

DISORDINI DA PERDITA RENALE DI FOSFORO NEL PAZIENTE ADULTO

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

È stata recentemente pubblicata un'interessante revisione sui disturbi da perdita renale di fosfato nell'adulto, con trattazione dettagliata in particolare delle forme genetiche (1).

In seguito al riscontro biochimico di una condizione di **ipofosfatemia** (< 2.7 mg/dL), la **prima tappa** è comprenderne la **causa eziopatogenetica**:

- ridotto assorbimento intestinale;
- perdita renale.

Con l'utilizzo di un algoritmo *on-line* (<http://www.labor-limbach-muenchen.de/service/rechenprogramme/tmp/gfr/>), che richiede l'inserimento di 4 parametri biochimici (fosfatemia, fosfaturia spot, creatininemia, creatininuria spot), è possibile calcolare la percentuale del riassorbimento tubulare del fosforo (RTP: valore normale 82-90%) (2). Questo permette di calcolare il RTP massimo per unità di filtrato glomerulare (TmP/GFR: valore normale 2.5-4.5 mg/dL):

- se RTP è ≤ 86%, la relazione fra fosfatemia e fosfaturia è lineare e l'algoritmo fornisce già il valore reale del TmP/GFR (TmP/GFR = RTP * fosfatemia);
- se invece RTP è > 86%, la relazione fra fosfatemia e fosfaturia non è lineare e il TmP/GFR fornito dall'algoritmo deve essere ricalcolato, secondo la formula:

$$\text{TmP/GFR} = (0.3 * \text{RTP}) / [1 - (0.8 * \text{RTP})] * \text{fosfatemia}.$$

I dati di **RTP e/o di TmP/GFR** vengono interpretati orientativamente in questo modo:

- **basso valore orienta per perdita renale;**
- **valore normale/alto orienta per malassorbimento intestinale.**

In caso di ipofosfatemia da perdita renale, il **dosaggio di FGF-23** (*fibroblast growth factor 23*) permette di **differenziare le forme mediate e non mediate da FGF-23**. È oggi disponibile in alcuni laboratori (Ospedale San Raffaele, Milano) un dosaggio di FGF-23 intatto, valutato in un campione di 908 soggetti francesi sani, di 18-89 anni, che ha dimostrato eccellenti caratteristiche analitiche. Il *range* normale di riferimento è risultato 22.7-93.1 pg/mL. In 11 pazienti con *tumor-induced osteomalacia* (TIO) e in 8 pazienti con rachitismo ipofosfatemico X-linked (XLH) i valori di FGF-23 sono risultati, rispettivamente, 73.2-361.2 pg/mL e 122.3-179.5 pg/mL (3).

La tabella 1 riporta nel dettaglio le cause di ipofosfatemia da perdita renale, in base alle concentrazioni plasmatiche di FGF-23.

Tabella 1 Classificazione delle ipofosfatemie da perdita renale	
FGF-23 elevato o inappropriatamente normale per i livelli di ipofosfatemia (con iperfosfaturia isolata)	Ipofosfatemia X-linked (XLH) Rachitismo ipofosfatemico autosomico dominante (ADHR) Rachitismo ipofosfatemico autosomico recessivo (ARHR) Tumor-induced osteomalacia (TIO) Displasia fibrosa/Mc Cune-Albright Ipofosfatemia post-trapianto renale Ipofosfatemia associata a supplementazione con ferro ev Forme rare <ul style="list-style-type: none"> • sindrome dei nevi sebacei lineari • neurofibromatosi • displasia osteoglofonica (macroglossia e disfonia) • rachitismo ipofosfatemico con iperparatiroidismo
FGF-23 basso o nel range basso della norma (con iperfosfaturia non isolata)	Iperparatiroidismo primario e secondario Diuretici Ipercortisolismo/terapia steroidea Rachitismo ereditario ipofosfatemico con ipercalciuria (HHRH) Sindrome di Fanconi Acidosi tubulare distale



X-LINKED HYPOPHOSPHATEMIA (XLH)

Eziologia

Dipende da una mutazione inattivante del gene codificante una endo-peptidasi, presente negli osteociti e negli odontoblasti, deputata alla fisiologica degradazione di FGF-23 con conseguente aumento dei suoi livelli plasmatici.

Epidemiologia

Si tratta di un disordine raro, ma fra le forme genetiche è il più frequente, con prevalenza di 1:20000.

Manifestazioni cliniche

La XLH determina rachitismo nel bambino e osteomalacia nell'adulto. Nel soggetto adulto le manifestazioni cliniche sono numerose e variabili, alcune strettamente legate alle azioni extra-scheletriche di FGF-23, schematizzabili secondo la sede anatomica interessata (4):

- cranio: cranio-sinostosi (per azione di FGF-23 sulle suture craniali), malformazione di Chiari, ipoacusia neuro-sensoriale eventualmente associata a sindrome vertiginosa e *tinnitus* (per osteosclerosi e ispessimento dell'osso petroso, con restringimento del meato uditivo interno);
- denti: ascessi spontanei e perdita di denti (per scarsa mineralizzazione della dentina e del cemento e anomalie dello smalto, che favoriscono l'ingresso di microrganismi nella cavità pulpare, con conseguente formazione di ascessi);
- scheletro: curvatura degli arti inferiori (*genu varum*, *genu valgus*), bassa statura, deambulazione scorretta, dolore osseo agli arti inferiori, osteomalacia;
- muscoli: ridotta forza muscolare agli arti inferiori, mialgia;
- articolazioni: osteo-artrite, artralgia agli arti inferiori (per inibizione di FGF-23 sulla proliferazione condrocitaria);
- tendini: entesopatia (per azione di FGF-23 sulle entesi, con conseguenti calcificazioni).

Diagnosi

In genere viene fatta entro i primi 2 anni di vita, tuttavia lo spettro clinico ampiamente variabile della patologia rende ragione di casi diagnosticati anche in età adulta.

Le alterazioni dei parametri **biochimici** del metabolismo fosfo-calcico, per le azioni di FGF-23 a livello renale (effetto fosfaturico + inibizione 1α -idrossilasi) sono: ipofosfemia con TmP/GFR basso, $1,25\text{-OH-D}_3$ normale o inappropriatamente bassa, 25OH-D_3 normale, calcemia normale, calciuria normale/bassa, PTH normale/alto, FGF-23 elevato/nel *range* normale-alto (secrezione svincolata dai meccanismi di *feed-back* e quindi non necessariamente aumentata), fosfatasi alcalina (ALP) elevata (come nei casi di osteomalacia).

Terapia

In età pediatrica è obbligatorio il trattamento convenzionale (supplementazione con fosforo elementare + calcitriolo) fino al completamento della crescita delle ossa lunghe (5).

In età adulta il proseguimento della terapia convenzionale (fosforo + calcitriolo) è controverso: non esiste un consenso unanime sulle indicazioni al trattamento, in quanto bisogna attentamente valutare il bilancio fra benefici ed effetti collaterali della terapia (iperparatiroidismo, ipercaliuria/nefrocalcinosi):

- nei pazienti **asintomatici** è consigliato un atteggiamento "*wait and see*";
- nei pazienti **sintomatici** (dolore osseo, osteomalacia, fratture spontanee) è indicato il trattamento con fosforo e calcitriolo, aggiungendo analgesici e fisioterapia in caso di artrosi e/o entesopatia (non migliorate dalla terapia classica).

Condizioni particolari rappresentano un'indicazione alla terapia con fosforo e calcitriolo (5):

- candidati a chirurgia ortopedica (osteotomia correttiva, protesi di anca e ginocchio) o a implantologia dentale: si consiglia di iniziare la terapia nei 3-6 mesi antecedenti la procedura e di proseguirla nei 6-9 mesi successivi;
- donne in gravidanza/allattamento e menopausa: è consigliato il trattamento per l'aumentato fabbisogno di calcio e fosforo.

I **dosaggi** usati negli studi clinici sono molto variabili e così schematizzabili (5):

- adulto: fosforo elementare 0-2 g/die in 2-4 dosi + 1 α -calcidiolo 0.5-1.5 μ g/die in 1-2 dosi;
- gravidanza: fosforo elementare 2 g/die in 2-4 dosi + 1 α -calcidiolo 1-1.5 μ g/die in 1-2 dosi;
- menopausa: fosforo elementare 0-2 g/die in 2-4 dosi + 1 α -calcidiolo 0.5-1.5 μ g/die in 1-2 dosi (la dose di calcitriolo corrisponde a metà dose di 1 α -calcidiolo).

La supplementazione con fosforo può determinare in alcuni pazienti spiacevoli **effetti collaterali** di tipo gastro-intestinale (dolore addominale, diarrea), per cui si raccomanda di incrementare lentamente il dosaggio. Un eccesso di fosforo può determinare iperparatiroidismo secondario (che può essere anche pre-esistente all'inizio della terapia) e nel corso degli anni iperparatiroidismo terziario, per cui si raccomanda di tenere il livello di fosfatemia nel *range* basso della norma.

Un eccesso di dosaggio di calcitriolo può determinare nel tempo ipercalcemia/ipercalciuria e nefrocalcinosi (5).

Monitorare i parametri del metabolismo fosfo-calcico (calcemia, fosforemia, creatinemia, ALP ossea, PTH, calciuria 24 ore) ogni 3-4 mesi nel I anno di terapia, quindi ogni 6-12 mesi e in ogni caso a ogni cambio di posologia o di apporto di calcio alimentare; in gravidanza è raccomandato un monitoraggio più stretto ogni 3 mesi. Ogni 2-5 anni deve essere eseguita ecografia renale per diagnosticare un'eventuale nefrocalcinosi.

- In caso di ipercalcemia/ipercalciuria: ridurre la dose di calcitriolo (in presenza di ipercalciuria molto elevata è possibile valutare l'idroclorotiazide).
- In caso di iperparatiroidismo: ridurre la supplementazione con fosforo o aumentare la dose di calcitriolo. Per una condizione di iperparatiroidismo secondario/terziario significativo e persistente, è possibile valutare il cinacalcet (5).

Il **futuro** del trattamento farmacologico della XLH nel soggetto adulto potrebbe essere rappresentato dal burosumab (anticorpo monoclonale che lega il frammento N-terminale di FGF-23, impedendone l'interazione con il suo recettore), al momento approvato da FDA ed EMA per l'età pediatrica. La somministrazione sc singola o ripetuta del farmaco aumenta in modo significativo i livelli di fosfatemia, TmP/GFR e 1,25OH-D3, senza modificazioni del metabolismo della vitamina D e della calciuria. La terapia atta a bloccare l'azione di FGF-23 potrebbe portare al miglioramento delle manifestazioni cliniche mediate dagli effetti extra-scheletrici di FGF-23 (protocollo [UX023-CL303](#)).

RACHITISMO IPOFOSFATEMICO AUTOSOMICO DOMINANTE (ADHR)

Eziologia

Dipende da una mutazione attivante di FGF-23, che diventa resistente alla degradazione proteolitica, con conseguente aumento dei livelli plasmatici di FGF-23.

Manifestazioni cliniche

Nell'adulto sono molto variabili e simili a quelle della TIO: osteomalacia ipofosfatemica, dolore osseo, debolezza muscolare, fratture/pseudo-fratture.

La comparsa della ciclicità mestruale alla pubertà può essere un *trigger* per la comparsa della sintomatologia, perché la sideropenia può determinare maggiore espressione dell'RNA messaggero di FGF-23 (6).

Alterazioni biochimiche

Nella forma attiva sono sovrapponibili a quelle della XLH. Si possono alternare periodi di ipofosfatemia e normofosfatemia, a seconda delle concentrazioni di FGF-23.

Terapia

Come nella XLH (5).

RACHITISMO IPOFOSFATEMICO AUTOSOMICO RECESSIVO (ARHR)

Ne esistono due **varianti**:

- tipo 1: dipende da una mutazione inattivante di DMP-1 (*dentin matrix protein 1*), che determina alterata differenziazione degli osteociti, con aumentata produzione di FGF-23;
- tipo 2: dipende da una mutazione inattivante di ENPP-1 (*ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1*), con aumentata produzione di FGF-23.

In entrambi i casi il preciso meccanismo che porta all'aumento di FGF-23 non è chiaro.

Le manifestazioni **cliniche** nell'adulto sono simili a quelle di XLH e ADRH (deformità scheletriche, difetti dentali, lesioni osteosclerotiche, entesopatia), con valori di densitometria ossea relativamente più conservati (7).

I risultati di **laboratorio** sono simili alla XLH, con FGF-23 normale/alto.

Terapia come nella XLH (5).

ALTRE FORME

Tumor-induced osteomalacia (TIO): si rimanda alla voce bibliografica 8.

Displasia fibrosa/Mc Cune-Albright

Dipende da una mutazione acquisita somatica attivante della subunità α della proteina Gs nelle cellule staminali mesenchimali, con formazione di osteoblasti aberranti (cellule osteogeniche), che depongono matrice osteoide anomala (tessuto osseo fibroso con trabecole anormali in numero, distribuzione e forma), producono (50% dei casi) FGF-23, con conseguente osteomalacia da ipofosfatemia, e infine producono interleukina-6 e *up*-regolano RANKL, con conseguente osteoclastogenesi inappropriata.

Si parla di sindrome di Mc Cune-Albright quando alla displasia fibrosa si accompagnano manifestazioni cutanee (macchie cutanee caffè-latte) ed endocrinopatie (pubertà precoce, ipertiroidismo, acromegalia, Cushing) (9).

Ipofosfatemia post-trapianto renale

Dipende in *primis* da una produzione terziaria di FGF-23; fattori concomitanti sono rappresentati dall'iperparatiroidismo secondario e dall'azione di tacrolimus e steroide, che riducono l'espressione del co-transportatore sodio/fosforo IIa (NPT IIa) a livello del tubulo contorto prossimale (10).

Ipofosfatemia associata a supplementazione con ferro ev

Dipende da perdita renale di fosforo per aumento di FGF-23 per inibizione della sua degradazione, ma gioca un ruolo anche l'effetto diretto del ferro sul tubulo contorto prossimale (10).

Diuretici

Le varie classi di diuretici (diuretici dell'ansa, idroclorotiazide, acetazolamide) possono determinare perdita renale primaria di fosfato (10).

Ipercorticosurrenalismo/terapia steroidea cronica

Gli steroidi possono determinare perdita renale primaria di fosfato, in quanto riducono l'espressione di NPT IIa a livello del tubulo contorto prossimale (10).

Rachitismo ereditario ipofosfatemico con ipercalciuria (HHRH)

Dipende da una mutazione inattivante del co-transportatore Na/P NPT IIc del tubulo contorto prossimale (perdita renale primaria di fosfato), con trasmissione autosomica recessiva.

Le manifestazioni **cliniche** nel soggetto adulto comprendono osteopenia/osteomalacia e calcolosi renale (calcoli di fosfato di calcio) (11).

La perdita renale primaria di fosfato è un potente stimolo della sintesi di 1α -idrossilasi a livello renale, con aumento di $1,25\text{OH-D}_3$, che determina aumento dell'assorbimento intestinale di fosfato e calcio. Le alterazioni **biochimiche** sono: $1,25\text{OH-D}_3$ elevata, PTH e FGF-23 normali/bassi (FGF-23 appropriatamente *down*-regolato), calcemia normale, ipercalciuria.

Come **terapia**, si deve somministrare al paziente solo ed esclusivamente fosforo elementare (1-2.5 g/die in 4-5 dosi), allo scopo di ridurre i livelli di 1,25OH-D3. NON deve essere somministrato calcitriolo per il rischio di nefrocalcinosi. Utile la dieta iposodica (5).

Sindrome di Fanconi

Disfunzione complessa della capacità di riassorbimento del tubulo contorto prossimale: oltre al fosfato, può riguardare glucosio, aminoacidi, proteine, bicarbonati (acidosi tubulare prossimale tipo II), acido urico ed elettroliti (calcio, sodio, potassio).

Ne esistono due **forme** distinte:

- genetica: mutazione inattivante del co-trasportatore Na/P NPT IIa del tubulo contorto prossimale, malattia di Dent, cistinosi;
- iatrogena (disfunzione mitocondriale): da cisplatino, tetracicline, aminoglicosidi, rapamicina, anti-retrovirali (tenofovir, adefovir, cidofovir), imatinib, ifosfamide.

Le manifestazioni **cliniche** sono principalmente rappresentate da osteomalacia ipofosfatemica, acidosi metabolica e sintomi da deplezione proteica (12).

Laboratorio: all'ipofosfemia si possono associare ipercalciuria, glicosuria, aminoaciduria, proteinuria tubulare, acidosi metabolica (bicarbonati venosi < 20 mEq/L), disionie (iposodiemia, ipopotassiemia, ipocalcemia).

La **terapia** si basa sulla supplementazione delle sostanze perse a livello renale (fosforo, aminoacidi/proteine, bicarbonato sodio/potassio citrato) (12).

Acidosi tubulare distale (tipo I)

Dipende da un **difetto** della rigenerazione distale dei bicarbonati, con acidosi metabolica che causa perdita renale di fosforo. Può essere genetica (autosomica dominante o recessiva) o secondaria (malattie autoimmuni, granulomatosi, farmaci, trapianto di rene, ipertiroidismo, iperparatiroidismo, infezioni croniche delle vie urinarie, epatite cronica attiva, nefrocalcinosi, anemia a cellule falciformi).

Le principali manifestazioni **cliniche** dell'adulto sono osteomalacia e nefrolitiasi/nefrocalcinosi (13).

Le principali alterazioni **laboratoristiche** sono: bicarbonati venosi < 20 mEq/L, ipofosfemia, ipopotassiemia, pH urinario > 5.5-6 e ipercalciuria.

La **terapia** si basa sulla correzione dell'acidosi metabolica (bicarbonato sodio o citrato sodio per os) e sulla supplementazione di potassio (potassio citrato che ha anche effetto ipocalciurico) (13).

La tabella 2 riporta la diagnosi differenziale biochimica dei disturbi da perdita renale di fosforo.

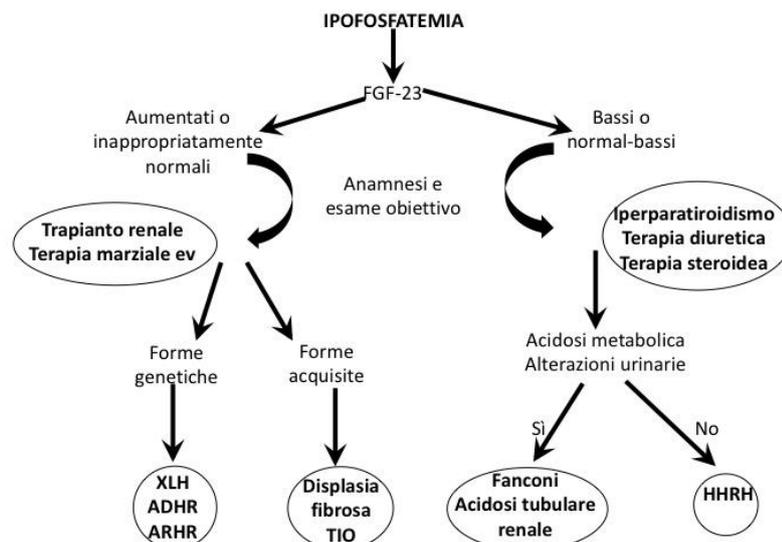
CONCLUSIONE

La determinazione dei livelli plasmatici di FGF-23 presso laboratori specializzati è un presidio di estrema utilità nella pratica clinica, per la diagnosi differenziale delle differenti patologie che possono determinare perdita renale di fosfato.

Quando si verifica una perdita renale primaria di fosfato, per un meccanismo fisiologico di *feed-back*, la sintesi di FGF-23 viene *down-regolata* fino a sopprimersi; la presenza quindi di un **basso livello di fosfato associato a FGF-23 alto o inappropriatamente normale** permette di fare diagnosi di **forma mediata da FGF-23**: dopo avere escluso il **post-trapianto renale** e la **terapia marziale ev**, l'anamnesi e l'esame obiettivo sono fondamentali per distinguere una forma geneticamente determinata (**XLH, ADHR, ARHR**), che in virtù dello spettro clinico molto variabile può essere diagnosticata anche in età adulta, da una forma acquisita (**displasia fibrosa, TIO**).

In presenza invece di **bassi valori di fosfato con FGF-23 basso o nel range basso della norma**, la diagnosi orienta verso una **forma non mediata da FGF-23**: in questo caso, dopo avere escluso **iperparatiroidismo** e **terapia diuretica e steroidea**, l'ipercalciuria (sempre presente) associata o meno ad acidosi metabolica e ad altre alterazioni urinarie (aminoaciduria, proteinuria, ...) permette di differenziare l'**HHRH** dalla **sindrome di Fanconi** e dall'**acidosi tubulare distale**.

Tabella 2 Diagnosi differenziale biochimica dei disturbi da perdita renale di fosfato						
Patologia	PTH	Calcio	Fosfato TmP/GFR	25-OH-D3 1,25-OH-D3	Calciuria 24 ore	Altre
Con FGF-23 N/alto						
XLH/ADHR /ARHR/TIO / displasia fibrosa	N/alto	N	Bassi	N N/bassa	N/bassa	-
Post- trapianto renale	N/alto	N	Bassi	N bassa	N/bassa	-
Ferro EV	N/alto	N	Bassi	N N/bassa	N/bassa	-
Con FGF-23 N/basso						
Iperpara- tiroidismo	N/alto	Alto	N/bassi	N N/alta	N/alta	-
Diuretici	N/basso /alto	N/ basso/ alto	Bassi	N N/alta	N/alta/ba ssa	-
Steroide	N/alto	N/basso	Bassi	N N/bassa	N/alta	
HHRH	N/basso	N	Bassi	N alta	Alta	-
Fanconi	N/alto	N/basso	Bassi	N N	Alta	Glicosuria, aminoaciduria, proteinuria tubulare, acidosi metabolica (bicarbonati venosi < 20 mEq/L), disionie (ipoNa, ipoK, ipoCa)
Acidosi tubulare distale	N/basso	N	Bassi	N N	Alta	Acidosi metabolica (bicarbonati venosi < 20 mEq/L), ipoK, pH urinario > 5.5-6



BIBLIOGRAFIA

1. Marcucci G, Masi L, Ferrari S, et al. Phosphate wasting disorders in adults. *Osteoporos Int* [2018](#), doi: [10.1007/s00198-018-4618-2](#).
2. Barth JH, Jones RG, Payne RB. Calculation of renal tubular reabsorption of phosphate: the algorithm performs better than the nomogram. *Ann Clin Biochem* [2000](#), **37** (Pt 1): 79-81.
3. Souberbielle JC, Prié D, Piketty ML, et al. Evaluation of a new fully automated assay for plasma intact FGF23. *Calcif Tissue Int* [2017](#), **101**: 510-8.
4. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, et al. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res* [2011](#), **26**: 1381-8.
5. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect* [2014](#), **3**: R13-30.
6. Econs MJ, McEnery PT. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets/osteomalacia: clinical characterization of a novel renal phosphate-wasting disorder. *J Clin Endocrinol Metab* [1997](#), **82**: 674-81.
7. Levy-Litan V, Hershkovitz E, Avizov L, et al. Autosomal-recessive hypophosphatemic rickets is associated with an inactivation mutation in the ENPP1 gene. *Am J Hum Genet* [2010](#), **86**: 273-8.
8. Guabello G. Le ipofosfatemie. *AME flash* [10/2018](#).
9. Boyce AM, Florenzano P, de Castro LF, Collins MT. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al (Eds). *Fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome*. GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle; [1993-2018](#).
10. Manghat P, Sodi R, Swaminathan R. Phosphate homeostasis and disorders. *Ann Clin Biochem* [2014](#), **51**: 631-56.
11. Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Eckstein G, et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria is caused by mutations in the sodium-phosphate cotransporter gene SLC34A3. *Am J Hum Genet* [2006](#), **78**: 193-201.
12. Karatzas A, Paridis D, Kozyrakis D, et al. Fanconi syndrome in the adulthood. The role of early diagnosis and treatment. *J Musculoskelet Neuronal Interact* [2017](#), **17**: 303-6.
13. Seidowsky A, Moulonguet-Doleris L, Hanslik T, et al. Tubular renal acidosis. *Rev Med Interne* [2014](#), **35**: 45-55.