

## **IPOFOSFATASIA DELL'ADULTO, UNA PATOLOGIA SOTTOSTIMATA CON FENOTIPO CLINICO VARIABILE**

Antonio Stefano Salcuni<sup>1</sup>, Alessandra Boi<sup>1</sup>, Vito Guarnieri<sup>2</sup>, Germana Baghino<sup>1</sup>, Alessandro Oppo<sup>1</sup>, Francesca Pigliaru<sup>1</sup>, Stefano Mariotti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Salute Pubblica, Università di Cagliari, Cagliari

<sup>2</sup>Genetica Medica, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo

### **INTRODUZIONE**

L'ipofosfatasi è una malattia metabolica rara che deriva dalla perdita di funzione dell'enzima fosfatasi alcalina tessuto non specifica (TNAP) a causa di mutazioni inattivanti, in eterozigosi/omozigosi, del gene ALPL. Come conseguenza di ciò, i pazienti hanno sia difetti nella mineralizzazione ossea sia diverse altre complicanze quali convulsioni, compromissione respiratoria, anomalie dentarie, nefrocalcinosi, debolezza e dolore cronico. L'espressione clinica della malattia è ampiamente variabile. E' classificata in 6 forme secondo l'età d'insorgenza e la forma dell'adulto rappresenta sicuramente una patologia sottostimata.

### **DESCRIZIONE DEL CASO**

Presentiamo i casi clinici di 3 pazienti giunti presso il nostro ambulatorio di malattie metaboliche dello scheletro che illustrano bene l'ampia variabilità fenotipica della patologia.

Caso 1: donna di 54 anni, in apparente buona salute, osteopenia e ipovitaminosi D noti da 2 anni in trattamento da allora con colecalciferolo. Alla rivalutazione del metabolismo fosfocalcico riscontro di livelli ridotti di fosfatasi alcalina (21 U/l, vn 40-150) confermati ad una seconda determinazione (21 U/l, vn 40-150). L'indagine genetica successiva mostra la presenza di mutazione a carico del gene ALPL.

Caso 2: donna di 62 anni, menopausa all'età di 51 anni, riferisce riscontro densitometrico di osteoporosi otto anni fa, trattata all'esordio e per 1 anno con alendronato, calcio e colecalciferolo, terapie sospese poi spontaneamente senza un motivazione valida. Nel 2012 ricomincia ad assumere colecalciferolo e solo da alcuni mesi or sono anche supplementi con calcio. La paziente ha riportato una frattura della falange del piede sinistro 4 anni fa in apparente assenza di trauma. Ha eseguito recentemente una radiografia della colonna con evidenza morfometrica di frattura biconcava a carico del soma di T12. Patologie concomitanti: insufficienza renale cronica, leucopenia di ndd, ipertensione arteriosa, ipotiroidismo da tiroidite cronica autoimmune. Alla valutazione del metabolismo fosfocalcico riscontro di livelli ridotti di fosfatasi alcalina (42 U/l, vn 46-116) confermati ad una seconda determinazione (40 U/l, vn 46-116). Riscontro ecografico di microlitiasi renale in assenza di ipercalcemia.

Caso 3: donna di 34 anni con cicli mestruali irregolari per oligomenorrea. Deficit di accrescimento dall'età di 8 anni, per cui è stato sospettato un deficit di GH non confermato dal test di stimolo. Frattura atraumatica del femore sn all'età di 13 anni, sottoposta ad intervento di osteosintesi e successivo innesto di osso da tibia dopo 4 mesi per mancata calcificazione, ma mai calcificato completamente, con residua dismetria di circa 2 cm dell'arto. Mialgie diffuse agli arti inferiori. Artralgie diffuse (mani, caviglie, gomito e piedi) con parestesie agli arti prevalentemente notturne. Disturbo dell'umore noto dall'età di 24 anni in trattamento farmacologico con amitriptilina. Non problemi odontoiatrici ad esclusione di malocclusione e carie. Mai crisi epilettiche. Non ipercalcemia. Non litiasi o nefrocalcinosi. Fosfatasi alcalina ai limiti bassi della norma con valori di vitamina B6 elevati (21 mcg/l, vn 3,6-18).

Per queste due ultime pazienti, lo screening molecolare del gene ALPL è risultato negativo per mutazioni della sequenza codificante, ma ha mostrato un'ampia regione di omozigotà suggestiva di una possibile larga delezione genomica, per la quale è in corso un'analisi di RTqPCR e di Digital PCR.

### **CONCLUSIONI**

Questi tre casi clinici evidenziano la prevalenza apparentemente non infrequente della malattia e la sua ampia variabilità e sottolineano l'importanza di uno screening adeguato nei pazienti con malattie metaboliche dell'osso. Resta aperto l'interrogativo riguardante la terapia di questa malattia: come trattare? ma anche, alla luce del costo attuale della terapia sostitutiva, chi trattare? Ed infine, quali sono gli effetti a lungo termine della terapia sostitutiva nell'adulto?