

# Rachitismo ipofosfatemico X-linked e altri rachitismi ipofosfatemici ereditari nei pazienti adulti

## Che cos'è il Rachitismo ipofosfatemico ereditario?

In età adulta esistono condizioni congenite di ipofosfatemia dovute a forme di rachitismo ipofosfatemico ereditario caratterizzate principalmente da osteomalacia/rachitismo (alterata mineralizzazione) e ipofosfatemia. L'ipofosfatemia negli adulti è definita come concentrazione sierica di fosfato inferiore a 0.80 mmol/L (2.5 mg/dl). Tali forme genetiche di ipofosfatemia sono dovute ad una aumentata escrezione urinaria di fosfato con conseguente riduzione dei livelli di fosfato sierico nel sangue. Diversi geni sono coinvolti in tali rachitismi ereditari (tra i quali: gene PHEX, DMP1, ENPP1, FGF23, SLC34A3) ad insorgenza prevalentemente infantile. Le varie forme di rachitismo ipofosfatemico ereditario comprendono: rachitismo ipofosfatemico ereditario X-linked (la forma più comune), rachitismo ipofosfatemico autosomico dominante e recessivo, rachitismo ereditario ipofosfatemico con ipercalciuria, rachitismo ereditario ipofosfatemico recessivo X-linked e rachitismo ipofosfatemico con iperparatiroidismo.

## Come si fa diagnosi di rachitismo ipofosfatemico ereditario e quali sono le principali manifestazioni cliniche?

La diagnosi di rachitismo ipofosfatemico ereditario si basa sulla valutazione delle alterazioni biochimiche tipiche di questi disordini del metabolismo del fosfato (tra cui l'ipofosfatemia e bassi livelli di riassorbimento massimo tubulare renale del fosfato oltre ad altre alterazioni biochimiche), segni radiologici tipici dell'osteomalacia e del rachitismo, e manifestazioni cliniche quali bassa statura, deformità ossee tipiche del rachitismo, presenza di pseudo fratture (fratture atipiche) e fratture da fragilità. L'analisi genetica può confermare la diagnosi. L'osteomalacia può essere associata a dolore osseo e aumentato rischio fratturativo. L'entesopatia (infiammazione e successiva calcificazione tendinea o del sito di inserzione dei legamenti) è un'altra manifestazione tipica che usualmente si manifesta nel secondo e terzo decennio di vita. Altre manifestazioni/complicanze cliniche nei pazienti adulti comprendono: stenosi spinale, artropatia degenerativa, osteoartrosi e osteoartrite, debolezza muscolare, malattie dentali, quali parodontite, infiammazione delle gengive, carie, e ascessi dentali e alterazioni dell'udito con ipoacusia variabile da lieve a grave di natura neurosensoriale. Complicanze a lungo termine possono comprendere: nefrocalcinosi, calcoli renali e ipertensione arteriosa

## Qual è la gestione medica e la terapia del Rachitismo ipofosfatemico ereditario?

L'ipofosfatemia comprende diverse forme quali: ipofosfatemia perinatale, infantile prima dei 6 mesi di vita, infantile dopo i 6 mesi di vita, ipofosfatemia dell'adulto e odontoipofosfatemia. La forma più severa è l'ipofosfatemia perinatale, poiché si manifesta in utero con una marcata demineralizzazione dello scheletro, morte intratuterina o subito dopo la nascita. I nati presentano diverse complicanze cliniche, tra cui quelle ossee, cardiologiche, pneumologiche e neurologiche. Le forme infantili sono clinicamente severe, seppure di grado minore rispetto alla forma perinatale, e presentano alterazioni muscolo-scheletriche (tra cui fragilità ossea e deformazioni ossee da rachitismo), ritardo nello sviluppo motorio, respiratorie (es: insufficienza respiratoria, ipoplasia

polmonare), odontoiatriche, renali (calcoli renali) e neurologiche (es: convulsioni, aumento della pressione endocranica, emorragia endocranica, proptosi oculare). La forma dell'adulto è quella meno severa con manifestazioni cliniche molto variabili comprendenti: osteomalacia (alterazione della mineralizzazione ossea), fratture da fragilità, pseudo fratture, dolore osseo, debolezza muscolare, insufficienza renale, calcoli renali, artrite e condrocalcosi (artrite da cristalli di pirofosfato di calcio). L'odonto-ipofosfatasi è caratterizzata dall'esfoliazione prematura dei denti primitivi ben radicati e/o da gravi carie dentali, spesso non associate ad anomalie scheletriche.

### Qual è la gestione clinica e la terapia convenzionale dell'ipofosfatasi?

Il rachitismo ipofosfatemico ereditario è una patologia con diverse manifestazioni cliniche e la sua gestione richiede sempre un approccio multispecialistico gestito da esperti in varie discipline mediche e chirurgiche. I medici specialistici usualmente coinvolti sono l'endocrinologo, l'ortopedico, il fisiatra, il nefrologo, il reumatologo, l'audiologo, il cardiologo, il radiologo e lo psicologo, che devono interagire tra di loro e con il medico curante del paziente. I soggetti affetti da tali patologie, infatti possono necessitare di cure di diverso tipo date le diverse manifestazioni e complicanze cliniche. Gli esami del metabolismo osseo e di routine sono eseguiti oltre che alla diagnosi durante il percorso di follow up e di monitoraggio. Diversi esami strumentali sono utili nella valutazione e monitoraggio della patologia tra cui: radiografie scheletriche, mineralometria ossea computerizzata, ecografia dell'addome ed ecografia cardiaca. La terapia convenzionale da valutare in questi disordini si basa sull'utilizzo di supplementazioni di fosfato e calcitriolo per via orale (quest'ultimo non nel caso di rachitismo ipofosfatemico ereditario con ipercalciuria), suddivise nell'arco della giornata. Le ultime linee guida sul rachitismo ipofosfatemico X-linked consigliano l'uso di tale terapia nel paziente adulto solo in caso di pazienti sintomatici, in previsione di interventi chirurgici ortopedici o in corso di gravidanza e allattamento. Tuttavia, ad oggi la terapia convenzionale in età adulta è ancora molto dibattuta. Recentemente è stato approvato un nuovo farmaco (anticorpo monoclonale anti FGF-23) ma solo per l'età pediatrica nei pazienti affetti da rachitismo ipofosfatemico X-linked.