

Quando la frattura non è osteoporotica...

M.C., donna, 48 anni.

Nel 2018 si reca dallo specialista per progressivo e invalidante dolore osteo-muscolare, che le impedisce di mantenere la postura eretta per lungo tempo. Si sono verificate inoltre negli ultimi due anni molteplici fratture in siti diversi.

Alla valutazione biochimica: calcio corretto per albumina: 9.22 mg/dL e calciuria 24h in range (2.3 mg/Kg , vn 1-4 mg/Kg) , ALP 536 U/L (vn 33-98 UI/L), fosfatemia 1.2 mg/dL (vn 2.5-4.5), fosfaturia 24h 842 mg (v.n. 400–1000), TRP (% di riassorbimento tubulare del fosforo) = 69% (v.n. 82-90%), Tmp/GFR (TRP massimo per unità di filtrato glomerulare) = 0.56 mmol/l (v.n. 0.80-1.35 mmol/L), 25OH-Vit D 19 ng/ml, PTH 26.6 ng/L (vn: 6.5-36.8). Le concentrazioni di FGF-23, richiesti nel sospetto di osteomalacia oncogenica, risultano aumentati: 114 ng/L (v.n. 25-90 ng/L). Porta, inoltre, in visione gli esiti di una recente RM addome con riscontro di lesione presacrale confermata come lesione metabolicamente attiva alla valutazione con 18FD-PET-CT. Nel sospetto di Tumor-Induced Osteomalacia (TIO), viene avviata supplementazione orale di fosfato e calcitriolo con parziale miglioramento dei sintomi.

A gennaio 2021 la paziente viene sottoposta con successo ad intervento chirurgico con escissione della lesione presacrale e buona ripresa da parte della paziente. All'esame istologico si evidenzia: neoplasia a piccole cellule compatibile con tumore mesenchimale fosfaturico; margini di resezione chirurgici apparentemente indenni.

Dopo 18 mesi di benessere e di remissione biochimica, nuovo peggioramento a livello articolare, debolezza muscolare e nuove fratture atraumatiche (3 coste dx e 2 a sin, IV metatarso sin). Agli ematochimici, evidenza di nuova riduzione del fosfato sierico (1.1 mg/dL) ed aumento delle concentrazioni di FGF23 (54.6 pg/mL). La 68Ga-PET mostra recidiva locale della pregressa lesione in sede presacrale. Nuovo tentativo di chirurgia a ottobre 2022 non in grado di rimuovere del tutto il tumore a causa degli stretti rapporti anatomici dello stesso con radice nervosa adiacente.

Come proseguireste l'iter terapeutico?

1. Nuovo tentativo di chirurgia
2. Avvio di terapia con burosumab
3. Incremento posologico di terapia suppletiva con fosfato e calcitriolo
4. Avvio di terapia con alendronato

La risposta esatta è la n2

Avvio di terapia con burosumab.

Perché:

La TIO è una sindrome osteometabolica paraneoplastica rara (400 casi pubblicati), dovuta alla secrezione da parte di piccoli tumori mesenchimali di FGF-23 con conseguente iperfosfaturia e ipofosfatemia. Inoltre, l'FGF-23, riducendo l'espressione della 1-alfa idrossilasi renale ed aumentando quella della 24-idrossilasi renale, determina anche una riduzione dei livelli di 1-25 diidrossivitamina D. (1)

Si tratta di tumori mesenchimali a crescita lenta, nel 95% dei casi benigni, a partenza da tessuti molli (55%) o dall'osso (40%). (2)

La clinica è aspecifica con dolori ossei, debolezza muscolare progressiva fino all'allettamento e fratture multiple. (3)

La malattia deve essere sospettata per la presenza dei suddetti sintomi associati all'ipofosforemia e iperfosfaturia. Altre alterazioni biochimiche sono: concentrazioni basse o normali di 1-25

diidrossivitamina D, ALP aumentata, FGF-23 inappropriatamente elevato mentre calcemia e PTH si mantengono solitamente in range.

La diagnosi di localizzazione è spesso difficile e richiede anni in quanto si tratta di lesioni di piccole dimensioni, che possono localizzarsi potenzialmente ovunque anche se le sedi più frequenti sono soprattutto le estremità, la zona testa/collo o la mandibola. Difficilmente questi tumori sono localizzati con le classiche tecniche di imaging; è raccomandato un approccio diagnostico integrato, che combini imaging anatomico e funzionale. Attualmente la tecnica che ha mostrato maggiore sensibilità e specificità è risultata essere la 68 Ga-DOTA-PET/CT. (4)

Il trattamento risolutivo è l'asportazione chirurgica della lesione con ampio margine di resezione, che permette la normalizzazione del quadro biochimico con miglioramento e progressiva normalizzazione del grado di mineralizzazione ossea. Purtroppo, nel caso della paziente questa opzione non è percorribile, dati i precedenti tentativi fallimentari e la stretta vicinanza della lesione a una radice nervosa (risposta 1 non corretta).

Il burosumab è un anticorpo monoclonale umano diretto contro l'FGF-23, già approvato per i rachitismi ipofosfatemici X-linked (XLH) (5,6).

Da luglio 2022 è stato approvato anche come trattamento dei tumori mesenchimali fostaturici in cui non sia possibile asportare o individuare il tumore alla base della patologia, rendendolo la giusta opzione terapeutica per questa paziente (risposta 2 corretta). La dose iniziale raccomandata negli adulti è di 0,3 mg/kg di peso corporeo somministrati sottocute ogni 4 settimane. Dopo l'inizio del trattamento, il fosfato sierico deve essere misurato 2 settimane dopo ciascuna dose per i primi 3 mesi di trattamento: se in range si mantiene la stessa dose, se è al di sotto dell'intervallo di riferimento la dose può essere aumentata gradualmente (7,8).

L'ottimizzazione della terapia medica con fosfato e calcitriolo poteva essere un'opzione prima dell'approvazione di burosumab. La terapia convenzionale determina un miglioramento della sintomatologia mentre con il burosumab è stato anche evidenziato un miglioramento del quadro biochimico e possibile riduzione del rischio fratturativo (9). Sono anche da considerare i possibili effetti negativi della terapia suppletiva a lungo termine come ipercalcemia, calcolosi renale, nefrolitiasi e sintomatologia diarroica. È riportata inoltre un'aumentata incidenza di iperparatiroidismo dopo prolungato trattamento con fosforo (risposta 3 non corretta).

Infine, l'alendronato non è un'opzione terapeutica valida. Infatti, la fragilità ossea dovuta all'osteomalacia è conseguente in modo preponderante al deficitario apporto di calcio e fosfato nei siti di rimodellamento osseo; vi è soprattutto un difetto della mineralizzazione ossea. L'alendronato, e in genere i bisfosfonati, possono aggravare la condizione di fragilità in questi casi e anche provocare ipocalcemia (10) (risposta 4 non corretta).

Bibliografia di riferimento

1. Inisola S, Peacock M, Fukumoto S, et al. Tumour-induced osteomalacia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3:17044
2. Jan de Beur SM, Miller PD, Weber TJ, Peacock M, Insogna K, Kumar R, Rauch F, Luca D, Cimms T, Roberts MS, San Martin J, Carpenter TO. Burosumab for the Treatment of Tumor-Induced Osteomalacia. *J Bone Miner Res*. 2021 Apr;36(4):627-635. doi: 10.1002/jbmr.4233. Epub 2021 Jan 12. PMID: 33338281; PMCID: PMC8247961.
3. Yin Z, Du J, Yu F, Xia W (2018) Tumor-induced osteomalacia. *Osteoporos Sarcopenia* 4(4):119–127.
4. Crotti C, Bartoli F, Coletto LA, Manara M, Marini E, Daolio PA, Paraforiti A, Armiraglio E, Zucchi F, Sinigaglia L, Caporali R, Varenna M (2021) Tumor induced osteomalacia: a single center experience on 17 patients. *Bone* 152:116077.
5. Lamb YN. Burosumab: first global approval. *Drugs*. 2018;78(6): 707–714.
6. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 393(10189):2416–27.
7. www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/crysvita
8. Long-term use of burosumab for the treatment of tumor-induced osteomalacia C. Crotti¹ · F. Zucchi¹ · C. Alferi^{2,3} R. Caporali^{1,2} M. Varenna.
9. Day AL, Gutierrez OM, Guthrie BL, Saag KG. Burosumab in tumor induced osteomalacia: a case report. *Joint Bone Spine*. 2020;87 (1):81–3
10. Papapetrou PD. Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones (Athens)*. 2009 Apr-Jun;8(2):96-110. doi: 10.14310/horm.2002.1226. PMID: 19570737.

Autori

Federica Fraire.

S. C. di Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo U. A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino, presidio Molinette Università di Torino

federica.fraire378@edu.unito.it