

Valutazione e gestione delle ipofosfatemie nell'ambulatorio di osteoporosi

G Guabello¹, R Indirli², M Longhi¹, S Corbetta²

¹UO Reumatologia, ²Servizio di Endocrinologia e Diabetologia, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano

Introduzione: L'ipofosfatemia costituisce una condizione complessa e spesso sottovalutata. Presentiamo qui una serie di tre casi di osteomalacia oncogenica (o Tumor Induced Osteomalacia, TIO) identificati durante l'attività ambulatoriale di routine di un servizio di malattie dell'osso.

Descrizione del caso:

La Sig.ra N.E., di 81 anni, è una paziente con osteoporosi post-menopausale complicata da multiple fratture vertebrali, trattata con clodronato e successivamente con la terapia sequenziale teriparatide-denosumab, che pur evitando nuove fratture non induceva un significativo guadagno densitometrico. La paziente presentava livelli sierici di fosfatasi alcalina ai limiti superiori della norma anche durante terapia anti-rassorbitiva. Dal 2014 compariva una ipofosfatemia persistente (2.3 - 2.8 mg/dl), a fronte di livelli di paratormone (PTH) inappropriatamente ridotti (tra 30 e 34 pg/ml) e in corso di adeguata supplementazione di colecalciferolo (25OH-vitamina D > 30 ng/ml). La paziente non aveva sintomi o segni clinici di osteomalacia. La determinazione della fosfaturia sulle urine delle 24 ore evidenziava un ridotto riassorbimento tubulare del fosforo (TmP/GFR 1.3 mg/dl con valori normali 2.5-4.5). I livelli circolanti di FGF-23 risultavano inappropriatamente nel range alto della norma (FGF-23 84 pg/ml; v.n. 23.2-95.4), suggestivi per *aumentata perdita renale di fosfato FGF-23 dipendente*.

Nel sospetto di TIO, l'imaging con ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET evidenziava una *captazione del tracciante in sede addomino-pelvica paramediana destra*, corrispondente nelle immagini TAC a *nodulazione solida di 8 mm in fossa iliaca destra*.

Al momento la paziente è in attesa dell'asportazione chirurgica della lesione e in terapia con calcitriolo e fosforo elementare, con miglioramento della fosfatemia e riduzione dei livelli di fosfatasi alcalina.

La Sig.ra A.M., di 71 anni, è affetta da sclerosi multipla progressiva con paraparesi spastica ed osteoporosi non complicata da fratture; come nel caso precedente, la terapia con clodronato proseguita dal 2006 al 2017 non aveva prodotto beneficio, e i valori densitometrici mostravano un progressivo peggioramento. I livelli di fosfatasi alcalina erano sempre ai limiti superiori della norma. Nel 2017 in sospensione da clodronato, emergeva ipofosfatemia persistente in assenza di iperparatiroidismo in corso di adeguata supplementazione di vitamina D, escludendo quindi forme carenziali di osteomalacia. Anche in questo caso il dosaggio della fosfaturia rivelava un ridotto riassorbimento tubulare del fosforo (TRP 85%; v.n. 82-90%; TmP/GFR 2.1 mg/dl) e i livelli circolanti di FGF-23 risultavano lievemente aumentati (103 pg/ml).

Nel sospetto di TIO, la paziente eseguiva ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET che non evidenziava lesioni captanti. Pertanto, data l'impossibilità al momento di una terapia eziologica, la paziente prosegue il follow up clinico ed è in terapia con calcitriolo e fosforo elementare.

Infine la Sig.ra P.R., di anni 62, è affetta da osteoporosi post-menopausale non complicata da fratture. A differenza dei due casi precedenti, aveva mostrato una risposta densitometrica soddisfacente alla terapia con Denosumab e una adeguata riduzione dei valori di fosfatasi alcalina; i livelli di PTH non presentavano significativi incrementi durante trattamento con Denosumab (53 - 57 pg/ml). Durante il follow up, si registrava una progressiva riduzione della fosfatemia (da 2.5 a 2.2 mg/dl); l'RTP risultava ridotto (79.9%; TmP/GFR 1.8 mg/dl) e i livelli di FGF-23 erano di 63.9 pg/ml. Posto il sospetto diagnostico di TIO, la paziente eseguiva ⁶⁸GA-DOTATOC-PET che evidenziava una *iper captazione del tracciante al basicranio*, che alla RMN encefalo risultava compatibile con un *meningioma del dorso sellare, con modesta impronta sul ponte*.

Per il quadro di osteomalacia si sospendeva Denosumab e si iniziava calcitriolo e fosforo elementare; inoltre la lesione veniva specificamente trattata con radiochirurgia con tecnica γ -knife. A distanza di 3 mesi dal trattamento radiochirurgico la fosforemia in sospensione da supplementazione risultava ai limiti inferiori di norma (2.9 mg/dl), avvalorando la diagnosi di osteomalacia oncogenica.

Conclusioni:

La valutazione della fosfatemia riveste grande importanza, tanto nell'inquadramento iniziale del paziente con osteoporosi (esame di I livello), quanto nel follow up; l'inquadramento di una ipofosfatemia (< 2.7 mg/dL) in corso di terapia antiriassorbitiva può essere complesso: ipofosfatemie transitorie sono di frequente riscontro; tuttavia, una ipofosfatemia anche modesta (2.0-3.0 mg/dl), persistente, oppure un declino progressivo dei livelli di fosfato in corso di terapia, sono meritevoli di approfondimento diagnostico. Altri segnali importanti possono essere, in questo contesto, la mancata risposta densitometrica e/o del turnover scheletrico (fosfatasi alcalina) al trattamento anti-riassorbitivo. Da notare che i livelli di FGF-23 nei 3 casi descritti risultavano intorno al range superiore della norma, mentre l'imaging con ⁶⁸GA-DOTATOC-PET identificava una lesione neoplastica sospetta in due casi su tre.