

## **Raccomandazioni ENMC per ottimizzare la salute dell'osso nelle patologie Neuromuscolari.**

274° workshop ENMC

Luogo: Hoofddorp, the Netherlands

Titolo: Raccomandazioni ENMC per ottimizzare la salute dell'osso nelle patologie Neuromuscolari.

Data: 19-21 January 2024

Organizzatori: Leanne Ward (Canada), Antimo Moretti (Italia), David Weber (USA) and Nicol Voermans (Olanda)

Partecipanti: Ingrid de Groot (Olanda), Michela Guglieri (UK), Claire Wood (UK), Sara Liguori (Italia), Giovanni Iolascon (Italia), Anna Kostera-Pruszczyk (Polonia), Corrie Erasmus (Olanda), Marianne de Visser (Olanda), Leanne Ward (Canada), David Weber (USA), Chiara Panicucci (Italia), Silke Schlüter (Germania), Nicola Crabtree (UK), Andrea del Fattore (Italia), Kristl Claeys (Belgium), Anne Dittrich (The Netherlands), Madelon Kroneman (Olanda), Jarod Wong (UK), Nicol Voermans (Olanda), Antimo Moretti (Italia).

Il 274° workshop ENMC intitolato "Raccomandazioni ENMC per ottimizzare la salute dell'osso nelle patologie Neuromuscolari" si è tenuto dal 19 al 21 gennaio 2024 a Hoofddorp, nei Paesi Bassi. Venti partecipanti, compresi tre rappresentanti dei pazienti, si sono riuniti per discutere diversi aspetti implicati nella fragilità ossea caratteristica di molti disturbi neuromuscolari (NMD). Gli obiettivi del workshop sono stati quelli di revisionare la letteratura, individuare lacune di conoscenza e creare programmi per migliorare l'assistenza clinica e guidare la ricerca futura in questo ambito. Il gruppo di partecipanti includeva specialisti endocrinologi, neurologi, pediatri e fisiatristi con esperienza nel campo neuromuscolare (insieme alla voce dei pazienti).

Nella sessione di apertura del workshop, i rappresentanti dei pazienti hanno presentato i risultati di un sondaggio completato da oltre 500 pazienti affetti da NMD. Questo sondaggio ha mostrato che molti pazienti con NMD presentano fratture da fragilità e/o osteoporosi. Inoltre, è stato evidenziato che la prevenzione e il trattamento di queste problematiche, spesso non sono inseriti nelle linee guida per la gestione dei pazienti affetti da NMD. Ciò è stato considerato un problema significativo, e i rappresentanti dei pazienti hanno auspicato una maggiore consapevolezza delle complicanze da fragilità ossea, sia tra gli operatori sanitari, che tra le persone affette da NMD, così come necessario è un approccio più strutturato per la loro valutazione, prevenzione e trattamento. In parallelo, è stata condotta un'indagine tra i clinici attraverso il network EURO-NMD. I risultati preliminari hanno mostrato una consapevolezza da moderata a buona dell'importanza della gestione delle complicanze dell'osteoporosi, ma una mancanza di formazione medica su questo argomento. La pratica clinica tra i vari centri è inoltre risultata variabile per quanto riguarda la diagnostica e il trattamento di queste complicanze.

Sono state discusse la terminologia e le definizioni del normale sviluppo osseo e del suo metabolismo. Nei pazienti affetti da NMD, la composizione ossea può essere compromessa a causa dell'alterazione dell'unità osso-muscolo, legata sia ad alterazioni sia biomeccaniche che biochimiche. Un carico biomeccanico ridotto a causa della debolezza muscolare e dell'immobilità, può portare a una diminuzione della densità minerale ossea (BMD) e ostacolare il raggiungimento del normale picco di massa ossea. L'interazione tra tessuto muscolare e osso

è complessa, e coinvolge anche vie di segnalazione regolate da miochine ed osteochine, mediatori rilasciati rispettivamente dal muscolo e dall'osso.

Il trattamento cronico con corticosteroidi e il ritardo puberale, caratteristici dei soggetti affetti da Distrofia muscolare di Duchenne (DMD), così come le carenze nutrizionali derivanti dalla disfagia, che spesso complica il quadro dei pazienti affetti da NMD, possono indebolire ulteriormente le ossa. Tutti questi fattori contribuiscono a determinare un aumentato rischio di osteoporosi secondaria e ad aumentare il rischio di fratture da fragilità, con un grande impatto sulla qualità della vita (perdita precoce della deambulazione, perdita di indipendenza nelle attività quotidiane, impatto sulla vita dei caregiver).

Nella pratica clinica e nella ricerca, vengono utilizzati diversi metodi per stimare indirettamente la densità, le dimensioni e le qualità strutturali dell'osso. Questi includono la misurazione della densità minerale ossea (BMD) tramite la densitometria a doppio raggio X (DXA), la radiografia della mano e del polso, e le scansioni tomografiche quantitative periferiche (pQCT). È inoltre raccomandato valutare la presenza di fratture vertebrali attraverso radiografie della colonna vertebrale, soprattutto nei pazienti DMD, o in pazienti con altre condizioni trattate con regimi prolungati di steroidi ad alte dosi. Tuttavia, l'esecuzione di questi esami radiologici può essere difficile nella routine clinica a causa di problemi tecnici legati alle condizioni dei pazienti (scoliosi grave, contratture, dolore durante il posizionamento) e alle limitazioni nell'interpretazione dei dati a causa di mancanza/incompletezza dei dati normativi di riferimento.

È stato sottolineato come vi sia urgente bisogno di uno strumento di valutazione del rischio di frattura da fragilità, per identificare quei pazienti NMD a maggiore rischio di fratture, ed avviare trattamenti preventivi in pazienti selezionati.

Tra tutte i farmaci anti-osteoporosi disponibili, quelli più ampiamente utilizzate nella pratica clinica per prevenire e trattare la fragilità ossea, indipendentemente dalla malattia di base, sono i bisfosfonati, caratterizzati da ampi dati di efficacia e sicurezza a lungo termine. L'utilizzo dei bisfosfonati nelle persone con NMD è stato adattato da osservazioni in altri contesti di malattia, e nonostante manchino al momento dati specifici sulla loro efficacia e sicurezza a lungo termine nelle NMD, rappresentano comunque la classe di farmaci con maggiori evidenze scientifiche nelle NMD, mentre sono limitati i dati sul denosumab, o agenti anabolizzanti. Il denosumab ha la potenziale complicanza di un grave effetto "rimbalzo" che determina ipercalcemia, rendendo difficile il suo utilizzo su larga scala. Accanto alle terapie farmacologiche, è stata raccomandata l'attività fisica, sotto forma sia di esercizi non strutturati che strutturati.

Al momento non c'è un consenso su quando iniziare e per quanto tempo continuare le terapie che mirano a rinforzare la struttura ossea. La maggior parte delle evidenze relative alla salute delle ossa nelle NMD è stata sviluppata nel contesto pediatrico, in particolare in bambini/adolescenti affetti da DMD. Le informazioni sul monitoraggio e sul trattamento dei problemi di salute ossea in altre NMD stanno emergendo, ma non sono ancora incluse nelle attuali raccomandazioni di cura, come sottolineato dai pazienti. Al contrario, nella popolazione generale, la maggior parte della ricerca e delle linee guida sono dedicate alla prevenzione e trattamento dell'osteoporosi post-menopausale. Durante il workshop è stata evidenziata una grande lacuna di conoscenza sull'andamento del metabolismo osseo nei soggetti giovani adulti e adulti con disabilità motorie, e pertanto educare ed informare capillarmente clinici e pazienti sulle complicanze legate alla fragilità ossea è cruciale per implementarne la gestione in tutte le NMD.

Nell'ultima giornata del workshop sono stati pianificati ulteriori studi e identificate iniziative per diffondere la conoscenza su questo importante argomento:

1. Le funzioni muscolare e ossea sono intimamente collegate tra loro, e quindi la valutazione della salute dell'osso e del rischio di fratture devono essere una parte integrante della valutazione complessiva del paziente affetto da NMD.
2. La diagnosi clinica del paziente e il relativo potenziale funzionale guidano la valutazione del rischio di fragilità ossea, più di un singolo test diagnostico.
3. La banalizzazione delle fratture da fragilità è da evitare nei pazienti con disturbi neuromuscolari per il potenziale effetto deleterio cui esse sono associate.
4. Lo studio longitudinale della densità minerale ossea è fondamentale per comprenderne la traiettoria individuale nel tempo, ed eventualmente individuare la necessità di intensificare il follow-up endocrinologico.
5. Per comprendere il fenotipo osseo e il rischio di fragilità ossea di un paziente sono necessarie valutazioni scheletriche multifocali (diversi segmenti scheletrici), stabilite ed adattate allo specifico quadro clinico individuale.
6. La valutazione del potenziale di recupero individuale dal rischio di osteoporosi, in assenza di una terapia mirata al metabolismo osseo, è cruciale per impostare il giusto trattamento farmacologico.
7. Per una gestione ottimale delle complicanze legate alla fragilità ossea, è fondamentale una presa in carico multidisciplinare, che includa il regolare follow-up con uno specialista endocrinologo esperto in osteoporosi, oltre che uno specialista esperto nelle NMD.

Una relazione completa della conferenza verrà pubblicata sulla rivista Neuromuscular Disorders.