



276° Workshop internazionale ENMC:

Sede: Hoofddorp, Paesi Bassi

Titolo: Raccomandazioni Internazionali ENMC sul percorso diagnostico ottimale e sulla strategia di gestione dei pazienti con rabdomiolisi da sforzo

Data: 15.-17. Marzo 2024

Organizzatori:

Salman Bhai (USA), Pascal Laforet (Francia), John Vissing (Danimarca), Nicol Voermans (Paesi Bassi)

Giovani Ricercatori:

N. Kruijt (Paesi Bassi), Felix Kleefeld (Germania) e Mads Stemmerik (Danimarca).

Traduzioni di questo report da:

Tedesco a cura di F. Kleefeld

Olandese a cura di N. Kruijt

Danese a cura di John Vissing

Inglese a cura di N. Kruijt

Italiano a cura di G. Siciliano

Partecipanti:

N. Kruijt (Olanda- Giovane Ricercatore), P. Laforet (Francia), J. Vissing (Danimarca), N. Voermans (Olanda), S. Bhai (USA), F. Kleefeld (Germania, Giovane Ricercatore), M. Stemmerik (Danimarca, Giovane Ricercatore), B. Schoser (Germania), G. Siciliano (Italia), R. Quinlivan (Regno Unito), N. Roux-Buisson (Francia), G. Ravenscroft (Australia), A. Oldfors (Svezia), A. Roos (Germania), F. O'Connor (USA), S. Riazi (Canada), V. Gupta (USA), T. Liewluck (USA), F. Fatehi (Iran), G. McMahon (Australia, intervento virtuale), A. Lucia (Spain, intervento virtuale), E. Oates (Australia, intervento virtuale), A. Ferreira (Francia), F. Sanders (Olanda, rappresentante dei pazienti), J. Fonville (Olanda, rappresentante dei pazienti)

Riepilogo del workshop

Il 276° workshop ENMC, tenutosi dal 15 al 17 marzo 2024, ha visto la partecipazione di 21 medici e ricercatori provenienti da 12 Paesi europei ed extraeuropei (Australia, Canada, Danimarca, Francia, Germania, Italia, Iran, Paesi Bassi, Spagna, Svezia, Regno Unito e Stati Uniti), oltre a due rappresentanti dei pazienti. L'obiettivo del workshop era quello di definire un percorso diagnostico e una strategia di gestione ottimali per i pazienti con rabdomiolisi da sforzo (ER- "exertional rhabdomyolysis"). L'ER è la lesione del muscolo scheletrico dovuta all'esercizio fisico, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita a causa del rischio di sviluppo di grave insufficienza renale. Tuttavia, l'esatta definizione della condizione, e quindi dell'approccio ad essa, è ancora oggetto di dibattito, con conseguenti work-up diagnostici e terapeutici molto diversi in tutto il mondo, in assenza di linee guida comuni.

Prima giornata

Nella sessione di apertura del workshop, venerdì, sono state presentate e discusse le esigenze non soddisfatte e le domande aperte sulla rabdomiolisi. I partecipanti hanno concordato sul fatto che non esiste un approccio standardizzato per la diagnosi e il trattamento di tale condizione.

Il dosaggio dei livelli degli enzimi muscolari nel sangue, tra cui la creatinasi (CK), è ampiamente utilizzata come valutazione primaria per la diagnosi, ma non c'è consenso su quali livelli di CK rientrino nei limiti della normalità e soprattutto quali debbano essere considerati patognomonicamente di rabdomiolisi e quindi trattati. Molti pazienti, quindi, ricevono un trattamento non necessario e il decorso clinico andrebbe spontaneamente in remissione anche senza ricevere trattamenti specifici a riguardo.

Nell'intervento successivo è stato discusso il meccanismo patogenico alla base della rabdomiolisi, in particolare evidenziando ciò che la distingue da una risposta fisiologica all'esercizio fisico eccessivo in cui:

- I) i valori di CK sono inferiori a 50 volte il "limite superiore della norma" (<10.000 U/L);
- II) non è presente nessuno dei seguenti sintomi: gonfiore muscolare, debolezza muscolare o mioglobinuria (cioè urine color coca-cola o caffè)
- III) I risultati di laboratorio non mostrano segni di lesioni renali o squilibri di elettroliti.

Gli esperti hanno discusso su quali sono i fattori di rischio della condizione, come il tipo di esercizio fisico, i fattori ambientali, l'eventuale uso di sostanze miotossiche, ma anche la genetica e alcune patologie primitive e secondarie del muscolo. Tra le patologie specifiche che possono causare la rabdomiolisi sono state trattate le malattie da accumulo di glicogeno, i deficit dell'ossidazione degli acidi grassi e le malattie mitocondriali. È stato inoltre evidenziato che i pazienti affetti da distrofie muscolari (ad esempio, distrofia muscolare dei cingoli o distrofia di Duchenne) sono a maggior rischio di sviluppare rabdomiolisi. Inoltre, sono stati discussi rari casi di rabdomiolisi nei bambini, concentrandosi su due cause genetiche ereditarie con mutazioni nei geni RYR1 per il recettore della rianodina e LPIN1 per la lipina-1, che causano un ampio spettro di sintomi, tra cui annoverare una rabdomiolisi di grado severo.

Seconda giornata

Sabato, dopo aver trattato ampiamente le molteplici cause che possono sottendere la rabdomiolisi, i partecipanti hanno discusso l'attuale approccio diagnostico all'ER. Prima dell'inizio del workshop è stato distribuito un sondaggio tra 60 specialisti, i risultati mostrando che i diversi Paesi hanno

approcci molto diversi alla questione. La discussione si è quindi concentrata sulla possibile elaborazione dei più chiari criteri da utilizzare per approntare la diagnosi.

Successivamente, due rappresentanti dei pazienti hanno condiviso la loro storia e le loro esperienze, tra cui quella del padre di un giovane atleta deceduto per complicanze, tra cui massiva rabdomiolisi, a seguito di un colpo di calore. E' seguita una seconda testimonianza di un atleta, peraltro allenato e abituato agli sforzi muscolari anche in condizioni estreme, che ha presentato un episodio di rabdomiolisi sempre in corso di un colpo di calore durante una maratona. I rappresentanti dei pazienti hanno espresso l'importanza di una maggiore consapevolezza e una chiara informazione sia sulla prevenzione primaria che secondaria del problema, nonché una facilità di accesso anche ad un supporto psicologico, sottolineando come un follow-up più frequente successive alla diagnosi sarebbe stato utile per il loro processo di recupero, non solo fisico ma anche mentale. Questo aspetto è stato ulteriormente discusso, in quanto in linea con uno dei recenti studi condotto su 60 atleti da un medico partecipante al workshop.

Valutando il problema da una prospettiva differente, un medico dell'esercito statunitense ha discusso di come la rabdomiolisi in relazione ad un esercizio fisico intenso e al calore sia un problema anche per il personale militare, sollevando questioni di sicurezza sul lavoro e quindi di necessità di revisione dell'argomento in ambito di medicina del lavoro.

Durante gli interventi successivi è stata effettuata una disamina sui nuovi test e indagini genetiche che potrebbero aiutare nell'individuare possibili cause genetiche della rabdomiolisi. È stato evidenziato che i geni inclusi nel work-up genetico della rabdomiolisi devono attualmente essere standardizzati. Il ruolo delle biopsie muscolari nel processo diagnostico può essere utile in casi specifici, ma oggi i test genetici dovrebbero essere il gold standard diagnostico.

Infine, è stato discusso come supportare le persone affette da rabdomiolisi non solo nella fase acuta ma anche durante e dopo il recupero. Quello della prevenzione secondaria è un aspetto importante, poiché c'è il rischio di sviluppare un secondo evento per una ripresa troppo precoce di un'attività sportiva o talora semplicemente quotidiana di media entità in soggetti in qualche modo predisposti. La fase di recupero è una fase clinicamente delicata che richiederebbe una maggiore attenzione nella pratica clinica, ad oggi ancora sottovalutata.

Terza giornata

Domenica un tavolo di lavoro tra i partecipanti ha permesso di evidenziare, sulla base delle proprie conoscenze ed esperienze nella pratica clinica di ogni Paese, quali sono le lacune sull'approccio diagnostico e terapeutico. Lo scopo è quello di elaborare dei punti chiave di discussione utili alla definizione di linee guida internazionali per migliorare l'approccio all'argomento e, di conseguenza, avere delle ripercussioni positive sulla qualità di vita di pazienti che abbiano potuto sperimentare o sono a rischio per tale condizione. Ciò che è emerso è che la definizione di ER dovrebbe includere i sintomi (ad esempio, dolore muscolare, gonfiore) e gli esami di laboratorio (ad esempio, CK, funzione renale) per identificare e stratificare i pazienti a rischio di sviluppare complicazioni gravi. Allo stesso tempo, i pazienti con elevazione cronica della CK e/o condizioni sottostanti che causano episodi ricorrenti dovrebbero essere trattati con strategie correttive minime o un approccio di tipo "wait and see" evitando approcci eccessivi non giustificati.

Un rapporto completo sulle linee guida diagnostiche definitive e sulle raccomandazioni terapeutiche sulla rabdomiolisi sarà pubblicato sulla rivista medica *Neuromuscular Disorders*.