

## BUROSUMAB NEL RACHITISMO IPOFOSFATEMICO AUTOSOMICO RECESSIVO DI TIPO 1

**Coordinatori**  
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi  
**Editor**  
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Il **rachitismo ipofosfatemico** comprende un gruppo eterogeneo di malattie, caratterizzate da ipofosfemia, normali livelli di calcemia e rachitismo. I pazienti affetti presentano deformità ossee e ritardo di crescita, e vengono identificati frequentemente già in età pediatrica.

L'**FGF-23** (*Fibroblast Growth Factor 23*), di derivazione osteocitaria/osteoblastica, a livello renale favorisce l'escrezione di fosfato e inibisce la sintesi di calcitriolo interagendo con un recettore specifico (FGF-R1) e con il corecettore  $\alpha$ -klotho. Alcune forme di rachitismo ipofosfatemico sono caratterizzate da aumentata produzione di FGF-23: quella legata al cromosoma X (XLHR), quella autosomica dominante (ADHR) e quella autosomica recessiva (ARHR); il rachitismo ipofosfatemico ereditario con ipercalciuria (HHRH) non ha invece una patogenesi legata ad aumento di FGF-23.

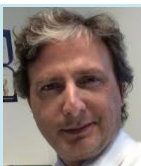
Esistono due forme di **rachitismo ipofosfatemico autosomico recessivo**, difficilmente distinguibili dal punto di vista biochimico: il tipo 1 (ARHR1) dipende da una mutazione inattivante del gene *DMP1* (*Dentin Matrix Protein 1*) e il tipo 2 è conseguente alla mutazione di *ENPP1* (*Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase family member 1*). L'inattivazione del gene *DMP1* determina un incremento della secrezione di FGF-23 da parte di osteociti e osteoblasti, attraverso un meccanismo non ancora identificato.

Le **manifestazioni cliniche** dell'ARHR1 comprendono dolore osseo, bassa statura, gambe curve, fratture (o pseudo-fratture) coinvolgimento delle inserzioni muscolo-tendinee (entesopatie), debolezza muscolare, astenia. Il trattamento classico di queste forme di rachitismo è basato sull'apporto di calcitriolo e fosfato: Phosphate Sandoz (cp effervescenti da 500 mg), Reducto Spezial (cp da 613 mg), soluzione di Joulie (preparazione galenica alla concentrazione di 30-50 mg/mL). Il limite di tale trattamento è l'incapacità di antagonizzare il costante incremento di FGF-23 e, di conseguenza, il persistere di difetti della mineralizzazione, il ritardo di crescita e a volte il progressivo instaurarsi di nefrocalcinosi e iperparatiroidismo secondario.

Il **burosumab** è un anticorpo monoclonale rivolto alla porzione amino-terminale del FGF-23, che ne impedisce l'interazione con il complesso FGF-R1/klotho. È stato approvato per il trattamento dell'ipofosfemia *X-linked* (XLH) negli adulti, nonché nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni in presenza di evidenza radiografica di malattia ossea. In Italia questa è l'unica indicazione per la quale è prevista la rimborsabilità del farmaco (1), anche se il CHMP (*Committee for Medicinal Product for Human Use*) ne ha recentemente approvato l'uso anche per il trattamento dell'ipofosfemia della *Tumor Induced Osteomalacia* (TIO) (2).

La prima segnalazione sull'efficacia e la sicurezza del trattamento con burosumab in pazienti affetti da ARHR1 riguarda due fratelli, trattati tra il 2020 ed il 2021 (all'età, rispettivamente, di 42 e 50 anni) (3). Il razionale di questo tentativo terapeutico era che l'aumento di FGF-23 accomuna, sul piano fisiopatologico, la comparsa delle manifestazioni cliniche di XLHR e ARHR1, sebbene in quest'ultimo le alterazioni scheletriche siano generalmente più gravi. Il trattamento con burosumab, come già riportato nel XLHR, ha determinato la normalizzazione dei valori di fosfemia a digiuno e il miglioramento della sintomatologia (mialgie, astenia, limitazioni del movimento). Uno dei due pazienti presentava un quadro radiologico di pseudo-frattura, guarita con il trattamento (come accade in corso di trattamento del XLHR). Gli autori suggeriscono che l'aumento del valore plasmatico di osteocalcina osservato in corso di trattamento con burosumab possa essere considerato un indicatore del miglioramento della qualità istologica dell'osso (pur non avendo sottoposto i pazienti a biopsia ossea), analogamente a quanto riportato per il XLHR.

Relativamente alle complicanze osteo-articolari dovute all'entesopatia, gli autori non si aspettano una remissione del quadro clinico, bensì un arresto della progressione. La patogenesi di queste complicanze potrebbe essere legata a un effetto pro-infiammatorio e pro-fibrotico dell'FGF-23, mediato da un recettore diverso (FGF-R4) da quello usato per esercitare l'effetto fosfaturico renale.



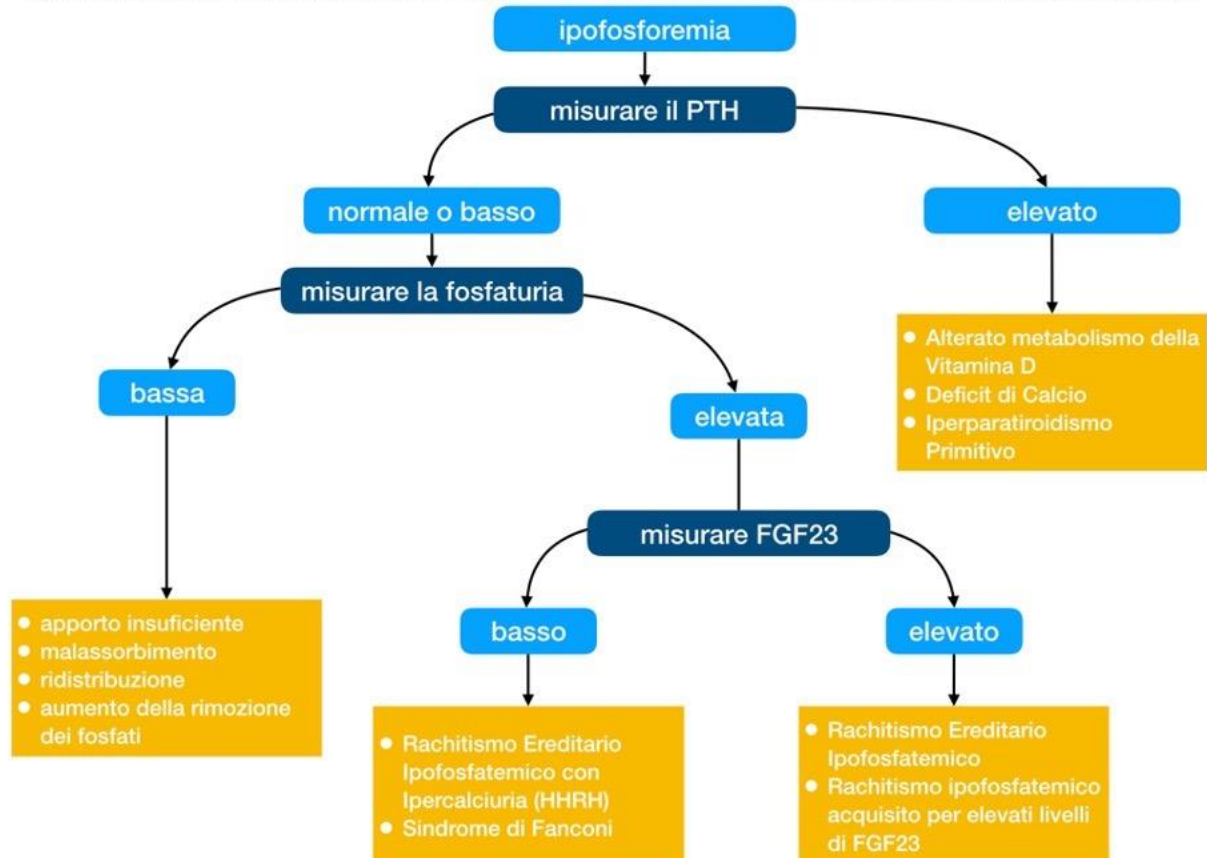
### Commissione Farmaci AME

Vincenzo De Geronimo (Coordinatore) ([vdg@iol.it](mailto:vdg@iol.it))

Giacomo Accardo, Graziella Borzi, Valentina Bullara, Palma Dicorato, Giuseppe Lisco, Pasqualino Malandrino, Ida Fabrizia Pastore, Cinzia Pupilli, Anna Tortora

In assenza di esperienza nei pazienti pediatrici, le **conclusioni** di questo studio non possono essere estese ai pazienti di età inferiore a 18 anni. Ove tali risultati venissero confermati anche in ambito pediatrico, il trattamento con burosumab potrebbe potenzialmente prevenire l'evoluzione e la progressione della malattia e delle sue complicanze.

**Fig.1: Algoritmo per la valutazione del rachitismo in età pediatrica che si presenta con un quadro di ipofosfemia.**



**Legenda:** lo schema prevede un percorso diagnostico basato sui principali meccanismi che determinano l'ipofosfemia: aumento dell'attività del PTH, inadeguato assorbimento intestinale del fosfato, alterazione del riassorbimento renale di fosfato. Quest'ultimo potrebbe essere conseguente a un difetto "primitivamente" tubulare o all'effetto di elevati livelli circolanti di FGF-23.

### Bibliografia

1. AIFA. [RCP Crysvita](#).
2. Commissione Farmaci. Crysvita per l'ipofosfemia correlata alla tumor-induced osteomalacia da FGF-23. AME News Farmaci [20/2022](#).
3. Bai X, Levental M, Karaplis AC. Burosumab treatment for autosomal recessive hypophosphatemic rickets type 1 (ARHR1). J Clin Endocrinol Metab [2022, 107: 2777-83](#).