

## Fosfatemia normale...ma non troppo!!!

Un bambino di 2 anni giungeva per la prima volta presso l'ambulatorio di endocrinologia pediatrica per bassa statura.

La madre (ma non il padre) era di bassa statura (145 cm); null'altro di rilevante all'anamnesi familiare. Dall'anamnesi personale emergeva un ritardo nella deambulazione, competenza acquisita tra i 18 ed i 20 mesi di vita. Il bambino era nato a termine, con peso ed altezza adeguati all'età gestazionale, ma dopo i primi mesi di vita aveva presentato una lieve deflessione della curva di crescita staturale che tuttavia tra il primo ed il secondo anno risultava ancora regolare, seppure ai limiti inferiori della norma. La madre riferiva inoltre che il pediatra curante aveva notato una precoce saldatura delle fontanelle.

All'esame clinico venivano documentati: statura 81.5 cm (-2.1 DS), peso 10.9 kg (- 1 DS), accenno a bozze frontali sporgenti e palato ogivale senza altre evidenti note dismorfiche.

Nel corso della visita venivano esibiti degli esami ematochimici risultati nei limiti della norma per emocromo, elettroliti, indici di flogosi, sierologia per celiachia, funzionalità epatica, renale e tiroidea, IGF-1. Un dato, però, attirava l'attenzione del pediatra endocrinologo: i livelli di fosforemia, pari a 2.7 mg/dl, classificati nella norma per il range del laboratorio, erano francamente inferiori a quelli attesi per l'età del bambino (4.2 – 6.3 mg/dl). La calcemia risultava 9.2 mg/dl (v.n. 8.7-9.8); non erano stati indagati altri analiti del metabolismo calcio-fosforo.

L'età ossea risultava pressoché conforme all'età cronologica (1.6 anni vs 2 anni), ma visionando il radiogramma era possibile valutare segni di osteopenia.

Venivano dunque prescritte delle analisi integrative. I nuovi risultati confermavano il quadro di ipofosforemia (2.5 mg/dl) associata ad aumento dei livelli di fosfatasi alcalina (610 mg/dl; v.n. 150-350 mg/dl) e bassi livelli di 1,25OH-vitamina D (20 ng/L; v.n. 35-90 ng/L), con normali valori di calcemia (9.1 mg/dl), magnesemia (2.0 mg/dl; v.n. 1.5–2.4), 25OH-vitamina D (37 ng/ml; v.n. 30-80 ng/ml) e PTH (21 pg/ml; v.n. 15-65). L'esame delle urine evidenziava una significativa fosfaturia (150 mg/dl; v.n. 40-100) con riduzione del riassorbimento tubulare di fosfato, calcolato con il rapporto tra il grado massimo di riassorbimento tubulare di fosfato e la velocità di filtrazione glomerulare  $[TmPO_4/GFR \text{ (mg/dl)} = \text{fosfato sierico} - (\text{fosfato urinario} \times \text{creatinina sierica}/\text{creatinina urinaria})]$  che era pari a 2.244 mg/dl (v.n. per età 3.4-5.8).

**Sulla base degli elementi in tuo possesso quale diagnosi ritieni possa essere più plausibile e quali ulteriori indagini diagnostiche eseguiresti?**

- 1) ) Deficit di GH e quindi esecuzione test dinamici
- 2) 2) Rachitismo carenziale
- 3) 3) Rachitismo ipofosfatemico, dosaggio FGF23 ed eventuale analisi del gene PHEX
- 4) 4) Displasia scheletrica e quindi esecuzione rx total body

La risposta esatta è la n°3

Rachitismo ipofosfatemico, dosaggio FGF23 ed eventuale analisi del gene PHEX

Perché:

il rachitismo ipofosfatemico ereditario, la cui forma più comune è l'ipofosfemia X-linked (XLH – OMIM 307800) è la forma più frequente di rachitismo ipofosforemico ad eziologia genetica con una prevalenza di circa 1 caso per 20.000 nati vivi. È causato da mutazioni inattivanti del gene PHEX (Xp22.1) trasmesse come carattere X-linked dominante, che possono presentarsi *de novo* nel 10-15% dei casi. Tali mutazioni compromettono la sintesi dell'endopeptidasi codificata dal gene e, con meccanismo poco noto, portano ad una aumentata sintesi del fattore di crescita dei fibroblasti 23 (FGF23). L'aumento di FGF23 determinerà un aumento della perdita renale di fosfati, per l'inibizione del co-trasportatore sodio-fosforo a livello del tubulo prossimale, ed una ridotta produzione di 1,25OH-vitamina D con ulteriore riduzione dell'assorbimento di fosfati.

Nel nostro caso il bambino presentava iniziali sfumati segni clinici (bassa statura, ritardo nella deambulazione) ed un quadro bio-umorale fortemente suggestivo per una ipofosfemia con iperfosfaturia. Il riscontro di una mutazione del gene PHEX, sia nella madre che nel bambino, confermava la diagnosi di XLH. Solitamente questi bambini giungono all'attenzione del pediatra endocrinologo o dell'ortopedico pediatrico dopo i 2 anni di età, per varismo (o valgismo) degli arti inferiori, riscontrabile quando il bambino, spesso con ritardo, assumerà la stazione eretta e quando si saranno già instaurate significative alterazioni ossee (deformazione a coppa delle metafisi delle ossa lunghe e sfrangiamento dei margini metafisari). In questi bambini, talora, è possibile evidenziare quadri di craniosinostosi. Le donne possono presentare un quadro clinico variabile da severo a molto sfumato, come nel caso della madre del nostro bambino, che presentava bassa statura ed ascessi gengivali ricorrenti, senza altre evidenti alterazioni ossee.

Nonostante la presenza di bassa statura, l'assenza di una storia perinatale di ipoglicemia e/o ittero prolungato, la regolarità dell'accrescimento staturale, l'età ossea pressoché conforme all'età cronologica, i livelli di IGF-1 nei limiti della norma per età, rendevano poco probabile l'ipotesi diagnostica di deficit di GH (risposta 1 non corretta). La normalità dei livelli di 25OH-vitamina D e PTH escludeva il rachitismo carenziale (risposta 2 non corretta). Infine, non vi erano anomalie scheletriche e/o una bassa statura disarmonica tali da far sospettare una displasia scheletrica (risposta 4 non corretta).

La diagnosi precoce di XLH è fondamentale per indirizzare il paziente il più precocemente possibile alla terapia con sali di fosfato e calcitriolo e, in caso di risposta non soddisfacente, per i bambini di età compresa tra 1 e 12 anni, alla terapia con burosumab, un anticorpo monoclonale diretto contro l'FGF23. Saranno dunque importanti un'attenta ricerca dei segni clinici più sfumati, un'approfondita anamnesi familiare, ed una corretta interpretazione dei dati laboratoristici che dovranno essere interpretati con riferimento ai range di normalità per sesso, età e metodica di dosaggio utilizzata.

### **Bibliografia di riferimento**

1. Beck-Nielsen et al. Orphanet J Rare Dis. 2019; 14:58 doi: 10.1186/s13023-019-1014-8
2. Haffner et al. Nat Rev Nephrol. 2019 Jul;15(7):435-455. doi: 10.1038/s41581-019-0152-5.
3. Imel EA et al. Lancet. 2019 Jun 15;393(10189):2416-2427. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30654-3.

Autore

Dr. Domenico Corica, Prof. Tommaso Aversa

Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "G. Barresi"

Università degli Studi di Messina

[dcorica@unime.it](mailto:dcorica@unime.it)

[taversa@unime.it](mailto:taversa@unime.it)