMD) misurata con REMS (Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry).

**Materiali e metodi:** Sono state arruolate donne caucasiche di 60-85 anni, sottoposte a densitometria ossea a raggi X (DXA) e scansioni REMS sul collo del femore. In seguito, le pazienti sono state ricontattate per valutare l'incidenza delle fratture da fragilità femorali. Con l'analisi dei dati, sono stati identificati 2 gruppi di pazienti bilanciati per età, in base alla presenza (Gruppo A) o assenza (Gruppo B) di fratture da fragilità femorali incorse durante il follow-up, con una proporzione di 1:2. La capacità discriminativa tra i gruppi del T-score REMS è stata valutata e confrontata con il T-score DXA.

**Risultati:** Sono stati arruolate 672 pazienti, di cui 44 (6.6%) sono

state perse al follow-up (uscite volontariamente o decedute). Dopo follow-up medio di 3.7±0.8 anni, bilanciando i gruppi per età, sono state selezionate 69 pazienti (23 nel Gruppo A e 46 nel Gruppo B), che risultavano così bilanciati anche per altezza, peso e BMI. Al contrario, i valori di T-score REMS e T-score DXA erano diversi tra i due gruppi in maniera statisticamente significativa (p-value=0.0001 e p-value=0.0003, rispettivamente).

Valutando la capacità predittiva delle fratture incidenti con le curve ROC, i valori di area sotto la curva (AUC) sono stati 0.76 per T-score REMS e 0.73 per T-score DXA. In Tab.1 sono riportati i risultati di sensibilità, specificità e gli odds-ratio ottenuti per i due metodi.

**Conclusioni:** Il T-score REMS è risultato un efficace fattore predittivo per il rischio di fratture osteoporotiche femorali con performance simili a DXA. Inoltre, REMS ha riportato valori più elevati per sensibilità e odds-ratio nell'identificazione di pazienti fragili.

Tabella 1 – Analisi di sensibilità e specificità per il T-score DXA e il T-score REMS.

	T-score DXA	T-score REMS
Sensibilità	52.2%	60.9%
Specificità	78.3%	78.3%
Odds-ratio	3.9 (95% CI: 1.34-11.5, p= 0.0128)	5.6 (95% CI: 1.88-16.7, p=0.002)



# RADIOFREQUENCY ECHOGRAPHIC MULTISPECTROMETRY (REMS): A NEW APPROACH FOR OSTEOPOROSIS DIAGNOSIS IN ADOLESCENTS

C. Caffarelli<sup>1</sup>, M.D. Tomai Pitinca<sup>1,2</sup>, S. Gonnelli<sup>1</sup>

*1-Department of Medicine, Surgery and Neuroscience, University of Siena, Italy; 2-National Council of Research, Institute of Clinical Physiology, Lecce, Italy*

Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) is the most commonly used method for evaluating bone mineral density (BMD) in children and adolescents. An innovative echographic approach for osteoporosis diagnosis, directly applicable on both femoral neck and lumbar spine, has been recently introduced and clinically validated through single-center and multicenter studies in a adult population. This developed approach has been subsequently defined as Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry (REMS). The main output parameter of this fully non-ionizing technique is BMDUS, a diagnostic index expressed as grams/cm<sup>2</sup>, which is measured directly on lumbar vertebrae or proximal femur and has shown significant correlations and good agreement with the corresponding BMD values in adult population.

The aim of the study was to evaluate diagnostic accuracy of REMS technology in assessing the bone status at femoral neck and at lumbar spine through the comparison with DXA in adolescents.

In this preliminary study we evaluate 6 ambulatory adolescents (aged  $15,7 \pm 1,5$  years). All subjects underwent spinal and femoral

DXA and echographic scan of the same anatomical sites performed with the REMS approach.

The BMD values by DXA and REMS technique are similar at lumbar spine (Z-score LS by DXA = -0.37; Z-score LS by REMS = -0.37, p=n.s.) and at femoral neck (Z-score LS by DXA = -0.98; Zscore LS by REMS = -0.96, p=n.s.)

Moreover, densitometric values provided by the two techniques showed an high degree of Pearson's correlation, with  $r=0.90$ ,  $p<0.01$  at femoral neck and  $r=0.91$ ,  $p<0.01$  at lumbar spine.

This preliminary study has shown that REMS appears to be an accurate non-ionizing technology able to assess the bone status at lumbar spine and at femoral neck in children and adolescent subjects. The attractiveness of the use of REMS for bone measurements in children and adolescents lies in its lack of ionizing radiation, its ease of use, portability and low cost. However, further studies are needed to establish whether its primary role will be as a complementary measurement or as a replacement for dual-energy x-ray absorptiometry.

# IL SILENZIAMENTO DI CLUSTERINA RIPRISTINA LA CAPACITÀ DI RIGENERAZIONE MUSCOLARE E INIBISCE IL PROCESSO INFIAMMATORIO NELLA MALATTIA OSTEOPOROTICA

C. Greggi<sup>1,2</sup>, S. Pucci<sup>3</sup>, C. Polidoro<sup>3</sup>, M.C. Piro M<sup>4</sup>, M. Primavera<sup>1,2</sup>, L. Palmieri<sup>1,2</sup>, E. Gasbarra<sup>1,2</sup>, R. Iundusi<sup>1,2</sup>, U. Tarantino<sup>1,2</sup>

1-Dipartimento di Scienze Cliniche e Medicina Traslationale, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Via Montpellier 1, 00133 Roma, Italia.

2-Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia, Fondazione "Policlinico Tor Vergata", Viale Oxford 1, 00133 Roma, Italia. 3-Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Università degli studi di Roma Tor Vergata, Via Montpellier 1, 00133 Roma, Italia; 4-Dipartimento di Medicina Sperimentale e Chirurgia, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Via Montpellier 1, 00133 Roma, Italia.

L'osteoporosi (OP), l'osteoartrosi (OA) e la sarcopenia sono malattie multifattoriali caratterizzate da una forte componente genetica, in cui sia la risposta immunitaria che l'infiammazione cronica svolgono un ruolo importante. L'identificazione di nuovi pathway molecolari che conducono all'insorgenza di queste patologie riveste una particolare importanza per la definizione di nuove strategie terapeutiche. La Clusterina (CLU) è una glicoproteina coinvolta nell'infiammazione, proliferazione e morte cellulare. Secondo numerosi studi inoltre, CLU riveste un ruolo importante nell'omeostasi di osso e muscolo (1-2-3). Il presente studio è volto a chiarire il ruolo di CLU nel processo sarcopenico e nell'incremento della senescenza delle fibre nella patologia osteoporotica.

A tale scopo sono state collezionate 40 biopsie di muscolo vastus lateralis: 20 biopsie provenienti da pazienti sottoposti a intervento di sostituzione protesica parziale o totale dell'anca in seguito a frattura da fragilità del collo femorale (OP) e 20 biopsie di pazienti sottoposti ad artroplastica dell'anca per osteoartrosi (OA). Dai tessuti fissati in formaldeide 4% e inclusi in paraffina, sono state ottenute sezioni seriali per le analisi immunoistochimiche (IHC). I mioblasti sono stati isolati a fresco dalle stesse biopsie muscolari e utilizzati per studiare *in vitro* l'effetto del silenziamento di CLU tramite siRNA, sulla proliferazione e sui meccanismi di riparo tissutale, e fissati in formalina 10% per le analisi immunocitochimiche (ICC).

L'analisi IHC effettuata su fettine di tessuto muscolare di vasto laterale umano ha mostrato un forte aumento dell'espressione di CLU nelle fibre muscolari degenerate dei pazienti OP rispetto a quelle dei pazienti OA, nei quali invece ne è stata riscontrata una diffusa e debole espressione. I risultati osservati nei tessuti sono stati confermati dall'analisi ICC condotta sui mioblasti isolati dagli stessi tessuti dei pazienti analizzati. Successivamente, è stato osservato l'effetto del silenziamento di CLU sulla proliferazione dei mioblasti in entrambi i gruppi sperimentali; dopo 72h dalla trasfezione con il siRNA che inibiva l'espressione di CLU, i mioblasti degli OP hanno mostrato un recupero della capacità proliferativa rispetto alle cellule trasfettate con lo scramble ( $p<0,05$ ), e al contrario i mioblasti OA hanno mostrato un decremento della proliferazione ( $p<0,05$ ). Questo risultato indica il potenziale ruolo di CLU nel modulare negativamente la proliferazione dei mioblasti esclusivamente nella condizione osteoporotica. Al fine di valutare un possibile coinvolgimento di CLU nel processo di riparo del danno tissutale, è stata valutata tramite RT-PCR, l'espressione della Transglutaminasi-2 (TGM2): è sta-

to osservato che il silenziamento di CLU determinava un incremento dell'espressione di TGM2 solo nei mioblasti OP ( $p<0,05$ ), mentre nessuna modulazione è stata riscontrata nelle cellule OA. Secondo studi effettuati precedentemente (dati non mostrati) CLU risulta essere coinvolta nei meccanismi di regolazione epigenetica del DNA. Sulla base di questi risultati, siamo andati a studiare l'effetto del silenziamento di CLU sui livelli di acetilazione istonica: ciò che abbiamo osservato è che il silenziamento determina un decremento dei livelli di acetilazione, e di conseguenza di trascrizione genica ( $p<0,01$ ). Essendo l'OP e l'OA due patologie caratterizzate da una forte componente infiammatoria, siamo andati infine a studiare l'effetto del silenziamento sull'espressione genica di CX3CR1, che è un recettore coinvolto nel reclutamento della componente infiammatoria in situ. Ciò che abbiamo osservato è che il trattamento con il siRNA diminuisce l'espressione di tale gene nei mioblasti OP ( $p<0,05$ ), mentre ne aumenta l'espressione nei pazienti OA ( $p<0,01$ ).

Questi risultati suggeriscono un potenziale coinvolgimento di CLU nell'insorgenza e progressione della patologia osteoporotica e della sarcopenia ad essa associata, svolgendo un ruolo chiave nella rigenerazione muscolare. Inoltre per la prima volta è stato evidenziato il ruolo di CLU nella modulazione dello stato infiammatorio e nell'induzione della prematura senescenza dei mioblasti. Nonostante siano necessari ulteriori studi futuri per chiarire il ruolo esatto di CLU nel processo osteoporotico, il presente studio pone le basi per lo sviluppo di nuovi approcci clinici e strategie terapeutiche per la prevenzione e il trattamento di questa patologia.

## Bibliografia

1. Scimeca M, Centofanti F, Celi M, Gasbarra E, Novelli G, Botta A, Tarantino U. Vitamin D receptor in muscle atrophy of elderly patients: a key element of osteoporosis-sarcopenia connection. *Aging Dis.* 2018;9(6):952-964.
2. Orlandi A, Pucci S, Ciucci A, Pichiorri F, Ferlosio A, Spagnoli LG. Modulation of clusterin isoforms is associated with all-trans retinoic acid-induced proliferative arrest and apoptosis of intimal smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(2):348-53.
3. Pucci S, Bonanno E, Pichiorri F, Angeloni C, Spagnoli LG. (2004). Modulation of different clusterin isoform in human colon tumorigenesis. *Oncogene* 23, 2298-2304.

# ESPRESSIONE ALTERATA DELL'RNA LUNGO NON CODIFICANTE GAS5 NEL SIERO DI PAZIENTI OSTEOPOROTICI

V.V. Visconti<sup>1</sup>, S. Fittipaldi<sup>1</sup>, S. Ciuffi<sup>2</sup>, L. Fontana<sup>1</sup>, M.L. Brandi<sup>2,3</sup>, U. Tarantino<sup>4,5</sup>, A. Botta<sup>1</sup>

1-Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Via Montpellier 1, 00133, Roma, Italia; 2-Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", Università degli Studi di Firenze, Viale Pieraccini 6, 50139, Firenze, Italia; 3-Unità Operativa di Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Largo Palagi 1, 50139, Firenze, Italia; 4-Dipartimento di Scienze Cliniche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Via Montpellier 1, 00133, Roma, Italia; 5-Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia, Fondazione Policlinico Tor Vergata, Viale Oxford 81, 00133, Roma, Italia.

L'osteoporosi è una malattia scheletrica multifattoriale causata da uno squilibrio tra la formazione e il riassorbimento dell'osso. Essa è caratterizzata da resistenza ossea compromessa e bassa densità minerale ossea (BMD), che predispongono l'individuo ad un aumento del rischio di fratture. Inoltre l'ambiente, insieme a fattori genetici ed epigenetici, svolge un ruolo essenziale nell'insorgenza dell'osteoporosi [1]. I Long non-coding RNAs (LncRNAs) sono regolatori chiave dello stato epigenetico del genoma umano, e sono coinvolti in una vasta gamma di processi fisiologici e patologici. Recentemente, è stato dimostrato che i LncRNAs svolgono un ruolo importante nel metabolismo osseo e alcuni studi suggeriscono una correlazione tra la loro deregolazione e la patogenesi dell'osteoporosi. Un'analisi di array tramite RT-qPCR di LncRNAs eseguita dal nostro gruppo ha identificato una significativa deregolazione del LncRNA Growth Arrest-Specific Transcript 5 (GAS5) negli osteoblasti da pazienti OP rispetto ai controlli [2]. LncRNA GAS5 è coinvolto in diversi processi fisiopatologici, tra cui infiammazione e proliferazione cellulare [3]. Sulla base di questi risultati, abbiamo deciso di studiare i livelli di espressione di GAS5 circolante nel siero di pazienti OP (n = 27, 8 maschi OP\_M e 19 femmine OP\_F) e controlli sani (n = 18, 6 maschi CTR\_M e 12 femmine CTR\_F). I soggetti OP sono stati successivamente suddivisi in due gruppi di analisi: pazienti con e senza frattura del femore (OP\_FF; n = 12; OP\_NF; n = 15 rispettivamente). Dopo l'estrazione dal siero, l'RNA è stato amplificato tramite RT-qPCR e la quantificazione dei livelli di espressione relativa di GAS5 è stata effettuata secondo il metodo del  $\Delta\Delta\text{CT}$ , usando la gliceraldeide-3-fosfato deidrogenasi (GAPDH) come controllo interno. Nonostante non siano state rilevate variazioni statisticamente significative del livello di espressione di GAS5 nei pazienti OP rispetto ai controlli (1,5 volte  $\pm$  0,6;

p = 0,1), l'analisi dei pazienti OP con fratture ha mostrato un significativo aumento dell'espressione di GAS5 (1,6 volte  $\pm$  0,49, p = 0,02). Analizzando i dati biochimici/clinici dei pazienti OP, è stata rilevata una correlazione inversa dei livelli di espressione di GAS5 con il livello dell'ormone paratiroideo (PTH) nella popolazione totale OP (OP\_FF e OP\_NF, r = -0,43; p = 0,04) e nei pazienti OP\_FF (r = -0,60; p = 0,02). Inoltre, esiste una correlazione diretta sia con il livello di fosfatasi alcalina specifica per l'osso (bALP) nei maschi OP\_FF e OP\_NF (r = 0,79; p = 0,04) sia con il livello di 25-idrossivitamina D (25-OH-D) nelle femmine OP\_NF (r = 0,94; p = 0,005). La nostra analisi, sebbene preliminare e su un numero limitato di campioni, suggerisce un potenziale coinvolgimento della deregolazione di GAS5 nell'omeostasi ossea e nel rischio di sviluppare fratture correlate all'osteoporosi.

## Bibliografia

1. F. Marini, L. Cianferotti, M. Brandi, Epigenetic Mechanisms in Bone Biology and Osteoporosis: Can They Drive Therapeutic Choices?, *Int. J. Mol. Sci.* 17 (2016) 1329. doi:10.3390/ijms17081329.
2. F. Centofanti, M. Santoro, M. Marini, V.V. Visconti, A.M. Rinaldi, M. Celi, G. Novelli, A. Orlandi, V. Tancredi, U. Tarantino, A. Botta, Identification of aberrantly expressed long non-coding RNAs in osteoblastic cells from osteoporotic patients, *Clin Cases Miner Bone Metab.* (2019). In press.
3. M. Salemi, R. Cannarella, R.A. Condorelli, L. Cimino, F. Ridolfo, G. Giurato, C. Romano, S. La Vignera, A.E. Calogero, Evidence for long noncoding RNA GAS5 up-regulation in patients with Klinefelter syndrome, *BMC Med Genet.* 7 (2019) 4. doi:10.1186/s12881-018-0744-0.



## L'IMPORTANZA DELLO STUDIO DEL METABOLISMO OSSEO NELLA SINTESI DELLE FRATTURE PERIPROTESICHE DI FEMORE CON STELO STABILE (TIPO B1 E C): UN NUOVO ALGORITMO TERAPEUTICO

G.B. Colasanti, F. Moreschini, E. Cataldi, N. Mondanelli, S. Giannotti

Università degli studi di Siena - Ortopedia e Traumatologia

**Introduzione:** Attualmente il trattamento delle fratture periprotetiche femorali (PPF) si basa sul sito, di frattura, sulla stabilità dell'impianto e sulla qualità dell'osso. La classificazione di Vancouver è la più utilizzata per guidare il chirurgo nel trattamento definitivo. Tuttavia non esiste un chiaro consenso sul trattamento ottimale per le fratture che avvengono attorno a impianti con steli stabili (B1 e C). L'aspetto biologico del paziente è stato spesso trascurato, ritenendolo non fondamentale per il tipo di approccio chirurgico. Il nostro studio parte dalla nostra esperienza sulle ri-fratture dopo sintesi su PPF per indagare i criteri biologici e meccanici che ci possono guidare nella scelta chirurgica ideale per ogni paziente.

**Materiali e Metodi:** Abbiamo studiato retrospettivamente 3 pazienti che hanno subito un fallimento di sintesi su PPF classificate come Vancouver B1 o C. Abbiamo trattato tutti i pazienti con una placca NCB poliassiale laterale, doppia stecca d'osso ed infiltrazione di Bone Marrow Cells (BMC) locale. Tutti i pazienti sono stati trattati con TERIPARATIDE nel periodo postoperatorio. Abbiamo studiato i pazienti con radiogrammi, eseguito uno studio istologico dei prelievi in sede di frattura e studiato il metabolismo fosfo-calcico e ormonale. Il follow-up è stato eseguito a 3-6 e 12 mesi dopo l'intervento valutando sia VAS che HIP score.

**Risultati:** Tutti i pazienti presentavano elementi meccanici o biologici che potevano predire il fallimento della sintesi, abbiamo trovato conferma di questo sia nei controlli radiografici che negli esami istologici in sede di frattura ed ematici. Tutti i pazienti sono andati incontro a guarigione definitiva nei 12 mesi dopo il trattamento.

**Discussione:** Le fratture che avvengono su steli ben integrati (Vancouver B1 e C) sono comunemente trattate mediante riduzione aperta e fissazione interna. Tuttavia questo approccio è spesso insufficiente, soprattutto in alcuni pazienti "biologicamente" svantaggiati. Proponiamo il nostro algoritmo terapeutico che, oltre ai criteri meccanici ormai consolidati, aggiunge criteri biologici che riguardano quattro punti cardinali: OSTEOPOROSI GRAVE, TERAPIE FARMACOLOGICHE, MALATTIE REUMATICHE, MALATTIE ENDOCRINOLOGICHE. Se sono presenti almeno uno dei criteri meccanici o biologici suggeriamo l'uso in prima istanza di stecche d'osso, della terapia cellulare con BMC e del Teriparatide nel periodo post-operatorio.

**Conclusioni:** Pensiamo che il nostro approccio sia meccanico che biologico possa definire meglio il trattamento per le fratture periprotetiche del tipo Vancouver B1 e C e diminuire il tasso di fallimenti.

# ONDE D'URTO FOCALI VS RADIALI NEL TRATTAMENTO DELL'ENTESOPATIA DELLA FASCIA PLANTARE: EFFICACIA SU DOLORE, FUNZIONE, MORFOSTRUTTURA ECOGRAFICA E TOLLERABILITÀ

E. Pisani, A. Moretti, G. Iolascon  
Università della Campania "Luigi Vanvitelli"

**Introduzione:** L'entesopatia della fascia plantare è una patologia dolorosa dell'inserzione calcaneare di tale fascia. Le onde d'urto (ESWT) sono una terapia fisica sicura, efficace e non invasiva utilizzata per il trattamento di numerose patologie muscolo-scheletriche. Diversi studi hanno dimostrato che le ESWT sono in grado di indurre nei tessuti trattati la produzione di ossido nitrico (NO) che ha un ruolo fondamentale nella risoluzione del processo infiammatorio. A differenza delle onde d'urto focali (f-ESWT), dove l'energia prodotta si concentra in un punto detto fuoco, nelle onde d'urto radiali (r-ESWT) si disperde in senso eccentrico e superficiale. Entrambe le metodiche sono utilizzate nel trattamento della fascite plantare, tuttavia in letteratura mancano studi prospettici di confronto diretto. L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare gli effetti delle f-ESWT versus r-ESWT in termini di riduzione del dolore, limitazione funzionale, tollerabilità, modifiche morfostrutturali e costi.

**Materiali e Metodi:** Sono stati arruolati 42 pazienti suddivisi in due gruppi di trattamento (f-ESWT e r-ESWT). A ogni seduta a cadenza settimanale (T0-T1-T2) e a un mese di distanza dall'ultimo trattamento (T3) sono stati valutati dolore e limitazione funzionale mediante scala Brief Pain Inventory (BPI). È stata inoltre valutata la tollerabilità del trattamento al T0-T1-T2 tramite scala NRS. Un sottogruppo di pazienti è stato sottoposto a studio ecografico della fascia plantare bilateralmente al T0 e al T3.

**Risultati:** Dall'analisi dei dati è stato evidenziato un miglioramento statisticamente significativo del severity index e dell'interference index del BPI tra T0 e T3 in entrambi i gruppi (in f-ESWT, BPI-SI  $p=0.036$

e BPI-II  $p<0.001$ ; in r-ESWT, BPI-SI  $p=0.001$  e BPI-II  $p<0.001$ ). Per quanto riguarda la tollerabilità il gruppo che ha ricevuto il trattamento con r-ESWT ha mostrato valori di NRS significativamente minori a tutti e tre i tempi rispetto al gruppo f-ESWT (T0  $p<0.01$ , T1  $p<0.20$ , T2  $p<0.01$ ). Allo studio ecografico tutti i pazienti hanno presentato una riduzione dello spessore della fascia plantare al T3 con valori statisticamente significativi solo nel gruppo f-ESWT ( $p=0.028$ ).

**Conclusioni:** Il nostro studio ha dimostrato che entrambe le tipologie di ESWT rappresentano una valida opzione terapeutica per la fascite plantare. In particolare, nella nostra casistica di pazienti, le r-ESWT sono risultate più tollerabili, a parità di efficacia e a un costo inferiore, delle f-ESWT. Se questi dati dovessero essere confermati da trials clinici randomizzati controllati, le r-ESWT potrebbero essere proposte come prima scelta terapeutica nei pazienti con diagnosi di entesopatia della fascia plantare.

## Bibliografia

1. Sun J, Gao F, Wang Y, Sun W, Jiang B, Li Z. Extracorporeal shock wave therapy is effective in treating chronic plantar fasciitis: A meta-analysis of RCTs. *Medicine (Baltimore)* 2017 Apr; 96(15): e6621.
2. Mishra BN, Poudel RR, Banskota B, Shrestha BK, Banskota AK. Effectiveness of extracorporeal shock wave therapy (ESWT) vs methylprednisolone injections in plantar fasciitis. *J Clin Orthop Trauma*. 2019 Mar-Apr;10(2):401-405.

## LE REVISIONI D'ANCA CON COMPONENTI MODULARI A DOPPIA MOBILITÀ POSSONO INCREMENTARE I LIVELLI SERICI DI IONI METALLO

M. Innocenti, A. Cozzi Lepri, A. Galeotti, T. Porciatti, C. Carulli, R. Civinini

CTO – Ortopedia Generale AOU Careggi Firenze

**Introduzione:** L'introduzione della modularità nelle protesi a protesi a doppia motilità (DM) ha permesso l'utilizzo di superfici osteo-integrative, la fissazione con viti e la possibilità di utilizzare spacer e ciò ha determinato un incremento dell'utilizzo della DM anche nelle revisioni. Tuttavia la modularità ha creato un nuovo accoppiamento fra il cotile in titanio ed il liner della DM in cromo cobalto e quindi il rischio di corrosione fra le due superfici metalliche.

Scopo di questo studio è stato quello di valutare rischio di corrosione nelle protesi modulari a doppia motilità dopo ri protesizzazione, misurando i livelli di ioni metallo nel siero.

**Materiali e Metodi:** 37 pazienti operati di ri protesizzazione d'anca sono stati arruolati in uno studio cross-sectional ad una distanza media 5.1 anni. In tutti i casi era stato utilizzato un cotile modulare a DM in titanio trabecolare. I livelli serici di cobalto e cromo sono stati misurati utilizzando la spettrometria di massa. La media, IC 95% ed il range sono stati calcolati per tutte variabili.

Un'analisi di regressione lineare multivariata è stata eseguita tra le variabili con trasformazione secondo Tukey.

**Risultati:** Undici pazienti (29,7%) hanno riportato un livello di ioni serici sopra il range di normalità, con 6 (16,2%) di questi valori superiori a 7 mcg/L e 5 (13,5%) tra 2 e 7 mcg/L.

Una correlazione significativa è stata trovata tra il livello di ioni di metallo (cromo/cobalto) e l'UCLA activity score ( $p = 0,016$ ). Nessuna correlazione significativa è stata invece trovata invece per l'età del paziente ( $p = 0,375$ ), l'IMC ( $p = 0,525$ ) o la lunghezza del follow-up ( $p = 0,155$ ).

**Conclusione:** Possiamo concludere che l'incremento degli ioni metallo nel siero può verificarsi in seguito a detriti metallici derivanti dalla corrosione dell'interfaccia del cromo-cobalto con il titanio. Questo rischio potenziale deve essere pertanto incluso nell'algoritmo decisionale delle indicazioni nei pazienti candidati alla revisione d'anca, in particolare se giovani e attivi.



## IPOPARIROIDISMO E GRAVIDANZA: STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO SU 40 CASI CLINICI

G. Marcucci, L. Cianferotti, L. Masi, C. Fossi, S. Parri, M. Duradoni, M.L. Brandi, (in collaborazione con Gruppo di Studio Ipoparatiroidismo S.I.E.)

*Direttore del Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentale e Cliniche "Mario Serio"*

L'ipoparatiroidismo e lo pseudoipoparatiroidismo sono rari disturbi endocrini, caratterizzati il primo da ipocalcemia, fosforemia normale o elevata e livelli assenti o inadeguatamente bassi di ormone paratiroideo (PTH), mentre lo pseudoipoparatiroidismo è una malattia genetica che causa resistenza al PTH e si manifesta con un quadro biochimico simile ma con alti livelli di PTH. Come è ben noto, il PTH è un ormone essenziale per l'omeostasi del calcio e la gravidanza è una condizione fisiologica che richiede un aumento del fabbisogno di calcio. Durante la gravidanza e il periodo di allattamento, cambiamenti fisiologici del metabolismo del calcio garantiscono in primis un'adeguata mineralizzazione dello scheletro fetale, soprattutto nel terzo trimestre, e successivamente un'adeguata quantità di calcio nel latte materno. La coesistenza di ipoparatiroidismo o pseudoipoparatiroidismo e gravidanza rendono complessa l'omeostasi del calcio e possono causare complicanze materne e fetali se le richieste di calcio non sono soddisfatte da un'adeguata integrazione di calcio e calcitriolo. Recentemente, sono state pubblicate delle raccomandazioni internazionali per la gestione dell'ipoparatiroidismo in gravidanza.

Data la scarsità dei dati pubblicati in letteratura, che comprendono solo studi su casi singoli o su piccoli campioni, è stato creato uno studio osservazionale, retrospettivo, multicentrico, no profit, condotto su donne affette da ipoparatiroidismo o pseudoipoparatiroidismo, che hanno avuto una o più gravidanze. Questo progetto ha coinvolto 9 centri specialistici italiani di riferimento per le malattie endocrinologiche, affiliati alla Società Italiana di Endocrinologia. Lo scopo del progetto era di valutare retrospettivamente il decorso clinico, la gestione farmacologica e le eventuali complicanze materno-fetali delle donne affette da ipoparatiroidismo o pseudoipoparatiroidismo durante la gravidanza e nel periodo post-partum. Tutti i dati clinici sono stati raccolti in forma anonima ed è stato creato un database elettronico unico di questa popolazione di studio con il contributo di tutti i centri coinvolti.

Sono stati identificati 34 casi di donne con ipoparatiroidismo e 6 casi di pseudoipoparatiroidismo, che hanno avuto almeno una gravidanza. La maggior parte dei casi di ipoparatiroidismo erano forme post-chirurgiche, ad eccezione di due casi di ipoparatiroidismo autoimmune e due casi di ipoparatiroidismo idiopatico. Le donne affette da ipoparatiroidismo sono state valutate e analizzate separatamente dai casi di pseudoipoparatiroidismo.

I livelli medi di calcio sierico corretto per albumina tendevano ad essere stabili durante tutto il periodo di gravidanza, senza differenze statisticamente significative con il periodo pre-gravidanza e post-gravidanza in entrambi i gruppi, mentre i livelli medi di calcio nelle urine delle 24 ore tendevano ad aumentare nel terzo trimestre di gravidanza nelle donne affette da ipoparatiroidismo. Nel terzo trimestre di gravidanza, inoltre, è stato riportato un trend in aumento della frequenza delle manifestazioni cliniche correlate all'ipoparatiroidismo quali crampi e parestesie rispetto al primo trimestre, seppur di frequenza ridotta comparato al periodo pre-gravidanza. Nella maggior parte delle pazienti il dosaggio medio della supplementazione di calcio richiesto aumentava verso il trimestre di gravidanza, così come quello di calcitriolo nel secondo trimestre che però tendeva a diminuire lievemente nel terzo trimestre. Il 10.7% delle donne con ipoparatiroidismo hanno avuto un parto pre-termine. Le complicanze neonatali riportate in 2 casi con madri affette da pseudo-ipoparatiroidismo furono: ipocalcemia transitoria e difficoltà respiratoria con ipertensione polmonare. Il 26% delle donne affette da ipoparatiroidismo ha riportato una storia di aborti spontanei, percentuale che aumenta nel gruppo di donne con pseudoipoparatiroidismo (67%). Tale studio contribuisce ad aumentare la conoscenza nell'ambito dell'ipoparatiroidismo durante un periodo particolare come la gravidanza, momento nel quale le donne affette da ipoparatiroidismo o pseudoipoparatiroidismo devono essere attentamente monitorate e seguite dagli specialisti del settore.

# CORRELAZIONE FRA LE ALTERAZIONI DELLA CINEMATICA SPINO-PELVICA E L'INCIDENZA DI LUSSAZIONI DELLE PROTESI TOTALI D'ANCA ESEGUITE CON APPROCCI ANTERIORI

A. Cozzi Lepri, L. Ius, T. Paoli, E. Maritato, M. Villano, M. Innocenti, R. Civinini

*Clinica Ortopedica, Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia*

L'alterazione della cinematica spino-pelvica rappresenta un fattore di rischio per la lussazione della Protesi Totale di Anca (PTA) poiché determina una modificazione funzionale della posizione dell'acetabolo. Durante i cambiamenti di posizione del corpo l'orientamento acetabolare non resta in una posizione fissa, ma passa da una conformazione più "aperta" quando la pelvi ruota posteriormente, ad una più "chiusa" quando la pelvi ruota anteriormente. Per poter fare questo però i movimenti della pelvi devono essere coordinati con quelli della colonna. Se questo non succede, come per esempio in caso di spina rigida o flessibile ma non bilanciata, allora nel cambiamento di posizione il cotile può trovarsi in una situazione sfavorevole creando il presupposto anatomico-funzionale per una lussazione. In particolare quando il movimento spino-pelvico è diminuito con inclinazione pelvica anteriore fissa, in posizione seduta aumenta la flessione femorale come meccanismo di compenso e quindi, se il cotile è stato posizionato senza tener conto del mancato adattamento funzionale della pelvi, aumenta il rischio di impingement anteriore e di lussazione posteriore. Numerosi parametri spino-pelvici sono stati usati per descrivere questo fenomeno e non sempre c'è chiarezza in letteratura. Tuttavia più di recente Dorr<sup>1</sup> ha definito con precisione quali parametri fossero associati con maggiore incidenza a lussazione, di fatto sottolineando l'importanza di una terza componente oltre all'unità spino-pelvica, cioè la motilità dell'anca. Analizzando tali parametri si può individuare quali pazienti con alterata cinematica sono a rischio di lussazione anteriore e posteriore.

Questo meccanismo potrebbe tuttavia essere dipendente dalla via di accesso. Scopo di questo studio è stato quello studiare i principali parametri dell'unità spino-pelvi-anca e l'incidenza di lussazioni in un gruppo omogeneo di PTA eseguite con accesso antero-laterale mini-invasivo (ALMI) e decubito supino.

Abbiamo quindi valutato retrospettivamente 643 pazienti con PTA eseguita con approccio ALMI in posizione supina identificando quelli che presentavano una patologia vertebrale tale da alterare la cinematica spino-pelvica. Su radiografie di bacino in proiezione ante-

ro-posteriore e cross-table e su radiografie funzionali (ortostasi e seduto retto) in proiezione laterale della colonna, abbiamo valutato i seguenti parametri radiografici: inclinazione ed versione del cotile, inclinazione sacrale e del bacino, il movimento spino-pelvico definito come la differenza dello slope sacrale (SS) fra la posizione in piedi e quella seduta, il Pelvic Femoral Angle (PFA), l'Ante-Inclination (AI) e il CSI. Abbiamo quindi definito 2 gruppi: quelli con parametri che aumentavano il rischio di lussazione anteriore e quelli con rischio di lussazione posteriore.

È stato utilizzato un Student t test per le variabili continue e il test di Fisher per le variabili categoriali. Per descrivere la relazione tra la differenza tra i valori di SS e PFA misurato in piedi e seduto abbiamo usato il coefficiente di correlazione standard di Pearson. Un valore p di 0,05 è stato usato come cutoff per la significatività.

Dei 91 pazienti reclutati dopo colloquio telefonico, 75 pazienti presentavano radiograficamente alterati parametri spino-pelvici. In 29 casi (31.8%) vi era un tilt pelvico posteriore eccessivo in posizione in piedi con iperestensione femorale ed in questo gruppo vi erano state 2 lussazioni (2.7%), tutte anteriori. In 46 casi (50.4%) con rigidità spinale da artrodesi ed iperflessione femorale in posizione seduta e cioè a rischio di lussazione posteriore, non abbiamo invece rilevato problemi di stabilità.

In caso di cinematica spino-pelvica alterata si modifica la posizione funzionale del cotile ed aumenta il rischio di lussazione. Nella nostra serie abbiamo dimostrato come questo meccanismo può essere dipendente dalla via d'accesso. Infatti gli accessi anteriori in posizione supina rappresentano una protezione per la lussazione posteriore anche quando i parametri spino-pelvici ne aumentano il rischio.

## References:

- 1 Dorr LD et al. Late Dislocation Following Total Hip Arthroplasty: Spinopelvic Imbalance as a Causative Factor. *J Bone Joint Surg Am.* 2018 Nov 7;100(21):1845-1853.

# EDEMA OSSEO E IPOTIROIDISMO: UN RARO CASO DI OSTEOPOROSI TRANSITORIA DELL'ANCA

M. Paoletta, S. Liguori, A. Moretti, G. Iolascon  
*Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli"*

**Introduzione:** Con il termine Bone Marrow Lesions (BMLs) si indica la presenza di alterazioni dello spazio midollare osseo, comunemente definita "edema osseo", associate a diverse condizioni patologiche del sistema muscolo-scheletrico. Le principali cause di BML sono di origine traumatica, degenerativa, infiammatoria, vascolare, metabolica, neoplastica e iatrogena (1). Tale condizione patologica determina un quadro sintomatologico eterogeneo, caratterizzato principalmente da dolore, limitazione funzionale e risulta frequentemente in una perdita della capacità dello svolgimento delle attività della vita quotidiana. Tuttavia, le BMLs sono spesso reperto occasionale di esami radiologici e la loro diagnosi è ritardata rispetto all'insorgenza della sintomatologia anche a causa della scarsa conoscenza delle possibili correlazioni con condizioni patologiche concomitanti.

**Caso Clinico:** Un uomo di 46 anni si è presentato presso il nostro ambulatorio per dolore severo da circa due mesi alla regione antero-mediale della coscia sinistra e del ginocchio in assenza di traumi. In anamnesi riferisce di essere fumatore, assunzione occasionale di alcol, lavoro sedentario, attività sportiva regolare fino a 2 anni prima. Riferisce di aver subito una frattura trimalleolare destra trattata con osteosintesi circa 8 anni prima con conseguente artrosi di caviglia, ed episodi di diarrea acuta responsiva alla terapia farmacologica. Eseguì un mese prima un esame radiografico del ginocchio sinistro con evidenza di note artrosiche dell'articolazione femoro-tibiale con osteofitosi dell'emirima mediale. Con il sospetto di una riacutizzazione di osteoartrosi, viene sottoposto ad un ciclo di due infiltrazioni di acido ialuronico ad alto peso molecolare con lieve miglioramento dell'escursione articolare ma senza effetti sul dolore. Si presenta pertanto alla nostra valutazione con dolore severo (NRS 8/10), limitazione algofunzionale ai gradi estremi dell'anca sinistra e deambulazione possibile solo con utilizzo di ausili. Consigliamo di eseguire esami ematochimici ed esame RMN. Gli esami di laboratorio evidenziano un aumento dei valori di TSH e valori normali di FT3 e FT4 suggestivo di una forma di tiroidite di basso grado in ipotiroidismo subclinico. L'esame di RMN dell'arto inferiore sinistro evidenzia la presenza di marcato e diffuso edema spongioso alla regione epifisaria e metafisaria del femore sinistro, compatibile con OP transitoria associata a falda di

versamento articolare, ispessimento capsulare e sfumato edema pericapsulare. Poniamo pertanto diagnosi di Osteoporosi transitoria dell'anca (Transient Osteoporosis of the Hip, TOH) in paziente con ipotiroidismo subclinico. Il paziente viene sottoposto ad un protocollo terapeutico personalizzato che include: neridronato 25 mg fl i.m., 1 fl al giorno per 4 giorni consecutivi a settimana per 4 settimane; calcio citrato 500 mg, 1 stick al giorno per 1 mese; colecalciferolo 25000 UI, 1 flaconcino a settimana per 1 mese; ciclo di campi elettromagnetici pulsati, per 8 ore/die (uso notturno), per 45 gg; ciclo di 10 sedute di TENS; ciclo di 20 sedute di stimolazione neuromuscolare elettrica del quadricipite sin; carico protetto (canadese) per 20 giorni. A circa tre mesi dall'inizio del nostro protocollo terapeutico il paziente esegue nuovo esame di RMN all'anca sinistra dove si evidenzia notevole riduzione dell'estensione dell'edema della spongiosa con un miglioramento della sintomatologia algica e della capacità funzionale dell'arto.

**Discussione:** le BMLs sono un reperto aspecifico indice di un anomalo comportamento biologico dell'osso associato a diverse condizioni patologiche. In letteratura sono descritti studi aneddotici di TOH associati a disfunzioni tiroidee assimilabili al nostro caso clinico(2,3); tuttavia si trattava di casi di ipotiroidismo severo. Ad ogni modo, la presenza di tale reperto radiologico può considerarsi un indizio della presenza di alterazioni non solo locali ma anche sistemiche. Un approccio multidisciplinare e una terapia basata sull'utilizzo di neridronato potrebbe migliorare l'outcome clinico di tali condizioni cliniche.

## Bibliografia

1. Eriksen EF, Ringe JD. Bone marrow lesions: a universal bone response to injury? *Rheumatol Int.* 2012 Mar;32(3):575-84.
2. Mepani JB, Findling JW. Reversible bone marrow edema of the hip due to severe hypothyroidism *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Apr;94(4):1068.
3. Weissbein AS, Darby JP jr, Lawson JD. An unusual bone lesion in an adult with myxedema. Report of a case and review of the literature. *Arch Intern Med.* 1959 Oct;104:643-8.



# STUDIO DI MIRNOMA SU CAMPIONI DI SIERO IN UNA POPOLAZIONE DI PAZIENTI AFFETTI DA OSTEOPOROSI PER L'IDENTIFICAZIONE DI MARKER DIAGNOSTICI E PROGNOSTICI

S. Ciuffi<sup>1</sup>, S. Donati<sup>1</sup>, F. Marini<sup>1</sup>, L. Vannucci<sup>1</sup>, G. Marcucci<sup>1</sup>, C. Fossi<sup>1</sup>, L. Cianferotti<sup>1</sup>, A. Botta<sup>2</sup>, U. Tarantino<sup>2</sup>, S. Migliaccio<sup>3</sup>, G.C. Isaia<sup>4</sup>, R. Nuti<sup>5</sup>, C. Marcocci<sup>6</sup>, S. Minisola<sup>7</sup>, M.L. Brandi<sup>1</sup>

1-Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia; 2-Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma, Italia; 3-Università degli Studi di Roma "Foro Italico", Roma, Italia; 4-Università degli Studi di Torino, Torino, Italia; 5-Università degli Studi di Siena, Siena, Italia; 6-Università di Pisa, Pisa, Italia; 7-Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Roma, Italia

**Introduzione:** L'osteoporosi (OP) è una malattia sistemica dello scheletro, caratterizzata da ridotta massa minerale ossea e alterazione microstrutturale del tessuto osseo. Ciò determina un aumento della fragilità dell'osso e quindi del rischio di fratture da fragilità (FF). L'OP colpisce ogni anno più di 200 milioni di persone nel mondo, con un rischio fratturativo che si aggira attorno al 30%-40%, salendo al 40% al 50% nelle sole donne. Tali fratture incidono pesantemente sulla qualità della vita e sulla mortalità, nonché sulle spese sostenute dal SSN.

Attualmente, i test somministrati per la valutazione del rischio di FF (RFF) (analisi dei livelli di densità minerale e micro-architettura ossea, e dei marcatori sierici del turnover osseo, questionario FRAX®), non possiedono sufficiente sensibilità e specificità, come dimostra la frequente sovrapposizione tra i dati di questi test in pazienti osteoporotici con e senza FF. Per tali motivi l'individuazione di nuovi strumenti in grado di predire con maggior garanzia e precisione il RFF appare quanto mai necessario.

Numerosi studi hanno dimostrato il ruolo dei microRNA circolanti (c-miRs) come potenziali biomarker per molte patologie, grazie alla minima invasività del test ed al loro elevato grado di robustezza e sensibilità. Ad oggi, sono stati identificati vari c-miRs come potenziali biomarcatori per l'OP. Tuttavia, date la ridotte dimensioni della popolazione nonché del numero di miRs di volta in volta valutati, è stato finanziato dal MIUR entro il bando PRIN 2015 (prot. 201528E7CM), un progetto multicentrico dal titolo "Complex signatures of circulating miRNAs as novel biomarkers for osteoporosis and fracture risk", con lo scopo di valutare il profilo di espressione dei c-miRs caratterizzanti l'OP, al fine di individuare nuovi potenziali biomarcatori diagnostici e prognostici per questa patologia.

**Materiali e Metodi:** Per lo studio saranno reclutati soggetti, sia donne che uomini, con e senza OP. Saranno valutate densità e micro-architettura ossea mediante, rispettivamente, DXA e TBS. Inoltre, sarà effettuato un prelievo ematico, sia per la preparazione dei campioni di siero sui quali saranno condotti gli studi di miRNoma, sia per il dosaggio dei marker del turnover osseo.

Il grado di emolisi dei campioni di siero sarà valutato in doppio step, preliminarmente esaminando l'assorbanza a 415nm e successivamente valutando la differenza tra i livelli del miR-23a-3p e miR-451a. I campioni con assorbanza superiore a 0.2 e con  $\Delta Ct$  maggiore di 7, saranno scartati poiché contenenti quantità eccessiva di

emoglobina libera.

Lo studio pre-screening di miRNoma, effettuato mediante piattaforma Illumina NextSeq500 per la valutazione del profilo di espressione sierico dei c-miRs, sarà condotto su di un campione rappresentativo della popolazione di studio, stratificando i risultati rispetto ai vari cluster clinici. I dati così ottenuti, saranno validati mediante tecnologia digital droplet PCR. Il grado di affidabilità dei miRs selezionati come potenziali biomarcatori sarà valutato mediante curva ROC. A partire da questi, saranno effettuati studi di polimorfismi e di correlazione con i dati degli esami strumentali ed ematochimici. Il prelievo e l'analisi dei campioni ottenuti dai soggetti aderenti al progetto, nonché i loro dati personali, saranno trattati secondo la dichiarazione di Helsinki, nonché approvati dal comitato etico locale e previa firma del consenso informato.

**Risultati:** 267 soggetti hanno aderito allo studio: 134 pazienti affetti da OP, 59 donne e 4 uomini con OP senza fratture (SF), 41 donne e 9 uomini con OP e fratture vertebrali (FV), 14 donne e 4 uomini con OP e fratture femorali (FF); 3 donne OP con FV e FF; 82 pazienti osteopenici, 60 donne e 22 uomini; 51 soggetti non affetti da OP, 32 donne e 19 uomini, rappresentano il gruppo di controllo (CTR). Dopo valutazione in assorbanza del grado di emolisi del siero, sono stati esclusi 54 campioni, così suddivisi: 9 OP SF, 18 OP FV, 2 OP FF, 20 osteopenici e 5 CTR.

Il test pre-screening in NGS è stato condotto su un campione composto da 50 pazienti OP (18 OP SF, 14 donne e 4 uomini; 18 OP FV, 13 donne e 5 uomini; 14 OP FF, 10 donne e 4 uomini) e 30 CTR (22 donne e 8 uomini), aggiustato per sesso, età, fumo e BMI. Lo studio di miRNoma, ha consentito l'identificazione di 5 miRs (miR-8085, miR-320a-3p, miR-23a-3p, miR-4497 e miR-145-5p) differenzialmente espressi tra OP NF e CTR.

È attualmente in corso la fase di validazione dei risultati dello studio di miRNoma.

**Prospettive Future:** L'identificazione del profilo di espressione dei c-miRs caratterizzanti l'OP potrà consentire, da un lato l'identificazione di nuovi biomarcatori diagnostici e prognostici di questa patologia, e dall'altro l'ampliamento delle conoscenze riguardo i meccanismi molecolari che ne determinano l'insorgenza e la progressione, favorendo così lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche, tra le quali non si esclude il potenziale impiego degli stessi miRs e/o antogomirs come vero e proprio trattamento terapeutico.

## ALTERAZIONI DEL MICROAMBIENTE OSSEO E SVILUPPO DI METASTASI: QUAL È IL RUOLO DELL'OSTEOPOROSI?

M. Maglio<sup>1</sup>, V. Borsari<sup>1</sup>, F. Salamanna<sup>1</sup>, F. Buontempo<sup>2</sup>, A. Buschiazzo<sup>3</sup>, A.M. Martelli<sup>2</sup>, M. Fini<sup>1</sup>

1-IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Laboratorio Studi Preclinici e Chirurgici, via di Barbiano 1/10, 40136 Bologna; 2-Dipartimento di Scienze Biomediche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna, via Irnerio 48, 40126 Bologna; 3-Dipartimento di Medicina Nucleare, IRCCS AOU San Martino, Largo Rosanna Benzi, 10, 16132 Genova

Lo scheletro è l'organo più frequentemente colpito da metastasi, le cui complicanze compromettono notevolmente la qualità della vita dei pazienti, con un impatto significativo sui costi sanitari. Sebbene la comprensione dei meccanismi alla base del tropismo di alcuni tumori all'osso e lo sviluppo del "circolo vizioso" delle metastasi non sia ancora completa, è ora sempre più evidente che le caratteristiche peculiari del microambiente osseo conferiscano un vantaggio alle cellule tumorali in termini di crescita, e probabilmente di resistenza a determinati trattamenti<sup>1,2</sup>.

Allo scopo di valutare l'influenza che uno stato alterato del rimodellamento osseo, come l'osteoporosi, esercita sullo sviluppo delle metastasi, è stato messo a punto un modello tridimensionale avanzato *in vitro* di metastasi ossea, coltivando segmenti ossei da ratte sane (SHAM) ed affette da osteoporosi da carenza estrogenica (OVX) con cellule di carcinoma mammario di ratto. Le colture sono state valutate mediante saggi di vitalità, indagini sui profili di espressione proteica delle cellule in co-culture con osso, isolate mediante tripsinizzazione, ed analisi istologica.

I risultati hanno mostrato un'attiva proliferazione delle cellule tumorali, con completa colonizzazione dei segmenti ossei in co-cultura, sia sani che osteoporotici. Tuttavia, il microambiente osteoporotico ha indotto nelle cellule tumorali co-coltivate con osso OVX lo sviluppo di un fenotipo più aggressivo, come suggerito sia dalla più intensa attività del pathway Akt che dall'espressione di MMP-9 e dalla perdita di E-caderina, marcatori classici di invasività, e dalla più alta espressione di proteine anti-apoptotiche. Inoltre, la coltura con osso osteoporotico ha indotto la perdita di espressione del recettore degli estrogeni da parte delle cellule di carcinoma mammario; questo effetto non è stato invece riscontrato nelle cellule coltivate con osso sano.

Le osservazioni ottenute dal modello tessutale *in vitro* hanno avuto riscontro in un modello sperimentale *in vivo* di lesione osteolitica, allestito in ratte sane ed affette da osteoporosi da carenza estrogenica mediante iniezione di cellule tumorali direttamente nella tibia. Il monitoraggio PET a 7 e 14 giorni ha evidenziato lo sviluppo di una lesione più estesa e con un decorso più rapido negli animali osteoporotici rispetto ai sani ( $p < 0.05$ ), come confermato dall'istologia,

con una maggiore invasività e colonizzazione da parte delle cellule tumorali nel tessuto osseo osteoporotico.

I risultati ottenuti dallo studio confermano la complessa e reciproca influenza delle cellule tumorali con le cellule ossee, supportando l'ipotesi che la presenza di una condizione di alterato metabolismo osseo, come l'osteoporosi, agisca sul fenotipo delle cellule tumorali rendendole più invasive e promuovendo l'instaurarsi di lesioni metastatiche.

Il confronto tra i risultati ottenuti negli studi *in vitro* ed *in vivo* ha dimostrato la validità del modello tessutale messo a punto, che è stato adottato con successo anche per l'allestimento *in vitro* di un modello "umano" di metastasi, utilizzando osso prelevato come materiale di scarto da pazienti non osteoporotiche ed osteoporotiche, e coltivato con cellule di carcinoma mammario umane. I risultati hanno confermato il trend osservato negli studi animali, evidenziando una maggiore aggressività delle cellule tumorali in ambiente osteoporotico, ed aprendo la strada allo sviluppo di modelli avanzati alternativi personalizzati.

Ringraziamenti: Lo studio è stato finanziato dal progetto: "Tumor microenvironment: potential role of osteoporosis in the development of bone metastases. In vitro and in vivo studies", programma di ricerca Regione-Università 2010-2012.

### Bibliografia

- 1 Salamanna F, Pagani S, Maglio M, Borsari V, Giavaresi G, Martelli AM, Buontempo F, Fini M. "Estrogen-deficient osteoporosis enhances the recruitment and activity of osteoclasts by breast cancer cells." *Histol Histopathol.* 2016 Jan;31(1):83-93. doi: 10.14670/HH-11-651. Epub 2015 Aug 7.
- 2 Pagani S, Fini M, Giavaresi G, Salamanna F, Borsari V. "The active role of osteoporosis in the interaction between osteoblasts and bone metastases." *Bone.* 2015 Oct;79:176-82. doi: 10.1016/j.bone.2015.06.002. Epub 2015 Jun 6.

# STUDIO IN VITRO DEGLI EFFETTI ACUTI DEL CALCIFEDILO SU CELLULE PRE-OSTEOBLASTICHE UMANE E POSSIBILI EFFETTI SULLA REGOLAZIONE DEL DIFFERENZIAMENTO OSTEOBLASTICO E MINERALIZZAZIONE

S. Donati, G. Marcucci, G. Palmi, F. Marini, R. Zonefrati, G. Galli, M.L. Brandi

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

**Introduzione:** Il calcifediolo (25OHD), preormone prodotto a livello epatico per idrossilazione del colecalciferolo, è il precursore della forma attiva della Vitamina D3 (calcitriolo o 1,25OHD) [1].

Numerosi studi dimostrano come il calcitriolo eserciti un ruolo fondamentale nella mineralizzazione del tessuto osseo, favorendo l'attivazione degli osteoblasti e modulando la sintesi delle proteine della matrice ossea, grazie all'interazione con il recettore della vitamina D (VDR). Inoltre, è stato osservato che il calcitriolo esercita effetti rapidi non-genomici caratterizzati dall'attivazione dei pathways di trasduzione del segnale intracellulari, tra cui l'incremento citoplasmatico del  $Ca^{2+}$  intracellulare e un potenziamento dell'attività dei canali ionici [2].

Risultando il calcifediolo in grado di attivare il VDR, seppur con minore affinità ed efficacia del calcitriolo [3], le evidenze sperimentali suggeriscono che possa avere effetti rapidi non-genomici vitamin-D-simile sulle cellule bersaglio, tra cui un incremento citoplasmatico del  $Ca^{2+}$  intracellulare.

**Scopo:** Lo studio qui descritto ha lo scopo di comprendere se: a) la somministrazione acuta di calcifediolo è in grado di attivare questi meccanismi di risposta non-genomici e b) tali effetti non-genomici acuti possano regolare l'induzione del differenziamento in senso osteoblastico e la mineralizzazione.

**Materiali e Metodi:** Le cellule staminali mesenchimali da tessuto adiposo (hAMSCs) sono state isolate da biopsie di tessuto adiposo sottocutaneo da donatori sani. Le hAMSCs, caratterizzate per il loro fenotipo staminale mediante lo studio della presenza dei marcatori della staminalità mesenchimale e la valutazione del potenziale differenziativo, sono state coltivate in terreno di crescita GM (Coon's medium contenente 10% di siero fetale bovino (FBS) e 1% di antibiotici).

Gli effetti rapidi non genomici sono stati valutati trattando in modo acuto le hAMSCs con una concentrazione di calcifediolo  $10^{-5}$ M. Le variazioni del  $Ca^{2+}$  intracellulare sono state valutate mediante microscopia confocale laser aggiungendo al GM il Fluo-4, un fluoroforo sensibile alle variazioni di  $Ca^{2+}$  intracellulare.

Tali variazioni sono state misurate rilevando l'intensità di fluorescenza per ogni singola cellula selezionata.

Le hAMSCs coltivate in GM e non trattate con calcifediolo sono state utilizzate come controllo negativo. Le variazioni di  $Ca^{2+}$  intracellulare sono state analizzate in rapporto alla fluorescenza di tale controllo. Le hAMSCs sono state differenziate in terreno di induzione osteo-

genica OM (Coon's medium contenente 10% di FBS, dexametazone 10nM,  $\beta$ -glicerofosfato 10mM, trisodio 2-fosfo-L-ascorbato 200mM, calceina e 1% di antibiotici) in presenza di calcifediolo a concentrazioni scalari da  $10^{-6}$  e  $10^{-9}$ M nell'intervallo di tempo da 0 a 35 giorni.

L'osteoiduzione è stata valutata mediante: a) analisi qualitativa in immunocitochimica e successiva analisi quantitativa mediante dosaggio spettrofluorimetrico della formazione dei depositi di idrossiapatite (HA); b) analisi qualitativa in immunocitochimica e successiva analisi quantitativa mediante dosaggio spettrofluorimetrico della fosfatasi alcalina (ALP). Le cellule coltivate in solo GM e in OM, in assenza di calcifediolo, sono state utilizzate rispettivamente come controllo negativo e positivo del differenziamento osteogenico. Gli esperimenti sono stati condotti su 5 diverse linee di hAMSCs.

**Risultati:** I dati ottenuti dalle acquisizioni sulla valutazione degli effetti acuti del calcifediolo, testato alla concentrazione di  $10^{-5}$  M, sui movimenti di  $Ca^{2+}$  intracellulare hanno mostrato la capacità della suddetta molecola di aumentare i livelli di  $Ca^{2+}$  intracellulare. Inoltre, gli esperimenti di osteoiduzione hanno mostrato la capacità del calcifediolo di influire positivamente sul processo di mineralizzazione.

**Conclusioni e Prospettive Future:** In conclusione, i risultati preliminari di questo studio hanno mostrato la capacità del calcifediolo non solo di attivare i pathways di risposta cellulare ma anche di avere un effetto positivo sul processo di mineralizzazione. Sono attualmente in corso esperimenti di biologia molecolare per valutare l'espressione dei geni OPG, RANKL e RUNX2.

## Bibliografia

- 1- DeLuca H.F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am. J. Clin. Nutr. 2004, 80, 1689S–1696S.
- 2- Zanella, L.P. Non-genomic mechanisms of vitamin D-regulated bone formation in osteoblasts. Clin. Cases Miner. Bone Metab. 2006, 3, 50-57.
- 3- Mazzaferro, S.; Goldsmith, D.; Larsson, T.E.; Massy, Z.A.; Cozzolino, M. Vitamin D metabolites and/or analogs: which D for which patient? Curr. Vasc. Pharmacol. 2014, 12, 339–349.



## RECUPERO MOTORIO IN PAZIENTI CON FRATTURA DI FEMORE: RISULTATI DELLO STUDIO GIOG (GRUPPO ITALIANO ORTOGERIATRIA)

G. Rubbieri<sup>1</sup>, A. Ceccofiglio<sup>1</sup>, G. Pelagalli<sup>1</sup>, A. Ungar<sup>1</sup>, A. Cartei<sup>1</sup>, C. Rostagno<sup>1</sup>, R. Civinini<sup>1</sup>, B. Govoni<sup>2</sup>, G. Mantovani<sup>2</sup>, S. Volpato<sup>2</sup>, P. Rapazzini<sup>3</sup>, A. Zurlo<sup>2</sup>, C. Mussi<sup>4</sup>, M. Corsi<sup>5</sup>, M.L. Lunardelli<sup>6</sup>, A. Andreano<sup>7</sup>, G. Castoldi<sup>8</sup>, P. Floris<sup>9</sup>, M. Pizzonia<sup>10</sup>, A. Barone<sup>11</sup>, A. March<sup>12</sup>, S. Franzoni<sup>13</sup>, G. Bellelli<sup>7</sup>

1-AOU Careggi, Firenze ;2- Arcispedale Sant'Anna, Ferrara; 3-Ospedale di Circolo, Varese; 4-Università di Modena e Reggio Emilia, Modena ; 5-Ospedale San Gerardo, Monza; 6-Ospedale Sant'Orsola-Malpighi, Bologna; 7-Università Milano-Bicocca, Milano; 8-ASST Vimercate, Carate Brianza (MB); 9-Ospedale di Sondrio, Sondrio; 10-Ospedale San Martino, Genova; 11-Ospedale Galliera, Genova ;12-Ospedale di Bolzano, Bolzano; 13-Ospedale Poliambulanza, Brescia

**Scopo del Lavoro:** Il GIOG (Gruppo Italiano di Ortopediatria) ha iniziato nel 2016 uno studio osservazionale sul paziente anziano con frattura di femore. La presente analisi si è posta l'obiettivo di identificare i fattori che possono influenzare un completo recupero post-intervento sul piano motorio.

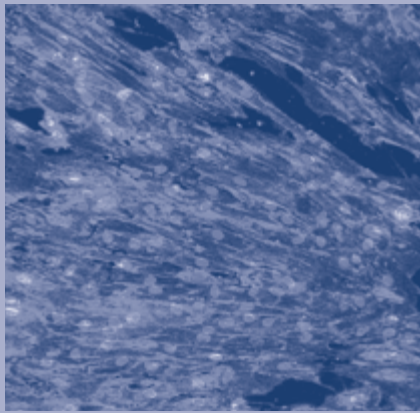
**Materiali e Metodi:** Nello studio sono stati al momento arruolati 2570 pazienti, dei quali ne sono stati presi in considerazione 587 (età media 84±7 anni, femmine 453, 44.7%) tra quelli che erano in grado di deambulare prima della frattura e che hanno effettuato il follow-up. Abbiamo confrontato i dati sulla capacità motoria pre-frattura con i dati del follow up a breve e medio termine (rispettivamente a 30 e 120 giorni).

**Risultati:** Al follow up a breve termine il 24% dei pazienti (140 su 587) aveva raggiunto un completo recupero motorio, mentre a lungo termine tale percentuale incrementava fino al 44% (181/391). Abbiamo inoltre osservato che la presa in carico del paziente durante il ricovero da parte del geriatra, rispetto alla semplice attività con-

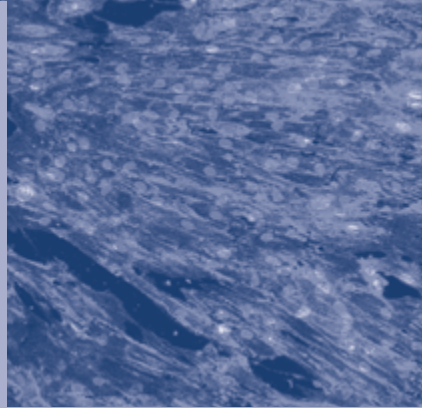
sulenziale geriatrica pre o post chirurgica, risultava staticamente associata ad un completo recupero motorio al follow up di 30 giorni (29% vs 19%, p=0.07). A lungo termine il recupero motorio risultava associato in maniera statisticamente significativa alla presenza di un minor numero di comorbidità (ASA score=3 42%, p=0.02) ed all'assunzione di terapia osteo-metabolica e/o antifratturativa (51% vs 39%, p=0.02). Inoltre i pazienti che durante l'ospedalizzazione andavano incontro a delirium presentavano un peggior recupero motorio a lungo termine.

**Conclusioni:** Il co-management ortogeriatrico del paziente con frattura di femore migliora il recupero funzionale motorio a breve termine riducendo quindi la disabilità incidente. Altri i fattori che influenzano il recupero motorio nel lungo termine sono le comorbidità, l'assunzione di terapia osteometabolica/antifratturativa e l'insorgenza di delirium durante il ricovero. La prognosi a lungo termine del paziente anziano dopo un evento acuto come la frattura di femore è influenzata da molteplici fattori, rimane di fondamentale importanza la prevenzione secondaria delle fratture.





**SESSIONE  
POSTER**







# VALUTAZIONE DELLA CORRELAZIONE DEGLI INDICI DI FUNZIONALITÀ MUSCOLARE CON LA DIETA E L'ATTIVITÀ FISICA IN DONNE AFFETTE DA OSTEOPOROSI.

C. Marocco<sup>1\*</sup>, E. Mocini<sup>2\*</sup>, L. Innocenti<sup>1\*</sup>, V. Cella<sup>1</sup>, G.P. Emerenziani<sup>3</sup>, A. Lenzi<sup>2</sup>, E.A. Greco<sup>2</sup>, R. Fornari<sup>2</sup>, L. Guidetti<sup>1</sup>, C. Baldari<sup>4</sup>, S. Migliaccio<sup>1</sup> (\*equal contribution)

*1-Dipartimento di Scienze Motorie, Umane e della Salute, Università di Roma Foro Italico; 2-Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiopatologia Medica, Endocrinologia e Nutrizione, Università Sapienza di Roma; 3-Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università Magna Graecia, Catanzaro; 4Università eCampus, Novedrate (CO)*

**Introduzione:** L'osteoporosi è una patologia metabolica cronica dello scheletro caratterizzata da una diminuzione della resistenza scheletrica che predispone il soggetto ad un aumento del rischio di sviluppare fratture spontanee o indotte da minimi traumi. L'alimentazione squilibrata e la sedentarietà, unitamente all'invecchiamento, possono generare non solo alterazioni scheletriche, ma anche alterazioni del tessuto muscolare, inducendo lo sviluppo di sarcopenia ed incrementare ulteriormente il rischio di fragilità del soggetto affetto da osteoporosi.

Scopo del nostro studio è stato quello di valutare gli indici di funzionalità muscolare e possibili correlazioni con lo stile di vita, in particolare con la dieta e l'attività fisica.

**Metodi:** A tal fine, sono state reclutate 51 donne affette da osteoporosi ed osteopenia (età:  $66,5 \pm 10,4$  anni; BMI:  $25,8 \pm 4,0$  kg/m<sup>2</sup>) presso l'ambulatorio di Osteoporosi, Policlinico Umberto I, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università Sapienza di Roma. Per valutare gli indici di funzionalità muscolare sono stati effettuati, rispettivamente per gli arti superiori e per quelli inferiori, i test Handgrip (HG) e Sit to Stand 30s (STS). La densità minerale ossea (BMD) è stata misurata mediante Densitometria ossea computerizzata (DEXA). Inoltre, per analizzare l'aderenza alla dieta mediterranea (MeDi) e il livello di attività fisica (LAF), sono stati somministrati i questionari GPAQ e Predimed. Le possibili relazioni tra le variabili sono state calcolate attraverso un'analisi statistica di correlazione di Pearson ed è stato applicato un test Chi-quadro per valutare la distribuzione di soggetti fragili in base all' HG e al STS.

**Risultati:** La valutazione della BMD nei soggetti reclutati ha mostrato valori di T-Score lombare  $2,1 \pm 1,7$  SD e di T-Score Femorale  $1,9 \pm 0,4$  SD. Dai risultati è emersa una significativa correlazione indirettamente proporzionale del T-Score femorale con il test HGSx (HG arto sinistro) ( $r = -0,563$   $p < 0,05$ ), mentre rispetto ai questionari non si osservano correlazioni significative ( $r = 0,05$   $p > 0,05$ ). L'analisi dei dati riportati con i questionari GPAQ e Predimed non mostrano correlazioni significative tra tutte le variabili, mentre è interessante segnalare come i risultati ottenuti dai test HG e STS non rivelino una correlazione fra loro (coefficiente di Pearson: STS vs HG dx  $r = 0,437$ ; STS vs HG sx  $r = 0,439$ ;  $p > 0,05$ ). Il numero di soggetti con un deficit funzionale in base all'HG è risultato notevolmente inferiore rispetto a quello del STS ( $p < 0,001$ ), che è maggiormente indicativo di alterazione funzionale muscolare. Inoltre, i dati relativi all'aderenza alla MeDi sono inversamente correlati a quelli del LAF valutata con il GPAQ.

**Conclusioni:** In conclusione, i nostri risultati indicano come i valori dell'HG siano appena sopra i livelli di cut-off, escludendo deficit funzionale di forza degli arti superiori, mentre i valori espressi dal STS evidenziano una ridotta funzionalità muscolare degli arti inferiori, suggerendo l'importanza di somministrare di entrambi i test al fine di valutare la forza dei pazienti affetti da osteoporosi e per stabilire una eventuale condizione di disabilità funzionale. Inoltre, diversamente da quanto atteso, i soggetti maggiormente aderenti alla MeDi risultano avere un minor LAF. Questi risultati indicano la necessità di un approccio valutativo di tipo multidisciplinare nei pazienti affetti da osteoporosi per mantenere l'attenzione sul corretto stile di vita e la valutazione della fragilità.

# IL TRATTAMENTO ANTI-RIASSORBITIVO IN CORSO DI TERAPIA ANTI-ESTROGENICA CON TAMOXIFENE E LHRH ANALOGHI È SEMPRE NECESSARIO?

C. Iannone, D.T. Wolosinska, G. Pugliese, F. Conti

Istituto Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare - Università Sapienza UO Medicina Endocrino Metabolica - Azienda Ospedaliera Sant'Andrea - Roma

**Introduzione:** Il carcinoma mammario (CM) rappresenta la neoplasia maligna femminile più diagnosticata nel Mondo Occidentale. La dipendenza estrogenica presente nel 70-80% dei casi ha favorito lo sviluppo di una terapia ormonale adiuvante, con risultati rilevanti sia in termini di sopravvivenza che di qualità di vita. Tuttavia, il marcato ipoestrogenismo tessutale indotto dalla terapia con inibitori delle aromatasi o tamoxifene, in alcuni casi associato ad analoghi dell'LHRH (LHRHa), si è accompagnato, nel lungo termine, ad effetti scheletrici negativi quali osteoporosi e fratture.

**Materiali e Metodi:** In questo studio osservazionale-retrospettivo sono state analizzate le cartelle cliniche di 20 donne in blocco ormonale adiuvante con tamoxifene ed LHRHa per CM, seguite presso l'ambulatorio del Metabolismo Oncologico della UOC di Endocrinologia dell'Ospedale Sant'Andrea di Roma. Tali pazienti di età compresa tra 32 e 53 anni (età media 45 anni) non hanno ricevuto il trattamento preventivo con anti-riassorbitivi per tutta la durata dello studio. Tuttavia, sono state sottoposte ad un follow up (FU) annuale con controllo clinico, biochimico e strumentale (MOC DXA femorale e lombare ed eventuale Rx colonna lombare e dorsale con morfometria vertebrale).

**Risultati:** Al termine del FU della durata media di 3,2 anni (aa), 12/20 soggetti (60%) hanno presentato valori densitometrici (BMD) stabili, mentre è stata osservata una riduzione in 6/20 soggetti (30%). In particolare, tale riduzione si è evidenziata dopo 3 e 4 aa rispettivamente nel 15% e 15% dei soggetti. Solo 2/20 soggetti (10%) hanno sviluppato un quadro di osteoporosi dopo 4 aa di terapia anti-estrogenica, mentre nessun paziente ha presentato eventi fratturativi nel corso o al termine dello studio. Questo dato, con molta probabilità, è il risultato dell'effetto protettivo del tamoxifene sull'osso che controbilancia, almeno in parte, la soppressione estrogenica indotta dall'LHRHa.

**Discussione:** Il momento per iniziare il trattamento per prevenire la "cancer treatment-induced bone loss" (CTIBL) e le fratture ad essa correlate non è univocamente definito a livello internazionale<sup>1</sup>. Se da un lato le linee guida italiane consigliano il trattamento anti-riassorbitivo fin dall'inizio e per tutta la durata della terapia ormonale adiuvante indipendentemente dai valori densitometrici e dai fattori di rischio, dall'altro, in una recente dichiarazione di consenso<sup>2</sup> tra le principali

società scientifiche internazionali, è stato pubblicato un algoritmo terapeutico basato su una valutazione multiparametrica che tiene conto non solo dei valori densitometrici, ma anche dell'età delle pazienti, dello stato menopausale (spontaneo o iatrogeno) e dell'eventuale presenza di fattori di rischio per osteoporosi. Inoltre, sebbene siano ormai appurati sia gli effetti negativi della terapia ormonale adiuvante sulla bone health sia l'efficacia dei farmaci anti-riassorbitivi sulla prevenzione del rischio di fratture nelle pazienti affette da CM, nella decisione di intraprendere o meno un trattamento farmacologico preventivo non si può prescindere dalla valutazione degli eventi avversi e dei limiti (effetto rebound del denosumab, durata ottimale del trattamento preventivo, profilo di tollerabilità renale e gastro-intestinale dei bisfosfonati, efficacia del trattamento a lungo termine) legati alla terapia con bisfosfonati e denosumab. Il peso di tali variabili potrebbe giustificare la parziale aderenza alle linee guida nazionali e l'adozione di un approccio terapeutico multiparametrico basato sulla stratificazione del rischio del singolo paziente.

**Conclusione:** I nostri risultati evidenziano che il 60% delle pazienti in corso di terapia anti-estrogenica con tamoxifene e LHRHa, nonostante il mancato trattamento di prevenzione delle fratture osteoporotiche con farmaci anti-riassorbitivi, rimane stazionario per una durata media di 3aa suggerendo la possibilità di posticipare l'inizio della terapia preventiva o, in alcuni casi, di soprassedere alla stessa. Ulteriori studi e la stretta collaborazione tra oncologi e specialisti dell'osso sono necessari per l'elaborazione di linee guida condivise che consentano una standardizzazione dei programmi di screening, prevenzione e trattamento della CTIBL<sup>3</sup>.

## Bibliografia:

1. M. Rossini, et al. SIOMMMS Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo*, 2016; 68 (1): 1-42
2. Peyman Hadji, et al. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. *J Bone Onco I.* 2017;7: 1-12.
3. Pamela Taxel, et al. Cancer Treatment-Induced Bone Loss in Women With Breast Cancer and Men With Prostate Cancer. *Journal of the Endocrine Society* July 2018;11(7): 1-7



# SVILUPPO DI UN NUOVO SISTEMA DI SCORE PREDITTIVO PER LA VALUTAZIONE DELLA MORTALITÀ OSPEDALIERA DEI PAZIENTI CON FRATTURA DI FEMORE

G. Pelagalli<sup>1</sup>, G. Rubbieri<sup>1</sup>, A. Ceccofiglio<sup>1</sup>, A. Cartei<sup>1</sup>, C. Ranalli<sup>1</sup>, C. Rostagno<sup>1</sup>, R. Civinini<sup>1</sup>

*1-Divisione di Traumatologia e Ortopedia dell' AOU di Careggi.*

**Introduzione:** La frattura di femore prossimale rappresenta un evento frequente nella popolazione anziana ed è caratterizzata da un'elevata mortalità precoce. L' identificazione preoperatoria dei pazienti ad alto rischio di mortalità mediante un sistema di score predittivo può consentire di meglio valutare la possibile opzione di un trattamento conservativo. Questo sistema di score predittivo di rischio può diventare uno strumento da incorporare nella valutazione medica preoperatoria di ogni singolo paziente all' ingresso in reparto. In letteratura esistono due sistemi validati che calcolano il rischio di mortalità a 30 giorni, il Nottingham Hip Fracture Score (NHFS) e lo score di rischio proposto da Pugely.

**Obiettivo.** L' obiettivo di questo studio è stato quello di sviluppare un nuovo sistema di score predittivo di rischio di mortalità intraospedaliera per i pazienti con frattura di femore prossimale in previsione di intervento chirurgico.

**Materiali e Metodi:** Lo studio è stato condotto presso la Divisione di Traumatologia e Ortopedia dell' AOU di Careggi su un database di 756 pazienti ricoverati tra il 1° gennaio 2016 e il 31 dicembre 2016 per frattura del terzo prossimale del femore. Dati anagrafici, capacità motoria precedente al trauma, limitazione funzionale, tipo di frattura, esami di laboratorio e comorbilità sono stati inseriti nell' analisi di regressione logistica univariata e i parametri risultati statisticamente significativi sono stati inseriti in un' analisi di regressione logistica multivariata per trovare quelli indipendentemente correlati con la mortalità intraospedaliera. Nella fase successiva di validazione sono stati inclusi 206 pazienti ammessi presso il CTO dal 1° aprile al 31 luglio 2017.

**Risultati:** La mortalità intraospedaliera è stata del 3,3%. Le variabili risultate indipendentemente correlate con la mortalità intraospedaliera sono state: appartenenza al sesso maschile, motilità precedente, fibrillazione atriale e insufficienza renale.

Tutte le variabili considerate sono dicotomiche (0 o 1, cioè item

assente o presente) ad eccezione della motilità precedente, il cui punteggio varia da 0 a 3. L'appartenenza al sesso maschile viene moltiplicata per 12, il valore di motilità precedente per -7 (indicando una correlazione inversa con l'outcome negativo), la fibrillazione atriale per 15 e l'insufficienza renale per 12. In questo modo il punteggio finale può risultare da -21 a +39; per evitare numeri negativi, è stata aggiunta una costante numerica (25), così che il range dello score vari da 4 a 64. La somma di questi risultati fornisce uno score di rischio di mortalità ospedaliera.

La formula dello score predittivo di rischio risulta quindi:

$CTO\ SCORE = Sex \times 12 - Mot\ prec \times 7 + FA \times 15 + IR \times 12 + 25.$

Il valore dell'area sottesa alla curva ROC è di 0,84, che dimostra un buon valore predittivo dello score. Un punteggio di cut-off di 20 ha una sensibilità dell'88% e una specificità del 74% nell'individuare il rischio di mortalità. Nella fase di validazione la mortalità intraospedaliera è stata del 2.9% (6 /206). Per questi 6 pazienti il CTO score ha evidenziato un rischio di mortalità medio significativamente più elevato rispetto ai pazienti dimessi vivi (29.7 Vs 16.7,  $p = 0.0103$ ). Per gli altri due sistemi di score non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra le due popolazioni (NHFS: 5.3% Vs 6.7%,  $p = 0.2653$ ; Pugely e coll: 5.08% Vs 7.78%,  $p = 0.1092$ ).

**Conclusioni:** Abbiamo sviluppato il nostro sistema di score predittivo di rischio di mortalità intraospedaliera per individuare i pazienti fragili ad alto rischio di mortalità precoce postoperatoria. Il sistema di score ha un eccellente valore discriminativo e un adeguato potere predittivo, come indicato dal valore dell'area sottesa alla curva ROC (0,84), e potrebbe costituire uno strumento agevole per la valutazione del rischio operatorio nella pratica clinica quotidiana. La fase di validazione ha mostrato l' affidabilità dello score. Un ulteriore periodo con un più elevato numero di eventi potrà chiarire in maniera definitiva l'utilità dello score nella attività clinica quotidiana.

## EDEMA OSSEO ED INSTABILITÀ DI CAVIGLIA NELLA CRPS: CASE-REPORT

F. Snichelotto, L. Peschi, A. Ciccarelli, G. Iolascon

Dipartimento Multidisciplinare di Specialità Medico-Chirurgiche e Odontoiatriche; Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

**Introduzione:** La sindrome dolorosa regionale complessa (CRPS), anche nota come algodistrofia, è una condizione locoregionale con prevalente interessamento della porzione distale degli arti. Il principale meccanismo patogenetico della CRPS è un'anomala risposta infiammatoria, potenzialmente legata ad una suscettibilità genetica[1], il più delle volte secondaria ad un insulto locale su base traumatica o chirurgica. Come risultato della sindrome dolorosa, dell'edema e delle alterazioni motorie e trofiche, i pazienti affetti da CRPS tendono a sviluppare una significativa debolezza muscolare, ipomobilità articolare e in alcuni casi disfunzione del controllo motorio e instabilità posturale. La risoluzione dell'edema osseo e della neuroinfiammazione [2] potrebbe comportare un miglioramento della clinica e della stabilità articolare in pazienti affetti da CRPS di tipo I localizzato agli arti inferiori.

**Caso clinico:** paziente maschio di 72 anni recatosi presso l'UOC di Medicina Fisica e Riabilitativa dell'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli" con sintomatologia dolorosa persistente al piede destro, insorta a seguito di un episodio distorsivo avvenuto 9 mesi prima. A seguito della nostra valutazione è stata posta diagnosi di sindrome algodistrofica, secondo i Criteri di Budapest, con evidenza di edema osseo in regione astragalo-calcaneare alla RMN. Pertanto, il paziente è stato sottoposto ad un protocollo di trattamento personalizzato con neridronato, quattro sedute di onde d'urto focali a cadenza settimanale, e a sedute bisettimanali di fisioterapia comprendenti esercizi propriocettivi su pedana TECNOBODY PRO-KIN 252. Il paziente è stato valutato al baseline (T0) e a 5 mesi (T1) dal termine del protocollo terapeutico. Il nostro protocollo valutativo prevedeva ad entrambi i tempi: esame obiettivo; valutazione del dolore mediante questionario Brief Pain Inventory (BPI) con le sue componenti di severity (S.I.) e di interference (I.I.); valutazione funzionale di caviglia mediante AOFAS (American Orthopaedic Foot & Ankle Society) e RMN. Abbiamo eseguito una valutazione dei pa-

rametri posturali dinamici e della funzionalità di caviglia attraverso la pedana stabilometrica TECNOBODY PRO-KIN 252, mediante i test "stabilometria bipodalica in disequilibrio dinamico" e "propriocettiva comparata in circonduzione di caviglia". L'esecuzione di tali test è stata effettuata con l'intento di quantificare la componente funzionale motoria annoverata nei criteri di Budapest. Dal primo test bipodalico abbiamo ottenuto l'indice di stabilità (IS), valore che esprime la dispersione del baricentro del paziente rispetto al centro della pedana, in condizioni dinamiche. Nel secondo test, abbiamo ottenuto l'Average Trace Error (ATE) espresso in percentuale, che indica lo scostamento dell'utente rispetto alla traccia ottimale di movimento. Alla valutazione finale abbiamo riscontrato un miglioramento clinico in termini di dolore e funzionalità. Il confronto delle RMN ha evidenziato una riduzione significativa dell'edema intraspongioso a livello dell'astragalo ed in minor misura a livello del calcagno. Inoltre, alla valutazione dei parametri stabilometrici è emerso un miglioramento dell'indice di stabilità posturale e dell'ATE (Tab 1.)

**Conclusioni:** il nostro case report ha evidenziato che la riduzione dell'edema osseo rilevato alla RMN potrebbe essere associato ad un miglioramento degli score clinici e funzionali. Allo stesso modo abbiamo osservato un miglioramento degli indici di stabilità posturale misurati con test eseguiti su pedana stabilometrica.

### Bibliografia

1. Birklein F. et al. Complex Regional Pain Syndrome : An optimistic perspective. Neurology. 2015; 84 (1): 89-96. Pain 2003; 103:199-207.
2. Iolascon G. et al. Complex regional pain syndrome (CRPS) type I: historical perspective and critical issues Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism 2015; 12(Suppl. 1):4-10 Supplement to n.3 2015

	B.P.I.		AOFAS	Stabilometria bipodalica Stability Index	Propriocettiva comparata	
	S.I.	I.I.			ATE	sec
T0	4,12	6,71	58	2.98	153.03	27
T1	2,14	2,40	87	2.32	84.29	20

Tab 1

# CARATTERIZZAZIONE MICROBIOLOGICA E GENETICA DI SOGGETTI PARODONTICI CON RIDOTTA DENSITÀ MINERALE OSSEA

L. Guasti<sup>1</sup>, B. Pampaloni<sup>1</sup>, M. Scovotto<sup>2</sup>, F. Corcioli<sup>3</sup>, F. Tonelli<sup>4</sup>, F.S. Martelli<sup>2</sup>, M.L. Brandi<sup>1</sup>

1- Università degli Studi di Firenze; 2-Excellence Dental Network; 3-Biomolecular Diagnostic; 4-Fondazione Italiana Ricerca sulle Malattie Ossee FIRMO

**Introduzione:** Attualmente, conosciamo ancora poco riguardo al microbiota orale e alla sua relazione con le malattie croniche, come l'osteoporosi (1). L'osteoporosi e la parodontite sono patologie caratterizzate da uno squilibrio a livello del tessuto osseo, in cui il riassorbimento osseo supera la neo-formazione con una risultante perdita di osso. Con il tempo, sempre più studi hanno dimostrato l'associazione tra queste due patologie (2). La caratterizzazione del microbiota orale quindi possiede sempre più rilevanza per la prevenzione di entrambe le patologie.

Il polimorfismo in biologia si verifica quando due o più fenotipi diversi esistono contemporaneamente in almeno l'1% degli individui nella stessa popolazione. Lo studio dei polimorfismi del recettore della vitamina D (VDR) può essere uno strumento utile al clinico per identificare gli individui suscettibili a sviluppare osteoporosi, poiché fortemente associato con valori di massa ossea ridotti e con la presenza di fratture osteoporotiche in diverse popolazioni caucasiche.

## Obiettivi dello studio:

- Identificare e quantificare le principali specie batteriche associate alla malattia parodontale in una popolazione di soggetti adulti in trattamento presso una clinica odontoiatrica (Excellence Dental Network EDN) operante sul territorio fiorentino.
- Caratterizzare i polimorfismi del gene VDR nella popolazione oggetto di studio.

**Materiali e metodi:** Dati relativi alle concentrazioni delle specie microbiche coinvolte nell'eziopatogenesi della parodontite, ottenuti tramite un'analisi di Real-Time qPCR ed identificati secondo la classificazione di Socransky et al., sono stati raccolti su un campione di 57 soggetti adulti 19 maschi e 38 femmine, età media 58 anni, tra il 2014 e il 2019 sul territorio fiorentino presso la clinica EDN del dott. F.S. Martelli. E' stata valutata la presenza di determinati polimorfismi del gene VDR (12q13-14) tramite taglio enzimatico con enzimi di restrizione (TaqI, Apal, BsmI, FokI).

**Risultati:** Il 70.2 % del campione analizzato è risultato affetto da forme di parodontite cronica generalizzata, di grado intermedio o avanzato.

Il 73.7 % della popolazione inoltre ha mostrato livelli di t-score di colonna e femore tendenti a una maggiore fragilità ossea (t-score

lombare  $-1.4 \pm 1.6$ , t-score femorale totale  $-1.15 \pm 1.16$ ).

Le specie microbiche più rappresentate sono risultate essere quelle più comunemente associate alle forme croniche, intermedio-avanzate della malattia parodontale (*P. gingivalis*, *P. endodontalis*, *T. forsythensis*, *T. denticola*), con valori rilevati, rispettivamente di  $2.97 \cdot 10^5$ ,  $2.78 \cdot 10^5$ ,  $1.27 \cdot 10^5$  e  $1.05 \cdot 10^5$  copie/ $\mu$ L. Le altre specie sono state riscontrate nell'ordine di  $10^3$ - $10^4$  copie/ $\mu$ L.

Per quanto riguarda lo studio dei polimorfismi del gene VDR, le diverse coppie alleliche si sono osservate nelle seguenti percentuali all'interno del campione:

- TaqI: TT 40.81% Tt 40.81% tt 18.39%
- Apal: AA 31.03% Aa 48.27% aa 20.7%
- BsmI: BB 17.24% Bb 44.83% bb 37.93%
- FokI: FF 48.28% Ff 34.48% ff 17.24%

**Conclusioni** Forme di parodontite intermedio-avanzata sembrano essere accompagnate da valori di t-score di colonna e femore al di sotto dei valori ottimali, come pure dalla presenza di polimorfismi del gene VDR che predispongono a una maggiore suscettibilità verso valori di densità minerale ossea tendenzialmente bassi (3). Resta da chiarire se tale relazione possa essere o meno significativa.

Inoltre di futuro interesse sarà valutare se differenti tipi di microbiota orale potranno correlarsi con variazioni della densità minerale ossea e/o con diverse manifestazioni della malattia parodontale.

## Bibliografia

- Christopher J Hernandez, Jason D Guss, Marysol Luna, and Steven R Goldring, Links Between the Microbiome and Bone, Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 31, No. 9, September 2016, pp 1638–1646.
- D.C. Penoni, T.K.S. Fidalgo, S.R. Torres, V.M. Varela, D. Masterson, A.T.T. Leão, and L.C. Maia, Bone Density and Clinical Periodontal Attachment in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis, Journal of Dental Research 2017, Vol. 96(3) 261–269.
- M. Kow, E. Akam, P. Singh, M. Singh, N. Cox, J. Singh Bhatti, S. P. Tuck, Roger M. Francis, H. Datta & S. Mastan, Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism and osteoporosis risk in White British men, Annals of Human Biology, 2019.



# LA NEUROABLAZIONE DEI NERVI GENICOLATI MEDIANTE RADIOFREQUENZA ECOGUIDATA IN PAZIENTI AFFETTI DA GONARTROSI: EFFETTI A BREVE TERMINE E SAFETY

L. Lippi, M. Massara, C. Cisari, A. Baricich, M. Invernizzi, A. de Sire

Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara

**Introduzione:** L'artrosi è la patologia articolare più comune nella popolazione generale ed il dolore associato a gonartrosi si può osservare in più del 12% dei pazienti con età superiore a 60 anni. Frequentemente associati al dolore si possono riscontrare rigidità articolare, ipostenia muscolare e disturbi della performance che comportano effetti negativi in termini di Activity of Daily Living (ADL) e qualità di vita [1]. La terapia conservativa determina un miglioramento della sintomatologia ma con efficacia limitata nel tempo e con controindicazioni o effetti collaterali rilevanti, soprattutto in soggetti anziani [1-2]. Studi recenti hanno valutato il possibile utilizzo dell'ablazione nervosa percutanea mediante radiofrequenza dei nervi genicolati utilizzando una guida fluoroscopica. Denervando alcune delle afferenze nervose sensitive dell'articolazione, comportando così una significativa riduzione della sintomatologia dolorosa [3]. Obiettivo di questo studio è stato valutare gli effetti della neuroablazione dei nervi genicolati mediante radiofrequenza ecoguidata in una coorte di pazienti affetti da gonartrosi.

**Materiali e Metodi:** In questo studio retrospettivo sono stati inclusi pazienti affetti da gonartrosi afferenti presso l'Ambulatorio del Dolore di Medicina Fisica e Riabilitativa dell'Ospedale Universitario "Maggiore della Carità" di Novara, sottoposti a radiofrequenza con ablazione selettiva del nervo genicolato supero-laterale, supero-mediale e infero-mediale tra Settembre 2017 e Marzo 2019. Sono stati inclusi pazienti tra i 50 e gli 80 anni con diagnosi radiografica di gonartrosi grado Kellgren-Lawrence  $\geq 2$ , con dolore persistente da oltre 3 mesi, refrattari ad altri trattamenti. Il corretto posizionamento dell'ago è stato documentato sia mediante guida ecografica, sia mediante elettrostimolazione sensitiva e motoria. La procedura è stata eseguita ambulatorialmente in rigida asepsi, utilizzando un anestetico locale (lidocaina) prima dell'ablazione del nervo. I parametri valutati sia al baseline, prima del trattamento (T0), che a distanza di 2 settimane dalla procedura (T1) sono stati: dolore, outcome primario dello studio, definito mediante Numerical

Pain Rating Scale (NPRS); disabilità, utilizzando la Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS); numero di eventi avversi occorsi.

**Risultati:** Sono stati valutati 47 pazienti con età media di  $68,8 \pm 13,7$  anni e BMI medio di  $28.2 \pm 4.9$  kg/m<sup>2</sup>. Dall'analisi dei dati raccolti è emersa una diminuzione significativa del dolore valutato mediante NPRS (7.48 vs 3.62;  $p < 0.05$ ) e della disabilità valutata mediante KOOS (21,5 vs 44,9;  $p < 0,05$ ). Tutti i pazienti sono stati trattati senza sviluppo di eventi avversi maggiori, mentre eventi avversi minori documentabili sono stati: reazioni vagali (n=2), sanguinamenti minori (n=17) ed ipoestesia locale temporanea (n=29).

**Conclusioni:** La neuroablazione dei nervi genicolati mediante radiofrequenza ecoguidata sembrerebbe essere un trattamento sicuro ed efficace per ridurre il dolore e la disabilità in pazienti affetti da gonartrosi ed un possibile maggior utilizzo nella comune pratica clinica in pazienti affetti da gonartrosi, refrattari ad altre terapie.

## Bibliografia

1. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 Recommendations for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res* 2012; 64(4):465-74.
2. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22: 363-88.
3. Gupta A, Huettner DP, Dukewich M. Comparative Effectiveness Review of Cooled Versus Pulsed Radiofrequency Ablation for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Pain Physician*. 2017 Mar;20(3):155-171

# ESTABLISHMENT OF FIRST IN VITRO HUMAN HYPERTROPHIC CHONDROCYTES MODELS TO STUDY THE RELATION BETWEEN MEN2B PHENOTYPE AND RET FUNCTION ON BONE ELONGATION

G. Palmi<sup>1</sup>, C. Romagnoli<sup>1</sup>, F. Marini<sup>1</sup>, R. Zonefrati<sup>1</sup>, G. Galli<sup>1</sup>, F. Franceschelli<sup>1</sup>, D.A. Campanacci<sup>2</sup>, M.L. Brandi<sup>1</sup>

*1-Department of Experimental and Clinical Biomedical Sciences, University of Florence; 2-SOD Ortopedia Oncologica e Ricostruttiva, AOU Careggi, University of Florence, Florence, Italy*

**Background:** Multiple Endocrine Neoplasia type 2B (MEN 2B) syndrome is a rare and hereditary autosomal dominant neoplastic disease characterized by pathogenic alterations in proto-oncogene RET (REarranged during Transfection). MEN 2B syndrome is characterized by the development of several type of tumours including medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma and mucosal multiple ganglioneuromas/ganglioneurofibromas (1, 2). Marfanoid habitus is present in 65-75% of patients, which tend to be tall and thin, with an elongated face, large hand and feet and relatively long arms and legs. Their skeletal abnormalities are characterized by scoliosis, kyphoscoliosis, lordosis, joint laxity, chest deformities, slipped capital femoral epiphyses, dolichocephaly, pes cavus, and talipes equinovarus (3). Although the skeletal abnormalities may not be visible in the first few years, these can be considered one of the key to early diagnosis the MEN 2B for the physicians. The early diagnosis and treatment (thyroidectomy as soon as the diagnosis is established and the removal of pheochromocytoma) are essential for patients with MEN 2B. Nowadays, recent advances into the mechanism of RET gene signaling and pathways of RET signal transduction in the progression of MEN 2 will allow to discovery new treatment possibilities. In relation to this the aim of this study is evaluate the presence and the possible functions of RET gene in an in vitro models of human growth plate, for studying/understanding the cause of the excessive bone and cartilage elongation which is at the base of the marfanoid habitus.

**Materials and Methods:** Growth plate tissue samples (GP) were collected at the "Unit Ortopedia Oncologica e Ricostruttiva", AOUC Careggi, Florence. For first, we have characterized the type of cells isolated from the GP samples by: 1. PAS staining to evaluate the presence of polysaccharides; 2. immunofluorescence staining to evaluate the presence of collagen proteins and by 3. gene expression analysis of hypertrophy marker genes. We have also evaluated their ability to differentiate into osteoblasts under appropriate conditions, validating the occurred differentiation by cytochemical staining, by microscopic observation and by gene expression analysis. We have performed the osteogenic differentiation assay was also on an in vitro model of articular cartilage used as control. Finally, we have analysed the presence and the expression of RET in our cell models.

**Results:** From the GP sample, finite cell lines were established. The immunofluorescence staining showed a high COL1A1, COL2

and COLX positivity in both the GP-lines. The RT-PCR analysis has confirmed the expression of the hypertrophy markers genes, which are involved in the endochondral ossification, and of common chondrocytes markers. The osteogenic differentiation assay has shown the capacity of both the established GP lines to differentiate into osteoblasts with a huge production of Hydroxyapatite crystals and with a high expression of Alkaline Phosphatase enzyme at the same time. No osteogenic differentiation has been observed in the articular cartilage cell line under the same differentiation conditions. Finally, both the GP lines have showed a positive expression of RET gene and a positive presence of RET protein.

**Conclusions and Future Prospectives:** Our research group has collected rare samples of growth plate and has established three primary cell lines of possible hypertrophic chondrocytes, which are able to become osteoblasts, contributing to trabecular bone, to endosteum, and mature bone.

In this study, we have evaluated and discovered for the first time the presence of RET gene and protein in a human in vitro cellular model of hypertrophic chondrocytes.

So, since there are some scientific evidences about a possible involvement of RET pathway during the differentiation process of mesenchymal stem cells and since RET gene is involved in the pathogenetic process we hypothesise that this could be involved also in the differentiation into osteoblasts of hypertrophic chondrocytes and in the endochondral ossification process also. In relation to this for the first time, we will evaluate/study on our particular and new cellular models the role of RET in this process to try to understand if this could be related with the excessive endochondral ossification which is at the base of the marfanoid habitus in MEN2B and which is still unknown.

Acknowledgements: This research project is funded by Fondazione Italiana Ricerca sulle Malattie dell'Osso (FIRMO Onlus).

## References

1. Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *American Journal of Medicine* (1961);
2. Santoro M. et al. Minireview: RET: Normal and Abnormal functions. *Endocrinology* (2004);
3. Martucciello G. et al. Multiple Endocrine Neoplasias Type 2B and RET proto-oncogene. *Italian Journal of Pediatrics* (2012);



# PRIMO STUDIO SUL PROFILO MICRO-RNA DELLE CELLULE STAMINALI TUMORALI NELL'OSTEOSARCOMA TELEANGECTASICO

G. Palmi<sup>1</sup>, C. Romagnoli<sup>1</sup>, R. Zonefrati<sup>1</sup>, G. Galli<sup>1</sup>, F. Marini<sup>1</sup>, A. Aldinucci<sup>2</sup>, C. Mavilia<sup>1</sup>, G. Leoncini<sup>1</sup>, A. Franchi<sup>3</sup>, G. Beltrami<sup>4</sup>, D.A. Campanacci<sup>5</sup>, R. Capanna<sup>3</sup>, M.L. Brandi<sup>1</sup>

1-Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi di Firenze, Firenze; 2-Laboratorio Centrale, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Florence, Italy; 3-Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa, Pisa; 4-Ortopedia Oncologica Pediatrica, AOU Careggi-AOU Meyer, Firenze

**Introduzione:** L'Osteosarcoma (OS) è il tumore maligno dell'apparato scheletrico più frequente in età pediatrica e giovane adulta. L'OS colpisce principalmente le metafisi delle ossa lunghe che vengono così ad essere interessate da un'alterazione nel turnover osseo con una conseguente ed eccessiva deposizione di matrice osteoide. Esistono diverse forme di OS classificabili in relazione al grado di malignità (alto, basso e medio). Tra quelle ad alto grado sono riportati l'OS a piccole cellule (SCO), l'OS teleangectasico (TOS) e l'OS convenzionale (OSA)<sup>1</sup>. Le forme ad alto grado rappresentano l'80% degli OS diagnosticati e nell'oltre 80% dei casi si riscontrano metastasi o micro-metastasi, che possono risultare invisibili agli esami diagnostici. Ad oggi, nonostante il trattamento multidisciplinare a cui vengono sottoposti i pazienti, il tasso di sopravvivenza a cinque anni dalla diagnosi risulta essere molto basso. Negli ultimi anni, studi condotti sulla presenza di un cluster di cellule staminali all'interno dei tumori solidi, definite "cellule staminali tumorali" (CSCs) hanno indirizzato la ricerca verso lo studio di nuovi modelli cellulari neoplastici al fine di sviluppare terapie mirate, nonché maggiormente efficaci. Contemporaneamente, gli studi sulla presenza di piccole molecole di RNA non codificante, i micro-RNA (miRNA), e sul loro ruolo nella regolazione dell'espressione genica ha portato i ricercatori ad identificarle come molecole chiave, non solo nei processi biologici di base, ma anche in quelli patologici, come la progressione e il mantenimento del tumore primario<sup>2</sup>. Diversi sono, infatti, ormai gli studi che dimostrano il coinvolgimento dei miRNA nella patologia neoplastica<sup>3</sup>. Lo studio qui descritto mostra la presenza delle CSCs in una delle forme a più alto grado di malignità e come queste presentino un caratteristico profilo di miRNA.

**Materiali e Metodi:** Il campione bioptico di OS è stato raccolto da un paziente affetto da TOS, e sottoposto ad intervento chirurgico presso la SOD "Ortopedia Oncologica e Ricostruttiva", AOU Careggi, Firenze, previa firma del consenso informato approvato dal Comitato Etico Locale. Dal campione è stata allestita la coltura primaria da cui sono state successivamente isolate le CSCs. La linea di CSCs è stata caratterizzata *in vitro* mediante: a) studio della presenza di marcatori di staminalità mesenchimale ed embrionale; b) valutazione della capacità a differenziare in senso osteogenico e adipogenico; c) valutazione della clonogenicità; d) valutazione dell'espressione dei geni caratterizzanti le CSCs; e) valutazione dell'espressione dei geni responsabili dell'invasività; f) valutazione dell'invasività cellulare, e g) studio dei livelli dell'Aldeide Deidrogenasi (ALDH),

marcatore delle CSCs. Mediante analisi in Real-Time PCR (RT-PCR) è stata valutata l'espressione di un pannello di miRNA nella linea di CSCs isolata e nella linea commerciale continua differenziata di OS (SaOS-2) (ATCC, USA), utilizzata come controllo. Gli esperimenti, condotti in triplicato sono stati statisticamente analizzati mediante Relative Expression Software Tool V 2.0.13 (REST 2009; Qiagen).

**Risultati:** Dal campione bioptico di TOS è stata allestita una linea cellulare finita siglata rispettivamente TOS II saggio della crescita in 3D, mediante la formazione di colonie cellulari sferiche (sarcosfere), ha portato all'isolamento delle CSCs. La linea cellulare ottenuta è stata siglata come OSA4-CSCs. Le OSA4-CSCs sono risultate positive alla presenza dei marcatori della staminalità mesenchimale ed embrionale. I successivi saggi di differenziamento hanno inoltre mostrato la loro capacità di acquisire sia il fenotipo osteoblastico che adipocitico. L'analisi in RT-PCR ha mostrato l'espressione dei geni caratterizzanti le CSCs, nonché dei geni responsabili dell'invasività, invasività che è stata confermata ulteriormente *in vitro*. La linea di OSA4-CSCs ha mostrato alti livelli di ALDH, caratteristici delle CSCs. Infine, le analisi in RT-PCR hanno mostrato un profilo di espressione dei miRNA per le linee di OS-CSCs diverso da quello della linea di controllo.

**Conclusioni e Prospettive Future:** La ricerca qui presentata, non solo mostra i dati dell'allestimento del primo modello *in vitro* di CSCs di TOS, ma riporta anche la prima identificazione dei miRNA di tale popolazione staminale isolata. Tali risultati rappresentano un passo importante nello studio della biologia del TOS, fino ad oggi poco indagata, ma anche nel definire un profilo di espressione dei miRNA unico per il cluster staminale. Profilo che potrà essere di aiuto nell'individuare nuovi target molecolari che potranno essere utilizzati per lo sviluppo di terapie mirate e più efficaci contro una delle forme più aggressive di osteosarcoma.

## Bibliografia

1. Klein M. J. et al. Osteosarcoma anatomic and histologic variants. American Journal Clinical Pathology. (2006);
2. Lee R. C., et al. The C elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. Cell. (1993);
3. Liz J., et al. LncRNAs and microRNAs with the role in cancer development. Biochim. Biophys. Acta; (2016)



# ISOLAMENTO E CARATTERIZZAZIONE DI CELLULE STAMINALI TUMORALI DA CONDROSARCOMA CONVENZIONALE

S. Donati<sup>1</sup>, Fr. Miglietta<sup>1</sup>, G. Palmini<sup>1</sup>, R. Zonefrati<sup>1</sup>, G. Galli<sup>1</sup>, A. Franchi<sup>2</sup>, R. Capanna<sup>2</sup>, M.L. Brandi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi di Firenze, Firenze; <sup>2</sup>Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa, Pisa

**Introduzione:** Il Condrosarcoma (CS) è un tumore mesenchimale maligno che origina da cellule trasformate della cartilagine ed è per frequenza il tumore osseo primario più diffuso. Il CS, caratterizzato istologicamente dalla presenza di un'eccessiva deposizione di matrice cartilaginea non-osteoidica, si sviluppa a livello osseo principalmente in sede intramidollare e, sebbene qualsiasi osso possa essere interessato, in realtà l'omero, il femore, la pelvi e le scapole sono solitamente i più coinvolti (1). Esistono diverse forme di CS tra cui si riportano il CS convenzionale, che rappresenta il 90% dei casi di condrosarcoma diagnosticati, il CS dedifferenziato, il CS mesenchimale e il CS a cellule chiare. Il CS convenzionale e il CS dedifferenziato presentano un picco d'incidenza in età adulta (40-70 anni), mentre gli altri sarcomi ossei vengono ad essere prevalentemente diagnosticate in età giovanile (13-20 anni). Ad oggi la prima e principale modalità di trattamento del CS è rappresentata dalla resezione chirurgica della parte ossea interessata, seguita eventualmente, in caso di lesione altamente aggressiva e in stato avanzato, da trattamenti chemio- e radioterapici. Questi risultano però essere semplici trattamenti palliativi in caso di CS altamente aggressivi che frequentemente, anche dopo suddetti trattamenti multidisciplinari, metastatizzano a livello polmonare con una percentuale di sopravvivenza a 10 anni dalla diagnosi/trattamento solo del 30-40% (2). Inoltre, da recenti studi epidemiologici, risulta che ancora oggi anche le lesioni non ad alto grado di malignità nell'oltre il 20% dei casi diagnosticati di CS si ripresentano localmente. Negli ultimi anni diversi studi hanno descritto la presenza all'interno dei tumori solidi e liquidi di un cluster di cellule staminali, definite "cellule staminali tumorali" (CSCs) (3). Questo ha indirizzato la ricerca verso lo studio di nuovi modelli cellulari neoplastici al fine di poter studiare la biologia, ancora sconosciuta, di tumori, quale il CS, per lo sviluppo non solo di terapie mirate, nonché maggiormente efficaci, ma anche di nuove metodologie diagnostiche sull'eventuale progressione neoplastica dopo i trattamenti grazie all'individuazione di nuovi marcatori molecolari. Lo studio qui descritto mostra per la prima volta i dati preliminari relativi all'isolamento delle CSCs da un CS convenzionale ad alto grado.

**Materiali e Metodi:** Il campione biotico di CS è stato raccolto da un paziente sottoposto ad intervento chirurgico presso la SOD "Ortopedia Oncologica e Ricostruttiva", AOU Careggi, Firenze, previa firma del consenso informato approvato dal Comitato Etico Locale. Il campione è stato opportunamente trattato per l'allestimento di una coltura primaria di CS dalla quale, mediante l'apposito saggio di crescita in condizioni di non adesione, si è tentato di isolare le probabili CSCs. Queste sono oggi oggetto di analisi di biologia cellulare e molecolare per la loro caratterizzazione fenotipica. Le

analisi in corso comprendono a) studi dell'espressione dei marcatori di staminalità embrionale e mesenchimale, b) valutazione del potenziale differenziativo sia in senso osteogenico che adipogenico e infine c) valutazione dell'espressione dei geni propri del fenotipo staminale embrionale e dei geni alla base delle proprietà invasive delle CSCs isolate e d) analisi del loro potenziale clonogenico.

**RISULTATI** Dal campione biotico è stata allestita una linea cellulare primaria di CS siglata come COS-1. Questa, sottoposta al saggio di crescita in condizioni di non adesione, ha mostrato dopo 28 gg la capacità di formare colonie sferiche fluttuanti, definite condrosfere. Una volta messe in coltura in condizioni di adesione dopo 24h le condrosfere hanno dato origine a cellule singole adese generando una linea cellulare siglata come COS1-CSCs; tali cellule sono risultate essere positive ai marker della staminalità mesenchimale CD44, CD105 e CD90 e negative al CD45 (marcatore delle staminali ematopoietiche). Infine l'analisi genica ha evidenziato l'espressione dei geni marcatori delle staminali embrionali (i.e. Nanog, POU5F1, Sox2 e KLF4).

**Conclusioni e Prospettive Future:** In conclusione, questi primi risultati sull'isolamento e caratterizzazione di una linea di cellule staminali tumorali da una linea primaria di CS convenzionale mostrano la possibile presenza di particolari cellule tumorali che potrebbero essere responsabili non solo di mantenere la popolazione tumorale primaria, ma anche di poter essere alla base della comparsa di recidive. Sono attualmente in corso i saggi di valutazione sul potenziale differenziativo e clonogenico della linea COS1-CSCs isolata. Allo stesso tempo stiamo allestendo saggi d'invasività per lo studio del potenziale metastatico delle COS1-CSCs e lo studio dell'espressione dei geni alla base di tale processo. Al termine dello studio svilupperemo per la prima volta un modello di COS-CSCs *in vitro* per lo studio dei microRNA caratterizzanti le COS1-CSCs rispetto alla linea primaria, con lo scopo d'individuare dei target molecolari per future terapie risolutive contro il CS convenzionale.

## Bibliografia

1. Fletcher C.D.M. et al. Who classification of tumours of soft tissue and Bone, 4th ed.; WHO 2013; IARC WHO Classification of Tumours: Lyon, France. (2013);
2. Fiorenza F et al. Risk factors for survival and local control in chondrosarcoma of bone. J. Bone Jt. Surg. Br. (2002);
3. Gibbs CP et al. Stem-like cells in bone sarcomas: implications for tumorigenesis. Neoplasia (2005).

## CELLULE STAMINALI TUMORALI E MICRO-RNA NEL SARCOMA DI EWING

S. Donati<sup>1</sup>, G. Palmi<sup>1</sup>, C. Romagnoli<sup>1</sup>, F. Miglietta<sup>1</sup>, R. Zonefrati<sup>1</sup>, G. Galli<sup>1</sup>, A. Franchi<sup>2</sup>, G. Beltrami<sup>3</sup>, D.A. Campanacci<sup>4</sup>, R. Capanna<sup>2</sup>, M.L. Brandi<sup>1</sup>

1-Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi di Firenze, Firenze; 2-Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa, Pisa; 3-Ortopedia Oncologica Pediatrica, AOU Careggi-AOU Meyer, Firenze; 4-SOD Ortopedia Oncologica e Ricostruttiva, AOU Careggi, Firenze

**Introduzione:** Il Sarcoma di Ewing (ES), insieme al Sarcoma di Ewing extra-osseo ed ai tumori ectodermici primitivi, fa parte della famiglia dei tumori del Sarcoma di Ewing (ESFT). Questi interessano aree diverse del corpo e hanno come comune caratteristica la presenza di traslocazioni cromosomiche che coinvolgono la regione 5' del gene *EWS* e la regione 3' di uno dei geni appartenenti alla famiglia genica ETS (E-twenty six). La traslocazione cromosomica più frequente, considerata anche un possibile fattore scatenante la degenerazione cellulare in senso neoplastico nel ES, è quella che interessa il gene *EWS* e il gene *FLI1*, il cui prodotto è una proteina "chimerica", la EWS-FLI1<sup>(1)</sup>. I tumori della ESFT, pur facendo parte delle neoplasie rare sono tra i più aggressivi tumori ossei e quelli che più frequentemente metastatizzano al midollo osseo e ai polmoni. Tra questi il ES è il più comune e un tumore ad alto grado di malignità, nonché insieme all'osteosarcoma una delle principali cause di morte per cancro nei bambini e nei giovani adulti<sup>(2)</sup>. La terapia contro il ES si basa su un approccio terapeutico multidisciplinare ma, nonostante questo, ad oggi, la percentuale di sopravvivenza a cinque anni dalla diagnosi è comunque molto bassa. Alla luce di tutto questo diventa essenziale la ricerca scientifica per lo sviluppo di nuove terapie target, basate sulla caratterizzazione e su una conoscenza chiara e precisa dell'origine delle cellule di ES, al fine di identificare dei biomarcatori, da poter utilizzare per la futura creazione di terapie biologiche mirate. Anche nel caso del ES prospettive innovative emergono dalle ricerche scientifiche sul ruolo chiave delle cellule staminali tumorali (CSCs) nei tumori solidi, indicando queste cellule tumorali indifferenziate come i possibili target di terapie anti-tumorali più efficaci<sup>(3)</sup>. Ulteriori studi, come quello qui proposto, sono pertanto importanti per aumentare la conoscenza dei geni e dei fattori genetici, che possono rivelarsi dei potenziali marcatori prognostici e diagnostici, oltre a rappresentare potenziali target nello sviluppo di nuove terapie contro il ES.

**Materiali e Metodi:** Biopsie di ES sono state raccolte da pazienti sottoposti a trattamento chirurgico presso la SOD "Ortopedia Oncologica e Ricostruttiva", AOU Careggi, Firenze. Dai campioni biotici, sono state allestite colture primarie di ES dalle quali sono state rispettivamente isolate le CSCs (ES-CSCs). Le cinque linee di ES-CSCs sono state caratterizzate *in vitro* mediante a) studio dei marcatori di staminalità mesenchimale ed embrionale, b) valutazione della capacità a differenziare verso il fenotipo osteogenico e adipogenico in opportune condizioni differenzianti, c) la valutazione della capacità clonogenica e d) valutazione dell'espressione dei geni del core trascrizionale responsabili della pluripotenza delle CSCs, e) studio della presenza di marcatori specifici delle CSC (i.e. Nestina, c-kit) e del ES (i.e. EWSR1, CD99) e f) valutazione dell'in-

vasività cellulare. Mediante analisi in Real-Time PCR (RT-PCR) è stata valutata l'espressione di un primo gruppo di miRNA nelle linee cellulari isolate di ES-CSCs e nelle linee primarie di ES, utilizzate come controllo. Gli esperimenti, condotti in triplicato sono stati statisticamente analizzati mediante Relative Expression Software Tool V 2.0.13 (REST 2009; Qiagen).

**Risultati:** Dai campioni biotici sono state allestite cinque linee cellulari primarie di ES siglate come ES1, ES2, ES3, ES4 ed ES5. Il saggio di valutazione della capacità di crescere in condizioni di non adesione, condotto su tutte le linee primarie, ha mostrato dopo 21 giorni la formazione di grosse colonie cellulari sferiche (sarcosfere), che una volta messe in coltura in condizioni di adesione si sono separate in cellule singole. Le cinque linee cellulari così isolate da ciascuna coltura primaria di ES sono risultate essere entrambi in grado di differenziare sia in senso osteoblastico, sia in senso adipogenico, oltre a risultare positive a presenza ed espressione dei marcatori di staminalità mesenchimale ed embrionale, nonché dei marker specifici per le CSCs e per il ES. Le analisi in RT-PCR hanno mostrato l'espressione dei geni caratterizzanti le CSCs, nonché dei geni responsabili dell'invasività, invasività che è stata confermata *in vitro*. Infine, le analisi in RT-PCR hanno mostrato un primo profilo di espressione dei miRNA per le linee di ES-CSCs.

**Conclusioni e Prospettive Future:** La ricerca qui presentata non solo mostra i dati dell'allestimento di modelli *in vitro* di ES (linea cellulare primaria e linea di CSCs), ma riporta anche per la prima volta una valutazione preliminare del profilo di espressione dei miRNA nella popolazione staminale tumorale isolata. Tali risultati rappresentano un passo importante nello studio del ruolo dei miRNA nella biologia del Sarcoma di Ewing, nel definire un profilo di espressione dei miRNA che potrà essere di aiuto nell'individuare nuovi target molecolari che potranno essere utilizzati per lo sviluppo di terapie mirate e nuovi metodi diagnostici.

### Bibliografia

1. Arvand A. and Denny C. T. Biology of EWS/ETS fusions in Ewing's family tumors. *Oncogene* 20, 5747-5754 (2001);
2. Ordonez J. L., Osuna D., Herrero D, de Alava E., and Madoz-Gurpide J. Advances in Ewing's sarcoma research: where are we now and what lies ahead?. *Cancer Research*, vol. 69, n° 18, pp. 7140-7150 (2009);
3. Khun NZ, Tuan RS. Regulation of stemness and stem cell niche of mesenchymal stem cells: implications in tumorigenesis and metastasis. *J Cell Physiol* (2010)



# LA SCOLIOSI NON CHIRURGICA PUÒ CAUSARE UNA LESIONE ATRAUMATICA DEL MIDOLLO SPINALE?

M. Desilvestri, L. Lippi, A. de Sire, M. Pizzorno, M. Invernizzi, C. Cisari, L. Perrero

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

**Introduzione:** La scoliosi può essere definita come un'anomala curvatura della colonna vertebrale nel piano coronale associata a un grado variabile di rotazione vertebrale. La prevalenza della malattia è approssimativamente del 3% e solo il 10% richiede un trattamento [1]. Negli adulti la scoliosi è frequentemente associata al dolore, presente in circa il 90% dei pazienti. Altre comuni manifestazioni cliniche includono la progressione della curva, radicolopatia e deformità cosmetica con ripercussioni sull'aspetto psicosociale e sulla qualità della vita. Il trattamento della scoliosi può essere distinto in conservativo o chirurgico. Quest'ultimo è riservato solo ai casi più gravi in quanto potenzialmente correlato a gravi complicanze, tra cui la Spinal Cord Injury (SCI). La patogenesi ischemica è la causa più comune responsabile della lesione post-chirurgica irreversibile del midollo spinale. Ad oggi, al meglio della nostra conoscenza, non vi erano in letteratura casi di scoliosi trattate con terapia conservativa correlati a lesione atraumatica del midollo spinale, nonostante la relazione tra i disturbi della curvatura spinale e la SCI sia ben nota. Pertanto, presentiamo un caso indice per mostrare come apparentemente la scoliosi possa essere l'unica causa di infarto del midollo spinale in una giovane donna mai sottoposta ad intervento neurochirurgico.

**Presentazione del caso:** Una donna caucasica di 20 anni (BMI= 26,9 kg/m<sup>2</sup>) è giunta al Pronto Soccorso dell'Azienda Ospedaliera Nazionale SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria nel Dicembre 2018. La paziente lamentava l'improvvisa comparsa di lombalgia durante una flessione di colonna mentre stava rifacendo il letto, successivamente associata a ipostenia e parestesia degli arti inferiori. L'esame neurologico ha rivelato deficit sensitivo-motori in entrambi gli arti inferiori associati alla completa mancanza di sensibilità o contrazione attiva dello sfintere anale (American Spinal Injury Association - ASIA scala grado A).

**Management e outcomes:** La risonanza magnetica ha identificato un infarto del midollo spinale tra D11 e L1 associato a una severa scoliosi. La successiva angio-tomografia computerizzata non ha evidenziato alcuna alterazione vascolare. Escluse altre cause di ischemia midollare come vasculite, sclerosi multipla e neuromielite ottica, è stata avviata una terapia farmacologica empirica

con enoxaparina 40 mg (4000 I.U.) e acido acetilsalicilico 100 mg al giorno, associato a metilprednisolone 30 mg / kg e idratazione endovenosa. È stata inoltre avviata una precoce riabilitazione a letto con mobilizzazione, esercizi di tronco e lavoro attivo per gli arti superiori. A distanza di 7 giorni dall'esordio acuto vi è stato un ripristino iniziale della sensibilità dell'arto inferiore e della regione perianale e alla donna è stata diagnosticata una lesione incompleta, ASIA B con un livello neurologico di D10.

**Discussione:** Molti studi hanno valutato la stretta relazione tra scoliosi e SCI, ma la scoliosi trattata conservativamente non è mai stata considerata come causa principale dell'infarto midollare. Tuttavia, lo studio di Masini et al. [2] mostra come una combinazione di angolazione, compressione e trazione presente nella scoliosi può influenzare sia la vascolarizzazione del midollo spinale che i nervi. Un'altra possibile causa di infarto midollare è l'embolia fibrocartilaginea, descritta per la prima volta nel 1961 da Naiman et al. [3] dopo un'autopsia. Differenti autori suggeriscono come anomali posizionamenti della colonna o alterazioni del disco possano favorirla, caratteristiche entrambe presenti nella scoliosi.

In conclusione, la scoliosi può essere frequentemente associata a un rischio più elevato di mielopatia, tuttavia questo caso clinico suggerisce che potrebbe essere la causa principale di lesione atraumatica del midollo spinale. Sono necessarie ulteriori studi per caratterizzare la vera eziologia di SCI nella scoliosi trattata in modo conservativo. Tuttavia, l'identificazione precoce e una gestione corretta della scoliosi sono mandatori non solo per prevenire la progressione della curva e la deformità estetica, ma anche per prevenire possibili lesioni del midollo spinale.

## Bibliografia

1. Kane WJ. Scoliosis prevalence: a call for a statement of terms. Clin Orthop Relat Res. 1977.
2. Masini M, Maranhão V. Experimental determination of the effect of progressive sharp-angle spinal deformity on the spinal cord. Eur Spine J. 1997;6(2):89-92.
3. Naiman JL, Donohue WL, Prischard JS. Fatal nucleus pulposus embolism of spinal cord after trauma. Neurology. 1961 Jan;11:83-7.



# INCIDENZA DELL'IPOVITAMINOSI D NEL PERCORSO RIABILITATIVO DEI PAZIENTI CON DISTURBI ASSIALI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON. STUDIO PILOTA

G. Maggi<sup>1,2</sup>, E. Pelosin<sup>1</sup>, L. Mori<sup>1,2</sup>, L. Massollo, C. Trompetto<sup>1,2</sup>

1-Department of Neuroscience, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child, Health, University of Genoa, Italy; 2-IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genoa, Italy

**Introduzione:** La malattia di Parkinson (PD) è una patologia degenerativa del SNC, a decorso cronico progressivo, caratterizzata clinicamente dall'associazione di tremore, rigidità, bradi-acinesia ed instabilità posturale. Con il progredire della malattia, possono comparire alterazioni posturali sul piano sagittale (camptocormia, antecollo e retrocollo) o frontale (sindrome di Pisa e scoliosi). Analizzando la letteratura, la vitamina D (vit D) sembrerebbe giocare un ruolo chiave nelle patologie neurodegenerative quali sclerosi multipla e PD. Studi su animali hanno dimostrato che la vit D potrebbe fornire protezione dalla tossicità che potrebbe danneggiare le cellule dopaminergiche, in quanto il recettore (VDR) della 1,25-dihydroxivitamina D e l'1alfa-idrossilasi, responsabile della formazione della forma attiva di vit D, sono presenti nella substantia nigra e l'insufficienza di vit D potrebbe portare alla degenerazione dei neuroni dopaminergici. In pazienti con malattia conclamata, inoltre, è stato dimostrato che la 25(OH)D sierica è significativamente minore rispetto ai controlli sani e che la sua concentrazione diminuisce all'aumentare della gravità della PD. Tuttavia, diverse cause concorrono nella genesi dell'ipovitaminosi D, tra le quali la nutrizione, la quantità di adipe, la ridotta mobilità. Scopo di questo studio, è valutare la possibile influenza della vit D sull'equilibrio, sul dolore e sulla qualità della vita dei pazienti affetti da PD, in particolare nei soggetti affetti da deviazione assiale.

**Materiali e Metodi:** Per questo studio abbiamo finora reclutato 22 soggetti affetti da PD. I criteri di inclusione sono: PD clinicamente dimostrata, nessuna terapia per ipovitaminosi D e/o osteoporosi in atto, non pregressi interventi di stabilizzazione vertebrale. Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad esami ematici di screening (25(OH) vit D, Calcio, Fosforo, Magnesio, Potassio, Sodio, CPK, ALP, PTH, osteocalcina); scale cliniche per la valutazione della qualità della vita (PDQ-8) del dolore (KPPS) equilibrio (SPPB, TUG, FSST); sistema di analisi strumentale della postura per la quantificazione del grado di deviazione assiale (Photoanalyzer, Global Postural System 5 (GPS © Chinesport)).

**Risultati:** Il Photoanalyzer ci ha permesso di oggettivare la quantificazione della deviazione assiale; dei 22 soggetti reclutati, 6 sono risultati avere una deviazione patologica: 5 erano affetti da Pisa Syndrome (valori di deviazione assiale  $>10^\circ$  sul piano frontale), 1 affetto da Camptocormia (valori di deviazione  $>45^\circ$  sul piano sagittale); i rimanenti 16 soggetti non sono risultati affetti da deviazione assiale. Confrontando le caratteristiche cliniche, il dosaggio della vit D e le scale cliniche, non si sono evidenziate differenze signifi-

cative tra i 2 gruppi di soggetti che sono risultati omogenei. L'unica differenza significativa riscontrata è, chiaramente, nei gradi di deviazione assiale sul piano frontale ( $p<0.01$ ). Analizzando le possibili correlazioni tra le valutazioni effettuate, si è riscontrata una correlazione positiva tra FSST e TUG ( $r=0.71$ ,  $p<0.05$ ) e tra FSST e KPDPs ( $r=0.49$ ,  $p<0.05$ ); correlazione negativa tra SPPB e FSST ( $r=-0.61$ ,  $p<0.05$ ), tra SPPB e TUG ( $r=-0.43$ ,  $p<0.05$ ) e tra grado di deviazione assiale e PDQ-8 ( $r=0.32$ ,  $p<0.05$ ). Considerando i soli PD con deviazione, sono invece state riscontrate correlazioni negative tra SPPB e FSST ( $r=-0.88$ ), dosaggio vit D e KPDPs ( $r=-0.84$ ), SPPB e TUG ( $r=-0.66$ ), deviazione assiale e PDQ8 ( $r=-0.48$ ) e correlazioni positive tra dosaggio vit D e SPPB ( $r=0.32$ ), dosaggio vit D e PDQ8 ( $r=0.62$ ), FSST e TUG ( $r=0.68$ ).

**Conclusioni:** Da questi dati, possiamo suggerire che i soggetti che presentano miglior controllo dell'equilibrio impiegano minor tempo nello svolgere le prove motorie e, allo stesso tempo, migliore è il controllo dell'equilibrio e minore è il dolore percepito. Un altro risultato è stato riscontrare una correlazione negativa tra grado di deviazione e qualità della vita, ad indicare il fatto che più è spiccata la deviazione assiale del rachide, minore è la qualità di vita percepita, intesa come relazioni sociali, desiderio di uscire di casa, imbarazzo in luoghi pubblici e affollati. Considerando i soggetti devianti, i risultati hanno messo in evidenza un maggior disequilibrio. Inoltre, maggiore è il grado di deviazione, minore è la qualità di vita percepita. Per quanto riguarda la vit D, a maggiori concentrazioni corrispondono migliori prestazioni motorie e, soprattutto, una minor percezione del dolore. Risultati simili sono stati ottenuti nel gruppo di soggetti non devianti. Ad un miglior tono-trofismo muscolare globale, corrisponde un miglior controllo posturale e dell'equilibrio e minore è il dolore cronico e articolare avvertito. Tali dati andranno però confermati in una casistica maggiore di soggetti.

## Bibliografia

- Di Somma C, Scarano E, Barrea L, Zhukouskaya V, Savastano S, Mele C, Scacchi M, Aimaretti G, Colao A and Marzullo P. Vitamin D and Neurological Diseases: An Endocrine View. 2017, Nov.
- Malochet-Guinamanda S, Durif F, Thomasc T. Parkinson's disease: A risk factor for osteoporosis. 2015, Oct.
- Binks & R. Dobson. Risk Factors, Epidemiology and Treatment Strategies for Metabolic Bone Disease in Patients with Neurological Disease, 2016 Aug.

## UN SISTEMA CON DOPPIA VITE CEFALICA TELESCOPICA È EFFICACE NEL RIDURRE LA PERCENTUALE DI “CUT-OUT” NELLE FRATTURE PERTROCANTERICHE TRATTATE CON CHIDO CEFALO-MIDOLLARE

T. Paoli, A. Galeotti, A. Cozzi Lepri, A. Del Prete, M. Innocenti, R. Civinini  
*Dipartimento di Ortopedia Generale – Università degli Studi di Firenze - A.O.U. Careggi, CTO Firenze*

Il chiodo endomidollare ha guadagnato grande popolarità per la fissazione interna della frattura pertrocanterica; tuttavia le complicazioni legate al meccanismo della vite cefalica sono ancora molto frequenti. Le comuni modalità di fallimento della vite cefalica sono: il cut-out, il back-out, la migrazione mediale, una eccessiva migrazione laterale e l'effetto Z quando vengono utilizzate due viti. Tra queste, il cut-out è una delle complicanze più gravi e per tale motivo da tempo si è cercato di ottimizzare il disegno della vite cefalica. Recentemente è stato sviluppato un sistema con doppia vite cefalica telescopica, ovvero con meccanismo di scivolamento interno alle viti quando queste sono messe in compressione. Ciò permetterebbe un accorciamento delle viti stesse durante il carico, aumentando la stabilità rotazionale della frattura e consentendo un carico sicuro durante il processo di consolidamento.

Lo scopo di questo studio è stato pertanto quello di valutare i risultati clinici e radiografici di un gruppo di pazienti trattato con chiodo endomidollare con doppia vite telescopica.

Abbiamo valutato prospetticamente 163 pazienti con frattura pertrocanterica trattati con il sistema di chiodi endomidollare Chimara (Orthofix®). La valutazione clinica è stata effettuata attraverso la scala Functional Independence Measure (FIM™), il New Mobility Score (NMS) ed il Timed Up and Go (TUG) test. Radiograficamente abbiamo valutato il grado di riduzione secondo i criteri di Baumgartner, il Tip Apex Index (TAD), la posizione della vite cefalica, l'accorciamento delle viti telescopiche e la loro sporgenza laterale. La sporgenza laterale delle viti è stata calcolata come la distanza tra la corticale femorale laterale e il punto più prominente laterale della vite, misurata perpendicolarmente all'asse del chiodo endomidollare.

La mortalità ospedaliera è stata dello 0,61%, mentre la mortalità a 6 mesi è stata del 14,72%. Complessivamente, un gruppo finale di 140 pazienti è stato incluso nel presente studio con un FU minimo di 6 mesi (6-18). Nel pre-operatorio è stato registrato un valore medio del FIM™ di 98,7 (range 22-126) e dell'NMS di 4,3 (range 1-9). Nel post operatorio il FIM™ medio era 95,3 (range 22-126), il NMS medio era 3,7 (range 1-9) e il TUG test 74 secondi. Abbiamo riportato 2 casi di fallimento: 1 caso (1,4%) di non consolidazione e 1 caso (1,4%) di back-out della vite cefalica. Nessun caso di cut-out è stato riportato. Il valore medio del TAD è stato di 22,3mm (range 10-45). La vite telescopica ha subito uno scivolamento medio di 4,3mm (range 1-8) e una protrusione laterale media di 1,62mm.

Diversi chiodi cefalodifisari presentano due opzioni di bloccaggio per la vite cefalica: una fissa, quando la vite è serrata a fondo sul chiodo, oppure un'opzione scorrevole, quando la vite resta parzialmente serrata. Lo sviluppo delle viti telescopiche ha come scopo quello di combinare i vantaggi delle viti cefaliche fisse e scorrevoli. Il sistema a doppia vite telescopica neutralizza il momento di rotazione della testa del femore durante il carico permettendo di guidare la compressione della frattura. I nostri risultati confermano che il meccanismo telescopico è efficace e sicuro. Un lieve scorrimento delle viti all'interno del suo corpo è stato in grado di rimuovere la tensione sulla testa del femore e nessun cut-out è stato registrato, anche in presenza di una qualità di riduzione e posizionamento delle viti cefaliche meno soddisfacente. Inoltre, il meccanismo interno che permette di bloccare la vite cefalica al chiodo è efficace e ha ridotto la sporgenza laterale oltre la corticale femorale laterale. Concludendo la vite telescopica utilizzata nel contesto delle fratture pertrocanteriche risulta un dispositivo di fissaggio efficace e sicuro con valori di cut-out e complicanze particolarmente bassi.

## EFFETTO DEL 17- $\beta$ -ESTRADIOLO SUI LIVELLI DI FGF23 IN MLO-Y4 IN CONDIZIONI DI STRESS OSSIDATIVO

V. Domazetovic, G. Marcucci, I. Falsetti, M.T. Vincenzini, S. Ciuffi, R. Zonefrati, M.L. Brandi, T. Iantomasi

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

Lo stress ossidativo, caratterizzato da uno squilibrio tra specie reattive dell'ossigeno (ROS) e sistemi antiossidanti, causa diminuzione della densità ossea con conseguente aumento della fragilità ossea e del rischio di fratture. Negli osteociti, la maggiore componente cellulare dell'osso, lo stress ossidativo causa un'anomala apoptosi con conseguente attivazione dei fattori pro-osteoclastogenici. Tra questi vi è FGF23, un ormone espresso normalmente a bassi livelli negli osteociti, che ha la funzione di regolare i livelli plasmatici di fosfato e di conseguenza i processi di mineralizzazione. In particolare, alti livelli di FGF23 causano una riduzione di fosfato nel sangue e un aumento nelle urine. L'organo bersaglio principale dell'FGF23 è il rene in cui down-regola l'espressione del co-trasportatore fosfato-sodio a livello del tubulo renale, stimolando l'eliminazione del fosfato nelle urine, e impedisce l'idrossilazione della 25-(OH)D. Si verifica, così, una riduzione di 1,25-(OH)2D con conseguente diminuzione dell'assorbimento di fosfato da parte dell'intestino e dell'osso. La forma circolante attiva di FGF23 è quella intatta che si inattiva in seguito a un taglio proteolitico. E' stato dimostrato che osteociti trattati con glucocorticoidi vanno incontro ad un'eccessiva apoptosi e presentano un'elevata produzione di FGF23 determinando una diminuzione dei processi di mineralizzazione (1).

Lo scopo di questo studio è, quindi, valutare i livelli di FGF23 in cellule MLO-Y4 in apoptosi indotta da stress ossidativo e l'effetto del 17-beta-estradiolo (17 $\beta$ -E2) la cui carenza è correlata *in vivo* all'attivazione di fattori osteoclastogenici e perdita di massa ossea. Le MLO-Y4, cellule simili ad osteociti umani, costituiscono un modello per studiare "in vitro" l'apoptosi a cui vanno incontro gli osteociti in seguito ad un microdanno e nelle patologie dell'osso. In queste cellule l'apoptosi è indotta da stress ossidativo dovuta all'eliminazione del siero dal terreno di coltura (starvazione) per brevi o lunghi tempi (2). In queste condizioni le cellule MLO-Y4 sono state trattate o non con due concentrazioni di 17 $\beta$ -E2 (5 e 10 nM).

I primi dati mostrano che nelle cellule starvate vi è un aumento dell'espressione di FGF23 e che l'andamento nel tempo del contenuto intracellulare di FGF23 intatto è diverso da quello del controllo, facendo pensare anche ad una diversa regolazione intracellulare di FGF23. Il trattamento delle cellule starvate con 17 $\beta$ -E2 ha mostrato che alla concentrazione più alta l'estrogeno riporta i livelli intracellulari ed extracellulari di FGF23 intatto a valori simili a quelli del controllo. Successivamente, è stato studiato il ruolo della deacetilasi Sirt-1, coinvolta nella regolazione dell'apoptosi, la cui espressione può essere up-regolata dagli estrogeni "in vivo" (3). Infatti, Sirt-1 è stata proposta, come possibile target per terapie utili a bloccare il riassorbimento osseo e a ripristinare i normali processi di rimodellamento osseo. I dati hanno dimostrato che 17 $\beta$ -E2 in queste cellule è in grado di aumentare l'attività di Sirt-1 ma non la sua espressione, e l'effetto dell'estrogeno sui livelli di FGF23 non sembra essere correlata alle variazioni di attività di Sirt-1 suggerendo un meccanismo di regolazione Sirt-1-indipendente.

In conclusione, da questi risultati preliminari emerge che lo stato ossidativo e/o i processi apoptotici, nelle MLO-Y4, alterano i livelli di FGF23 intatto che sono riportati a quelli del controllo dall'17 $\beta$ -E2 senza il coinvolgimento di Sirt-1. Ulteriori studi saranno necessari per individuare negli osteociti i meccanismi molecolari correlati agli eventi studiati, in particolare sarà studiato il coinvolgimento delle MAPK (ERK1/2 e JNK) e/o di fattori trascrizionali, quali NF- $\kappa$ B ed AP-1, la cui attività risulta essere redox-regolata.

### Bibliografia:

1. Wang T et al., *Curr Drug targets*. 2019, 20:1-15.
2. Domazetovic V et al., *FEBS Open Bio*. 2017, 7(5):705-718.
3. Sobočanec S et al., *Redox Biology*. 2016, 8:149-159.



# EFFETTI A BREVE E LUNGO TERMINE DEL LAVAGGIO PERCUTANEO ECOGUIDATO SULLA TENDINOPATIA CALCIFICA DI SPALLA: L'ASPIRAZIONE DI MATERIALE CALCICO INFLUENZA L'OUTCOME?

B. Meoni<sup>1</sup>, G. D'Elia<sup>2</sup>, M. Paci<sup>3</sup>

1-Fondazione Don Carlo Gnocchi – Onlus, 2-S.O.D. Radiodiagnostica 1, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, 3-S.O.C. Attività di Riabilitazione Funzionale, Azienda USL Toscana Centro

**Scopo del Lavoro:** Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare gli effetti a breve e lungo termine del lavaggio percutaneo ecoguidato sul dolore di spalla, funzionalità articolare e qualità di vita in un gruppo di pazienti affetti da tendinopatia calcifica della cuffia dei rotatori. Inoltre sono stati confrontati i risultati ottenuti suddividendo i pazienti in due gruppi in base alla fuoriuscita o meno di materiale calcico dalla calcificazione durante la procedura, al fine di identificare l'effetto che questo ha sul raggiungimento degli outcome.

**Materiali e Metodi:** Un totale di 168 pazienti affetti da tendinopatia calcifica della cuffia dei rotatori sintomatici (VASmov > 4), sono stati reclutati dopo visita Fisiatrica ed ecografia di spalla; sono stati esclusi dallo studio pazienti affetti da altre patologie della cuffia dei rotatori o della spalla (lesioni tendinee, enteropatie, patologia articolare), in terapia con anticoagulanti orali, con calcificazioni già disgregate nel contesto tendineo, con calcificazioni di dimensioni < 5mm. Tutti i pazienti sono stati trattati con lavaggio percutaneo ecoguidato eseguito da due operatori esperti (Medico Radiologo e Medico Fisiatra) con tecnica a doppio o singolo ago, preceduto da anestesia intrabursale con 5ml Lidocaina Cloridrato e seguito da iniezione intrabursale ecoguidata con corticosteroide. I pazienti sono stati valutati clinicamente con Oxford Shoulder Score (OSS), Constant-Murley Scale (CMS) e scala visuoanalogica per il dolore sia a riposo che al movimento (VASr e VASmov) prima del trattamento (T0) e a 1, 3, 6 e 12 mesi. Sono stati successivamente suddivisi in due gruppi:

gruppo 1 (50 pazienti) in cui è stata osservata fuoriuscita di materiale calcico dalla calcificazione (per caduta spontanea, aspirazione

diretta o lavaggio con soluzione fisiologica), gruppo 0 (118 pazienti) in cui non è stato possibile aspirare materiale calcico ed è stato effettuato soltanto il needling ecoguidato.

**Risultati:** Il trattamento percutaneo ecoguidato si è rivelato efficace nel ridurre la sintomatologia dolorosa e migliorare la funzionalità in tutti i pazienti trattati, con miglioramento statisticamente significativo ( $p < 0,0001$ ) fin dal primo mese e che si è mantenuto fino a 12 mesi (VASmov ridotta del 26,74%, CMS e OSS aumentate rispettivamente del 218,24% e del 197,87% da T0 a T4). L'incidenza di recidive è stata del 26,6% entro i primi tre mesi, costituite prevalentemente da flogosi bursale reattiva. In base all'analisi dei risultati dei singoli gruppi (gruppo 0 e gruppo1), si evidenzia come l'andamento migliorativo sugli outcome sia esattamente sovrapponibile nei due gruppi per ogni momento di osservazione, senza differenze statisticamente significative tra essi da T1 a T4.

**Conclusioni:** I risultati mostrano che il lavaggio percutaneo ecoguidato determina un miglioramento statisticamente significativo sia sul dolore che sulla funzionalità di spalla dei pazienti affetti da tendinopatia calcifica della cuffia dei rotatori, sia a breve che a lungo termine. Questo trattamento rappresenta quindi in questi pazienti la più valida alternativa all'artroscopia, considerando anche il basso numero di recidive. In particolare però la fuoriuscita di materiale calcico in siringa durante la procedura di lavaggio non apporta nessun beneficio ulteriore rispetto alla mancata fuoriuscita, confermando quindi l'effetto benefico del solo needling sul ciclo naturale della calcificazione, accelerandone il naturale processo di riassorbimento con effetto biologico, oltre che meccanico.

# MODELLI AVANZATI IN VITRO PER LO STUDIO DI BIOMATERIALI IN ORTOPEDIA: STATO ATTUALE, POSSIBILI SCENARI, LIMITI DA SUPERARE

M. Maglio<sup>1</sup>, D. Contartese<sup>1</sup>, M. Sartori<sup>1</sup>, A. Atrei<sup>2</sup>, M. Fini<sup>1</sup>

1-IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Laboratorio Studi Preclinici e Chirurgici, via di Barbiano 1/10, 40136 Bologna; 2-Università di Siena, Dipartimento di biotecnologie, chimica e farmacia, via Aldo Moro 2, 53100 Siena

La crescente esigenza di ridurre e, laddove possibile, sostituire l'utilizzo degli animali nelle sperimentazioni scientifiche ha portato ad una rapida espansione del campo dei metodi alternativi. Per gli studi relativi al tessuto muscolo-scheletrico, l'obiettivo è quello di riuscire a ricreare la condizione clinica quanto più fedelmente possibile mediante modelli avanzati *in vitro*. Tuttavia, la complessità biologica del tessuto osseo richiede ancora sforzi per la messa a punto di un modello di coltura ideale, che possa essere declinato a seconda dei tipi di applicazione.

Considerato il ridotto numero di studi presenti in letteratura su questo argomento, e la grande variabilità dei set-up sperimentali adottati<sup>1</sup>, è stata valutata la fattibilità di una coltura di tessuto osseo a lungo termine, successivamente applicata allo studio della biocompatibilità di un materiale per rilascio controllato di farmaci.

Condili femorali di coniglio, prelevati come materiale di scarto da studi non correlati, che non coinvolgessero le articolazioni, sono stati coltivati fino a 4 settimane, utilizzando come gruppo di controllo campioni devitalizzati mediante cicli ripetuti di congelamento in azoto liquido e scongelamento a 37°<sup>o</sup>.

Il protocollo di devitalizzazione si è rivelato efficace, inducendo segni istologici di necrosi e nessun recupero di vitalità, al contrario dei segmenti ossei non trattati, la cui vitalità si è mantenuta costante fino al termine del tempo sperimentale. L'assenza di variazioni di peso nei campioni e la mancanza di segni istopatologici di alterazioni del tessuto hanno suggerito la fattibilità della coltura, che è stata pertanto impiegata, per lo stesso tempo sperimentale, per valutare la biocompatibilità di un idrogel a base di carbossimetilcellulosa con nanoparticelle Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, impiantato in condili femorali di coniglio, creando un difetto simile ai modelli *in vivo*.

Sia i valori di vitalità che l'osservazione istologica hanno mostrato dei risultati sovrapponibili tra le colture con e senza idrogel, suggerendo l'assenza di reazioni avverse indotte dalla presenza del materiale. I risultati ottenuti col modello tessutale sono stati

confermati da uno studio di biocompatibilità *in vivo*, condotto sullo stesso modello animale a 4 settimane. L'osservazione dei campioni ha infatti evidenziato l'assenza di effetti locali all'impianto ed la presenza di segni istologici di normale metabolismo osseo. I risultati ottenuti hanno dimostrato la fattibilità di una coltura di tessuto osseo a lungo termine, preservando la vitalità e le caratteristiche istologiche generali. Alcuni rilevanti aspetti critici, come l'aggiunta di additivi nei terreni di coltura, il mantenimento della competenza meccanica del tessuto, la conservazione della componente midollare e l'apporto vascolare, devono essere approfonditi per ottimizzare questi modelli. Tuttavia, l'applicazione di questa coltura nella valutazione di biomateriali per tessuto muscolo-scheletrico ha mostrato una buona attendibilità, come confermato dal confronto con studi paralleli *in vivo*, segnando un promettente inizio nello sviluppo di modelli avanzati *in vitro*, per migliorare la ricerca preclinica nel rispetto del principio delle 3R.

RINGRAZIAMENTI: Lo studio è stato finanziato dal MIUR (progetto FIRB n°RBAP11ZJFA "Idrogeli nanocompositi ibridi contenenti nanoparticelle ferromagnetiche per il trattamento di tumori ossei primitivi e secondari").

## REFERENZE

- 1 Maglio M, Tschon M, Sicuro L, Lolli R, Fini M. Osteochondral tissue cultures: Between limits and sparks, the next step for advanced *in vitro* models. *J Cell Physiol*. 2019 May; 234(5):5420-5435. doi: 10.1002/jcp.27457. Epub 2018 Oct 26.
- 2 Hong SH, Shetty AA, Kim SJ, Kim YS, Choi NY, Kim NH. Treatment of osteonecrosis in the knee joint of a rabbit using autologous cultured osteoblasts. *J Surg Res*. 2013 Dec; 185(2):861-8. doi: 10.1016/j.jss.2013.06.053. Epub 2013 Jul 17.

## COINVOLGIMENTO OSSEO IN UN CASO DI SINDROME DI EHLERS DANLOS. LA TECNOLOGIA REMS APPLICATA AD UNA PATOLOGIA RARA

M.D. Tomai Pitinca<sup>1</sup>, C. Caffarelli<sup>2</sup>, S. Gonnelli<sup>2</sup>

*1-Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Fisiologia Clinica (CNR-IFC), Lecce.; 2 -Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena, Siena*

Le sindromi di Ehlers-Danlos (SED) comprendono un gruppo clinicamente e geneticamente eterogeneo di patologie ereditarie del tessuto connettivo con estrinsecazione massima nei tessuti molli ed, in particolare, cute, articolazioni e apparato cardiovascolare. Iperelasticità cutanea, ipermobilità articolare e fragilità di vasi ed organi interni costituiscono la triade clinica più rappresentativa delle SED. L'interessamento osseo in questa sindrome è dibattuto. Alcuni studi hanno evidenziato una ridotta BMD ed un aumentato rischio di fratture in questi pazienti ma questi sono limitati dal piccolo numero di pazienti e dalle scarse informazioni sulle fratture da fragilità. Presentiamo il caso clinico di una paziente di 61 anni affetta da Sindrome di Ehlers Danlos giunta all'ambulatorio delle malattie osteometaboliche per una valutazione del quadro osseo. La paziente presentava una dolorabilità osteo-articolare diffusa, assenza in anamnesi di fratture da traumi minori. Gli esami ematici evidenziavano unicamente un deficit di vitamina D. Una DEXA mostrava un quadro di osteoporosi (T-score Neck: -3,4, T-score:LI-L4: -4,8). La valutazione del Trabecular Bone score (TBS) evidenziava valori altrettanto bassi (TBS LI-L4: 1.204 T-scoretbs:-2,9). La paziente è stata sottoposta anche ad esame densitometrico ecografico mediante tecnologia Radiofrequency Echographic Mul-

ti-Spectrometry (REMS) che consente di avere una valutazione completa (quali-quantitativa) dello stato osseo mediante una semplice scansione ecografica sui siti assiali di riferimento (femore e vertebre lombari). Tale esame concludeva anch'esso per un quadro di osteoporosi (T-score Neck:-3,5, T-score LI-L4: -3,9). Una radiografia del rachide dorso-lombare non evidenziava cedimenti vertebrali. La paziente è stata sottoposta a terapia con bifosfonati e vitamina D. Sebbene il coinvolgimento osseo nella Sindrome di Ehlers Danlos non sia del tutto definito, questo caso clinico mostra come sia fondamentale valutare e monitorare la salute ossea di questi pazienti al fine di proteggerli da eventuali fratture da fragilità. Tale valutazione è necessaria fin dalle prime fasi della vita. I risultati ottenuti dagli esami eseguiti dalla paziente mostrano come la metodica REMS permetta una valutazione della salute ossea corretta e affidabile tanto quanto altri esami (DEXA e TBS). Inoltre, la possibilità di utilizzare una tecnologia ecografica e dunque non invasiva potrebbe rendere la tecnologia REMS una metodica importante con la quale valutare e monitorare questi pazienti. La tecnologia REMS inoltre grazie all'assenza di radiazioni e alla rapidità di esecuzione potrebbe essere utile per chiarire il livello di coinvolgimento osseo in questa patologia rara.



## LA TECNOLOGIA REMS PERMETTE LA VALUTAZIONE DELLA DENSITÀ MINERALE OSSEA DEL FEMORE FRATTURATO TRATTATO CON OSTEOSINTESI? PRESENTAZIONE DI UN CASO CLINICO

M. D. Tomai Pitinca<sup>1</sup>, C. Caffarelli<sup>2</sup>, S. Gonnelli<sup>2</sup>

*1-Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Fisiologia Clinica (CNR-IFC), Lecce; 2-Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena, Siena*

La tecnologia REMS (Radiofrequency Echographic Multi-Spectrometry), validata mediante studio multicentrico, è una metodologia che permette tramite l'esecuzione di una scansione ecografica sui siti di riferimento assiali (femore e vertebre lombari) di ottenere la valutazione della densità minerale ossea mediante la stima dei classici parametri BMD, T-score e Z-score, riconosciuti dall'OMS come i parametri sui quali effettuare la diagnosi di osteoporosi. A differenza della tecnologia DEXA attualmente considerata essere il Gold Standard per la diagnosi di osteoporosi, la metodica REMS fornisce contestualmente informazioni quali quantitative sulla salute ossea. Inoltre questa tecnologia è in grado di valutare il tessuto osseo isolandolo da materiali estranei eventualmente presenti al suo interno.

Presentiamo il caso clinico di una paziente di 79 anni portatrice di chiodo gamma endomidollare posizionato in seguito a frattura per-trocanterica scomposta di femore sinistro. La paziente non riferisce particolari anamnestici degni di nota tranne di essere fumatrice di 20 sigarette al dì. All'esame obiettivo nulla di rilevante a parte una importante magrezza, la paziente è alta 165 cm, pesa 39 Kg ed ha un BMI di 14,33 kg/m<sup>2</sup>. La paziente giungeva alla nostra osservazione per eseguire per la prima volta una densitometria ossea.

La DEXA mostrava un quadro di osteoporosi (T-score Neck (right): -3,6, T-score: LI-L4: -4,8). La paziente è stata sottoposta ad esame densitometrico ecografico mediante metodica REMS. Tale esame concludeva anch'esso per un quadro di osteoporosi (T-score Neck (right): -4,7, T-score LI-L4: -4,1). Abbiamo eseguito inoltre l'esame REMS anche sul femore sinistro nel quale era presente lo strumento di sintesi (chiodo endomidollare) ottenendo una diagnosi di osteoporosi del tutto sovrapponibile a quella ottenuta con l'esame DEXA a livello della colonna e del femore. Inoltre l'esame REMS eseguito sul femore fratturato evidenziava dei valori densitometrici (T-score Neck (left): -4,3) del tutto sovrapponibili a quelli eseguiti con esame REMS su colonna e femore destro.

Il caso clinico proposto mette ben in luce le caratteristiche di questa nuova metodica. Oltre ad essere accurata e precisa nella valutazione della salute ossea se paragonata alla DEXA sembra possa avere anche la capacità di valutare siti che attualmente non sono valutabili (come nel caso qui esposto). Questa caratteristica potrebbe rendere possibile nuovi campi di ricerca soprattutto nella valutazione dell'osso fratturato sottoposto ad osteosintesi per chiarire quale sia il peso del coinvolgimento della densità minerale ossea nelle rifratture di femore dopo osteosintesi in tali pazienti.

# PATIENT-ACCEPTABLE SYMPTOM STATE (PASS) E IL PATIENT-ACCEPTABLE FUNCTION SCALE (PAFS): UNA NUOVA MISURA DI OUTCOME NELL'APPROCCIO AL PAZIENTE CON OA

M. Paoletta, S. Liguori, A. Moretti, G. Iolascon  
*Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli"*

**Introduzione:** Nella pratica clinica un approccio multidisciplinare all'osteoartrite (OA) nei pazienti più anziani, il cui declino funzionale è multifattoriale e caratterizzato da un complesso quadro sintomatologico, non è stato ancora implementato. Pertanto, ulteriori evidenze per la gestione dell'OA sono auspicabili considerando una serie di condizioni cliniche tipicamente osservate in tale popolazione, in particolar modo la presenza di fragilità e comorbidità. Questo approccio clinico dovrebbe basarsi sia su prove fondate che sull'esperienza pratica di esperti nella gestione dell'OA. Obiettivo di questo lavoro è individuare le criticità cliniche nell'approccio al paziente anziano con OA e sviluppare, a seguito di un confronto multidisciplinare, degli statements utili per la pratica clinica.

**Materiali e Metodi:** È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura su database MEDLINE ed EMBASE utilizzando diverse combinazioni di parole chiave (i.e. osteoarthritis AND pain AND older; osteoarthritis AND management AND older). Alla luce di tale ricerca e dopo l'individuazione dei lavori più rivelanti sull'approccio clinico al paziente con OA, sono state definite i quesiti clinici relativi alle attuali esigenze cliniche non soddisfatte nella gestione di tali pazienti.

**Risultati:** Un panel di esperti ha affrontato e discusso tali criticità cliniche e prodotto sette statements che definiscono l'approccio management del paziente con OA introducendo i nuovi concetti di

Patient-Acceptable Symptom State (PASS) e il Patient-Acceptable Function Scale (PAFS): 1) Una valutazione completa degli anziani con OA sintomatica è fondamentale per identificare gli interventi appropriati; 2) L'attività fisica adattata (APA) e l'esercizio terapeutico strutturato possono limitare i sintomi e la progressione di OA del ginocchio e dell'anca; 3) Le modifiche dei carichi meccanici attraverso l'utilizzo di ausili/ortesi e la chirurgia possono limitare i sintomi di OA del ginocchio e dell'anca; 4) L'integrazione dell'uso analgesico con l'APA può migliorare il PASS e il PAFS nei pazienti con OA sintomatica del ginocchio e dell'anca; 5) L'integrazione dell'uso analgesico con l'APA può consentire un'adeguata gestione/prevenzione del dolore post-operatorio persistente; 6) La gestione su misura del dolore è una priorità per bilanciare adeguatamente i benefici e i rischi dei trattamenti negli anziani, tenendo conto della fragilità, della comorbidità e della qualità della vita; 7) L'approccio terapeutico multimodale e multidisciplinare rappresenta il gold standard per prevenire/ridurre la disabilità nei pazienti più anziani.

**Conclusioni:** Gli anziani con OA sintomatica presentano molteplici problemi concomitanti, tra cui altre malattie, dolore severo, politerapia e spesso scarso status psicologico e/o socio-economico. Un approccio multidisciplinare che soddisfi tutti gli aspetti di tale patologia è essenziale per migliorare l'outcome clinico di questi pazienti e migliorare la qualità della vita.

# ANALISI IN VITRO DEI RECETTORI ORMONALI DURANTE LA MIOGENESI DI CELLULE SATELLITI ISOLATE DAL MUSCOLO SCHELETRICO UMANO

C. Romagnoli<sup>1</sup>, R. Zonefrati<sup>1</sup>, P. Sharma<sup>1</sup>, M. Innocenti<sup>2</sup>, L. Cianferotti<sup>1</sup>, M.L. Brandi<sup>1</sup>

1-Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia; 2-Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia

**Introduzione:** Il muscolo scheletrico ha notevoli capacità rigenerative regolate da un processo altamente orchestrato che comporta l'attivazione di varie risposte cellulari e molecolari, che dipendono dalle cellule staminali muscolari, note come cellule satellite. Queste cellule non solo mantengono la popolazione di cellule staminali, ma forniscono anche numerose cellule miogeniche che proliferano, si differenziano, si fondono e portano alla formazione di nuove miofibre multinucleate e alla ricostruzione di un tessuto contrattile funzionale [1]. Oltre alle ben note funzioni meccaniche, il muscolo scheletrico è altresì un tessuto endocrino in grado di produrre molte sostanze (miocchine) che possono agire sul muscolo stesso, sui tessuti vicini e sugli organi distanti, e può essere fisiologicamente modulato da stimoli fisici o modificato da endocrinopatie, oltre ad essere un organo bersaglio per diversi ormoni [2].

Scopo dello studio è stato quello di allestire e caratterizzare un modello in vitro di cellule satelliti derivate dal muscolo scheletrico umano, per analizzare l'espressione dei recettori ormonali (VDR, TR $\alpha$ , TR $\beta$ , GCR, PTH-1R, IFG-1R, LRP-5, LRP-6) durante il processo di differenziazione miogenica al fine di valutare la maturazione endocrina del muscolo scheletrico.

**Materiali e Metodi:** Le cellule satelliti sono state isolate da biopsie di muscolo scheletrico di pazienti sottoposti a chirurgia plastica ricostruttiva, dopo firma del consenso informato in accordo ai protocolli approvati dal Comitato Etico Locale, AOUC di Firenze (Rif.n.14.017 e n. BIO 16.022). Il tessuto muscolare è stato frammentato e digerito per 3 ore in 3 mg/ml di collagenasi di tipo I. In seguito alla disaggregazione meccanica e a ripetuti lavaggi, le cellule primarie sono state coltivate in terreno di crescita ed caratterizzate mediante FACS per valutare la presenza dei principali marker di staminalità (CD44, CD90, CD105) e il fattore trascrizionale nucleare PAX7, essenziale per la sopravvivenza, il mantenimento e l'auto-rinnovamento delle cellule satelliti. Le cellule sono state differenziate per 9 giorni in terreno di differenziazione miogenica al fine di analizzare l'espressione genica dei marker di differenziazione (MyoD-1, Myf-5, MRF-4, Myogenin, Desmin and MHC) e dei suddetti recettori ormonali, mediante Real Time-qPCR.

**Risultati:** Le cellule primarie isolate dal muscolo scheletrico sono state opportunamente amplificate per i successivi esperimenti. L'analisi FACS ha confermato la presenza dei marker di staminalità CD44 (98.76%), CD90 (68.21), CD105 (87%) e del fattore PAX7 (99.57%) nelle cellule isolate. Successivamente, le

cellule satelliti sono state differenziate in senso miogenico per 9 giorni ed è stata osservata microscopicamente la formazione di cellule allungate multinucleate, riconducibili a miotubi. L'effettiva miogenesi è stata confermata mediante analisi quantitativa Real Time-qPCR che ha mostrato un aumento significativo dell'espressione genica di MyoD-1, MRF-4 (\* $p < 0.001$  vs controllo in terreno di crescita), Myogenin, Desmin e MHC (\*\* $p < 0.005$  vs controllo in terreno di crescita), dimostrando così la bontà del nostro modello. L'analisi quantitativa dei recettori ormonali ha mostrato un aumento significativo nell'espressione genica di VDR, PTH-1R, LRP-6 (\* $p < 0.001$ ), TR $\alpha$  (\*\* $p < 0.005$ ) e TR $\beta$ , GCR, IFG-1R, LRP-5 (# $p < 0.01$ ) durante il differenziamento cellulare delle satelliti, dimostrando l'effettiva maturazione endocrina del muscolo scheletrico durante il processo miogenico.

**Conclusioni:** I nostri risultati hanno mostrato aumenti significativi dei geni dei recettori ormonali analizzati, dimostrando l'importanza di utilizzare le colture cellulari primarie come strumento inestimabile per valutare la rigenerazione del muscolo scheletrico e la sua caratterizzazione come apparato endocrino. Le ricerche future, utilizzando modelli cellulari umani di miogenesi, ci aiuteranno a chiarire i meccanismi biologici che stanno dietro la rigenerazione del muscolo scheletrico e a chiarire la sua maturazione endocrina, contribuendo allo sviluppo di nuove possibili strategie terapeutiche contro i disturbi muscolari. Sono in corso studi per la modulazione e la manipolazione delle funzioni dell'apparato endocrino-muscolare al fine di identificare possibili target terapeutici per quelle malattie associate a patologie del muscolo scheletrico.

Ringraziamenti: Questo lavoro è supportato dal MIUR, PRIN 2012 – progetto MUSKENDO “Endocrinologia del muscolo: caratterizzazione del muscolo scheletrico come organo bersaglio ed effettore nel sistema endocrino-metabolico” e da Marie Skłodowska-Curie Innovative Training Networks, progetto CaSR Biomedicine, n.675228.

## Bibliografia

- 1- “Repairing skeletal muscle: regenerative potential of skeletal muscle stem cells”. Tedesco FS, Dellavalle A, Diaz-Manera J, Messina G, Cossu G. J Clin Invest. 2010; 120(1): 11-9.
- 2- “Muscle as a secretory organ”. Pedersen BK. Compr Physiol. 2013; 3(3): 1337-62.



## STUDIO OSSERVAZIONALE SU PAZIENTI AFFETTI DA RACHITISMO IPOFOSFOREMICO LEGATO AL CROMOSOMA X (XLH)

C. Fossi, G. Marcucci, F. Giusti, F. Franceschelli, F. Cioppi, L. Cianferotti, L. Masi, M.L. Brandi  
*Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Azienda Universitaria Ospedaliera di Careggi, Firenze*

**Background:** Il rachitismo è una patologia caratterizzata da una ridotta mineralizzazione del tessuto osseo in accrescimento, soprattutto in corrispondenza delle epifisi delle ossa lunghe, con conseguente accumulo di matrice ossea non mineralizzata. Il rachitismo dovuto a un deficit di vitamina D rappresenta la causa più frequente di rachitismo; tuttavia, esistono forme più rare trasmesse geneticamente, caratterizzate da basso livello di fosforo indicate come rachitismi ipofosforemici. Il rachitismo ipofosforemico legato al cromosoma X è una malattia a trasmissione dominante legata al cromosoma X con una prevalenza di circa un caso su 20000 individui (1). Essendo un disordine legato al cromosoma X, si manifesta in maschi emizigoti e femmine eterozigoti. Nei soggetti affetti da tale patologia è tipica la triade caratterizzata da: bassa statura, deformità degli arti inferiori ed ipofosfatemia (2).

Il fosforo inorganico (Pi) svolge un ruolo importante in numerosi processi biologici ed è un elemento importante della fase minerale del tessuto osseo necessario per la formazione d'idrossiapatite. I livelli di fosforemia sono il risultato del bilanciamento tra assorbimento di fosforo intestinale, riassorbimento a livello renale e scambio di ioni tra le riserve intracellulari e quelle ossee. In XLH, l'ipofosforemia è conseguenza dell'aumento circolante di un fattore fosfaturico, l'FGF23. L'aumento di FGF23 inibisce l'assorbimento di fosforo a livello dei tubuli renali e la sintesi di calcitriolo. La conseguenza è un quadro biochimico di ipofosforemia e iperfosfatemia.

La principale causa di rachitismo ipofosforemico dominante legato al cromosoma X è un difetto nella proteina codificata dal gene PHEX, gene che regola il fosfato con omologia con le endopeptidasi sul cromosoma X (Phosphate regulating gene with homology to Endopeptidases on the X chromosome) (3). Il gene PHEX umano, lungo circa 216 kb, è stato mappato nel locus Xp22.1; è composto da 22 esoni, che danno un trascritto di 2588 bp, dei quali 2250 bp sono tradotti. La proteina PHEX gioca un ruolo fondamentale nella mineralizzazione ed è espressa prevalentemente nell'osso e nei denti.

**Scopo:** Lo studio osservazionale, approvato dal Comitato Etico Area Vasta Centro dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Careggi, si propone di valutare nei pazienti affetti da rachitismo ipofosfore-

mico X-linked le caratteristiche morfologiche funzionali che si manifestano nei soggetti con disturbi del Pi e le terapie somministrate.

**Materiali e metodi:** Ad oggi nello studio sono stati arruolati 5 pazienti; con un'età media di circa 30 anni; portatori di mutazioni nel gene PHEX e, provenienti da tutt'Italia.

**Risultati e conclusioni:** Alterazioni morfologiche strutturali tipiche sono caratterizzate da ossa deboli, sottili e incurvate (rachitismo). Non rare anche le fratture e un anomalo allungamento osseo a livello dell'inserzione muscolare; possono inoltre essere presenti crampi muscolari, andatura dondolante associata ad anomalie dell'articolazione dell'anca, dolore alle ginocchia, ginocchia valghe, sviluppo ridotto (soprattutto delle gambe) e sviluppo anomalo del cranio o delle coste (pectus excavatum). Frequenti sono anche le anomalie dentali quali eruzione tardiva dei denti, anomalie dello smalto e tendenza allo sviluppo di ascessi spontanei. Per il trattamento dell'XLH, sebbene non siano curativi, sono stati impiegati gli integratori di fosfato orale in associazione con la vitamina D attiva al fine di sopperire al deperimento di fosfato e ridurre il dolore osseo. Recentemente, il trattamento con anticorpi FGF23 (Burosumab farmaco approvato dall'FDA, dall'EMA ma non ancora dall'AIFA). è diventato disponibile per individui con XLH in età pediatrica. Negli adulti con XLH, il trattamento con anticorpi anti FGF-23 ha evidenziato un miglioramento dei livelli di Pi e una riduzione della sintomatologia dolorosa e pertanto potrebbe rappresentare in futuro una nuova opportunità terapeutica anche per gli adulti.

### Bibliografia

- 1-Tenenhouse SH, Murer H. Disorders of Renal Tubular Phosphate Transport. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:240-247
- 2-Carpenter TO et al. "A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia" *Journal of Bone and Mineral Research*
- 3-The HYP Consortium. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. 1995 *Nat. Genet.* 11:130-136.

# VALUTAZIONE DELL'INTROITO DI CALCIO DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA E DELLA DENSITÀ MINERALE OSSEA IN UNA POPOLAZIONE DI ALLIEVI SOTTOUFFICIALI

B. Pampaloni, L. Cavalli, L. Guasti, S. Quattrini, P. Pisani, M. Duradoni, G. Gronchi, M.L. Brandi

Università di Firenze

**Obiettivi:** Valutare l'adeguatezza dell'apporto giornaliero di calcio e proteine in un gruppo di giovani adulti rispetto ai livelli di assunzione raccomandati per la popolazione (PRI). Analizzare le possibili relazioni tra introito di calcio e proteine con la densità minerale ossea e i parametri antropometrici rilevati.

**Materiali e metodi:** 82 allievi sottoufficiali (385 maschi e 97 femmine) di età media  $24.7 \pm 2.5$  anni sono stati sottoposti ad uno screening per la valutazione della composizione corporea (con bilancia impedenziometrica Omron BF511), della densità minerale ossea (tramite tecnologia REMS) e degli introiti alimentari (con FFQ specificamente validato per la valutazione dell'introito di calcio nella popolazione italiana [1]).

L'introito di calcio e proteine nella popolazione, divisa per genere, è stato confrontato con il PRI indicato dai LARN [2] tramite One-sample t-test. Le correlazioni tra introiti alimentari e/o parametri antropometrici e/o BMD sono stati valutati tramite il test di correlazione di Pearson.

**Risultati:** Dei 482 soggetti reclutati i dati relativi a 478 allievi (381 maschi e 97 femmine) sono stati ritenuti validi per le analisi. Il campione risulta avere un'età media  $24.7 \pm 2.5$  anni, un BMI medio di  $24.2 \pm 2.2$  ed una circonferenza addominale media di  $84.3 \pm 6.5$  cm. L'apporto di calcio è pari a  $879.77 \pm 348.95$  nei maschi e  $700.3 \pm 266.8$  nelle femmine, valori significativamente inferiori rispetto al PRI di 1000 mg/die per entrambi i sessi. Inoltre l'introito proteico risulta decisamente diverso rispetto alle raccomandazioni, in questo caso al di sopra del PRI (vedi tab.1).

Le correlazioni tra introito di calcio e circonferenza addominale non sono risultate significative nei due generi (maschi,  $r=0.079$ ,  $p=0.124$ ; femmine  $r=-0.184$ ,  $p=0.071$ ), altrettanto la correlazione tra assunzione di calcio e peso corporeo non mostra significatività in nessuno dei due generi (maschi  $r=-0.014$ ,  $p=0.792$ ; femmine

$r=-0.187$ ,  $p=0.067$ ). Non significative sono risultate, infine, anche le correlazioni tra la BMD, misurata a livello vertebrale e femorale, con l'introito dei principali nutrienti analizzati (proteine, calcio, fosforo, magnesio, potassio e sodio).

**Conclusioni:** I dati raccolti sugli introiti alimentari confermano quanto già osservato più volte per la popolazione italiana riguardo un più basso introito di calcio ed un più elevato introito proteico rispetto ai valori raccomandati dai LARN-SINU [3]. Le correlazioni tra introito di calcio e peso corporeo o circonferenza addominale, risultando non significative, dimostrano che una maggiore assunzione di alimenti ricchi in calcio non necessariamente determina l'instaurarsi di condizioni negative quali aumento di peso o della circonferenza addominale. La non significatività delle correlazioni tra la BMD e gli introiti alimentari può essere spiegata valutando che la BMD è il risultato di abitudini di alimentari e di uno stile di vita pregressi, mentre l'analisi alimentare riferisce dati solo relativamente al breve periodo, quindi non necessariamente in linea con quanto precedentemente accaduto.

## Fonti e Riferimenti

1. S. Gonnelli, S. Rossi, M. Montomoli, C. Caffarelli, C. Cuda, G. Lazzeri, M. Giacchi, R. Nuti, "Accuracy of Different Reduced Versions of a Validated Food-Frequency Questionnaire in Italian Men and Women", *Calcif Tissue Int* (2009) 85:221–227.
2. LARN Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana – SINU 2014.
3. Sette S, Le Donne C, Piccinelli R, Arcella D, Turrini A, Leclercq C The third Italian National Food Consumption Survey, INRAN-SCAI 2005-06--part 1: nutrient intakes in Italy.; INRAN-SCAI 2005-6 Study Group. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* (2011) 21, 922e932.

Tab.1 Introiti proteici nella popolazione confronto con PRI

PROTEINE	Media (g/die)	DS	PRI (g)	Media (g/kg/die)	DS	PRI (g/kg/die)
Maschi N.=381	88.21	27.36	63	1.24	1.9	0.9
Femmine N.=97	63.86	21.53	54	1.04	0.38	0.9

# SOSTITUZIONE VALVOLARE AORTICA PER VIA PERCUTANEA IN PAZIENTI CON FRATTURA DI FEMORE E GRAVE STENOSI AORTICA: QUALE TIMING? REPORT DI 3 CASI

G. Falchetti, C. Ranalli, A. Cartei, G. Rubbieri, A. Ceccofiglio, C. Rostagno  
*SODc Medicina Interna e post-chirurgica, AOU Careggi, Firenze*

Circa il 5% dei pazienti ricoverati per frattura del III prossimale di femore è affetto da stenosi aortica grave (area valvolare < 1 cmq). La stenosi aortica comporta un significativo incremento del rischio chirurgico ma soprattutto si associa ad una prognosi infausta a lungo termine con mortalità ad 1 anno non inferiore al 50%. Al momento non esistono raccomandazioni sulla gestione dopo il trattamento chirurgico ortopedico né indicazioni sull'eventuale timing di sostituzione valvolare. Vengono riportati tre casi di stenosi aortica sottoposta a TAVI in momenti diversi del loro percorso traumatologico.

1. Donna di 82 anni. BADL relativamente conservate. Deambulazione riferita autonoma. In anamnesi ipertensione, sindrome depressiva, stenosi aortica moderata. A settembre 2018 frattura composta periprotetica del femore prossimale destro. All'e.o. soffio sistolico eiettivo 4/6. Condizioni generali discrete. All'eco valvola aortica calcifica e ipomobile, Gradiente medio 100 mmHg. Ventricolo sinistro ipertrofico. FE 55%. Insufficienza della tricuspide con gradiente VD/AD 67 mmHg. In considerazione dell'elevatissimo rischio chirurgico e del tipo di frattura è stato deciso trattamento ortopedico conservativo. La paziente è stata sottoposta durante lo stesso ricovero, previa angio tc aorto coronarica, a procedura di sostituzione valvolare percutanea (TAVI) con impianto di protesi Core Valve. Decorso post procedura privo di complicanze. Dimostrazione ecocardiografica di ottimo risultato dell'impianto. A febbraio 2019 caduta accidentale con frattura omero prossimale a destra e frattura periprotetica femore destro trattata chirurgicamente con nessuna complicanza. Buona funzione della protesi valvolare aortica. A oltre 1 anno di follow-up la paziente è in buone condizioni cliniche.

2. Donna di 89 anni. Autonoma nelle ADL, Deambula in casa senza ausili. In anamnesi disturbo ansioso-depressivo. Ai primi di gennaio 2019 frattura basicervicale femore destro. Durante la valutazione preoperatoria rilievo di soffio sistolico eiettivo 3/6. All'eco valvola aortica ipomobile e calcifica con gradiente massimo 90 mmHg e AVA calcolata 0.4 cmq. Ventricolo sinistro modicamente ipertrofico con funzione sistolica conservata. Nei limiti le sezioni destre. In considerazione del tipo di frattura è stata posta indicazione chirurgica e trattata in anestesia generale con posizionamento di chiodo endomidollare. Il periodo post operatorio è stato complicato da edemi polmonari subentranti con impossibilità di svezamento da terapia diuretica in infusione continua e ossigenoterapia ad alti flussi. Viste le buone condizioni cognitive e le accettabili condizioni generali è stata proposta all'Heart Team AOU

Careggi per TAVI. La procedura è stata eseguita il 07/01, previa esecuzione AngioTC aorto coronarica, per via transfemorale con impianto di protesi biologica Corevalve. Le condizioni cliniche si sono stabilizzate con passaggio a terapia farmacologica per os ed invio in decima giornata a trattamento riabilitativo. A follow-up paziente in buone condizioni cliniche.

3. Donna di 82 anni. Autonoma per IADL. Conduce vita attiva. In anamnesi ipertensione arteriosa, dislipidemia. A settembre 2018 frattura collo femore sinistro. All'ingresso soffio sistolico eiettivo 3/6. All'ecocardiogramma pre operatorio valvola aortica calcifica e ipomobile con area 0,5 cmq e gradiente medio 80 mmHg. Ventricolo sinistro ipertrofico con funzione sistolica conservata. Sezioni destre nei limiti. In considerazione del tipo di frattura e del livello funzionale della paziente è stato posta indicazione chirurgica. La paziente è stata trattata con posizionamento protesi totale d'anca in anestesia generale. Il decorso post operatorio regolare con emodinamica stabile. La paziente è stata indirizzata a percorso di valutazione per TAVI. A febbraio 2019 è stata eseguita procedura per via transfemorale, in assenza di complicanze con buon risultato. Attualmente paziente in buone condizioni cliniche.

**Discussione:** Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti con stenosi aortica e fratture da fragilità presentano considerevoli analogie e non rara è la concomitanza delle due condizioni. La prognosi nella stenosi aortica grave dopo chirurgia per frattura del III prossimale di femore è gravata da un'elevata mortalità a 1 anno dall'intervento. Non esistono al momento studi che suggeriscano un trattamento invasivo della valvulopatia né un timing rispetto all'evento traumatico. I casi descritti riportano i tre scenari possibili. Nel primo, in presenza di frattura trattabile conservativamente e di una stenosi aortica estremamente serrata, è stato deciso di procedere direttamente con la TAVI. Il secondo dimostra come possa essere necessario, ancorché l'intervento ortopedico sia tecnicamente riuscito, ricorrere ad una soluzione in urgenza per una condizione di scompenso cardiaco refrattario. La terza infine, che verosimilmente rappresenta la situazione più frequente, indica come il trattamento della valvulopatia possa essere differito. La stretta collaborazione fra ortopedici, cardiologi ed anestesisti potrà in futuro ampliare le indicazioni al trattamento della stenosi aortica dopo frattura del III prossimale e di femore con l'obiettivo di migliorare la sopravvivenza in questo gruppo di soggetti.



## PTH-C1<sup>PTH</sup>: UNA LINEA DI CELLULE PARATIROIDEE CON ESPRESSIONE STABILE DELL'ORMONE PARATIROIDEO

S. Fabbri, R. Zonefrati, G. Galli, M.L.Brandi

Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", Università degli Studi di Firenze, Firenze

**Introduzione:** La linea cellulare PTH-C1 è stata clonata a partire dalla linea di cellule paratiroidee di ratto PT-r, ottenuta nel 1987. Le cellule PTH-C1 esprimono diversi geni caratteristici della paratiroide, presentando tuttavia un livello d'espressione dell'mRNA del *PTH* basso; di conseguenza, è stato necessario l'atto di una trasfezione stabile del gene del *PTH* all'interno di questa linea al fine di ottenere un modello cellulare over-esprimente l'ormone paratiroideo in modo stabile, denominato PTH-C1<sup>PTH</sup>.

**Metodi:** Il gene del *PTH* è stato inserito all'interno di un vettore d'espressione chiamato pcDNA3.1/Zeo<sup>+</sup>. I cloni che esprimevano stabilmente il gene del *PTH* sono stati poi selezionati utilizzando l'antibiotico Zeocina e clonati con diluizioni seriali tramite "Limiting Dilution Method". L'integrazione stabile del gene del *PTH* nella linea clonale PTH-C1 è stata confermata mediante analisi di RT-PCR. Il profilo di espressione dei geni coinvolti nell'omeostasi del Ca<sup>2+</sup>, oltre al *PTH*, è stato valutato sempre in RT-PCR ed ha riguardato geni tra cui *PTHrP*, *CaSR*, *VDR*, *CYP27-B1*, *CYP27-A1*, *GCMB*, *NPT2a*, *GALNT3*, *SFRP4*, *PHEX*, *PRAD1a*, *RET*, *MEN1*, *IL-6*, *KhSRP*, *PIN*, *HNF1β*, *GPRC6A*, *HRPT-2*, *AP2S1*, *ZFX*, *KGFR/FGFR2*. L'espressione della proteina PTH nella linea cellulare clonale transfettata PTH-C1<sup>PTH</sup> è stata valutata sia qualitativamente in microscopia confocale a scansione laser, mediante immunostochimica utilizzando anticorpi primari anti-PTH, sia quantitativamente tramite dosaggi ELISA. La proliferazione cellulare dei cloni PTH-C1<sup>PTH</sup> transfettati stabilmente con il gene del *PTH* è stata valutata in presenza di una concentrazione di calcio pari 1.2 mM mediante conta al microscopio a contrasto di fase direttamente nella piastra di crescita ogni giorno per 5 giorni.

**Risultati:** Sono stati allestiti circa 10 cloni PTH-C1 esprimenti stabilmente il gene del *PTH*. La trasfezione di tale gene nei cloni PTH-C1 è stata confermata da un'analisi di RT-PCR e da un suc-

cessivo sequenziamento genico, tecniche che hanno messo in evidenza anche l'espressione di tutti gli altri geni valutati ossia *PTHrP*, *CaSR*, *VDR*, *CYP27-B1*, *CYP27-A1*, *GCMB*, *NPT2a*, *GALNT3*, *SFRP4*, *PHEX*, *PRAD1a*, *RET*, *MEN1*, *IL-6*, *KhSRP*, *PIN*, *HNF1β*, *GPRC6A*, *HRPT-2*, *AP2S1*, *ZFX*, *KGFR/FGFR2*. L'immunostochimica ha confermato l'espressione della proteina del PTH, mentre i dosaggi ELISA ripetuti ne hanno determinato gli aspetti quantitativi. Per quanto concerne la crescita cellulare, i cloni transfettati stabilmente con il gene *PTH* non hanno mostrato differenze significative rispetto al clone originario non transfettato PTH-C1.

**Conclusioni:** I risultati ottenuti dimostrano che la trasfezione stabile del gene *PTH* nella linea cellulare PTH-C1 è stata effettuata con successo. Il *PTH* risulta espresso sia a livello dell'RNA messaggero che a livello proteico in modo stabile. Risulta evidente un trend, seppur statisticamente non significativo, nella risposta dell'espressione dell'mRNA del PTH alle tre diverse concentrazioni di calcio extracellulare valutate; in particolare i livelli di espressione dell'mRNA del PTH tendono a diminuire, seppure in maniera statisticamente non significativa, con l'aumentare delle concentrazioni di calcio extracellulare. Anche la risposta del PTH in termini di proteina alle stesse tre concentrazioni di calcio extracellulare non è risultata significativa. Il modello PTH-C1<sup>PTH</sup> presenta un profilo di espressione genica molto interessante che potrà indirizzare studi futuri verso la valutazione di molte vie metaboliche e di trasduzione del segnale ancora ignote alla letteratura scientifica. In conclusione, l'aver ottenuto un clone transfettato stabilmente con il paratormone ci consentirà di continuare a studiare la fisiopatologia della cellula paratiroidea e ci permetterà inoltre, attraverso la caratterizzazione della risposta cellulare a specifici stimoli, di proseguire sulla valutazione dell'espressione genica anche in termini quantitativi e sull'analisi della regolazione e del ruolo biologico dei vari geni espressi.

# LA SARCOPENIA NELLE FRATTURE DEL RADIO DISTALE. REVISIONE DELLA LETTERATURA E CONCETTI EMERGENTI

S. Artiaco<sup>1</sup>, G. Pennacchio<sup>2</sup>, P. Bianchi<sup>3</sup>

1-AOU Città della Salute e della Scienza, Torino; 2-ASL Napoli 3 sud, Nola Napoli; 3-Seconda Università degli Studi, Napoli

**Introduzione:** La sarcopenia è una sindrome correlata all'invecchiamento caratterizzata da riduzione della massa muscolare scheletrica, da perdita di forza ed abilità fisiche. La sindrome è associata a peggioramento delle condizioni di salute per disabilità, cadute, riduzione della qualità di vita e ad incremento del rischio di mortalità. Sebbene le fratture del femore prossimale rappresentino per le potenziali complicanze le più temibili fratture dello scheletro appendicolare nell'anziano, le fratture dell'estremo distale del radio rivestono in questa fascia di età un problema altrettanto importante per frequenza ed impatto clinico e sociale. Esse sono infatti le più comuni fratture dell'arto superiore e rappresentano il 18% del totale delle fratture in individui di età superiore a 50 anni.

Scopo del nostro studio è stata la valutazione dell'incidenza clinica della sarcopenia nelle fratture del radio distale e le implicazioni cliniche sul recupero funzionale mediante una revisione qualitativa della letteratura. I dati ottenuti sono stati inoltre comparati con quelli relativi all'associazione fra osteoporosi e fratture del radio distale.

**Materiali e Metodi:** È stata eseguita una ricerca sul database pubmed sulle relazioni tra sarcopenia e fratture del radio distale. La ricerca è stata condotta dal 2009 al 2019 includendo studi clinici e clinical trial aventi come oggetto di studio: sarcopenia e fratture di polso, sarcopenia e fratture del radio distale. I titoli e gli abstract sono stati revisionati e successivamente gli articoli e la bibliografia valutati allo scopo di trovare eventuali ulteriori articoli originali. Dopo l'identificazione gli studi sono stati analizzati allo scopo di verificare l'incidenza e le implicazioni cliniche della sarcopenia nelle fratture del radio distale.

**Risultati:** 12 articoli sono stati ritrovati dalla revisione della letteratura. Dopo esclusione di un duplicato ed analisi della letteratura un ulteriore articolo originale è stato individuato. Dei 12 studi complessivi 4 analizzavano l'incidenza di sarcopenia ed il ruolo di fattore di rischio nei pazienti con fratture del radio distale ed 1 analizzava il rapporto tra sarcopenia e risultati clinici della chirurgia per fratture del radio distale. Dei restanti studi 2 valutavano il rapporto tra sarcopenia e struttura ossea del radio distale ed ulteriori 2 il rapporto tra sarcopenia e l'espressione di recettori di Vitamina D nel tessuto muscolare scheletrico. Gli ultimi 3 studi non erano riferiti a relazioni tra sarcopenia e fratture del radio distale.

L'incidenza della sarcopenia nei pazienti di età superiore a 50 anni con fratture del radio distale rilevata in 3 studi presenti in letteratura è stata del 29.7% - 31.7 %. I pazienti con fratture del radio distale non presentano una massa muscolare media significativamente inferiore rispetto a gruppi controllo selezionati nella popolazione generale. I risultati funzionali della chirurgia delle fratture del radio distale nei pazienti con sarcopenia di età superiore ai 50 anni rispetto a quelli del gruppo di controllo (non sarcopenia) sulla base del ROM e del Michigan Hand Questionnaire (MHQ) sono significativamente inferiori dal punto di vista statistico.

**Discussione:** La comparazione dei dati presenti in letteratura tra sarcopenia ed osteoporosi nei pazienti di età superiore ai 50 anni con fratture del radio distale ha permesso di verificare che: (1) la sarcopenia non rappresenta un fattore di rischio statisticamente significativo a differenza dell'osteoporosi che è presente nel 34% dei pazienti di sesso femminile e nel 17% dei paziente di sesso maschile rispetto ad un valore rispettivo nei gruppi di controllo del 10% e 13%, (2) i risultati funzionali della chirurgia delle fratture del radio distale nei pazienti con sarcopenia sono significativamente inferiori dal punto di vista statistico a differenza di quanto avviene per l'osteoporosi che non influenza negativamente sulla base del DASH score e del Mayo Wrist Score i risultati ottenuti mediante l'osteosintesi. Ulteriori studi su popolazioni di maggiore scala e l'utilizzo di strumenti validati per la valutazione di risultati clinici, disabilità residua e qualità di vita dei pazienti affetti da fratture del radio distale, sono auspicabili.

## Bibliografia

- 1-Roh YH et al. Evaluation of sarcopenia in patients with distal radius fractures. Arch Osteoporos (2017) 12:5 DOI 10.1007/s11657-016-0303-2
- 2-Roh YH et al. Effect of low appendicular lean mass, grip strength, and gait speed on the functional outcome after surgery for distal radius fractures. Arch Osteoporos (2017) 12: 41 DOI 10.1007/s11657-017-0335-2
- 3-Lee JK et al. Is Sarcopenia a Potential Risk Factor for Distal Radius Fracture? Analysis Using Propensity Score Matching. J Bone Metab 2018; 25:99-106 <https://doi.org/10.11005/jbm.2018.25.2.99>

























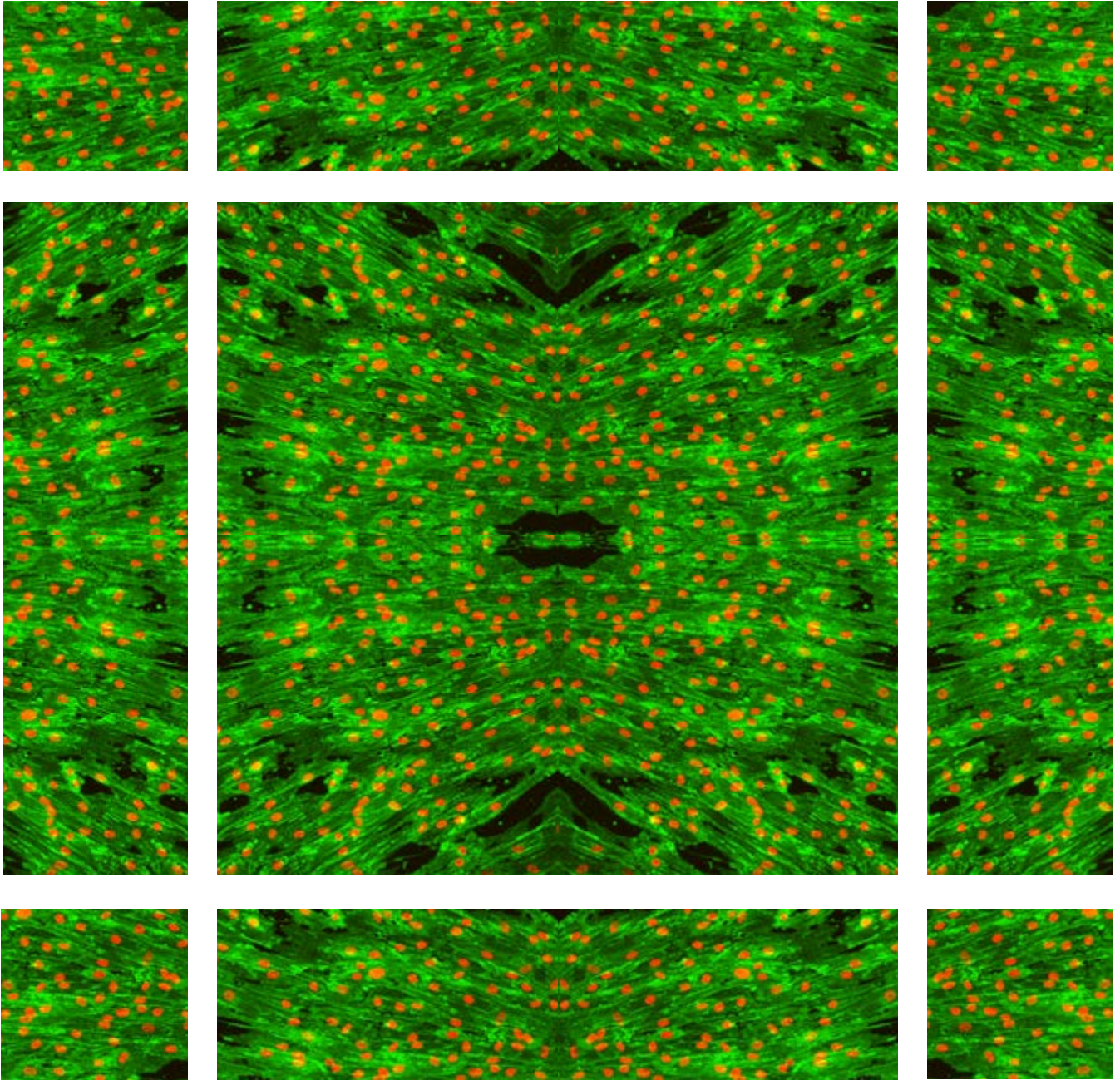






# OrtoMed

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



ACQUA DELLA SALUTE  
ACQUA MINERALE NATURALE  
**ULIVETO**  
FONTE DI CALCIO  
PER LA SALUTE DELLE OSSA

Acqua Ufficiale del XIV Congresso OrtoMed