

## IPOFOSFATEMIE IATROGENE

L'ipofosfatemia, causa di osteomalacia, è legata a molte svariate patologie, tuttavia i **meccanismi fisiopatologici** che la sottendono sono essenzialmente tre:

1. **spostamento del fosforo dal compartimento extra-cellulare a quello intra-cellulare** (in corso di malattie acute);
2. **ridotto assorbimento intestinale** (da patologie che causano malassorbimento a livello del piccolo intestino);
3. **aumentata escrezione renale** (1), la forma più frequente di ipofosfatemia cronica nella pratica clinica, oggi molto meglio diagnosticabile grazie al dosaggio dell'ormone fosfaturico FGF-23 (forme mediate e non mediate da FGF-23) (2).

Di fronte a un paziente con riscontro (spesso occasionale) di ipofosfatemia, il primo passo in assoluto è rappresentato da un'attenta **anamnesi farmacologica**, in quanto numerosi farmaci possono causare, con meccanismi complessi e spesso non completamente noti, un abbassamento più o meno severo dei livelli plasmatici di fosfato. È di recente pubblicazione un'interessante revisione sull'argomento (3).

La tabella elenca tutti i farmaci per i quali esistono attuali evidenze di possibile nesso causale con ipofosfatemia, evidenziando per ciascuno il meccanismo fisiopatologico e l'effetto finale (riportato alle 3 categorie sovra-descritte).

Farmaci che possono causare ipofosfatemia			
Farmaco	Meccanismo fisiopatologico	Effetto finale	
<b>Infusione di fluidi e glucosio/fruttosio, nutrizione parenterale</b> ( <i>refeeding syndrome</i> ) <b>Infusione di insulina</b> (terapia della cheto-acidosi diabetica)	Stimolazione intra-cellulare della glicolisi con incremento della formazione di composti intermedi fosforilati nel fegato e nel muscolo	Shift intra-cellulare	
<b>Eritropoietina e GM-CSF</b>	Proliferazione cellulare acuta	Shift intra-cellulare	
<b>Simpatico-mimetici</b>	Adrenalina	Shift intra-cellulare	
	Dopamina, teofillina	Attivazione della glicolisi + effetto sul tubulo contorto prossimale (TCP)	Shift intra-cellulare + perdita renale
<b>Steroidi</b>	Effetto sull'intestino e sul TCP	Ridotto assorbimento + perdita renale	
<b>Diuretici</b>	Acetazolamide	Inibizione dell'anidrasi carbonica (AC) nel TCP e conseguente acidosi metabolica	Perdita renale
	Tiazidici	Inibizione della AC, riduzione del riassorbimento tubulare distale, induzione di ipo-K <sup>+</sup> e ipo-Mg <sup>++</sup>	
	Furosemide	Inibizione lieve della AC	
<b>Ferro endovena</b> (soprattutto carbossimaltoso, ma anche isomaltoside, oxitolo, polimaltoso)	Aumento di FGF-23 per inibizione della degradazione Effetto tossico diretto del ferro sul TCP	Perdita renale	
<b>Inibitori delle tirosin-chinasi</b> (sorafenib, ibrutinib, imatinib, sunitinib, dasatanib, dabrafenib, ceritinib, nilotinib)	Disfunzione tubulare (s Fanconi iatrogena) Ipopocalcemia con iper-PTH secondario	Perdita renale	
<b>Chemioterapici</b> (ifosfamide, cisplatino, ciclofosfamide, streptozocina, azacitidina, 6-mercaptopurina, suramina)	Disfunzione tubulare (s Fanconi iatrogena)	Perdita renale	



<b>Inibitori di mTOR</b> (everolimus, temsirolimus, sirolimus)		Disfunzione tubulare (s Fanconi iatrogena)	Perdita renale
<b>Anti-epilettici</b>	Carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale	Induzione del citocromo P450 con aumentato catabolismo del calcifediolo (ridotto assorbimento intestinale del fosforo e ipocalcemia con iper-PTH secondario)	Ridotto assorbimento intestinale + perdita renale
	Valproato	Disfunzione tubulare (s Fanconi iatrogena)	Perdita renale
<b>Antibiotici</b>	Linezolid (alla sospensione)	Riattivazione mitocondriale	<i>Shift</i> intra-cellulare
	Aminoglicosidi, rifampicina, tetracicline	Disfunzione tubulare (s Fanconi iatrogena)	Perdita renale
	Isoniazide	Induzione del citocromo P450 con aumentato catabolismo del calcifediolo (ridotto assorbimento intestinale del fosforo e ipocalcemia con iper-PTH secondario)	Ridotto assorbimento intestinale + perdita renale
<b>Inibitori trascrittasi inversa</b>	Adefovir, tenofovir, cidofovir, abacavir	Disfunzione tubulare (s Fanconi iatrogena)	Perdita renale
	Efavirenz	Induzione del citocromo P450 con aumentato catabolismo del calcifediolo (ridotto assorbimento intestinale del fosforo e ipocalcemia con iper-PTH secondario)	Ridotto assorbimento intestinale + perdita renale
<b>Inibitori proteasi</b> (darunavir, lopinavir, atazanavir)		Disfunzione tubulare (s Fanconi iatrogena)	Perdita renale
<b>Anti-virali (HCV)</b> (ribavirina, interferone)			
<b>Anti-virali (HBV)</b> (lamivudina, entecavir)			
<b>Anti-virali (Herpes Simplex)</b> (acyclovir)			
<b>Anti-riassorbitivi</b> (amino-bisfosfonati, denosumab)		Ipocalcemia con iper-PTH secondario	Perdita renale
<b>Anabolizzanti dell'osso</b> (teriparatide)		Azione sul tubulo renale	Perdita renale
<b>Estrogeni</b> (TOS, pillola EP)		<i>Down-regulation</i> del co-trasportatore Na/P IIa e IIc del TCP	Perdita renale
<b>FANS</b> (ibuprofene ad alte dosi)		Inibizione della AC (acidosi tubulare distale)	Perdita renale
<b>Cannabis</b>		Iperemesi, etilismo, denutrizione	Ridotto assorbimento intestinale
<b>Etilismo</b>	Malnutrizione		Ridotto apporto
	Azione tossica diretta sul TCP		Perdita renale
	<i>Refeeding syndrome</i>		<i>Shift</i> intra-cellulare
<b>Gadolinio</b> (dosi ripetute)		Fibrosi sistemica	Alterazione dell'omeostasi del fosforo
<b>Anti-acidi</b> contenenti Ca/Mg/Al		Chelanti del fosforo	Ridotto assorbimento intestinale
<b>Anti-psoriasici</b> (acido fumarico, apremilast)		Disfunzione tubulare (s Fanconi iatrogena)	Perdita renale

### **Bibliografia**

1. Guabello G. Le ipofosfatemie. AME Flash [10/2018](#).
2. Guabello G. Disordini da perdita renale di fosfato nell'adulto. AME Flash [22/2018](#).
3. Megapanou E, Florentin M, Milionis H, et al. Drug-induced hypophosphatemia: current insights. Drug Saf [2019](#), DOI: [10.1007/s40264-019-00888-1](#).