

IPO FO SFA TA SIA

Una malattia sottodiagnosticata anche in ortopedia



ASSOCIAZIONE
PAZIENTI
IPOFOSFATASIA



Materiale realizzato grazie a un contributo non condizionante di Alexion

CHE COS'È L'IPOFOSFATASIA

L'**ipofosfatasia** (HPP) è una malattia rara congenita (classificata nel database OMIM con le sigle #241500, #241510 e #146300) che si caratterizza per un difetto della mineralizzazione dei denti e delle ossa a causa della ridotta o assente attività della **fosfatasi alcalina** (ALP), un enzima che si trova in diversi tessuti dell'organismo.

Questa patologia colpisce in Europa una persona su 300.000 nelle forme severe e letali, il numero complessivo dei casi è invece difficile da determinare perché, soprattutto nelle forme dell'età adulta, presenta sintomi molto vari, tali da condurre spesso a una diagnosi errata di osteomalacia, osteopenia primitiva, osteogenesi imperfetta o osteoporosi.

Le principali manifestazioni dell'HPP sui tessuti mineralizzati sono fragilità ossea, deficit di crescita e rachitismo nei bambini, osteomalacia e deformità ossee negli adulti, oltre a perdita prematura dei denti, malattie parodontali, carie ricorrenti e fratture da fragilità frequenti o in assenza di trauma, sia in età pediatrica che adulta.

Nelle forme più gravi si riscontrano anche gravi manifestazioni neurologiche (convulsioni, crisi epilettiche, encefalopatia, insonnia, ansia e depressione) e respiratorie (distress respiratorio e insufficienza respiratoria).

In base all'età di diagnosi e alle manifestazioni cliniche, sono state classificate sei diverse forme di ipofosfatasia:

- **Perinatale** (OMIM #241500): che si manifesta già a livello fetale e ha ereditarietà autosomica recessiva (entrambi i genitori devono possedere il gene, o essendo ammalati, o come portatori sani) ed è una forma letale. Caratterizzata da grave carenza di mineralizzazione generalizzata dello scheletro e dei tessuti calcificati e da deformazioni ossee gravi. La morte sopraggiunge alla nascita per complicanze respiratorie dovute al rachitismo della gabbia toracica e ai polmoni scarsamente sviluppati.

- **Prenatale benigna** (OMIM #241510): si manifesta già a livello fetale e ha ereditarietà autosomica dominante (basta un solo genitore ammalato). Si manifesta nel secondo trimestre della gravidanza, quando il feto mostra ossa lunghe più corte del solito e incurvate. Queste deformità scheletriche però tendono a regredire spontaneamente nel terzo trimestre di gravidanza e i difetti ossei migliorano subito dopo la nascita.
- **Neonatale** (OMIM #241500): si manifesta nei primi sei mesi di vita e ha ereditarietà autosomica recessiva (entrambi i genitori devono possedere il gene, o essendo ammalati, o come portatori sani), è mortale nel 50-90% dei casi. Mostra una grave e diffusa carenza di mineralizzazione dello scheletro, fratture da fragilità (per esempio fratture delle costole), saldatura prematura delle suture craniche (craniosinostosi), aumentata pressione intracranica, rachitismo, complicanze respiratorie, inadegua-



ta crescita di peso causata da vomito, anoressia, difficoltà di deglutizione e scarsa nutrizione, irritabilità, ipercalcemia, ipercalciuria, nefrocalcinosi, ed epilessia responsiva alla vitamina B6. Anche in questo caso la principale causa di morte sono i problemi respiratori dovuti al rachitismo della gabbia toracica e alle fratture costali.

- **Infantile** (OMIM #241510): insorge dopo i 6 mesi di età e ha ereditarietà usualmente autosomica recessiva, anche se è possibile in casi di ereditarietà autosomica dominante. Si manifesta con una scarsa mineralizzazione dei tessuti calcificati, deformità scheletriche diffuse, bassa statura, dolicocefalia (cranio allungato), lassità articolari, dolori osteoarticolari (soprattutto alle estremità), fratture da fragilità, perdita prematura dei denti di latte (prima dei 5 anni), andatura a base allargata, ritardo nella crescita e nella deambulazione, ipotonia muscolare, e aumentata pressione intracranica. L'insorgenza dei sintomi avviene generalmente prima dei 5 anni, con una grande varietà di manifestazioni, diverse tanto per tipo quanto per gravità. Generalmente si assiste a un miglioramento del quadro clinico nella pubertà, salvo poi aggravarsi nuovamente in età adulta.



- **Dell'età adulta** (OMIM #146300): i sintomi si manifestano di solito in età adulta (in molti casi oltre i 40-50 anni di età) anche se alcuni pazienti hanno sofferto di lieve rachitismo anche durante l'infanzia, con ritardo nel consolidamento delle fratture e perdita prematura dei denti di latte, seguiti però poi da uno stato di buona salute. L'ereditarietà può essere autosomica recessiva o autosomica dominante. Si manifesta con sintomi molto variabili che possono essere osteomalacia, osteoartrite, condrocalcinosi, osteoporosi, dolori articolari, pseudo-frat-

ture da stress di metatarso e tibia, fratture atipiche di femore da fragilità (monolaterali o bilaterali), ridotto e lento consolidamento delle fratture, carie ricorrenti, perdita prematura dei denti permanenti (40-60 anni d'età), miopatia, stanchezza, nefrocalcinosi, calcoli renali, insonnia, ansia e depressione.

- **Odonto-ipofosfatasi** (OMIM #146300): insorge durante l'infanzia con ereditarietà che può essere au-

tosomica recessiva o autosomica dominante. Colpisce solo i denti e non le ossa ed è caratterizzata da una esfoliazione prematura dei denti decidui (principalmente gli incisivi), gravi carie ricorrenti, ridotto spessore della dentina, allargamento della cavità che contiene la polpa dentaria e perdita prematura dei denti decidui e permanenti.

La causa dell'ipofosfatasi è l'attività ridotta o assente di un enzima: la **fosfatasi alcalina tessuto non-specifica** (TNSALP). La fosfatasi alcalina è presente in tutti i tessuti, ma particolarmente nel fegato, nei reni, nelle ossa, nella mucosa intestinale e nella placenta, e collabora al normale processo di mineralizzazione ossea.

QUALI SONO LE CAUSE DELL'IPOFOSFATASIA

L'ipofosfatasi è causata da mutazioni genetiche che limitano o bloccano l'attività della fosfatasi alcalina: a oggi ne sono state identificate oltre 310 (http://www.se-sep.uvsq.fr/03_hypo_mutations.php). Queste mutazioni genetiche si trasmettono ai figli in modi diversi: in alcuni tipo occorre che entrambi i genitori siano ammalati o portatori (ereditarietà di tipo autosomico recessivo), in altri è sufficiente che sia colpito un solo genitore (ereditarietà autosomica dominante).

Le diverse mutazioni sono responsabili delle varie manifestazioni cliniche della patologia, oltre che della gravità dei sintomi. Di solito le forme letali e gravi di ipofosfatasi (quelle che bloccano completamente l'attività dell'enzima) sono trasmesse con ereditarietà recessiva. Al contrario, i pazienti con le forme lievi di ipofosfatasi, compresa la forma adulta, presentano mutazioni che permettono comunque un'attività residua dell'enzima e quindi una mineralizzazione delle ossa ridotta, ma non del tutto assente: in questi casi l'ereditarietà può essere recessiva o dominante.

COME VIENE DIAGNOSTICATA L'IPOFOSFATASIA?

Le forme prenatali sono di solito diagnosticate mediante studio radiologico e ultrasonografico dello scheletro durante il secondo trimestre di gravidanza, quando si siano riscontrate delle anomalie nel feto: ossa asimmetriche, eccesso di liquido amniotico (polidramnios), ridotta mineralizzazione generalizzata dello scheletro (in particolare delle ossa craniche e delle vertebre), arti di lunghezza inferiore al normale, nanismo e ossa lunghe incurvate. Gli esami permettono di distinguere l'ipofosfatasia dall'osteogenesi imperfetta o da altre forme congenite di nanismo. La diagnosi può anche prevedere il dosaggio dei livelli di fosfatasi alcalina (ALP) nel sangue del cordone ombelicale.

Per le altre forme di ipofosfatasia la diagnosi è sempre il risultato di esami specifici, uniti ad analisi strumentali dello scheletro e a una visita medica specialistica per il riscontro dei sintomi della patologia. Un test genetico è importante per caratterizzare l'origine genetica della malattia e può essere di aiuto in casi dubbi o in cui gli esami biochimici non confermino con certezza la presenza della patologia. Gli esami da fare sono:

- **Esami biochimici:** 1) dosaggio dei livelli serici di fosfatasi alcalina totale; 2) dosaggio dei livelli plasmatici di piridossalfofosfato (PLP), forma attivante della vitamina B6; 3) dosaggio della fosfoetanolamina urinaria (PEA); 4) dosaggio del pirofosfato inorganico (PPi) urinario.
- **Esami strumentali:** 1) radiografia dello scheletro per la valutazione dell'ipomineralizzazione e delle deformità scheletriche e/o pseudo-fratture tipiche della patologia; 2) risonanza magnetica nucleare per valutare cambiamenti nella struttura ossea e segni di infiammazione muscoloscheletrica; 3) valutazione dei livelli di BMD (nelle forme adulte).
- **Visita medica:** storia clinica, riscontro delle manifestazioni cliniche associate alla patologia.
- **Screening mutazionale del gene ALPL:** è un test necessario per confermare l'ipofosfatasia quando i dati biochimici e clinici non sono sufficientemente chiari. Consente di distinguere l'ipofosfatasia da altre patologie ossee, come ad esempio l'osteogenesi imperfetta, che possono presentare sintomi clinici simili.

Il marker fondamentale per la diagnosi è la fosfatasi alcalina (ALP) totale, che nei pazienti affetti da ipofosfatasia risulta molto ridotta. Se i valori di questo enzima sono al di sotto della norma (LLN), sarebbe opportuno un approfondimento per capire le cause, compresa la possibilità che ci si trovi di fronte a un soggetto affetto da ipofosfatasia.

Va inoltre ricordato che i valori della fosfatasi alcalina variano a seconda dell'età, e quindi uno stesso valore se riscontrato in alcune fasce di età pediatrica può risultare inferiore alla norma, mentre se riscontrato nell'età adulta, può essere troppo alto. Anche i valori di riferimento possono variare da laboratorio a laboratorio, in funzione della tipologia di piattaforma utilizzata, tuttavia un esempio di tabella di limiti inferiori di normalità per la fosfatasi alcalina, in funzione dell'età e del sesso del paziente, è la seguente:

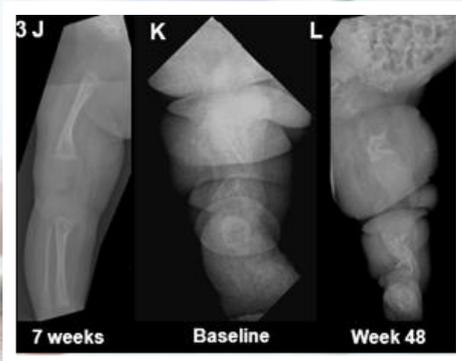
ETÀ	MASCHI	FEMMINE
< 1 MESE	60	60
1-11 MESI	70	70
1-3 ANNI	125	125
4-11 ANNI	150	150
12-13 ANNI	160	110
14-15 ANNI	130	55
16-19 ANNI	60	40
≥ 20 ANNI	40	40

Inoltre la valutazione della fosfatasi alcalina è anche utile per diagnosticare altre patologie diverse dalla ipofosfatasia, ma che si manifestano ugualmente con difetti della mineralizzazione ossea.

TNSALP	PATOLOGIE ASSOCIATE
Bassa	Ipofosfatasia
Normale	Osteogenesi imperfetta
Alta	Rachitismo da deficit nutrizionale Ipofosfatemia X-linked Morbo di Paget Fratture con consolidamento

IL RUOLO DELL'ORTOPEDICO NELLA DIAGNOSI DI IPOFOSFATASIA

Gli specialisti in ortopedia hanno un ruolo fondamentale nella diagnosi di ipofosfatasia, poiché i sintomi di questa malattia rara comprendono fratture ricorrenti e/o atraumatiche da fragilità sia in età pediatrica sia adulta, e in particolare pseudofratture da stress di metatarso e tibia, o fratture atipiche di femore da fragilità (monolaterali o bilaterali), ritardo nel consolidamento di una frattura,



presenza di osteomalacia, osteoporosi e deformità ossee. Di fronte a tali segni e sintomi lo specialista ortopedico deve porre il sospetto di ipofosfatasi e richiedere il dosaggio della fosfatasi alcalina, quindi procedere a ulteriori eventuali approfondimenti diagnostici o inviare il paziente a uno specialista del metabolismo osseo.

QUALI SONO I TRATTAMENTI DISPONIBILI PER L'IPOFOSFATASIA?

- Nelle forme lievi la fisioterapia ed esercizi fisici a basso impatto sono fondamentali per mantenere una adeguata massa muscolare e favorire il mantenimento della massa ossea e della forza del tessuto osseo. Nelle forme gravi tutte le attività fisiche che comportano un rischio di trauma devono invece essere evitate.
- Le fratture e le pseudofratture sono generalmente trattate per via ortopedica, mediante stabilizzazione e ingessatura, qualora necessario.
- Nei bambini si raccomanda un'adeguata nutrizione e la supplementazione della forma non idrossilata di vitamina D (la somministrazione delle due forme idrossilate provoca un incremento dei livelli serici di PPI), senza superare le dosi raccomandate dalle linee guida specifiche, per evitare un aggravarsi dell'ipercalemia/ipercalciuria. La supplementazione di calcio è sconsigliata per il rischio di ipercalcemia e calcoli renali.
- I bisfosfonati sono assolutamente controindicati e aumentano il rischio e l'incidenza di fratture atipiche di femore.
- Le crisi convulsive associate alle forme severe neonatali e infantili rispondono al trattamento con vitamina B6.

Recentemente è stata sviluppata e approvata sia dalla Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti d'America che dalla European Medicines Agency (EMA) una specifica terapia enzimatica sostitutiva.

API ASSOCIAZIONE
PAZIENTI
IPOFOSFATASIA

www.associazioneapi.it

Le figure mostrano immagini radiologiche di diversi siti scheletrici di pazienti in età adulta e pediatrica affetti da ipofosfatasi.