

Ho ossa fragili...nonostante assuma calcio e ferro...!

Paziente di aa 52, inviato nell'ambulatorio delle malattie osteometaboliche dopo recente frattura "da stress" di femore; negli ultimi due anni, il paziente ha subito anche fratture di coste e di tibia sine trauma efficiente. E' stata prescritta terapia con calcio carbonato 1 gr al dì, colecalciferolo 2000 U al dì e clodronato fiale per uso intramuscolare ad alto dosaggio (200 mg al dì per una settimana, poi 200 mg a giorni alterni per 2 settimane ed infine 200 mg a settimana). Il paziente è affetto da Morbo di Crohn in trattamento con vedolizumab (in passato trattato con interventi di resezione intestinale), artrite psoriasica in trattamento con ustekinumab ed anemia carenziale in trattamento con carbossimaltoso ferrico. Il paziente esibisce i seguenti esami:

DEXA-MOC: T-score rachide lombare -2.6 SD, collo femore -2.3 SD, femore in toto -1.7 SD

Esami bioumorali: calcemia 8.7 mg/dl (8.5-10.5), PTH 90 (15-75), calciuria 90 mg/24g (60-300), 25OHvitamina D 27 ng/ml, fosfatasi alcalina 160 U/l (50-120).

Qual è la causa delle fratture e cosa fare per ridurre il rischio fratturativo nel nostro paziente?

- 1) *il paziente è affetto da osteoporosi secondaria a M. di Chron ed artrite psoriasica ed è indicato proseguire con clodronato.*
- 2) *È necessario eseguire altri esami per chiarire la causa delle fratture ed intanto va sospesa la terapia con il bisfosfonato.*
- 3) *Il paziente è affetto da osteoporosi ed il clodronato va sostituito con un aminobisfosfonato dopo aver corretto l'iperparatiroidismo secondario.*
- 4) *Il paziente è affetto da osteomalacia secondaria a malassorbimento intestinale e pertanto il trattamento consiste nell'aumentare il dosaggio di calcio carbonato e nel sostituire il colecalciferolo con calcifediolo*

La risposta esatta è la n2

È necessario eseguire altri esami per chiarire la causa delle fratture ed intanto va sospesa la terapia con il bisfosfonato.

Perché:

i pazienti con anemia in trattamento con carbossimaltoso ferrico possono sviluppare una osteomalacia ipofosforemica secondaria ad iperproduzione ed iperattivazione dell'FGF-23 (fibroblast growth factor-23), glicoproteina prodotta dagli osteociti con azione di inibizione del riassorbimento dei fosfati dal tubulo prossimale renale (1). L'anemia carenziale si associa ad un'aumentata sintesi di FGF-23 ed il carbossimaltoso ferrico inibisce il clivaggio e quindi l'inattivazione della proteina (2). Quando si sospetta una condizione di osteomalacia ipofosforemica, va eseguito dosaggio del fosfato e creatinina nel sangue e nelle urine, calcolando il riassorbimento tubulare dei fosfati che consente di differenziare le ipofosforemie da perdita renale rispetto a quelle secondarie a malassorbimento intestinale (3). Nel nostro paziente, la condizione di osteomalacia era suggerita dal riscontro di alti livelli di fosfatasi alcalina (4) ed è stata confermata dal dosaggio della fosforemia che è risultata bassa (1.8 mg/dl; v,n, 2.6-4.5), della fosfaturia che è risultata alta (1200 mg/24h, v.n. 400-1000) e del riassorbimento tubulare dei fosfati che è risultato ridotto (60%, v.n. 82-95). Il paziente con osteomalacia non va trattato con farmaci anti-riassorbitivi che possono peggiorare il deficit di mineralizzazione ossea (5) (risposta errata 3), soprattutto quando utilizzati inappropriatamente ad alto dosaggio come nel caso specifico del nostro paziente (il dosaggio di clodronato approvato per il trattamento dell'osteoporosi è di 200 mg intramuscolare

ogni 15 giorni) (risposta errata 1). La sostituzione del colecalciferolo con calcifediolo e l'aumento del dosaggio del calcio carbonato avrebbero potuto migliorare la sindrome da malassorbimento ma non sarebbero stati in grado di correggere l'iperparatiroidismo secondario e l'osteomalacia, a causa della carenza di fosfati e dell'azione inibitoria dell'FGF23 sulla sintesi renale di 1,25diidrossi-vitamina D (1). Dopo aver sospeso il clodronato e sostituito il carbossimaltoso ferrico con altre formulazioni di ferro, il nostro paziente con osteomalacia ipofosforemica è stato trattato con calcitriolo e supplementi di fosfati in combinazione con il calcio carbonato a dosaggio incrementato a 1.5 gr al dì. Dopo poche settimane, i livelli di calcio, fosforo e PTH si sono normalizzati e la frattura da stress del femore prossimale è andata incontro a lento ma completo consolidamento.

Bibliografia di riferimento

- 1) Scillitani, A., Pugliese, F., Salcuni, A.S. *et al.* Regolazione del metabolismo del calcio, del fosfato e del magnesio. *L'Endocrinologo* 21, 348–353 (2020).
<https://doi.org/10.1007/s40619-020-00790-4>
- 2) Vilaca T, Velmurugan N, Smith C, Abrahamsen B, Eastell R. Osteomalacia as a Complication of Intravenous Iron Infusion: A Systematic Review of Case Reports. *J Bone Miner Res.* 2022 Jun;37(6):1188-1199. doi: 10.1002/jbmr.4558.
- 3) Carrara, S., Guabello, G. & Corbetta, S. Ipofosfatemia, diagnosi differenziale. *L'Endocrinologo* 24, 503–511 (2023). <https://doi.org/10.1007/s40619-023-01352-0>
- 4) Cianferotti L. Osteomalacia Is Not a Single Disease. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 28;23(23):14896. doi: 10.3390/ijms232314896.

Autori

Gherardo Mazziotti

gherardo.mazziotti@hunimed.eu