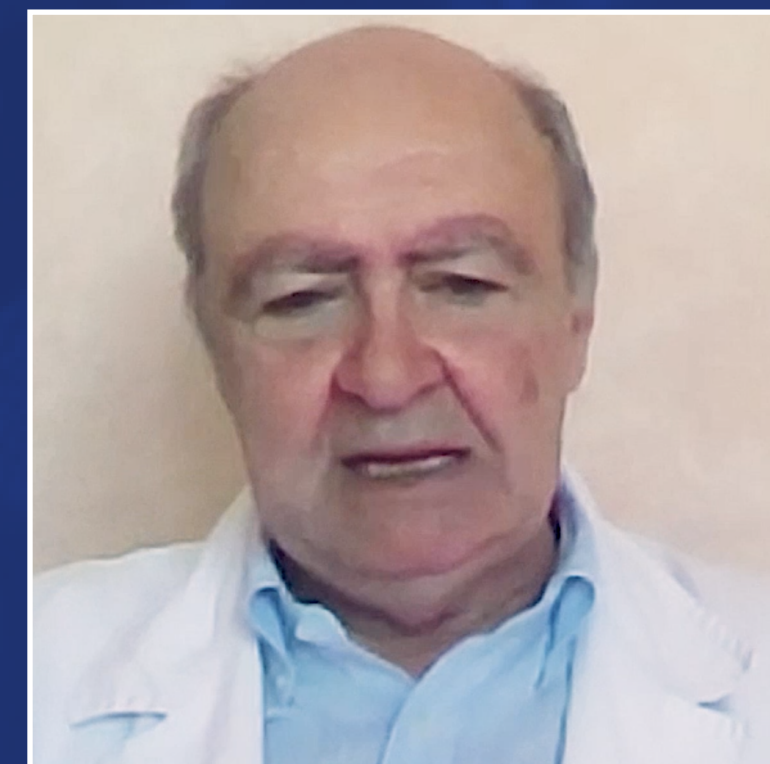


Ipofosfatasia

Riconoscerla per intervenire tempestivamente

slide kit

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**



dottor Alfredo **Scillitani**

*Unità Operativa di Endocrinologia Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) "Casa Sollievo della Sofferenza",
San Giovanni Rotondo, Foggia*

dottorressa Elena **Sarugeri**

MD, PhD – Medical Writer

Introduzione



L'ipofosfatasia (HPP) è una malattia metabolica ereditaria ancora poco conosciuta, ma in grado di incidere profondamente sulla vita dei pazienti, fin dal periodo dell'infanzia. **Le sue manifestazioni cliniche sono eterogenee**, spesso sfumate, e possono essere facilmente scambiate per altre condizioni più comuni, con conseguenti **ritardi diagnostici** anche significativi.

In questo contenuto, il dottor Alfredo Scillitani, esperto di malattie metaboliche dell'osso, ci guida nella comprensione dell'HPP: **dalle basi patogenetiche, alle manifestazioni cliniche, fino ai criteri diagnostici attualmente riconosciuti.**

Da quanto illustrato, **emerge l'importanza per il medico di medicina generale** di saper cogliere anche i segni più sfumati della malattia – come fratture atipiche, dolore muscoloscheletrico o perdita precoce dei denti – per **orientare il paziente verso una diagnosi corretta e tempestiva.**

Una maggiore consapevolezza può fare la differenza nel ridurre il ritardo diagnostico e nel migliorare la gestione complessiva di una patologia spesso sottovalutata.

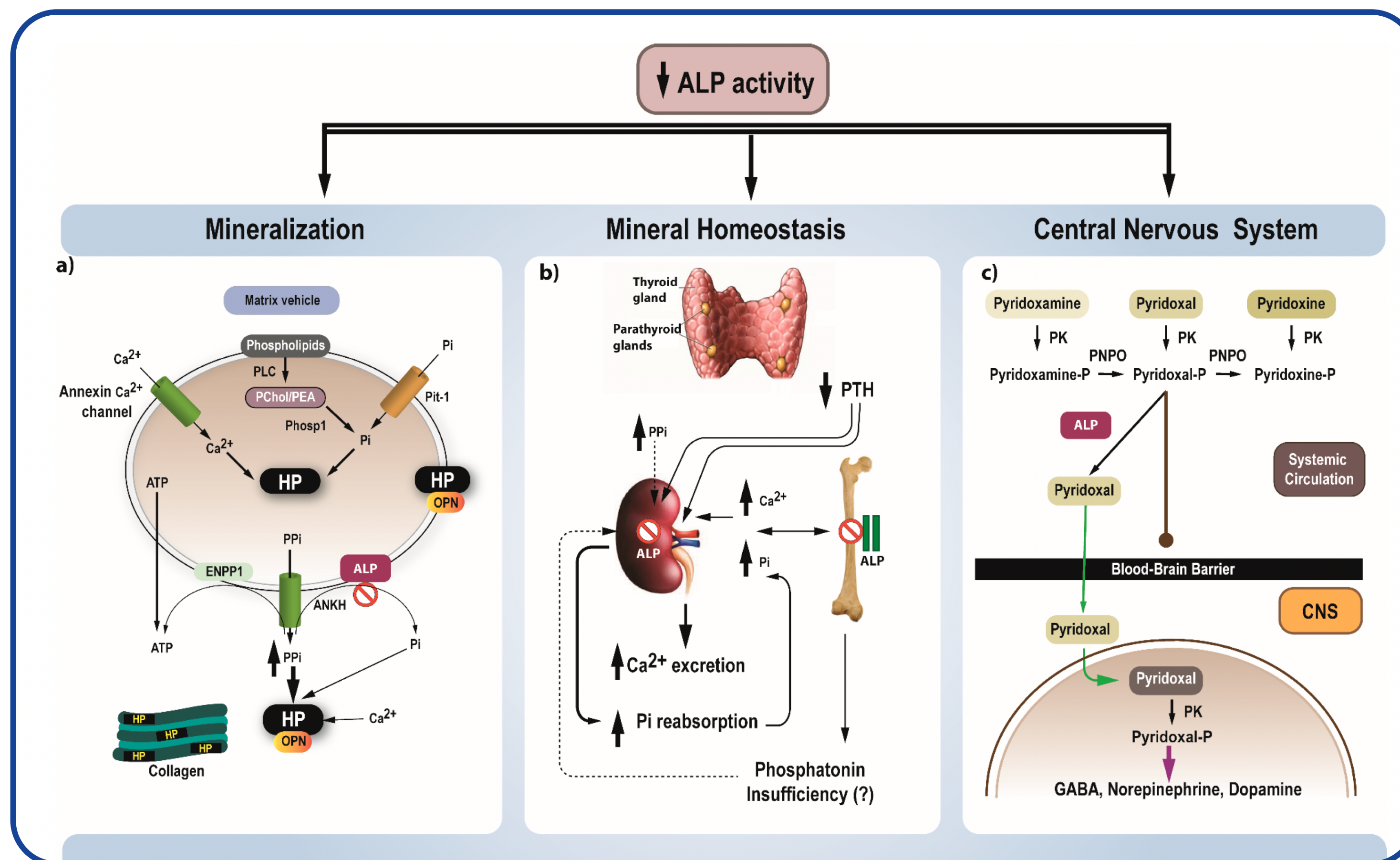
Che cos'è l'ipofofosfatasia

L'HPP è una rara malattia metabolica ereditaria che colpisce principalmente le ossa e i denti.

L'HPP è caratterizzata da varie manifestazioni sistemiche, dovute a mutazioni nel gene che codifica per l'enzima fosfatasi alcalina non tessuto-specifica (TNSALP, comunemente indicata come ALP) responsabili di una ridotta attività dell'enzima.

L'HPP può manifestarsi a tutte le età con diversi livelli di gravità e può avere un impatto fortemente debilitante sia a livello fisico, sia a livello psicologico e di qualità di vita.

Meccanismi patogenetici



L'enzima ALP provvede alla defosforilazione di molte molecole extracellulari, tra cui si distinguono tre principali substrati: il pirofosfato inorganico (PPi), il piridossalfosfato (PLP) e la fosfoetanolamina (PEA).

In presenza di un'attività deficitaria della ALP, il PPi si accumula, determinando un rapporto alterato tra fosfato e PPi, che porta a difetti di mineralizzazione nelle ossa e nei denti.

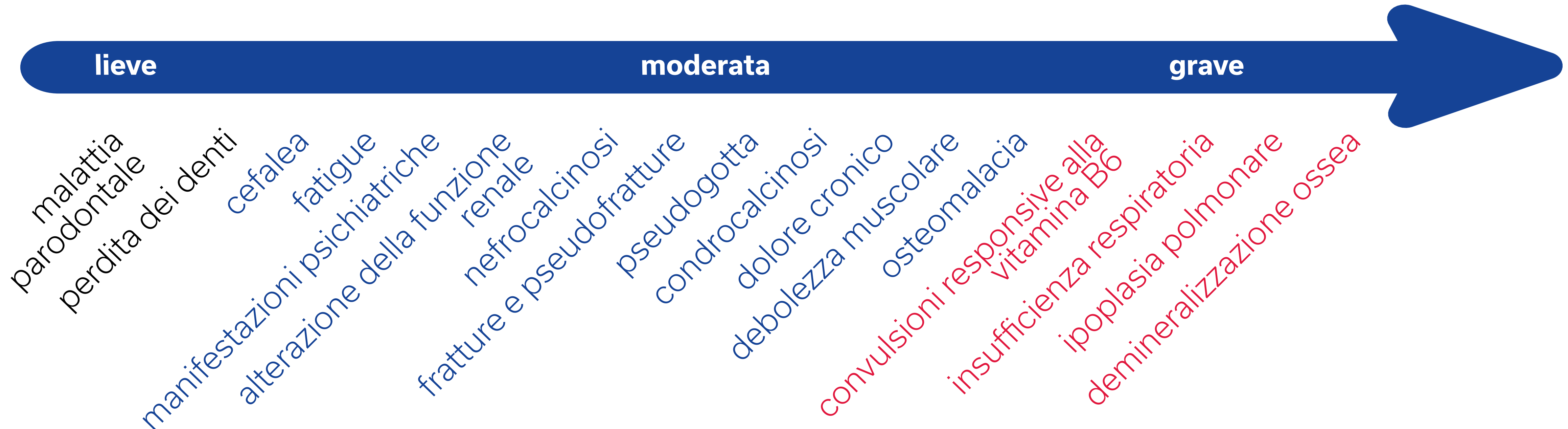
Come conseguenza della riduzione dell'attività della ALP, la malattia può coinvolgere diversi organi, determinando svariate manifestazioni cliniche.

Manifestazioni cliniche

Scheletriche	- - - →	Alterazioni osee tipo rachitismo, demineralizzazione ossea, deformità ossee, fratture da fragilità, pseudofratture, ritardo nella guarigione delle fratture, bassa statura, craniosinostosi
Muscolari	- - - →	Ridotta forza muscolare, andatura alterata, mialgia
Neurologiche	- - - →	Convulsioni, complicanze associate alla craniosinostosi, ipertensione endocranica
Respiratorie	- - - →	Deformità toraciche, ipoplasia polmonare, infezioni respiratorie ricorrenti, tracheobroncomalacia
Renali	- - - →	Nefrocalcinosi, iperfosfatemia, ipercalciuria
Articolari	- - - →	Condrocalcinosi, calcificazioni periarticolari, pseudogotta
Dentali	- - - →	Perdita precoce dei denti
Altre	- - - →	Deficit di crescita

Manifestazioni cliniche

La presentazione dell'HPP è estremamente variabile, potendo comprendere uno spettro di manifestazioni cliniche di diverso tipo e gravità.



Questi sintomi possono comparire durante tutto l'arco della vita del paziente, sommandosi e aggravandosi così da influire negativamente sulla qualità di vita.

Manifestazioni cliniche

I principali sintomi dell'HPP derivano da un deficit di mineralizzazione ossea, che causa osteomalacia.

Dolore cronico, mobilità ridotta, condrocalcinosi/pseudogotta e (pseudo)fratture sono manifestazioni comuni.

Il deficit di ALP è responsabile anche di debolezza muscolare e fatigue, probabilmente attraverso meccanismi dipendenti da un accumulo di PPI extracellulare, così come da un'alterazione del metabolismo energetico derivante dall'aumento dei livelli di PLP e ATP.

La mineralizzazione alterata può causare ipercalcemia, con rischio di nefrocalcinosi e danno renale.

Nei denti, la scarsa mineralizzazione porta a perdita ossea alveolare e caduta precoce dei denti decidui, spesso con radice intatta.

Il deficit di ALP ostacola il metabolismo della vitamina B6, con possibile carenza di PLP nel cervello e convulsioni.

Possibili sintomi neuropsichiatrici (es. affaticamento, depressione, cefalea, ansia) possono derivare dall'alterazione della differenziazione delle cellule staminali neurali, del processo di mielinizzazione, della crescita degli assoni e della maturazione delle sinapsi associata al deficit di ALP.

Indizi clinici suggestivi di ipofosfatasia

- livelli persistentemente bassi di ALP
- livelli elevati di vitamina B6 e PEA
- fratture atipiche del femore e metatarsali
- fratture ricorrenti e che guariscono con difficoltà
- dolore muscoloscheletrico
- fatigue
- andatura anomala
- anomalie di dentizione (colore o forma anomali dei denti) e perdita dei denti permanenti
- nefrocalcinosi
- condrocalcinosi

A queste manifestazioni cliniche più caratteristiche si possono aggiungere depressione, ansia e cefalea.

Indagini diagnostiche

La diagnosi è sostanzialmente clinica, basata sui segni e sui sintomi associati alla patologia e alle sue complicanze.

L'esame chiave è il dosaggio dei livelli di ALP.

Nei soggetti con livelli bassi di ALP, la presenza simultanea di livelli elevati di vitamina B6 può indirizzare la diagnosi.

L'esame radiografico è utile per evidenziare la presenza di fratture, pseudofratture, condrocalcinosi e craniosinostosi.

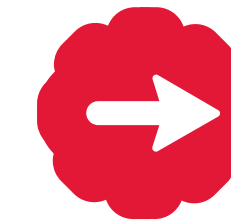
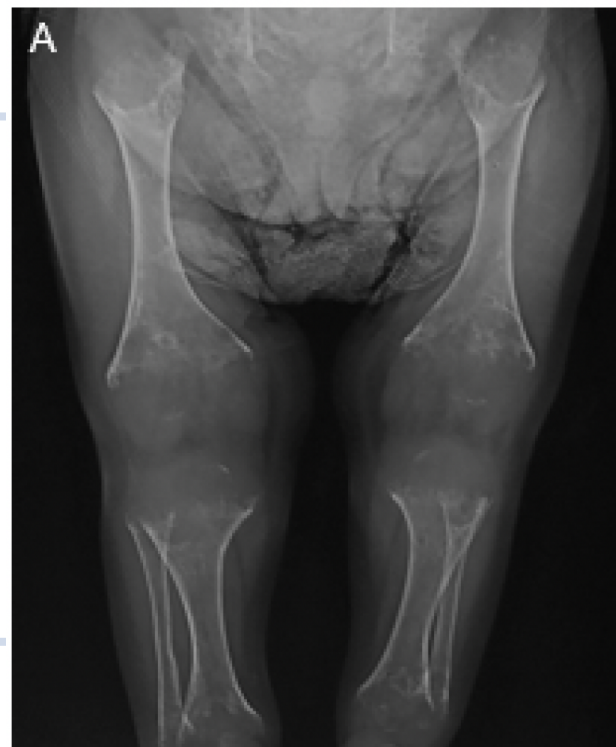
L'ecografia renale è utile per rilevare l'eventuale presenza di nefrocalcinosi o nefrolitiasi.

Per confermare la diagnosi è necessario escludere altre condizioni potenzialmente responsabili di bassi livelli di ALP, tra cui:

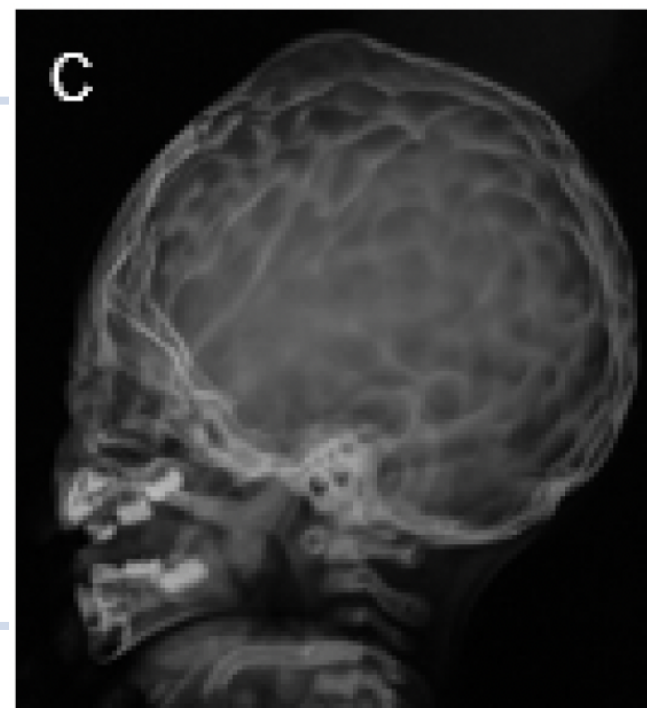
- l'assunzione di farmaci (agenti anti-riassorbitivi, integratori di vitamina D o agenti chemioterapici);
- altre patologie tra cui l'ipoparatiroidismo, l'ipotiroidismo, l'ipercortisolismo, l'osteodistrofia renale, l'acondroplasia, la malattia di Wilson e il mieloma multiplo;
- interventi chirurgici o traumi, trasfusioni, deficit nutrizionali, celiachia, carenza di vitamina C, carenza di zinco o magnesio.

Segni radiologici tipici

Metafisi



Cranio



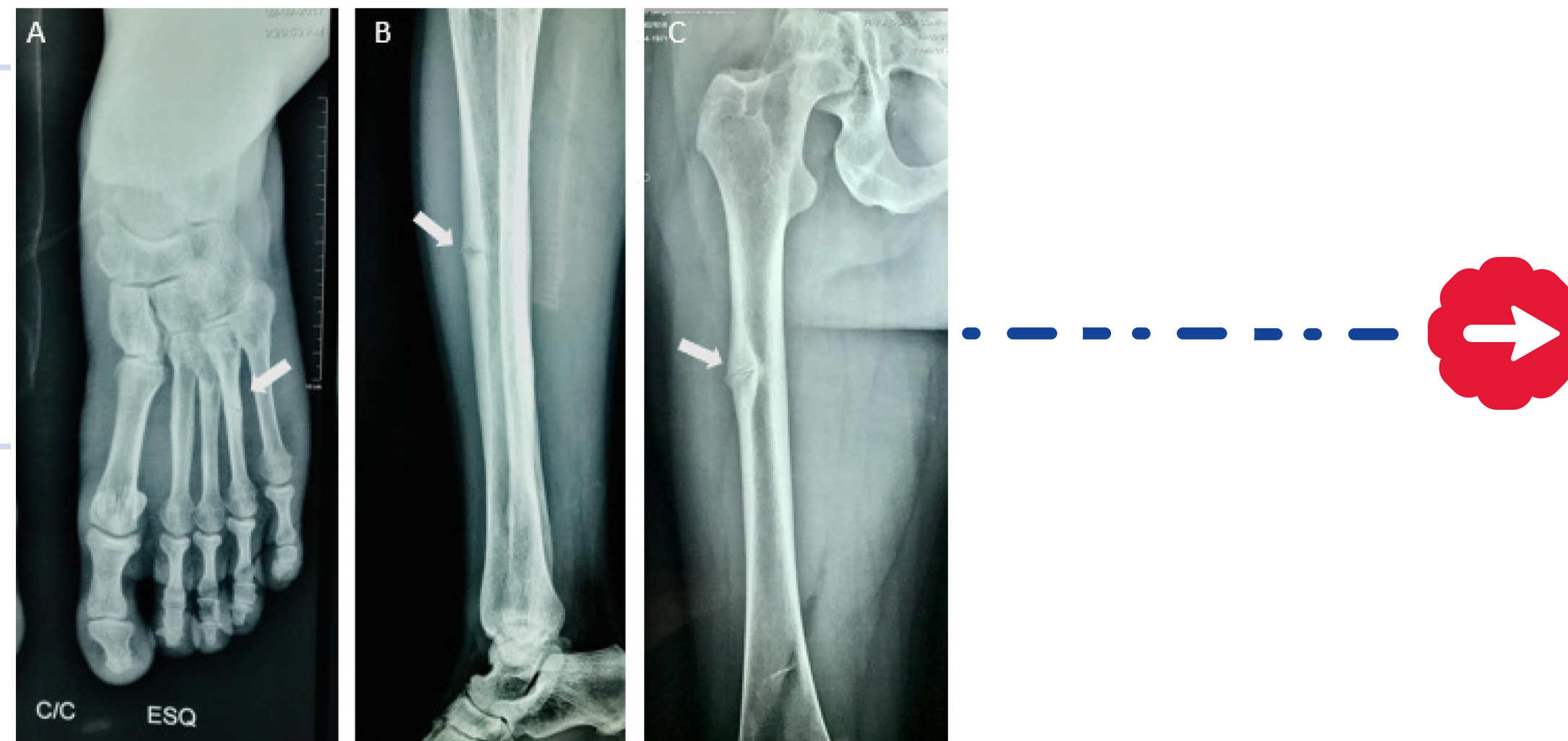
Le anomalie radiografiche dell'HPP si riscontrano prevalentemente nelle metafisi, che appaiono allargate, irregolari e sfrangiate (Fig. A).

Un riscontro caratteristico dell'HPP è la presenza di "lingue" radiotrasparenti, ovvero aree di osso scarsamente mineralizzato nelle metafisi (Fig. B).

Le radiografie del cranio possono mostrare un aspetto a "rame battuto" (Fig. C)

Segni radiologici tipici

Diafisi



Altre anomalie radiografiche includono l'assottigliamento delle diafisi, l'ipomineralizzazione ossea diffusa, le deformità delle ossa lunghe, le pseudofratture, il ritardo nella guarigione dopo una frattura e segni di craniosinostosi. Le pseudofratture, definite come difetti localizzati nel tessuto osseo dovuti all'ipomineralizzazione, si presentano con un aspetto radiologico simile a quello di una frattura (Fig. A-B-C).

Importanza della diagnosi precoce



La diagnosi di HPP è spesso ritardata, in particolare negli adulti.

I dati del Registro Globale HPP indicano che il tempo mediano **tra l'insorgenza dei sintomi e la diagnosi della patologia è di 5,7 anni**. Durante questo periodo, i pazienti possono soffrire di **significative complicazioni multi-sistemiche**, ricevere diagnosi errate o essere trattati in modo inappropriato con farmaci come i bisfosfonati, che possono ulteriormente compromettere il difetto di mineralizzazione scheletrica sottostante, **aumentando il rischio** di fratture femorali atipiche.



Una diagnosi precoce e tempestiva è fondamentale per garantire una valutazione e un trattamento appropriati delle complicazioni multi-sistemiche della patologia.



Una volta **identificato un paziente con sospetto di HPP**, è opportuno che **il medico di medicina generale lo indirizzi a un centro di riferimento**, in modo che possa essere seguito da uno specialista (endocrinologo, reumatologo) esperto nella gestione dell'HPP, in grado di condurre gli approfondimenti eventualmente necessari per confermare la diagnosi, impostare il trattamento più adeguato e seguire l'evoluzione nel tempo della patologia.



malattierare.gov.it

Criteri diagnostici specifici

Nel 2021 è stato istituito un Gruppo di Lavoro Internazionale composto da specialisti con esperienza nella gestione dell'HPP, che ha identificato **una serie di criteri maggiori e minori per la diagnosi clinica della malattia**. Nei soggetti adulti con valori persistentemente bassi di ALP, in assenza di altre cause identificabili, la diagnosi può essere posta in presenza di due criteri maggiori oppure di un criterio maggiore e due criteri minori.

Criteri diagnostici per l'HPP negli adulti

(2 criteri maggiori oppure 1 criterio maggiore + 2 criteri minori)

Maggiori

- Variante del gene ALPL patogenica o probabilmente patogenica
- Aumento dei substrati naturali (la misurazione della vitamina B6 plasmatica richiede l'interruzione della supplementazione con piridossina almeno una settimana prima dell'esame)
- Fratture atipiche del femore (pseudofratture)
- Fratture metatarsali ricorrenti

Minori

- Fratture con guarigione ritardata
- Dolore muscoloscheletrico cronico
- Perdita precoce e non traumatica dei denti
- Condrocalcinosi
- Nefrocalcinosi

Bibliografia di riferimento

- Dahir KM, Seefried L, Kishnani PS, et al. Clinical profiles of treated and untreated adults with hypophosphatasia in the Global HPP Registry. Orphanet J Rare Dis 2022;17:277. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02393-8>
- Khan AA, Brandi ML, Rush ET, et al. Hypophosphatasia diagnosis: current state of the art and proposed diagnostic criteria for children and adults. Osteoporos Int 2024;35:431-438. <https://doi.org/10.1007/s00198-023-06844-1>. Erratum in: Osteoporos Int 2024;35:933-934. <https://doi.org/10.1007/s00198-024-07048-x>
- Reis FS, Lazaretti-Castro M. Hypophosphatasia: from birth to adulthood. Arch Endocrinol Metab 2023;67:e000626. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000626>
- Seefried L, Dahir K, Petryk A, et al. Burden of Illness in Adults With Hypophosphatasia: Data From the Global Hypophosphatasia Patient Registry. J Bone Miner Res 2020;35:2171-2178. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4130>
- Tournis S, Yavropoulou MP, Polyzos SA, et al. Hypophosphatasia. J Clin Med 2021;10:5676. <https://doi.org/10.3390/jcm10235676>

Ipofosfatasia

**Riconoscerla per intervenire
tempestivamente**

Approfondisci con la video-intervista al dottor Alfredo Scillitani

Medicina di
Famiglia &
Specialistica

IPOFOSFATASIA: RICONOSCERLA PER INTERVENIRE TEMPESTIVAMENTE

Che cos'è l'ipofosfatasia?



Dott. Alfredo Scillitani
Unità Operativa di Endocrinologia Fondazione Istituto di Ricovero
e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) "Casa Sollievo della Sofferenza"
San Giovanni Rotondo, Foggia

PACINI
EDITORE
MEDICINA

Realizzazione a cura di
PACINI EDITORE MEDICINA

Publicato nel mese di giugno 2023

© Copyright by Pacini Editore Srl

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza
CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non
commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale).

L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità
adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in
originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>