

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN SCIENZE
RIABILITATIVE DELLE PROFESSIONI SANITARIE



Tesi di Laurea

Management clinico dell'Osteolisi Multicentrica Carpo-Tarsale: una revisione sistematica

Clinical management of Multicentric Carpo-Tarsal Osteolysis: a systematic review

Relatore:

Prof.ssa Irene Schiavetti

Candidato:

Marina Usai

Matricola:

5064258

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN SCIENZE
RIABILITATIVE DELLE PROFESSIONI SANITARIE



Tesi di Laurea

Management clinico dell'Osteolisi Multicentrica Carpo-Tarsale: una revisione sistematica

Clinical management of Multicentric Carpo-Tarsal Osteolysis: a systematic review

Relatore:

Prof.ssa Irene Schiavetti

Candidato:

Marina Usai

Matricola:

5064258

Management clinico dell'Osteolisi Multicentrica Carpo-Tarsale (MCTO): una revisione sistematica

Sommario

Obiettivo: Indagare quali sono le strategie di management clinico per migliorare gli esiti nei pazienti con MCTO, con particolare riferimento alla presa in carico riabilitativa per migliorare l'autonomia e la qualità di vita.

Metodo: Tre database (PubMed, Scopus, Embase) sono stati indagati sistematicamente per ricercare studi significativi. Sono stati inclusi tutti i disegni di studio ad eccezione di lettere agli editori, abstract di congressi, revisioni, studi pre-clinici o su modelli di animali. È stata eseguita valutazione secondo i criteri di inclusione per titolo ed abstract da due revisori indipendenti, in cieco. I conflitti sono stati risolti al *full text* attraverso un confronto tra i due e in caso di dubbio è stato consultato un terzo revisore. È stata eseguita una valutazione critica degli articoli.

Risultati: Sono stati estratti 32 studi. Cinque articoli trattano percorsi riabilitativi: uno descrive il miglioramento della funzionalità e indipendenza attraverso una gestione efficace del dolore, che ha permesso al paziente di raggiungere nuovi traguardi funzionali. Un secondo studio riporta interventi fisioterapici per artropatia in tre casi, mentre altri tre articoli evidenziano la fisioterapia come supporto o post-protesi d'anca.

Conclusioni: questa revisione evidenzia una significativa carenza di studi sugli interventi riabilitativi per MCTO, con limitato uso di scale di valutazione standardizzate e *follow-up*, oltre a *bias* metodologici che ostacolano una valutazione adeguata. Sono necessari ulteriori studi per sviluppare protocolli clinici mirati e percorsi terapeutici per migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Clinical management of Multicentric Carpo Tarsal Osteolysis: a systematic review

Abstract

Objective: To investigate clinical management strategies for improving outcomes in patients with MCTO, with a particular focus on rehabilitation approaches to enhance independence and quality of life.

Method: Three databases (PubMed, Scopus, Embase) were systematically searched to identify relevant studies. All study designs were included except letters to editors, conference abstracts, reviews, preclinical studies, or animal model research. Two independent reviewers conducted blinded title and abstract screening based on inclusion criteria. Conflicts were resolved at the full-text level through discussion, and a third reviewer was consulted in case of uncertainty. A critical appraisal of the articles was performed.

Results: A total of 32 studies were extracted. Five articles discussed rehabilitation pathways: one described functional and independence improvement through effective pain management, allowing the patient to reach new functional milestones. Another study reported physical therapy interventions for arthropathy in three cases, while three additional articles highlighted physical therapy as supportive or post-hip replacement treatment.

Conclusions: This review reveals a significant lack of studies on rehabilitation interventions for MCTO, with limited use of standardized assessment scales and follow-up, as well as methodological biases that hinder comprehensive evaluation. Further studies are needed to develop targeted clinical protocols and therapeutic pathways to improve the quality of life for MCTO patients.

A Filippo, Riccardo, Lara e Fabio

Nessuna malattia è così **rara** da non meritare attenzione

Ringraziamenti

Tutto quello che ho avuto l'opportunità di fare, nella vita, lo devo agli altri e al grande supporto che ho sempre ricevuto. Anche questo percorso non fa eccezione.

Ringrazio quindi la Prof.ssa Irene Schiavetti, per avermi seguito in questa fase finale del percorso di studio con professionalità, puntualità, competenza e grande umanità; il Prof. Signori, solo lui poteva essere in grado di farmi apprezzare la statistica; la Prof.ssa Zunino per avermi dato nuovi occhi per guardare le relazioni nei contesti di lavoro; Rachele, per aver valorizzato questo elaborato con i suoi preziosi consigli e il suo entusiasmo; Marta, perché nonostante i suoi mille impegni riesce sempre a trovare uno spazio per chi le chiede aiuto; i miei compagni di studi, ho iniziato questo percorso in un momento difficile, siete stati ossigeno.

Ringrazio i miei genitori, come sempre, anche questa volta senza di voi non ce l'avrei fatta. Sono tornata figlia nel momento in cui diventavo genitore; mi avete fatto trovare un piatto caldo sempre a tavola, i vestiti puliti, la casa in ordine, accudito mia figlia, fatta sentire meno sola; i miei nonni, sono da sempre la mia tifoseria più appassionata.

Ringrazio Davide; in questo nuovo universo che abbiamo formato ha saputo essere un satellite che ha orbitato intorno a me e Lara, mentre cercavo di capire come destreggiarmi in questa nuova forma di me, seguendomi due passi indietro quando avevo bisogno di spazio, e standomi vicina quando avevo più bisogno. Ringrazio lui e l'infinita pazienza di cui la natura l'ha dotato. Ringrazio Lara, per avermi fatto scoprire nuove parti di me e che posso sopravvivere con molte meno ore di sonno di quante avessi mai creduto.

Ringrazio Agnese, compagna di studi e di vita da vent'anni, ce l'abbiamo fatta anche questa volta.

Ringrazio Sofia, per la sua gentilezza, per saper cogliere le sfumature e avere sempre una parola misurata al momento opportuno.

E infine ringrazio Filippo, Riccardo, Lara e Fabio per avermi dato l'opportunità di condividere una parte delle loro vite, per ricordarmi che alla fine, la felicità, è qui ed ora.

Indice

Sommario	I
Abstract	II
Ringraziamenti	III
1 - Introduzione	1
1.1 – Perché occuparsi delle malattie rare?	1
1.2 – L’osteolisi multicentrica carpo-tarsale.	2
2 – Materiali e Metodi	4
2.1 – Quesito clinico.	4
2.2 – Protocollo.	5
2.3 – Strategia di ricerca e selezione studi.	5
2.4 – Outcome.	6
2.5 – Estrazione dati e Critical Appraisal.	6
3 - Risultati	8
3.1 – Outcome.	8
3.2 – Critical appraisal.	27
3.2.1 – Sintesi case series.	27
3.2.2 – Sintesi case report.	28
3.2.3 – Sintesi cross sectional studies.	28
4 – Discussione	30
4.1 – Supporto alle attività di ricerca nelle malattie rare.	32
5 - Limiti	34
6 – What’s next?	35
7 - Conclusioni	37
Referenze	38

1. Introduzione

1.1 Perché occuparsi delle malattie rare?

Si definisce malattia rara una patologia che colpisce un piccolo numero di persone in confronto alla popolazione generale. Nel mondo esistono circa 296 definizioni di malattia rara provenienti da 1109 organizzazioni. (Adachi et al., 2023). In Europa, viene definita malattia rara quella che colpisce meno di una persona ogni 2000 (<https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare>; accesso 3/11/24). Prese singolarmente, le malattie rare coinvolgono un numero minimo di individui, ma considerate globalmente, si stima che, nella loro rarità, impattino sul 3,5-5,9% della popolazione mondiale, che corrisponde circa ad un numero di individui compresi tra i 263 e i 446 milioni (Nguengang Wakap, 2020). Se estendiamo il coinvolgimento delle persone con malattia rara anche ai loro familiari, che si trovano spesso nell'odissea della ricerca di diagnosi e terapie, il numero sale a 1,05-1,4 miliardi di persone (Groft SC, 2017). È stimato che circa il 50% delle persone affette da malattia rara siano bambini ([7,000 challenges: The basis and burden of rare diseases | Science | AAAS](#); accesso 1/11/24).

In Europa, il 25% delle persone con malattia rara attende tra i 5 e i 30 anni dal sintomo di esordio per ricevere una diagnosi appropriata, e il 40% riceve inizialmente diagnosi errate che portano a percorsi clinici non necessari e non efficaci (Chung et al., 2022). In questi lunghi percorsi verso la ricerca di una soluzione, l'avvento di una disabilità ingravescente e la mancanza o ridotta capacità di supporti sociali e finanziari, influenza l'intero nucleo familiare, con una ricaduta sul loro stato di salute e la loro efficienza produttiva. Nonostante il grande numero di pazienti e famiglie colpite da malattie rare a livello mondiale, la scarsa consapevolezza pubblica e la limitata esperienza nel settore hanno portato a trascurare e marginalizzare queste persone sia nei sistemi sanitari che nelle politiche di assistenza sanitaria e sociale (Chung et al., 2022).

L'Agenda 2030 per lo Sviluppo Sostenibile promossa dagli Stati membri delle Nazioni Unite pone l'attenzione sulle discriminazioni e disuguaglianze (spesso multiple e intersecanti) che compromettono l'autonomia delle persone. Molte delle barriere che le persone affrontano nell'accesso ai servizi, alle risorse e alle pari opportunità non sono semplicemente il risultato del caso o della mancanza di risorse disponibili, ma

piuttosto la conseguenza di leggi, politiche e pratiche sociali discriminatorie che lasciano indietro gruppi specifici di persone. Il secondo dei sei principi nell'Agenda 2030, *Leave No One Behind*, pone l'attenzione degli Stati membri e dei professionisti su questi aspetti (Operationalizing LNOB, 2022; accesso 1/11/24).

Le malattie rare dovrebbero rappresentare una priorità nelle politiche sanitarie e della ricerca scientifica, non solo in campo diagnostico, ma anche della presa in carico globale per l'inclusione e la partecipazione ai contesti di vita quotidiana.

1.2. L'osteolisi multicentrica carpo tarsale

L'osteolisi multicentrica carpo tarsale (MCTO) è una malattia genetica ultra-rara clinicamente caratterizzata da una sindrome osteolitica localizzata delle ossa del carpo e del tarso, ma può anche coinvolgere altre parti dello scheletro e interessare tessuti extra-scheletrici causando opacità corneale e glomerulosclerosi focale segmentale (Lermar et al., 2023). La patologia renale riguarda circa i due terzi dei pazienti e la metà di loro va incontro a dialisi e trapianto renale. Possono inoltre essere presenti lievi differenze craniofacciali, come faccia triangolare, micrognazia, labbro superiore sottile, narici ipoplastiche ed esoftalmo (Wu et al., 2021).

L'MCTO è causata da mutazioni missenso eterozigoti in una regione ristretta del dominio di transattivazione del gene MAFB (Zankl et al., 2012). Sebbene la regione di mutazione sia molto ristretta, l'MCTO ha una rappresentazione fenotipica eterogenea. Tale variabilità dell'espressività del fenotipo dell'MCTO, anche tra individui affetti della stessa famiglia, suggeriscono che fattori aggiuntivi possano modulare il fenotipo dell'MCTO (Lermar et al., 2023).

L'MCTO si presenta generalmente con dolore e gonfiore alle articolazioni dei polsi e dei piedi, con limitazione del rango di movimento (ROM). Questo tipo di manifestazione viene frequentemente scambiato per artrite idiopatica giovanile (JIA), portando ad un ritardo nella diagnosi di malattia rispetto al sintomo di esordio (Wu et al., 2021). Ad oggi la diagnosi differenziale viene eseguita attraverso le indagini radiologiche e i test genetici, che rimangono il *gold standard* per la diagnosi di malattia (Faber et al., 2004).

La malattia esordisce in età evolutiva e si stabilizza in adolescenza, esitando diversi livelli di disabilità (Faber et al., 2004). Alcuni casi in letteratura riportano ritardo

nell'acquisizione del cammino (Trinkino et al., 2023; Regev et al., 2021; Li et al., 2020).

L'estrema variabilità dell'espressione fenotipica della patologia pone delle sfide non solo in termini diagnostici, ma anche di presa in carico riabilitativa per promuovere il benessere globale della persona e arginare l'evoluzione della patologia, attuando strategie di prevenzione e promozione alla partecipazione nei contesti di vita quotidiana.

Dal punto di vista riabilitativo e della partecipazione alle attività di vita quotidiana l'MCTO rappresenta una grande sfida per l'operatore sanitario. La mancanza di dati ed evidenze nella letteratura scientifica pone di fronte a molte domande sull'adeguatezza dell'approccio riabilitativo.

Questo elaborato nasce dall'esperienza diretta con un bambino affetto da questa patologia. Il nostro è stato, ed è tutt'ora, un percorso in continua trasformazione. Scopriamo nuove esigenze e troviamo insieme soluzioni alternative, spesso creative, per compiere quei piccoli gesti quotidiani che sono la base per costruire un senso di sé. Le malattie rare presentano sfide diagnostiche e di gestione del quadro clinico internistico che richiedono anni. Nel frattempo, la vita scorre e quello che possiamo fare, e che questa famiglia in particolare mi ha insegnato, è concentrarsi sull'oggi e fare in modo che sia un "oggi migliore possibile". Questa dovrebbe essere la sfida della riabilitazione e in particolar modo della terapia occupazionale, nelle malattie rare. Questo elaborato nasce dall'esigenza di dare concretezza ai ragionamenti condivisi in questi anni, nel tentativo di ricordare alla comunità scientifica internazionale che la ricerca in ambito riabilitativo delle patologie rare deve essere incentivata, perché è una delle poche cose che può fare la differenza, in attesa di una cura.

Materiali e Metodi

2.1. Il quesito clinico

L'obiettivo di questa revisione è fare luce e sintetizzare le attuali conoscenze rispetto al management clinico della patologia per poter implementare strategie d'intervento adeguate a supportare i pazienti e le loro famiglie dal punto di vista riabilitativo e di partecipazione alle attività di vita quotidiana, promuovendone il benessere e la qualità di vita. Il lavoro è stato discusso e progettato da un team multiprofessionale che ha coinvolto tre terapisti occupazionali, un medico pediatra e un medico fisiatra.

Per fare questo siamo partiti dal quesito clinico, ovvero la domanda strutturata che guida l'indagine su un problema clinico o sanitario specifico, ponendo l'attenzione su aspetti di diagnosi, trattamento, prognosi o prevenzione di una condizione patologica. Il quesito è formulato in modo da essere chiaro e specifico, consentendo la ricerca di evidenze scientifiche per rispondere alla domanda e supportare la pratica clinica basata su dati concreti (Handbook "Competenze core per l'Evidence-based Practice" Disponibile a: www.gimbe.org/EBP, accesso 15/10/24).

Il quesito clinico può essere strutturato secondo il modello PICO, che prevede quattro elementi (Richardson, 1993):

1. **P** (Popolazione o Pazienti): descrive i pazienti o la popolazione interessata.
2. **I** (Intervento): indica il trattamento o l'esposizione da valutare.
3. **C** (Confronto o Controllo): descrive un intervento di confronto, se presente.
4. **O** (Outcome, o Esito): definisce i risultati che si vogliono misurare o osservare.

Nel nostro caso, trattandosi di una malattia rara, in cui non si prevede la presenza in letteratura di studi randomizzati, la nostra revisione si baserà su studi osservazionali che identificano le caratteristiche di una popolazione target e l'eventuale intervento. La nostra domanda pertanto sarà caratterizzata dal **P** (popolazione di pazienti con MCTO), **I** (management clinico, intervento riabilitativo, intervento chirurgico, protocolli di monitoraggio clinico) e **O** (quali percorsi riabilitativi per migliorare la partecipazione e la qualità di vita dei pazienti con MCTO). Verranno presi in considerazione anche *outcome* specifici, come l'estrazione dei principali farmaci in uso, il ruolo degli interventi chirurgici e il loro impatto a livello funzionale. Infine è stata effettuata una sintesi descrittiva di caratteristiche di popolazione (ad esempio

presenza di coinvolgimento renale, opacità corneale), e un'analisi della distribuzione geografica dei pazienti e dei finanziamenti alla ricerca.

Una volta definito il quesito clinico siamo passati alla stesura del protocollo.

2.2. Il protocollo

La stesura del protocollo è il primo passo da compiere per attuare una revisione sistematica di letteratura. La dichiarazione d'intenti di come si vuole procedere per sistematizzare la revisione permette di ridurre il rischio di *bias* e avvalora il lavoro svolto.

Per la stesura del protocollo ci siamo riferite al *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews for Protocol* (PRISMA-P) (Moher et al., 2015), che ci ha consentito di prendere in considerazione e riportare tutte le parti essenziali alla corretta compilazione dello stesso.

Il protocollo ha riportato:

- Una breve introduzione al lavoro
- Il quesito clinico
- La strategia di ricerca
- Criteri di eleggibilità
- Processo di selezione
- *Quality assessment*
- Modalità di estrazione dei dati

Il protocollo è stato registrato sulla piattaforma Prospero [CRD42024602295].

2.3. La strategia di ricerca e selezione degli studi

Gli articoli sono stati ricercati su tre motori di ricerca: PubMed, Embase e Scopus. La stringa di ricerca, mirata ad includere tutti gli articoli che parlano di MCTO, ha compreso un limite temporale degli studi pubblicati fino al 5 marzo 2024. La stringa utilizzata per il database PubMed è stata (“multicentric carpotarsal osteolysis” OR “carpo tarsal osteolysis” OR “MafB” OR “multicentric carpo-tarsal osteolysis” OR “MCTO”), successivamente adattata anche per gli altri due database. Sono stati esclusi dalla revisione lettere agli editori, abstract di congressi, revisioni, studi pre-clinici o su modelli di animali. Gli articoli sono stati successivamente caricati sulla piattaforma

Rayyan, uno strumento *on-line* progettato per facilitare il lavoro in *team* nelle revisioni di letteratura che permette di importare, organizzare e scremare articoli attraverso filtri ed etichette.

Dopo una prima fase di eliminazione dei doppi, è stata eseguita valutazione secondo i criteri di inclusione per titolo ed abstract da due revisori indipendenti, in cieco. I conflitti sono stati risolti al *full text* attraverso un confronto tra i due e in caso di dubbio è stato consultato un terzo revisore.

2.4 Outcome

L'*outcome* primario del progetto è la ricerca di percorsi riabilitativi volti al miglioramento della qualità di vita. Abbiamo poi selezionato *outcome* specifici per approfondire il management clinico del paziente con MCTO. In particolare, abbiamo focalizzato la nostra attenzione su:

- Sintomatologia; dolore, mobilità articolare e *stiffness*
- Progressione della malattia; attraverso immagini (radiografiche, risonanza magnetica) e misurazioni cliniche
- *Outcome* funzionali; miglioramento dell'abilità motoria, della forza muscolare, delle attività di vita quotidiana

2.5 Estrazione dati e *Critical Appraisal*

L'estrazione dei dati è stata eseguita da un unico revisore secondo i criteri definiti nel quesito clinico. Ulteriori dati sono stati estrapolati per creare un secondo database che riportasse i casi clinici presenti in letteratura e creare una coorte di pazienti dai quali estrapolare una sintesi descrittiva delle loro caratteristiche. Sono stati estrapolati dati inerenti al genere alla nascita, la variante genetica, il sintomo di esordio, l'età di diagnosi malattia, la presenza di diagnosi errata, altre comorbilità, l'uso di eventuali ausili per la mobilità (carrozine).

Inoltre, abbiamo approfondito il tema inerente allo stanziamento di fondi per la ricerca scientifica in ambito delle pubblicazioni per le malattie rare, attenzionando l'eventuale presenza di supporto economico per le ricerche in oggetto.

Per quanto riguarda la valutazione critica degli articoli, sono stati selezionati strumenti adeguati ai disegni di studio presenti all'interno della revisione.

Sono stati utilizzate le schede di valutazione critica del *Joanna Briggs Institute* (JBI) per la valutazione dei *case report*, *case series* e dei *cross sectional study* (<https://jbi.global/critical-appraisal-tools>).

I dati sono stati sintetizzati in una sintesi qualitativa a causa dell'eterogeneità degli studi.

La presente revisione sistematica è stata condotta seguendo le linee guida PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) per garantire trasparenza e rigore metodologico nel processo di selezione e analisi degli studi inclusi (Page et al., 2021).

Risultati

Questa ricerca mira ad esplorare il management clinico nei pazienti con MCTO e valutarne gli *outcome*. A questo quesito, abbiamo aggiunto ulteriori domande di ricerca; quali i farmaci in uso, se sono presenti interventi chirurgici, casi di diagnosi errata. Abbiamo attivato una stringa di ricerca su tre database bibliografici di ricerca scientifica (PubMed, Embase e Scopus). La nostra ricerca ha identificato 3138 articoli. Di questi, 62 hanno incontrato i criteri di eleggibilità per il *full text*. Infine, 32 articoli sono stati inclusi nel lavoro di revisione (Fig. 3.1). Come tipologia di disegno di studio sono stati identificati 2 *cross sectional studies* (6,25%), 9 *case series* (28,12%), 18 *case report* (56,25). Per 3 articoli (9,37%) è stato possibile recuperare solo l'abstract, nonostante aver provato a contattare senza esito il *corresponding author*.

3.1. Outcome

Nessuno dei 32 articoli revisionati presenta come *outcome* primario l'approccio riabilitativo volto a migliorare la qualità della vita dei pazienti. Cinque degli articoli parlano di percorsi riabilitativi. Trinkino et al., (2023) riporta come grazie all'uso del tofacitinib siano migliorati i sintomi articolari, con un aumento improvviso della funzionalità e dell'indipendenza. Sottolinea come l'importanza della gestione del dolore abbia permesso alla paziente di proseguire percorsi intensivi di fisioterapia e terapia occupazionale e acquisire funzionalità e la mobilità e raggiungere nuovi traguardi, come andare in monopattino, arrampicarsi su uno scivolo e salire e scendere le scale. Gupta et al., (2023) riporta l'intervento fisioterapico per tre dei cinque casi in oggetto come indicazione per l'artropatia; due articoli citano la fisioterapia come strumento di supporto (Tannouri et al., 2023; Mehawej et al., 2013); un articolo parla di percorso fisioterapico post-intervento chirurgico di protesi d'anca (Sun K. et al., 2016).

L'intervento chirurgico viene riportato in otto articoli (25%). Gli interventi sono proposti per migliorare la funzionalità, garantire stabilità articolare o ridurre sintomatologia dolorosa. Gli interventi riportati riguardano le articolazioni di polso (Park et al., 2018; Mehawej et al, 2013; Dolgikh V.V. et al., 2015; Pai et al., 1988), di anca (Sun K et al., 2016; Mehawej et al, 2013; Fuchs, 1981; Pai et al., 1988), di ginocchio (Mehawej et al, 2013), di piede (Fuchs, 1981; Pai et al., 1988) e di

correzione di scoliosi (Miyazaki et al., 2019). Due di questi interventi includono l'uso di protesi (Mehawej et al, 2013; Sun K et al., 2016). L'uso della carrozzina è riportato in 4 articoli (12,5%) per un totale di 7 pazienti coinvolti (10,9%) (Gupta et al., 2023; Mehawej et al., 2013; Park et al., 2018; Ronchetti et al., 2023).

La terapia farmacologica è riportata in 20 studi (62,5%). L'uso di steroidi è riportato in 7 articoli (35%) (Furness et al., 2022; Gupta et al., 2023; Mumm et al., 2014; Pai et al., 1988; Park et al., 2018; Tejada et al., 2015; Trinkino et al., 2023); l'uso degli antiinfiammatori non steroidei (FANS) è riportato in 11 articoli (55%) (Chen et al., 2021; Dolgikh V.V. et al., 2015; Kisla Ekinci et al., 2023; Mehawej et al, 2013; ; Pai et al., 1988; Park et al., 2018; Regev et al., 2021; Ronchetti et al., 2023; Sun K et al., 2016; Trinkino et al., 2023; Wu et al., 2021); l'uso dei *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs* (DMARDs) è riportato in 14 studi (Chen et al., 2021; Dolgikh V.V. et al., 2015; Gupta et al., 2023; Kisla Ekinci et al., 2023; Lei et al., 2017; Lermar et al. 2023; Mumm et al., 2014; Regev et al., 2021; Ronchetti et al.2023; Park et al., 2018; Trinkino et al.2023; Upadia et al., 2018; Wu et al., 2021); l'uso dei farmaci biologici è riportato in 8 studi (40%) (Furness et al., 2022; Kisla Ekinci et al., 2023; Mehawej et al, 2013; Lei et al., 2017; Lermar et al. 2023; Trinkino et al., 2023; Upadia et al., 2018; Wu et al., 2021); l'uso di ACE inibitori/sartanici è riportato in 7 studi (35%) (Gupta et al., 2023; Li et al., 2020; Mehawej et al, 2013; Nahri et al., 2021; Park et al., 2018; Ronchetti et al., 2023; Wu et al., 2023); l'uso dei bifosfonati è riportato in 4 articoli (20%) (Park et al., 2018; Ronchetti et al., 2023; Trinkino et al., 2023; Upadia et al., 2018); l'uso del denosumab è riportato in 5 articoli (25%) (Lei et al., 2017; Kisla Ekinci et al., 2023; Regev et al., 202; Ronchetti et al., 2023; Wu et al., 2021); 5 articoli (25%) riportano l'uso di altri farmaci: oppioidi, infiltrazioni di acido ialuronico o steroidi, iniezioni intra-articolari di glucocorticoidi, valproato (Lei et al., 2017; Lermar et al. 2023; Mehawej et al, 2013; Mumm et al., 2014; Ronchetti et al., 2023). I pazienti coinvolti nella terapia farmacologica sono sintetizzati nella tabella 3.1.

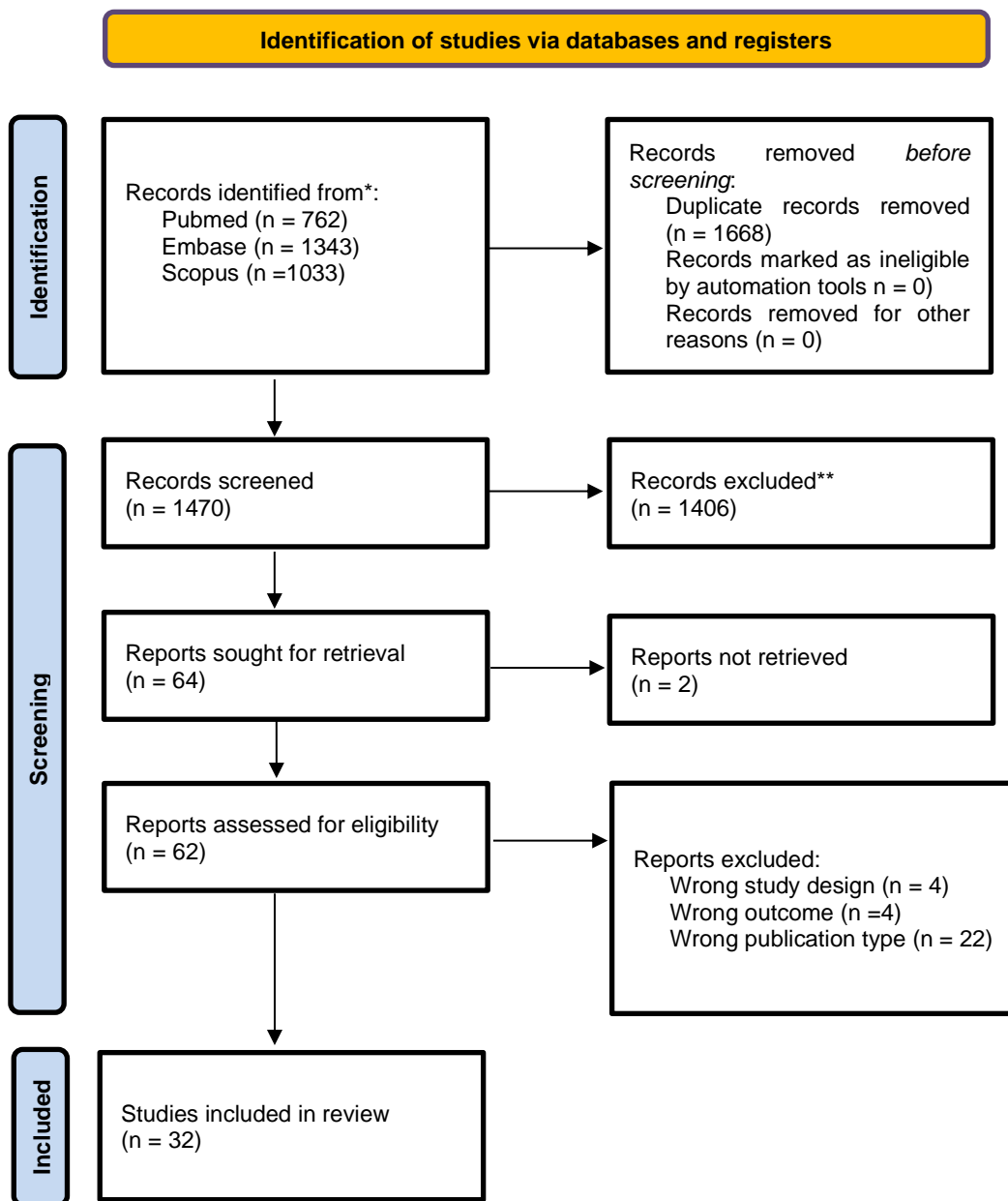


Fig. 3.1

Farmaco	N studi (%)	Pazienti (%)
Steroidi	7 (35)	7 (11)
FANS	11 (55)	13 (20,3)
DMARDs	14 (65)	14 (21,8)
Biologici	8 (40)	9 (14)
ACE inibitori/sartanici	7 (35)	11 (17,2)
Bifosfonati	4 (20)	7 (11)
Denosumab	5 (25)	8 (12,5)
Altro	5 (25)	5 (7,8)

Tab 3.1

In totale è stato possibile estrarre dati di 64 pazienti. L'età media dei pazienti presenti negli studi è di $14,2 \pm 8,57$ anni. L'età del sintomo d'esordio, riportata in 39 casi è di $2,68 \pm 2,97$ anni. È stato possibile calcolare il delta tra sintomo d'esordio e diagnosi in 31 casi, con un valore mediano di 3 (IQR 8,25).

La descrizione qualitativa degli studi è riportata nella Tabella 3.3.

Sono identificati 29 casi di genere maschile (45,3%) e 22 casi di genere femminile (34,3%); di 13 pazienti (20,3%) il dato non è disponibile.

Il coinvolgimento renale a vario livello di gravità 37 (62,7%) su 59; il trapianto viene riportato per 11 pazienti (21,6%) su 51 casi; l'opacità corneale è riportata per 9 pazienti (31%) su 29; la scoliosi è segnalata per 8 (38,1%) pazienti su 21; gli interventi di chirurgia ortopedica sono riportati per 9 pazienti (56,3%) su 16; casi di familiarità sono riportati per 11 pazienti (31,4%) su 35; la diagnosi errata è riportata per 46 pazienti di cui 25 (54,3%) hanno subito una prima diagnosi errata (Tab 3.2).

Tali dati devono essere letti e valutati alla luce di molti dati non reperibili negli articoli analizzati, che può portare ad un elevato rischio di *bias*.

	Coinvolgimento renale	Trapianto	Opacità corneale	Scoliosi	Interventi chirurgici	Familiarità	Errata diagnosi
N	59	51	29	21	16	35	46
N.A.	4	12	34	42	47	28	17
Si (%)	37 (62,7)	11 (21,6)	9 (31)	8 (38,1)	9 (56,3)	11 (31,4)	25 (54,3)
No (%)	22 (37,3)	40 (78,4)	20 (69)	13 (61,9)	7 (43,8)	24 (68,6)	21 (45,7)

Tab. 3.2

<u>Bennet et al., 1980</u>	
Study design	Case report
Age (years, month)	20
Sex (M o F)	F
Country	USA
Aim	Description of a case of nephropathy in multicentric carpotarsal osteolysis (MCTO)
Assessment scale	None
Clinic presentation	Initial diagnosis: MCTO, first showed swollen, tender feet and wrists at 21 months and couldn't stand. At 3 years, atlas invagination into the foramen magnum was corrected by surgical decompression, allowing the patient to walk, though with a fixed equinus deformity. Osteolysis in the wrists and feet progressed through childhood. Proteinuria appeared at 16, and by 18, pubic hair and breast development were present, but menstruation had not started. Radiographs confirmed carpal and tarsal destruction. No pharmacological treatment or rehabilitation details were provided.
Comorbidity	Renal involvement, corneal clouding
<u>Chen et al., (2021)</u>	
Study design	Case series
Age (years, month)	13
Sex (M o F)	F
Country	Brazil
Aim	To present the first hereditary case of MCTO
Assessment scale	None
Clinic presentation	Initial diagnosis: Juvenile idiopathic arthritis. Clinical condition: At the age of 11 years, the patient developed swelling of the fingers, pain and progressive motor disturbances related to movement of the upper limbs and feet, contracture in flexion of the right elbow, ulnar deviation of the hands and hollow foot. the patient also presented with mild dorsal scoliosis, mild bilateral genu valgus. Instrumental investigation: radiological investigations show progressive worsening from 11 to 13 years with reduced bone density, progressive erosions in the metacarpus, metatarsus and phalanges, and other changes.
Comorbidity	Scoliosis
<u>Choochuen et al., 2018</u>	
Study design	Case report
Age (years, month)	14
Sex (M o F)	F
Country	Thailand
Aim	To describe the first case of MCTO in Asia, emphasise the importance of monitoring serum calcium and performing genetic studies as part of patient management
Assessment scale	none
Clinic presentation	Initial diagnosis: MCTO. 8 months: crawling with knees and elbows. 12 years: shortening of the arms and forearms, contracture in flexion of the elbows, deformed wrists. The lower limbs present in knee flexion, limitation of ankle movements and deformity of the feet. Instrumental investigation: X-ray of the hands shows absence of the carpal bones and osteolysis of the proximal part of the metacarpal bones
Comorbidity	Renal involvement, cloudy cornea, left ventricular hypertrophy.

<u>Dolgikh V.V. et al., (2015)</u>	
Study design	Case report
Age (years, month)	6
Sex (M o F)	F
Country	Russia
Aim	To describe a case of an hereditary MCTO
Assessment scale	N.a.
Clinic presentation	Initial diagnosis: juvenile idiopathic arthritis. 6 years: swelling and functional limitation right wrist, surgery for repositioning and fixation of the semilunar bone. Progressive involvement of left wrist and feet. Endoprosthetic intervention of the II-V metacarpophalangeal and interphalangeal joints of the right handInstrumental investigation: radiographs show signs of osteoporosis, and total absence of the carpal bones on the right and the metacarpals show several pounds of destruction. Lesions are also present in the left hand.
Comorbidity	Atrial septal aneurysm with a small defect (2 mm)
<u>Dworschak et al., 2013</u>	
Study design	Case report
Age (years, month)	17
Sex (M o F)	M
Country	Germany
Aim	To describe a new mutation in a 17-year-old patient with an asymptomatic sister, mother and grandmother carrying the same variant
Assessment scale	N.a.
Clinic presentation	Initial diagnosis: suspected JIA. 4 years: pain in the right hand with swelling at the wrist. 6 years: dysesthesia in the right leg with hip swelling. 19 years: presence of irregular, partly missing carpal bones and dysplastic changes of the tarsal bones.
Comorbidity	Arnold-Chiari type I malformation, androgenetic alopecia
<u>Fuchs, (1981)</u>	
Study design	Case report
Age (years, month)	36
Sex (M o F)	F
Country	Germany
Aim	To emphasise through a clinical case the diagnostic distinction of MCTO from other syndromes with osteolysis
Assessment scale	none
Clinic presentation	Initial diagnosis: Freeman-Sheldon.Clinical condition: gait disturbance with equine posture, after a previous bilateral forefoot amputation and a failed attempt at arthrodesis of both ankles, dystrophy of the hands with ulnar deviation. general dystrophic appearance with generalised muscular atrophy, complete scoliosis and dorsal kyphosis. The patient is able to walk with braces. Renal involvement. Paralympic backstroke swimming activity. Instrumental investigation: there is evidence of both a progression of osteolysis throughout the carpal region and the appearance of peripheral acro-osteolysis, particularly in fingers III and IV.
Comorbidity	Renal involvement
<u>Furness et al., (2022)</u>	
Study design	Case series
Age (years, month)	4
Sex (M o F)	M
Country	UK

Aim	To present cases that mimic JIA to highlight the importance to consider alternative diagnosis
Assessment scale	none
Clinic presentation	Initial diagnosis: Juvenile idiopathic arthritis. Initial presence of pain and swelling in the joints of the wrists, knees, hips and feet. Instrumental investigation: X-ray showed bilateral erosive changes involving the tarsal and navicular bones with marked cavus. Serial radiographs showed destructive changes of the carpal bones and proximal portions of the metacarpals. Ophthalmic revision identified corneal opacities and a unilateral cataract. He was diagnosed with Asperger's syndrome at the age of 9 years.
Comorbidity	Corneal clouding, unilateral cataract, Asperger Syndrome
<u>Gupta et al.(2023)</u>	
Study design	Cross sectional study
Age (years, month)	2-20
Sex (M o F)	M
Country	India
Aim	To describe the clinical characteristics and genotypes of 5 Indian patient.
Assessment scale	None
Clinic presentation	Initial diagnosis: Juvenile idiopathic arthritis (20%). Joint involvement varied, with all subjects showing wrist (100%) including ulnar deviation (40%) and ankle (100%) involvement, knee valgus (20%), and elbow (60%) involvement. All subjects had absence of carpal and tarsal bones in both upper and lower limbs. Radiological progression was noted in 40%, showing reduced knee joint space and ulnar deviation at the elbow. Physiotherapy was used in 60% of cases.
Comorbidity	Renal involvement (20%); Corneal opacity (20%)
<u>Hirooka et al., (1985)¹</u>	
Study design	Case report
Age (years, month)	19
Sex (M o F)	F
Country	N.a.
Aim	Description of a case of chronic nephropathy in idiopathic multicentric osteolysis
Assessment scale	N.a.
Clinic presentation	Initial diagnosis: n.a. Clinical condition: sporadic carpotarsal osteolysis at the age of 6. Her proteinuria was first detected at 15 years of age. No pharmacological treatment or rehabilitation details were provided.
Comorbidity	Renal involvement
<u>Kaissi et al., (2023)</u>	
Study design	Case series
Age (years, month)	8;10
Sex (M o F)	F
Country	Austria
Aim	To identify and describe patients exhibiting wormian bones, as detected through conventional skull radiographs.
Assessment scale	N.a.
Clinic presentation	Both cases involved patients presenting with episodes of headache and dizziness, prompting further instrumental investigations. Radiographic examination of the skull via X-ray revealed the presence of wormian bones at the lambdoid sutures, along with a prominence of the occipital bone and thinning of the squamous portion of the skull. The weakness of the skull base

¹ Only abstract available

<p>Comorbidity</p> <p><u>Kisla Ekinçi et al., (2023)</u></p>	<p>bones facilitated a pathological elevation of the odontoid process above the brainstem, posing a risk of spinal cord deformation. A subsequent 3D CT scan confirmed the elongated appearance of the sutures, consistent with wormian bones. Additionally, the imaging demonstrated progressive separation of the lambdoid sutures, resembling stretched tissue. Sagittal scanning indicated a protrusion of the odontoid process greater than 5.8 mm above Chamberlain's line, suggesting upward encroachment into the brainstem. The initial diagnosis remains unspecified, but the clinical condition included notable craniofacial characteristics such as an elongated occipital region, microstomia, dental malocclusion, and an arched palate. Other observed features included short and wide fingertips, carpo-tarsal osteolysis, osteoporosis, a history of clavicular fracture, and ligamentous hyperlaxity.</p> <p>N.a.</p>
<p>Study design</p> <p>Age (years, month)</p> <p>Sex (M o F)</p> <p>Country</p> <p>Aim</p> <p>Assessment scale</p> <p>Clinic presentation</p> <p>Comorbidity</p> <p><u>Klein et al., (2018)</u></p>	<p>Case report</p> <p>13</p> <p>F</p> <p>Turkey</p> <p>To present a case of MCTO associated with sacroiliitis that successfully resolved following treatment with adalimumab.</p> <p>None</p> <p>Initial diagnosis: juvenile idiopathic arthritis. 3 years: swelling pain and stiffness in the wrists, hips and knees. 13 years: admission with severe back pain, fatigue, deformity of the hands and feet, and weakness in manual grip. Physical examination showed manual muscle weakness and ulnar deviation of the wrists, as well as a hollow foot deformity. Instrumental investigation: X-ray showed complete absence of bilateral carpal and tarsal bones. MRI revealed subchondral bone marrow oedema on the sacral and iliac surfaces of the sacroiliac joint.</p> <p>Renal involvement</p>
<p>Study design</p> <p>Age (years, month)</p> <p>Sex (M o F)</p> <p>Country</p> <p>Aim</p> <p>Assessment scale</p> <p>Clinic presentation</p>	<p>Case series</p> <p>33;16;24</p> <p>M (66,6%)</p> <p>France</p> <p>To describe the clinical and radiographic results of three patients in the long term.</p> <p>None</p> <p>"The initial diagnoses for the cases under review include Multicystic Bone Disease (MCTO) for Case 1, suspected Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) for Case 2, and Septic Arthritis for Case 3.</p> <p>Case 1, the subject presented with ulnar deviation and bilateral wrist pain at age 4. By age 10, the subject experienced difficulties in walking due to painful, stiff knees. At age 24, hypertension and proteinuria were noted. Radiological examinations of the left wrist conducted at ages 8, 16, and 22 revealed progressive partial carpal osteolysis, ulnar deviation, and involvement of the distal ulnar epiphysis.</p> <p>Case 2 involved a subject who, at age 7, exhibited carpal osteolysis, which progressively led to ulnar deviation of the wrists. By age 9, there was a noticeable reduction in forearm length and stiffness in the elbows and knees, resulting in mobility challenges. The latest follow-up indicated limitations in the elbow, knee, and hip joints, which stabilized into adulthood, with no spinal deformities observed. Radiographs taken at ages 4, 7, and 30</p>

Comorbidity	demonstrated a progressive osteolysis culminating in complete destruction of the carpal bones. Case 3, the onset of symptoms was marked by acute arthritis in the left knee. The condition progressively involved pain in all four limbs, leading to difficulties in walking and writing. By age 8, ulnar deviation of the wrist was noted. Radiological assessments revealed asymmetric features, with more severe osteolysis in the right hand, which persisted at age 16. Imaging indicated involvement of the elbows, hips, knees, and feet." Scoliosis (66,6%), cervical deformity (33,3%); renal involvement; asymptomatic mitral valve regurgitation, hypertelorism.
<u>Lei et al., (2017)</u>	
Study design	Case report
Age (years, month)	20
Sex (M o F)	F
Country	Swiss
Aim	To identify a de novo mutation in a young woman with MCTO
Assessment scale	None
Clinic presentation	Initial diagnosis: MCTO. 4 years: pain in the right wrist. Progressive joint erosion. 16 years: progressive thinning of the metacarpals with ulnar deviation in the left hand. Instrumental investigation: X-rays taken every 4 years show progressive resorption of the carpal bones until complete disappearance at 16 years of age. at 18 years of age MRI shows reduction of inflammation after pharmacological administration.
Comorbidity	Renal involvement
<u>Leremar et al. (2023)</u>	
Study design	Case report
Age (years, month)	11,5
Sex (M o F)	M
Country	U.S.A.
Aim	Report the use of denosumab in an 11.5-years-old male.
Assessment scale	Physical examination
Clinic presentation	"Initial diagnosis: Juvenile Idiopathic Arthritis; At onset swelling and oedema in the left wrist without deformity, but with degeneration of the carpal bones on x-ray. With time (unquantified) the progression of the pathology has resulted in reduced mobility of the wrist, hand and some right phalanges, while proximally it has resulted in bilateral involvement of the elbows. On mobilisation there is a reduction in ROM, more so in extension. Instrumental investigations showed a worsening of the erosions at the metacarpal base, which then stabilised. By the second year, there was fusion of most of the carpal bones in both hands, of the second metacarpal with the trapezium in the right hand, and of the lunate with the triquetrum in the left wrist. Extensive erosions in the right elbow progressed during the study, but largely resolved by the end of the study. Follow-up: 3.9 years. "
Comorbidity	None
<u>Li et al., (2020)</u>	
Study design	Case report
Age (years, month)	10,5
Sex (M o F)	M
Country	China
Aim	Share a novel mutation (NM_005461.5:c.173C > G) in the exon 1 of MAFB.
Assessment scale	None
Clinic presentation	At 1.5 years of age he presented with multiple bone deformities and an inability to walk. After one year of haemodialysis a kidney transplant was

Comorbidity	performed. Instrumental investigation: Bilateral X-ray of the hands and feet revealed osteolysis-related changes. Renal Involvement
<u>Mehawej et al., 2013</u>	
Study design	Case series
Age (years, month)	2-34
Sex (M o F)	M (50%)
Country	France
Aim	Report here the molecular screening of MAFB in eight MCTO patients from six families
Assessment scale	Clinical investigation
Clinic presentation	Initial diagnosis: MCTO (62.5%), juvenile idiopathic arthritis (JIA) (12.5%). Onset: pain in 50% of cases (ankle, wrists, or hip pain); renal issues (12.5%). Progression: joint deformities (80%); renal involvement (50%); scoliosis (12.5%). Assistive devices: wheelchair (25%); casts (25%). Surgical interventions: correction of joint deformities; kidney transplant (37.5%); knee prostheses (12.5%). Rehabilitation interventions: physiotherapy (37.5%).
Comorbidity	renal involvement, congenital diaphragmatic hernia, band keratitis, lymphoma, scoliosis; Atypical hemolytic uremic syndrome, severe asthma; epileptic seizure recurrent ENT infections"
<u>Miyazaki et al., (2019)</u>	
Study design	Case report
Age (years, month)	20
Sex (M o F)	F
Country	Japan
Aim	describe surgical intervention to correct scoliosis
Assessment scale	None
Clinic presentation	Initial diagnosis: MCTO. Limited ROM of both elbows and equinus foot and multiple osteolysis. Instrumental investigation: radiographs show marked osteolysis of the hands, elbows and hips. The correction of the curvature of the spine changed the range of motion of the arms significantly. Consequently, the treatment had a negative impact on the quality of life, making certain daily activities uncomfortable. Postoperative x-ray demonstrated scoliosis angle correction from 77° to 38° at the upper curve and 82° to 39° at the major curve; thoracic kyphosis angle correction from 16° to 21°.
Comorbidity	scoliosis, renal involvement, lung involvement
<u>Mumm et al., (2014)</u>	
Study design	Case series
Age (years, month)	N.a.
Sex (M o F)	N.a.
Country	U.S.A.
Aim	Researching the genetic mutation in a cohort of patients with MCTO
Assessment scale	None
Clinic presentation	Initial Diagnosis: Seven patients were diagnosed with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA), one with rickets, and one with Multicentric Carpotarsal Osteolysis (MCTO). Clinical Presentation: Seven patients reported wrist or foot pain between birth and 3 years of age. Proteinuria was noted in six patients, three of whom required kidney transplants. Instrumental Findings: Radiographic studies confirmed MCTO in four patients, revealing characteristic osteolysis of the carpal and tarsal bones. Pharmacological Treatment: Reported in one case.
Comorbidity	Proteinuria (22.2%), corneal clouding (33.3%), renal involvement (66,7%).

<u>Nahri et al., (2021)</u>	
Study design	Case report
Age (years, month)	22
Sex (M o F)	M
Country	Finland
Aim	Emphasise the possible role of MAFB gene mutation screening in individuals with isolated FSGS.
Assessment scale	None
Clinic presentation	Initial diagnosis: MCTO. First orthopaedic examination at 2 years; 3 years and 8 months: ulnar deviation of wrists, small hands and swelling in hands and feet. focal segmental glomerulosclerosis is diagnosed at 8 years. Instrumental investigation: radiological studies show carpal and tarsal osteolysis leading to the diagnosis.
Comorbidity	Mild left conductive hearing loss, visuo spatial function disorder, renal involvement
<u>Pai et al., (1988)</u>	
Study design	Case series
Age (years, month)	9;11
Sex (M o F)	M (50%)
Country	U.S.A.
Aim	To describe two cases of MCTO
Assessment scale	None
Clinic presentation	Case 1: Early growth issues and pain in fingers, wrists, and hips starting at 2.5 years. At 4 years, imaging showed generalized osteopenia and progressive carpal bone dissolution. By age 9, the subject underwent surgery to realign wrists, ankles, and toes. Radiographs at 8 years revealed severe destruction of the carpal bones with ulnar deviation. Case 2: Initial diagnosis of MCTO. The subject presented with slightly obese stature, broad short feet, and equinovarus deformity, without facial anomalies. Imaging at 11 years showed bilateral symmetric carpal bone loss, with gradual skeletal progression on follow-up.
Comorbidity	renal involvement, mildly retarded range of cognitive abilities
<u>Park et al., (2018)</u>	
Study design	Case series
Age (years, month)	4;15;20
Sex (M o F)	M (66,6%)
Country	Korea
Aim	To describe three unrelated patients with MAFB mutations
Assessment scale	None
Clinic presentation	"Initial Diagnosis: Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). Case One: At 2 years of age, the subject developed a deformity of the left foot and pain in the right wrist. By age 5, there was a reported worsening of osteolytic lesions affecting the wrist, ankle, mandible, and elbow. Instrumental investigations at age 2 revealed fragmentation of the left talo-scaphoid joint and diffuse obliteration of the joint space in the right wrist. The subject underwent surgical intervention for palatoschisis at age 3. Progressive renal function deterioration led to a kidney transplant at age 5. By age 20, the subject presented with severe joint restriction and bilateral carpal and tarsal osteolysis, necessitating the use of a wheelchair due to significant limitations in knee and ankle mobility. Case Two: At 12 years, the subject exhibited a deformity in the right thumb and underwent corrective surgery. Radiological studies showed bone erosion of the scaphoid, trapezium, and triquetrum in the right wrist, as well as narrowing of the wrist joint. Subsequent imaging revealed progression of these lesions and the emergence of new erosions at the heads of the first and third metacarpals, along with the proximal and distal phalanges of the first digit.

Comorbidity	<p>Case Three: At 3 months of age, the subject presented with pain in the hands and feet without localized inflammatory signs. By 6 months, the development of contractures and movement limitations was noted across multiple joints, including the wrists, ankles, elbows, and knees. At 14 months, the subject was unable to stand even with assistance. Multiple osteolytic lesions progressively developed in the carpal and tarsal bones, necessitating orthotic support for both upper and lower limbs. Instrumental investigations revealed multiple osteolytic changes in the carpal and tarsal bones, while an abdominal angio-CT demonstrated aneurysmal changes in the infrarenal aorta and bilateral common iliac arteries.</p> <p>These cases illustrate the diverse presentations and progressive nature of JIA, highlighting significant osteolytic changes, joint deformities, and associated complications over time. The clinical data underscore the need for ongoing assessment and multidisciplinary management to address the evolving symptoms and their impact on quality of life."</p> <p>palatoschisi (33,3%), renal involvement (66,6%)</p>
<u>Regev et al.(2021)</u>	
Study design	Case report
Age (years, month)	13
Sex (M o F)	M
Country	Canada
Aim	Reporting on the clinical condition of a 13-year-old boy with MCTO with a focus on osteoporosis
Assessment scale	ROM
Clinic presentation	The patient, diagnosed with juvenile idiopathic arthritis, showed a delay in walking at 20 months. At age 5, he developed pain in the right wrist with pan-carpal synovitis and reduced range of motion, especially in extension. The mother was later diagnosed with multicentric carpal-tarsal osteolysis (MCTO). At 13, radiographs revealed osteopenia. Pharmacological treatment reduced pain, improving wrist function and daily activities.
Comorbidity	N.a.
<u>Ronchetti et al., (2023)</u>	
Study design	cross sectional study
Age (years, month)	5.2-19.11
Sex (M o F)	n.a.
Country	Italy
Aim	identify functional deficit as a potential clinical marker of disease progression for future etiological therapies and define a symptomatic treatment approach and specific clinical management, including a patient-centred rehabilitation approach.
Assessment scale	MMT, CHAQ, COPM, A-ROM, P-ROM, Physical Activity Index (PAI), Modified Rankin Scale (mRS),
Clinic presentation	Joint deformities of the wrist in all subjects with ular or radial deviation (4 bilateral and 2 unilateral); involvement of the elbow(s) in 5 subjects; damage to the knee/ankle/foot region in 3 subjects. Muscle strength reduction in 2/3 of the subjects. Use of wrist/hand orthosis: 5 out of 6 (continuous use 1/6). Mobility aids: electronic wheelchair (1), manual wheelchair with electric drive and a walker (1), manual wheelchair for long distances (1). Rehabilitation care (occupational therapy and physiotherapy). Rating scales: mean CHAQ was 0.956; mRS 2.33; PAI 17.5; COPM showed relevant agreement in specific activities of daily living such as dressing oneself, using a knife and personal hygiene.
Comorbidity	renal involvement (83,3%), corneal opacities (16,7%)

<u>Stajkovska et al. (2018)</u>	
Study design	Case report
Age (years, month)	13
Sex (M o F)	F
Country	Macedonia
Aim	To report clinical exome sequencing to identify genomic mutation and lead to diagnosis of MCTO.
Assessment scale	None
Clinic presentation	Initial diagnosis: MCTO. 13 years: reduced joint mobility resulting in gait disturbances. Instrumental investigation: X-ray studies reveal osteolysis of the carpal bones, pathological dislocation of the joints of both elbows following the injuries, osteolysis of the tarsal bones and the first metatarsal. Ultrasound examination reveals renal hypoplasia, later confirmed by CT scan.
Comorbidity	Renal involvement
<u>Sun K et al., (2016)</u>	
Study design	Case report
Age (years, month)	16
Sex (M o F)	M
Country	U.S.A.
Aim	To describe an MCTO case undergoing total hip replacement surgery
Assessment scale	Physical examination, ROM
Clinic presentation	Initial diagnosis: MCTO; 8 years: pain and reduced ROM of wrists, knees and shoulders. 16 years: gait without ausli but with adductor pattern, limited range of movement of the neck following cervical fusion due to Chiari malformation. Instrumental investigation: At the age of 14 the X-rays show deformities of various joints including both hips and elbows. Advanced imaging of the right hip revealed a marked dilatation of the acetabulum with a femoral head that was not congruent and reduced in size. The total hip replacement surgery was also successful following physiotherapy
Comorbidity	Scoliosis, aortic root dilation, Chiari I malformation, mild central obstructive sleep apnea, bilateral renal cysts
<u>Szöke, (1991)²</u>	
Study design	Case report
Age (years, month)	6
Sex (M o F)	F
Country	Hungary
Aim	Description of a case of MCTO with Bartter's syndrome
Assessment scale	N.a.
Clinic presentation	Initial diagnosis: n.a. Clinical condition: present nephropathy in the form of a typical Bartter's syndrome.
Comorbidity	Bartter's syndrome
<u>Tannouri et al. (2023)</u>	
Study design	Case report
Age (years, month)	4
Sex (M o F)	F
Country	Belgium
Aim	Emphasize the critical role of imaging in the differential diagnosis of MCTO compared to other pathologies.
Assessment scale	Physical examination

² Only abstract available

Clinic presentation	Initial diagnosis: MCTO. Radiographs of the elbows, wrists, and feet showed extensive osteolysis of the carpal and tarsal bones, as well as the distal forearms, including the radial epiphysis and metacarpal bones, accompanied by pain and swelling. Follow-up: ongoing, with no specific timing for pain management and physiotherapy.
Comorbidity	N.a.
<u>Tejada et al., (2015)</u>	
Study design	Case report
Age (years, month)	3,5
Sex (M o F)	M
Country	Spain
Aim	To describe a case of a 3.5-year-old child with MCTO and perinatal stroke, with a family history of MCTO
Assessment scale	None
Clinic presentation	Initial diagnosis: juvenile idiopathic arthritis. Clinical condition: presents left hemiplegia from perinatal stroke, does not speak, listens and assists when spoken to, smiles. Manifests pain on right wrist movement. No renal involvement is present. Instrumental investigation: radiographs show carpal lesions and unilateral scaphoid lesions.
Comorbidity	left hemiplegia from perinatal stroke.
<u>Trinkino et al., (2023)</u>	
Study design	Case report
Age (years, month)	1,3
Sex (M o F)	F
Country	U.S.A.
Aim	present a case of MCTO patient who demonstrate clinical improvement of joint symptom following anti-rheumatic therapies.
Assessment scale	N.a.
Clinic presentation	Initial diagnosis: juvenile idiopathic arthritis. Bilateral joint swelling in wrists and hips, stiffness and decreased ROM at 18 months. Reduction of wrist and ankle compartments with atypical size and shape of carpal and tarsal bones. Joint effusions and synovitis at ankle level. From 2 years and 6 months to 5 years, the number of carpal bones decreased progressively from 67% of expected bones to 14%. After administration of tofacitinib and an intensive rehabilitation treatment (Physical Therapy and Occupational Therapy) the symptomatology improved with improved autonomy due to pain management; splints and walking aids were provided. Follow up: 3.6 years.
Comorbidity	None
<u>Upadia et al., (2018)</u>	
Study design	Case report
Age (years, month)	7,5
Sex (M o F)	M
Country	U.S.A.
Aim	To describe a familial case of MCTO and highlights the possibility of concomitant inflammatory arthropathy in MCTO.
Assessment scale	None
Clinic presentation	Initial diagnosis: Juvenile idiopathic arthritis. 6 years: pain in both wrists and the sole of the right foot with morning stiffness lasting 15-20 minutes, arthritis of the right temporomandibular joint, wrists and proximal interphalangeal joints of the third and fourth fingers. 7.5 years: joint deformities and more pronounced facial dysmorphisms; speech delay, mild conductive hearing loss in the left ear and juvenile idiopathic arthritis.

Comorbidity	Instrumental investigation: radiographic study shows carpal bone deficit with osteopenia. JIA, hearing impairment, learning disability
Urlus et al., (1993)³	
Study design	Case report
Age (years, month)	11
Sex (M o F)	F
Country	Belgium
Aim	Description of results after corrective surgery on the foot with the Ilizarov fixator and the findings during arthroscopy.
Assessment scale	N.a.
Clinic presentation	Initial diagnosis: n.a. Clinical condition: hereditary form of MCTO. She is undergoing corrective foot surgery and arthroscopy
Comorbidity	N.a.
Wu et al., (2021)	
Study design	Case series
Age (years, month)	12;11,9
Sex (M o F)	M
Country	China
Aim	Emphasized the importance of genetic tests and systemic reviews for JIA patients who show insufficient responses to treatment.
Assessment scale	Clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score-27 (c-JDAS-27)
Clinic presentation	Initial diagnosis: Juvenile Idiopathic Arthritis (100%). The first case presented at 2.4 years of age with pain and swelling in the right wrist, accompanied by a limitation in the range of motion (ROM). By 12.5 years, the subject exhibited significant deformity of the right elbow and ulnar deviation in both hands, with swollen and painful wrists. Notably, the shoulders, hips, knees, and spine were unaffected. Evaluation using the JADAS-27 scale indicated no significant changes before and after pharmacological treatment. Radiographic analysis revealed osteoporosis and loss of carpal bones in the hands. The second case, also diagnosed with JIA, developed swelling and pain in both wrists at 11.9 years, with accompanying limitations in movement. Radiographic examination showed abnormal morphology of the carpal bones in both hands. Both cases illustrate the progressive nature of JIA, with significant joint involvement and radiological findings indicative of osteoporotic changes and abnormal carpal bone morphology.
Comorbidity	Renal involvement (50%)

Tab. 3.3

³ Only abstract available

Dal punto di vista geografico, il maggior numero di studi attualmente pubblicati sull'MCTO proviene dagli Stati Uniti con sette studi (21,9%) seguiti poi dalla Francia, Belgio, Germania e Cina con due studi ciascuno (6,25%) (Fig.3.2); la prevalenza dei casi riportati sono 31 pazienti in Europa (48,4%), 18 in Nord America (28,2%), 13 in Asia (20,3%).

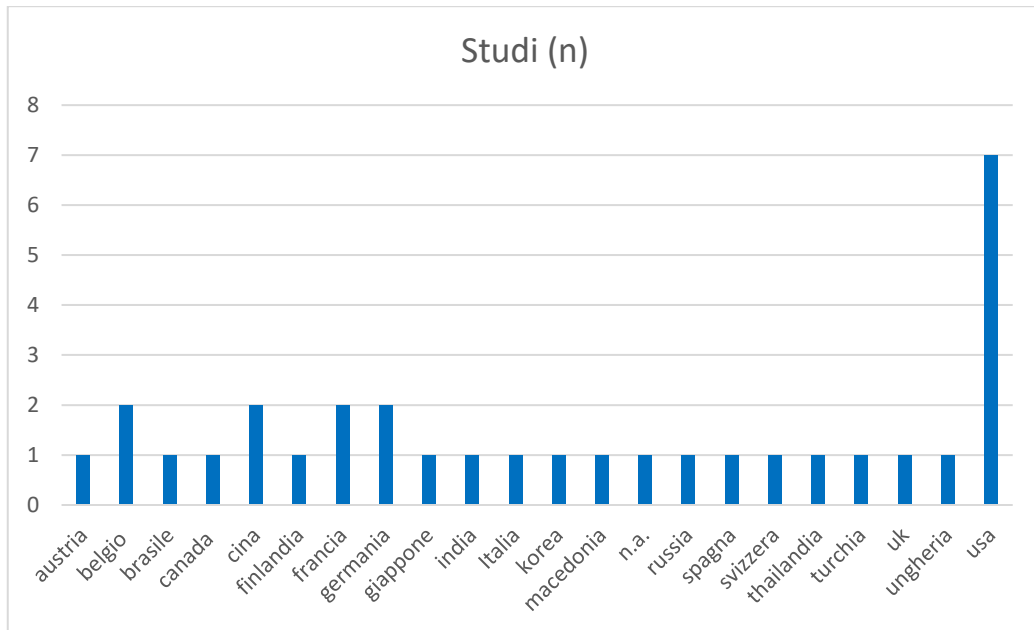


Fig. 3.2

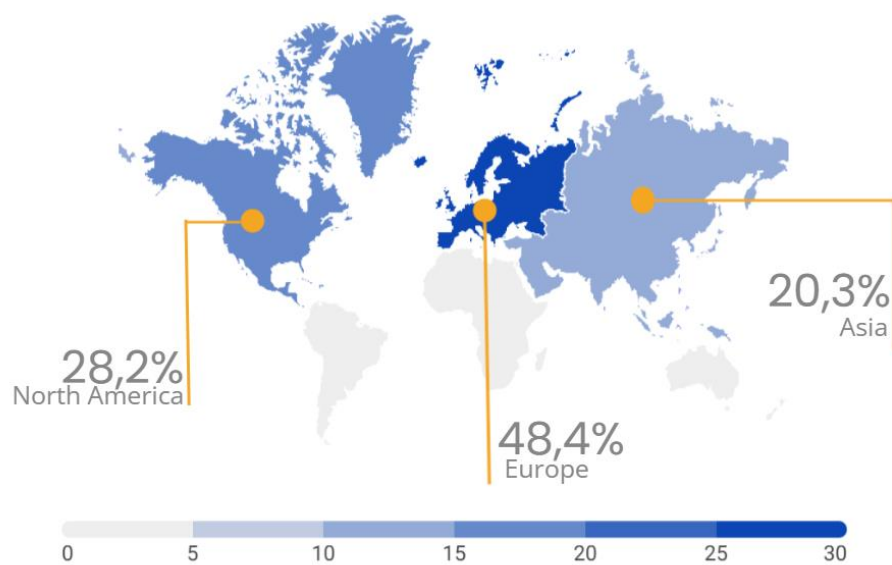


Fig.3.3

Infine, è stato indagato il sovvenzionamento degli studi da parte di enti o associazioni. È emerso che 15 articoli non riportano alcun dato rispetto ad un finanziamento o meno per la ricerca (46,9%), nove dichiarano di non averli ricevuti (28,12%), otto articoli dichiarano di aver ricevuto finanziamenti (25%). Di quest'ultimi, tra i 15 enti che hanno supportato la ricerca, cinque sono pubblici (33,3%) e dieci sono privati (66,6%) (Tab.3.4).

Tipo	Ente	Descrizione
Pubblico	Indian Council of Medical Research (ICMR)	Ente governativo indiano principale per la ricerca medica.
Pubblico	São Paulo Research Foundation (FAPESP)	Fondazione pubblica brasiliana per il finanziamento della ricerca scientifica nello stato di San Paolo.
Pubblico	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)	Agenzia governativa brasiliana per il sostegno alla ricerca e allo sviluppo scientifico e tecnologico.
Pubblico	Swiss National Science Foundation (SNSF)	Fondazione nazionale svizzera, principale ente pubblico per il finanziamento della ricerca scientifica.
Pubblico	Korea Health Industry Development Institute (KHIDI)	Istituto pubblico della Corea del Sud, finanziato dal Ministero della Salute e del Welfare, che supporta l'industria sanitaria.
Privato	Sophie's Neighborhood	Organizzazione no-profit americana che raccoglie fondi per la ricerca sull'MCTO.
Privato	Amgen Incorporated	Multinazionale biotecnologica privata
Privato	Children's Hospital of Philadelphia Research Institute	Istituto di ricerca affiliato all'ospedale pediatrico di Filadelfia, finanziato da fonti pubbliche e private.
Privato	Novartis Foundation for Medical-Biological Research	Fondazione privata affiliata alla multinazionale farmaceutica Novartis.

Privato	Zan Mitrev Clinic	Clinica privata con sede in Macedonia del Nord.
Privato	Shriners Hospitals for Children	Rete no-profit di ospedali pediatrici, supportati da donazioni e fondi benefici.
Privato	The Clark and Mildred Cox Inherited Metabolic Bone Disease Research Fund	Fondo di ricerca no-profit per malattie ossee ereditate, sostenuto da donazioni private.
Privato	The Hypophosphatasia Research Fund	Fondo privato di ricerca specifico sull'ipofosfatasia, finanziato tramite donazioni.
Privato	The Barnes-Jewish Hospital Foundation	Fondazione privata collegata al Barnes-Jewish Hospital, supporta la ricerca medica.
Privato	The Frederick S. Upton Foundation	Fondazione filantropica americana che finanzia progetti di ricerca e comunità.

Tab 3.4

3.2 Critical Appraisal

Il rischio di *bias* e di qualità metodologica degli studi è stato valutato utilizzando il *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series* (Munn et al., 2020), *Case Report* e *Cross sectional studies*, che include una serie di domande. La codifica utilizzata è la seguente: verde per i criteri rispettati, rosso per quelli non rispettati, giallo se il criterio non è chiaro nello studio e infine azzurro per i criteri non applicabili.

3.2.1 Sintesi case series

Sono stati analizzati 9 *case series*. Il primo item, che risponde al rispetto dei criteri di inclusione dei pazienti, risulta valido per tutti gli studi in oggetto. Gli *item 3,7 e 8*, indicando una discreta qualità in questi aspetti specifici (validità dei metodi di identificazione delle condizioni dei partecipanti; chiarezza nel riportare le informazioni in merito ai partecipanti; *outcome* o *follow-up* chiaramente riportati). Gli *item 2, 4, 5, 6 e 9* (utilizzo di strumenti standardizzati e validati per la raccolta dei dati; chiarezza nella modalità di selezione dei partecipanti; report dei dati demografici, di genere e socioculturali) presentano delle lacune in diversi studi che devono essere attenzionati. L'item 10 è risultato non applicabile per nessuno degli studi presenti (analisi statistica dei dati). I dati sono riassunti dalla figura 3.4.

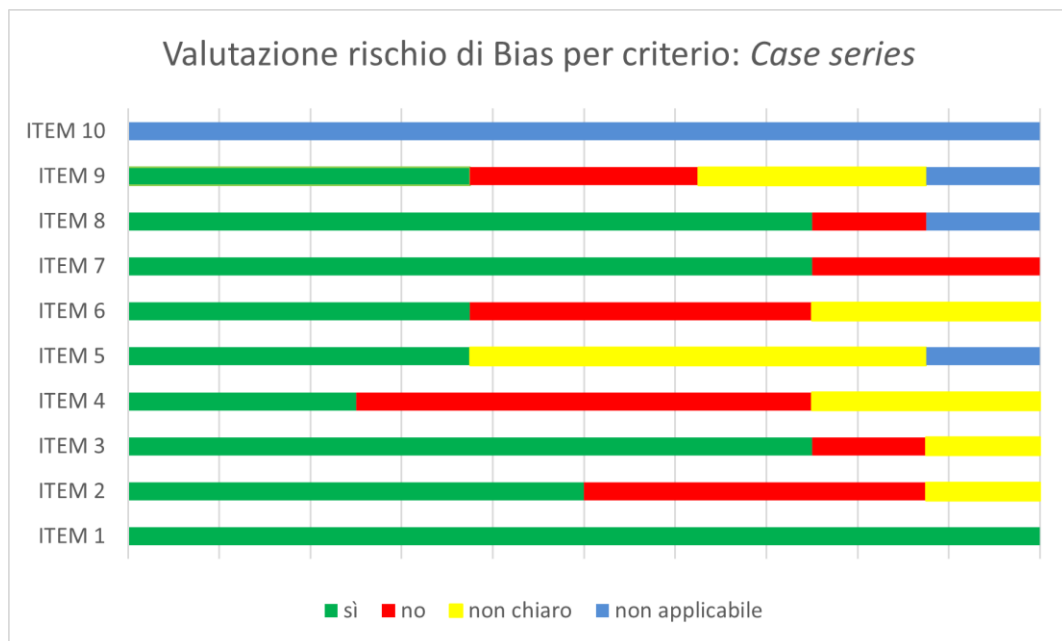


Fig.3.4

3.2.2. Sintesi *case report*

La valutazione del rischio dei 18 *case report* inclusi nella revisione ha evidenziato alcune lacune presenti per tutti gli item, con particolari criticità nell'item 1, 3, 4 e 8 (descrizione delle caratteristiche demografiche; presentazione dell'attuale condizione clinica del paziente; descrizione chiara dei metodi di valutazione e diagnostici e chiara descrizione dei risultati; sintesi del motivo per cui il caso è particolarmente significativo). L'item 5 (chiara descrizione della procedura di intervento) è presente nel 58% degli studi. Gli item 6 e 7 presentano una maggiore vulnerabilità per non applicabilità dei criteri di valutazione (descrizione clinica post-intervento e eventuale descrizione di eventi avversi). La storia clinica dei pazienti è presentata adeguatamente in quasi tutti i casi (item 2). I dati sono sintetizzati nel grafico della figura 3.5.

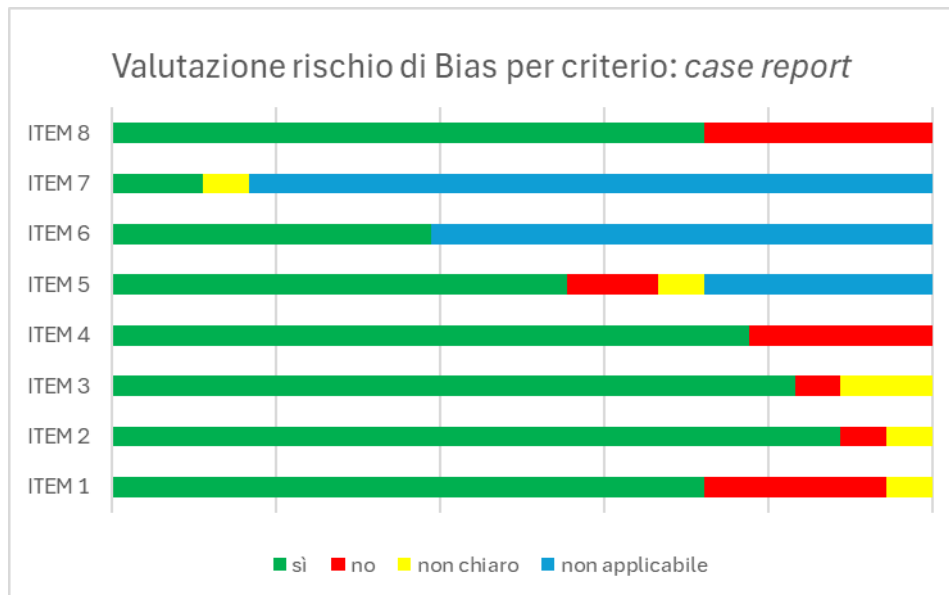


Fig 3.5

3.2.3 Sintesi *cross sectional studies*

Tra gli studi sono stati identificati due *cross sectional studies*. Entrambi presentano problematiche metodologiche. Gli item 5 e 6 non sono rispettati (identificazione e strategie di gestione dei fattori confondenti). L'item 2 (la popolazione studiata e l'ambientazione sono state descritte in dettaglio) non è stato rispettato per nessuno dei due studi. L'item 8 (analisi statistica) non è stato applicabile in nessuno dei due studi. I dati sono sintetizzati nel grafico della figura 3.6.

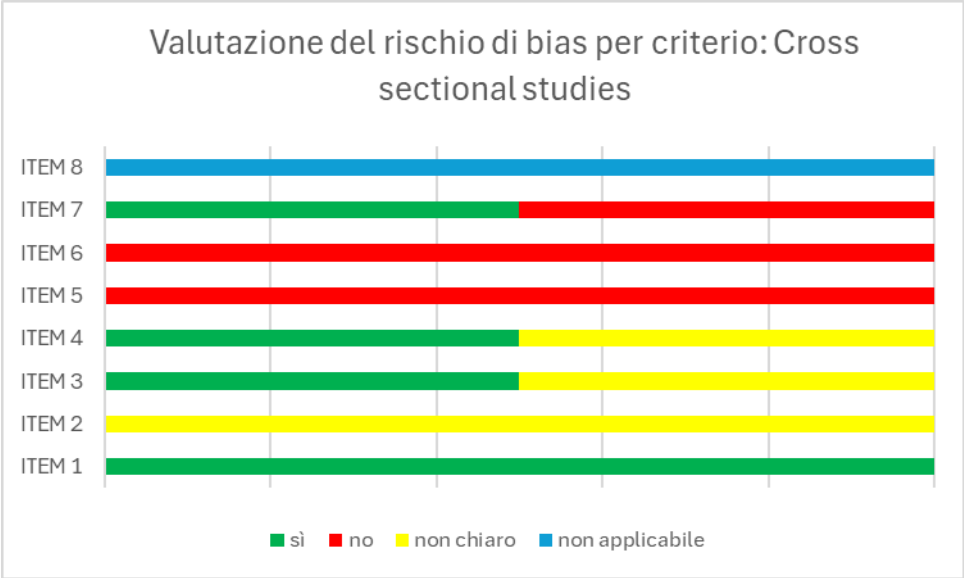


Fig. 3.6

4. Discussione

L'MCTO è una patologia ultra-rara la cui diagnosi è ancora complessa. L'esordio di malattia è frequentemente confuso con l'artrite idiopatica giovanile. Questo porta ad un ritardo nella presa in carico dei pazienti e all'uso di terapie farmacologiche inefficaci. Allo stato attuale non esiste una cura per la malattia. Alcuni ricercatori hanno proposto l'uso di bisfosfonati e anticorpi monoclonali (denosumab) con risultati ancora discutibili (Trinkino et al., 2023; Lermar et al., 2023; Regev et al., 2021; Park et al., 2018). Emerge inoltre l'estrema variabilità fenotipica di manifestazione della patologia, presentando quadri di disabilità estremamente diversi. L'obiettivo di questa revisione era cercare di capire quale sono le attuali evidenze rispetto il management clinico dell'MCTO. Trattandosi di una patologia estremamente rara, abbiamo ricercato in letteratura tutti gli articoli che parlavano di MCTO, in modo da raccogliere il maggior numero di informazioni in merito. La maggior parte degli studi sono sintesi descrittive di patologia, associate all'*outcome* prevalentemente diagnostico. La presa in carico dei pazienti è spesso legata all'accertamento della patologia attraverso esame diagnostico. Solo in tre articoli la terapia farmacologica è descritta in modo dettagliato secondo protocollo (Trinkino et al., 2023; Lermar et al., 2023; Regev et al., 2021). La capacità funzionale dei pazienti è riportata in termini di limitazioni articolari in quasi tutti i pazienti, ma come questa limitazione impatti sulla qualità della vita dei pazienti non è attenzionato. In quattro articoli è riportato l'uso della carrozzina per l'autonomia negli spostamenti (Ronchetti et al., 2023; Gupta et al., 2023; Park et al., 2018; Mehawej et al, 2013).

Gli aspetti legati alla riabilitazione e alla presa in carico volta al miglioramento della partecipazione e dell'inclusione è scarsamente attenzionata dai ricercatori. Solo uno studio cita la terapia occupazionale per l'acquisizione di nuove competenze (Trinkino et al., 2023), e altri quattro articoli citano la fisioterapia come strumento di supporto, senza indagare gli obiettivi e le modalità con cui viene proposta (Gupta et al., 2023; Tannouri et al., 2023; Mehawej et al., 2013). In un caso la fisioterapia è legata ad un percorso post-chirurgico (Sun K. et al., 2016), ma anche in questo caso non sono riportati protocolli di implementazione del trattamento.

La chirurgia ortopedica viene applicata per tentare di risolvere limitazioni funzionali, sintomatologia dolorosa e in un caso (Miyazaki et al., 2019) migliorare la capacità respiratoria della paziente.

La valutazione dei pazienti con malattia rara rappresenta una sfida. L'uso di strumenti di valutazione mediati da altre malattie simili per le malattie rare può essere una strategia, proprio perché queste malattie spesso non dispongono di strumenti validati e specifici per la loro valutazione. Questo accade perché è difficile condurre studi ampi necessari per sviluppare e validare strumenti specifici per ogni malattia. Ciò nonostante, occorre lo sforzo di utilizzare strumenti validati per malattie più comuni quando queste condividono caratteristiche patofisiologiche o sintomi. L'uso di strumenti già validati per queste condizioni simili può offrire un punto di partenza per monitorare la progressione della malattia o l'efficacia del trattamento. L'uso di tali strumenti è importante per raccogliere, analizzare e riportare in modo appropriato dati che permettano il monitoraggio dell'andamento della malattia nel tempo, l'implementazione di studi epidemiologici e guidare politiche di promozione della salute (Slade et al. 2018).

Quasi tutti gli articoli revisionati non presentano misurazioni con adeguate scale di valutazione. Due articoli (Ronchetti et al., 2023; Sun K et al., 2016) riportano le limitazioni articolari attraverso uno strumento di *performance-based outcome measure* (PbOM), valutazione del rango di movimento (ROM). Un altro articolo (Wu et al., 2021) riporta una misurazione attraverso una *Clinician-Reported Outcome Measure* (ClinRO), la *Clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score-27* (c-JDAS-27). Ronchetti et al., (2023) propongono una batteria di scale di valutazione per cercare di fornire un profilo funzionale dei pazienti con MCTO secondo il modello ICF-CY per categorizzare limitazioni articolari nell'area di funzioni e strutture corporee, e le competenze motorie e di autonomia nella vita quotidiana nelle aree di attività e partecipazione.

Per quanto riguarda la gestione farmacologica della malattia emerge una predominanza nell'uso degli DMARDs, parzialmente causata da una errata diagnosi iniziale, in modo particolare negli stadi iniziali della malattia, quando viene diagnosticata l'artite idiopatica giovanile; in alcuni casi la terapia è utilizzata anche con una diagnosi accertata di MCTO. Nella terapia con DMARD più recente, l'obiettivo è contrastare la

progressione della malattia, mirando ai meccanismi immunitari e infiammatori sottostanti. Tuttavia, il numero di pazienti che utilizza i DMARD rimane basso (21,8%) e i dati sull'efficacia richiedono ulteriori approfondimenti.

La sintesi descrittiva delle caratteristiche della popolazione di pazienti con MCTO risulta ad alto rischio di *bias* per la non disponibilità di dati. A parte il coinvolgimento renale, tutte le altre comorbilità indagate, la presenza o meno di un percorso riabilitativo, l'uso o meno di ausili per l'autonomia sono riportati in meno della metà dei casi riportati.

Analizzando la distribuzione geografica della popolazione, si può notare una prevalenza più alta in Europa (48,44%) rispetto agli altri continenti. Questo dato può far riflettere sulla capacità di raccogliere dati epidemiologici, inappropriata delle conoscenze diagnostiche risorse che potrebbe rendere la malattia sottostimata in altre aree del mondo, in modo particolare per i paesi che possono avere meno risorse, come Asia, Africa e Sud America (Adachi et al., 2023).

La revisione ha permesso di estrarre dati da una coorte di pazienti numericamente superiore, a nostra conoscenza, di quelle revisionate fino ad oggi in letteratura e mettere in evidenza le caratteristiche fenotipiche di malattia evidenziabili dagli esami strumentali e la difficoltà di indirizzamento della diagnosi. Emerge tuttavia una presa in carico eterogenea e la mancanza di studi volti a misurare i bisogni dei pazienti in contesto di vita quotidiana e il supporto per la gestione della loro malattia volti all'inclusione. Sebbene questo lavoro presenti dei limiti rispetto l'attendibilità dei dati raccolti a causa dei *missing data* fornisce lo spunto per indirizzare ulteriori studi sul management clinico dei pazienti.

4.1 I finanziamenti nelle malattie rare

Questo piccolo spaccato in merito alla sovvenzione per la ricerca nell'MCTO mette in luce un aspetto cruciale e di più ampio respiro che riguarda i finanziamenti per la ricerca nelle malattie rare. Il limite ai finanziamenti per la ricerca da parte degli enti pubblici può essere ricondotto a vari fattori, tra cui l'investimento economico per fasce più ampie di popolazione, o i tempi estremamente lunghi per trovare una cura. Per quanto riguarda il contesto italiano, il Piano Nazionale Malattie Rare 2023-2026 pone l'attenzione su sistemi di finanziamento sinergici tra pubblico e privato e colloca tra le

azioni volte a supportare la ricerca, quello di sviluppare studi per accompagnare il percorso di vita in mancanza di cura eziologica, in particolare su:

- ricerca di modelli innovativi di presa in carico che migliorino la qualità dell'assistenza dei pazienti, con particolare attenzione alla transizione dall'età pediatrica a quella adulta e ai trattamenti riabilitativi;
- ricerca clinica con un approccio olistico/multidisciplinare che integra studi di storia naturale, *burden of disease* e qualità della vita, nonché definizione e validazione di *Patient Report Outcome Measures* (PROMs) e *Patient Report Experience Measures* (PREMs);
- impatto organizzativo ed economico di nuovi assetti organizzativi per la presa in carico e la gestione del paziente affetto da malattie rare (Piano Nazionale Malattie Rare 2023-2026).

Questi obiettivi vanno di pari passo con quelli previsti dall'Unione Europea con il progetto *Rare 2030: foresight for rare disease*, in cui si pone l'accento sull'implementare politiche che promuovano una diagnosi più veloce, una partnership condivisa tra pubblico e privato e un approccio multidimensionale alla presa in carico e alla ricerca (<https://www.rare2030.eu/recommendations/>).

Da questa prospettiva, il ruolo del terapeuta occupazionale nella ricerca risulta essere centrale per sviluppare evidenze in merito all'autonomia delle persone con malattie rare e dei loro familiari e promuovere azioni che ne supportino la partecipazione nei contesti vita quotidiana, sociale e lavorativa.

5. Limiti

L'obiettivo della nostra revisione era sistematizzare il *management* clinico dei pazienti con MCTO. La rarità della malattia ci ha imposto di creare una stringa di ricerca che ci permettesse di intercettare tutti gli studi che parlavano di MCTO e da essi cercare di estrarre i dati di nostro interesse. La letteratura disponibile, come spesso accade nelle malattie rare, è composta prevalentemente da *case report*. La scarsità di studi strutturati complica l'estrazione e l'analisi dei dati, accentuata dalla potenziale vulnerabilità metodologica degli stessi studi. La presenza di dati mancanti introduce un elevato rischio di *bias* nella sintesi derivante da questa revisione. Abbiamo tentato di sistematizzare le informazioni disponibili in letteratura riguardanti il *management* clinico della malattia; tuttavia, sono necessari ulteriori studi basati su coorti di pazienti più ampie, come già evidenziato da Stajkowska et al., (2018). L'impiego di strumenti standardizzati per la valutazione e il monitoraggio, lo sviluppo di PROMs e PREMs volti a supportare la percezione e i bisogni dei pazienti, insieme a follow-up adeguati, è cruciale per analizzare l'evoluzione della malattia e fornire supporto ai pazienti e alle loro famiglie. La riabilitazione rappresenta un aspetto del management ancora poco sviluppato, limitato principalmente ai casi post-operatori; tuttavia, le modalità di intervento specifiche non sono descritte in letteratura.

6. What's next?

La revisione ha messo in evidenza la mancanza di dati rispetto la qualità di vita, la partecipazione e le necessità in ambito della vita quotidiana dei pazienti con MCTO. Questa evidenza ha fornito lo spunto per avviare un secondo progetto di ricerca riguardo l'esplorazione dei bisogni occupazionali dei pazienti MCTO.

Tale progetto ha ricevuto il supporto dell'associazione italiana osteolisi multicentrica carpo-tarsale (Ai.MCTO), che ha sponsorizzato un terapeuta occupazionale per approfondire la ricerca in tale ambito.

È importante fare un piccolo inciso su cosa si intende per bisogno occupazionale. Il termine occupazione si riferisce alle attività quotidiane che le persone svolgono individualmente, in famiglia e con le comunità per occupare il tempo e portare significato e scopo alla vita. Le occupazioni includono ciò che le persone devono fare, vogliono fare e si aspettano di fare (WFOT, 2012; accesso 1/11/2024), e si riferiscono ai domini delle attività di vita quotidiana di base (vestirsi, lavarsi, ecc...), strumentali (usare il telefono, preparazione di un pasto, ecc...), alla gestione del riposo e del sonno, all'educazione, al gioco e al lavoro e alla partecipazione sociale (OTPF-4, 2020).

Con questo quadro di riferimento, il nostro obiettivo è quello di creare una *survey* che intercetti i bisogni occupazionali dei pazienti con MCTO nel mondo. I pazienti verranno coinvolti utilizzando la rete di contatti costruita dall'associazione in questi anni e i *corrisponding author* degli articoli presenti nella revisione sistematica.

L'eterogeneità delle esperienze dei pazienti, le differenze culturali e la variabilità fenotipica della patologia pone delle sfide importanti dal punto di vista della scelta di strumenti di misurazione dell'*outcome* nell'ambito delle malattie rare (Slade et al., 2018). Benjamin et al. (2017) suggeriscono che il modo migliore di valutare questa tipologia di pazienti sia attraverso interviste qualitative con i pazienti, i familiari e i *caregivers*. A supportare l'indagine qualitativa possono essere implementati registri di storia naturale, informazioni derivanti dall'osservazione di terzi, come genitori o altri *caregivers*, studi osservazionali, *case report* e revisioni di letteratura.

L'utilizzo dei PROMs garantisce che la voce del paziente e l'espressione dei suoi bisogni sia centrale sia nella ricerca che nella pratica clinica. Come già precedentemente discusso, per le malattie rare è estremamente complesso utilizzare strumenti di valutazione standardizzati e validati, proprio per l'esiguo numero di

pazienti. Per questo motivo può essere accettabile utilizzare altri strumenti di valutazione se il costrutto d'interesse e il razionale che fonda le basi della scelta dello strumento sono definiti in modo chiaro (Slade et al., 2018).

A tal fine è utile effettuare una revisione sistematica di letteratura in merito agli strumenti di valutazione adeguati alla misurazione del nostro *outcome* e individuare eventuali *gap* in letteratura o strumenti potenzialmente adeguati alle malattie rare (Prinsen et al., 2016).

Ad oggi, stiamo lavorando per costruire un “*core outcome set*” che possa fornire una base solida per identificare le necessità dei pazienti e delle loro famiglie.

7. Conclusioni

Questa revisione sistematica mette in luce una significativa lacuna nella letteratura riguardo agli interventi riabilitativi e ai percorsi terapeutici volti al miglioramento della qualità della vita nei pazienti con MCTO. Gli studi esaminati raramente impiegano scale di valutazione standardizzate che permettano il confronto tra i casi, e solo sporadicamente includono *follow-up* per documentare l'evoluzione clinica nel tempo. Inoltre, sono emersi rilevanti *bias* metodologici, in particolare nella descrizione delle caratteristiche demografiche, di genere e socioculturali dei pazienti, rendendo difficile una valutazione completa e comparativa dei risultati. La presenza di dati mancanti nella coorte esaminata ha ulteriormente limitato la robustezza delle sintesi descrittive ottenute. I risultati di questa revisione forniscono ai ricercatori una panoramica critica delle evidenze attualmente disponibili su MCTO, identificando al contempo le principali aree che richiedono approfondimenti. Sono necessari ulteriori studi per definire protocolli di gestione clinica più strutturati e per raccogliere dati sulla percezione dei pazienti e delle loro famiglie. Tali studi potrebbero contribuire alla creazione di percorsi terapeutici che rispondano in modo più mirato ai bisogni dei pazienti e favoriscano un miglioramento sostenibile della loro qualità di vita.

Referenze

[7,000 challenges: The basis and burden of rare diseases | Science | AAAS](#) [Internet]

(accesso 1 Novembre 2024)

[About Occupational Therapy | WFOT](#) [Internet] (accesso 1 Novembre 2024)

Adachi, T.; El-Hattab, A.W.; Jain, R.; Nogales Crespo, K.A.; Quirland Lazo, C.I.; Scarpa, M.; Summar, M.; Wattanasirichaigoon, D. Enhancing Equitable Access to Rare Disease Diagnosis and Treatment around the World: A Review of Evidence, Policies, and Challenges. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2023, 20, 4732. <https://doi.org/10.3390/ijerph20064732>

American Occupational Therapy Association. (2020). Occupational therapy practice framework: Domain and process (4th ed.). *American Journal of Occupational Therapy*, 74(Suppl. 2), 7412410010. <https://doi.org/10.5014/ajot.2020.74S2001>

Benjamin K, Vernon MK, Patrick DL, Perfetto E, Nestler-Parr S, Burke L. Patient-Reported Outcome and Observer-reported outcome assessment in rare disease clinical trials - emerging good practices: an ISPOR COA emerging good practices report. *Value Health*. 2017;7:838–55.

Chen, K., Zamariolli, M., Soares, M. F. F., Meloni, V. A., & Melaragno, M. I. (2022). Multicentric Carpotarsal Osteolysis Syndrome in a Mother and Daughter with a *MAFB* Missense Variant and Natural History of the Disease. *Molecular syndromology*, 13(1), 50–55. <https://doi.org/10.1159/000517348>

Choochuen, P., Rojneuangnit, K., Khetkham, T., & Khositseth, S. (2018). The First Report of Multicentric Carpotarsal Osteolysis Syndrome Caused by *MAFB* Mutation in Asian. *Case reports in medicine*, 2018, 6783957. <https://doi.org/10.1155/2018/6783957>

Chung, C. C. Y., Hong Kong Genome Project, Chu, A. T. W., & Chung, B. H. Y. (2022). Rare disease emerging as a global public health priority. *Frontiers in public health*, 10, 1028545. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1028545>

Dolgikh, V. V., Pogodina, A. V., Knyazeva, T. S., Rychkova, L. V., & Lutsenko, L. A. (2015). *Terapevticheskii arkhiv*, 87(3), 88–91. <https://doi.org/10.17116/terarkh201587388-91>

- Dworschak, G. C., Draaken, M., Hilger, A., Born, M., Reutter, H., & Ludwig, M. (2013). An incompletely penetrant novel MAFB (p.Ser56Phe) variant in autosomal dominant multicentric carpotarsal osteolysis syndrome. *International journal of molecular medicine*, 32(1), 174–178. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2013.1373>
- Faber, M.R., Verlaak, R., Fiselier, T.J.W. *et al.* Inherited multicentric osteolysis with carpal-tarsal localisation mimicking juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Pediatr* **163**, 612–618 (2004). <https://doi.org/10.1007/s00431-004-1502-1>
- Fuchs G. A. (1991). Idiopathische multizentrische Osteolyse und die Abgrenzung des cranio-carpo-tarsalen Osteolyse-Syndroms [Idiopathic multicentric osteolysis and the delimitation of the cranio-carpal-tarsal-osteolysis syndrome]. *Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete*, 129(6), 542–548. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1040287>
- Furness, L., Riley, P., Wright, N., Banka, S., Eyre, S., Jackson, A., & Briggs, T. A. (2022). Monogenic disorders as mimics of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric rheumatology online journal*, 20(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s12969-022-00700-y>
- Groft SC, Posada de la Paz M. Rare diseases: joining mainstream research and treatment based on reliable epidemiological data. In: Posada de la Paz M, Taruscio D, Groft SC, editors. *Rare Diseases Epidemiology: Update and Overview*. Cham: Springer International Publishing. (2017). p. 3–21.
- Gupta, N., Chakraborty, S., Chowdhury, M. R., Puri, R. D., Jana, M., Kumari, I., Bhatia, S., & Kabra, M. (2023). A report of 5 Indian families with multicentric carpotarsal osteolysis syndrome. *European journal of medical genetics*, 66(9), 104822. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2023.104822>
- Handbook “Competenze core per l’Evidence-based Practice” Disponibile a: www.gimbe.org/EBP. [Internet] (accesso 15 Ottobre 2024)
- Hirooka, M., & Hirota, M. (1985). Chronic nephropathy in idiopathic multicentric osteolysis. *The International journal of pediatric nephrology*, 6(2), 145–150. <https://jbi.global/critical-appraisal-tools> [Internet] (accesso 10 Ottobre 2024)
- [https://www.malattierare.gov.it/normativa/download/792/PIANONAZIONALEMALATTIERARE2023\(1\).pdf](https://www.malattierare.gov.it/normativa/download/792/PIANONAZIONALEMALATTIERARE2023(1).pdf) [Internet] (accesso 1 Novembre 2024)

<https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare> [Internet] (accesso 3 Novembre 2024)

<https://www.rare2030.eu/recommendations/> [Internet] (accesso 1 Novembre 2024)

<https://unsdg.un.org/sites/default/files/2022-04/Operationalizing%20LNOB%20-%20final%20with%20Annexes%20090422.pdf> [Internet] (accesso 1 Novembre 2024)

Kaimori, J. Y., Mori, T., Namba-Hamano, T., Morimoto, T., Takuwa, A., Motooka, D., Okazaki, A., Kobayashi, K., Asahina, Y., Kajimoto, S., Doi, Y., Oka, T., Sakaguchi, Y., Nakaya, A., & Isaka, Y. (2021). Cyclosporine A Treatment of Proteinuria in a New Case of MAFB-Associated Glomerulopathy without Extrarenal Involvement: A Case Report. *Nephron*, *145*(4), 445–450. <https://doi.org/10.1159/000516248>

Kisla Ekinici, R. M., Ozalp, O., Anlas, O., Atmis, B., Ata, A., & Balci, S. (2023). An unusual manifestation in a pediatric patient with MAFB mutation: Sacroiliitis in multicentric carpotarsal osteolysis syndrome. *International journal of rheumatic diseases*, *26*(10), 2064–2068. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14700>

Klein, C., Bellity, J., Finidori, G., Glorion, C., & Pannier, S. (2018). Multicentric carpotarsal osteolysis syndrome: long-term follow-up of three patients. *Skeletal radiology*, *47*(7), 1015–1019. <https://doi.org/10.1007/s00256-018-2874-z>

Lerman, M. A., Francavilla, M., Waqar-Cowles, L., & Levine, M. A. (2023). Denosumab Treatment Does Not Halt Progression of Bone Lesions in Multicentric Carpotarsal Osteolysis Syndrome. *JBMR plus*, *7*(5), e10729. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10729>

Li, J., Shi, L., Lau, K., Ma, Y., Jia, S., & Gao, X. (2020). Identification of a novel mutation in the MAFB gene in a pediatric patient with multicentric carpotarsal osteolysis syndrome using next-generation sequencing. *European journal of medical genetics*, *63*(6), 103902. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.103902>

Mehawej, C., Courcet, J. B., Baujat, G., Mouy, R., Gérard, M., Landru, I., Gosselin, M., Koehrer, P., Mousson, C., Breton, S., Quartier, P., Le Merrer, M., Faivre, L., & Cormier-Daire, V. (2013). The identification of MAFB mutations in eight patients with multicentric carpo-tarsal osteolysis supports genetic homogeneity but clinical

variability. *American journal of medical genetics. Part A*, 161A(12), 3023–3029. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36151>

Miyazaki, K., Komatsubara, S., Uno, K., Fujihara, R., & Yamamoto, T. (2019). A CARE-compliant article: A case report of scoliosis complicated with multicentric carpotarsal osteolysis. *Medicine*, 98(48), e17828. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017828>

Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4(1):1. doi: [10.1186/2046-4053-4-1](https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1)

Mumm, S., Huskey, M., Duan, S., Wenkert, D., Madson, K. L., Gottesman, G. S., Nenninger, A. R., Laxer, R. M., McAlister, W. H., & Whyte, M. P. (2014). Multicentric carpotarsal osteolysis syndrome is caused by only a few domain-specific mutations in MAFB, a negative regulator of RANKL-induced osteoclastogenesis. *American journal of medical genetics. Part A*, 164A(9), 2287–2293. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36641>

Munn Z, Barker TH, Moola S, Tufanaru C, Stern C, McArthur A, Stephenson M, Aromataris E. Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool. *JBI Evidence Synthesis*. 2020;18(10):2127-2133

Närhi, A., Fernandes, A., Toiviainen-Salo, S., Harris, J., McInerney-Leo, A., Lazarus, S., Avela, K., & Duncan, E. L. (2021). A family with partially penetrant multicentric carpotarsal osteolysis due to gonadal mosaicism: First reported case. *American journal of medical genetics. Part A*, 185(8), 2477–2481. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62257>

Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet*. (2020) 28:165–73. doi: 10.1038/s41431-019-0508-0

Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372

- Park, P. G., Kim, K. H., Hyun, H. S., Lee, C. H., Park, J. S., Kie, J. H., Choi, Y. H., Moon, K. C., & Cheong, H. I. (2018). Three cases of multicentric carpotarsal osteolysis syndrome: a case series. *BMC medical genetics*, *19*(1), 164. <https://doi.org/10.1186/s12881-018-0682-x>
- Pai, G. S., & Macpherson, R. I. (1988). Idiopathic multicentric osteolysis: report of two new cases and a review of the literature. *American journal of medical genetics*, *29*(4), 929–936. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320290425>
- Prinsen, C.A.C., Vohra, S., Rose, M.R. *et al.* How to select outcome measurement instruments for outcomes included in a “Core Outcome Set” – a practical guideline. *Trials* **17**, 449 (2016). <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1555-2>
- Regev, R., Sochett, E. B., Elia, Y., Laxer, R. M., Noone, D., Whitney-Mahoney, K., Filipowski, K., Shamas, A., & Vali, R. (2021). Multicentric carpotarsal osteolysis syndrome (MCTO) with generalized high bone turnover and high serum RANKL: Response to denosumab. *Bone reports*, *14*, 100747. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2021.100747>
- Richardson, W. S., Wilson, M. C., Nishikawa, J., & Hayward, R. S. (1995). The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP journal club*, *123*(3), A12–A13.
- Ronchetti, A. B., Usai, M., Savino, V., Scaglione, M., Tacchino, C. M., Bertamino, M., Moretti, P., & Di Rocco, M. (2023). Multicentric Carpo-Tarsal Osteolysis Syndrome (MCTO) and "Function Profile": a rehabilitative approach. *Orphanet journal of rare diseases*, *18*(1), 392. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02976-z>
- Sackett, D. L., Rosenberg, W. M., Gray, J. A., Haynes, R. B., & Richardson, W. S. (1996). Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ (Clinical research ed.)*, *312*(7023), 71–72. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7023.71>
- Slade, A., Isa, F., Kyte, D., Pankhurst, T., Kerecuk, L., Ferguson, J., Lipkin, G., & Calvert, M. (2018). Patient reported outcome measures in rare diseases: a narrative review. *Orphanet journal of rare diseases*, *13*(1), 61. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0810-x>

Stajkovska, A., Mehandziska, S., Stavrevska, M., Jakovleva, K., Nikchevska, N., Mitrev, Z., Kungulovski, I., Zafiroski, G., Tasic, V., & Kungulovski, G. (2018). Trio Clinical Exome Sequencing in a Patient With Multicentric Carpotarsal Osteolysis Syndrome: First Case Report in the Balkans. *Frontiers in genetics*, *9*, 113. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00113>

Sun, K., Barlow, B., Malik, F., Inglis, A., Figgie, M., & Goodman, S. (2016). Total Hip Arthroplasty in a Patient with Multicentric Carpotarsal Osteolysis: a Case Report. *HSS journal : the musculoskeletal journal of Hospital for Special Surgery*, *12*(2), 177–181. <https://doi.org/10.1007/s11420-015-9478-0>

Szöke G.y (1991). Az idiopathiás carpo-tarsalis osteolysis (ICTO) egy újabb esete Bartter-szindrómával (esetismertetés és az irodalom rövid áttekintése) [A new case of idiopathic carpo-tarsal osteolysis with Bartter's syndrome (case report and short review of the literature)]. *Magyar traumatologia, orthopaedia es helyreallito sebeszet*, *34*(4), 289–295.

Slade, A., Isa, F., Kyte, D., Pankhurst, T., Kerecuk, L., Ferguson, J., Lipkin, G., & Calvert, M. (2018). Patient reported outcome measures in rare diseases: a narrative review. *Orphanet journal of rare diseases*, *13*(1), 61. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0810-x>

Tannouri, L., & Simoni, P. (2023). Multicentric Carpo-Tarsal Osteolysis. *Journal of the Belgian Society of Radiology*, *107*(1), 6. <https://doi.org/10.5334/jbsr.3018>

Tejada Fernandez, M.A, Buznego Sanchez, M.R; Meana Meana, A. Multicentric carpotarsal osteolysis. *Rev Pediatr Aten Primaria* [online]. 2015, vol.17, n.66, pp.145-148. ISSN 1139-7632. <https://dx.doi.org/10.4321/S1139-76322015000300009>.

Trinkino, B., & Ma, N. S. (2023). Treatment of a young child with multicentric carpotarsal osteolysis exhibiting joint inflammation and dysfunctional bone formation. *Bone reports*, *19*, 101701. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2023.101701>

Upadia J, Gomes A, Weiser P, Descartes M. A Familial Case of Multicentric Carpotarsal Osteolysis Syndrome and Treatment Outcome. *J Pediatr Genet*. 2018 Dec;*7*(4):174-179. doi: 10.1055/s-0038-1657760. Epub 2018 Jun 16. PMID: 30430035; PMCID: PMC6234043.

Urlus, M., Roosen, P., Lammens, J., Victor, J., De Smet, L., Molenaers, G., & Fabry, G. (1993). Carpo-tarsal osteolysis. Case report and review of the literature. *Genetic counseling (Geneva, Switzerland)*, 4(1), 25–36.

Wu, J., Wang, L., Xu, Y., Zhang, Z., Yan, X., An, Y., Zhang, Y., & Tang, X. (2021). Multicentric Carpo-Tarsal Osteolysis Syndrome Mimicking Juvenile Idiopathic Arthritis: Two Case Reports and Review of the Literature. *Frontiers in pediatrics*, 9, 745812. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.745812>

