

Un caso di ipofosfatasia dell'età adulta

E Castellano, L Gianotti, A Latina, M Pellegrino, F Cesario, C Baffoni, F Tassone, GP
Magro, G Borretta

Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Ospedale Santa Croce e Carle,
Cuneo

Introduzione:

L'ipofosfatasi è una malattia **rara**, caratterizzata da un difetto di mineralizzazione delle ossa e dei denti e da **deficit dell'attività della fosfatasi alcalina sierica e ossea**. La malattia è dovuta alle mutazioni del gene della fosfatasi alcalina ossea/epatica/renale, che codifica per la fosfatasi alcalina tessuto-non specifica (TNAP).

La frequenza della malattia è stata stimata in circa 1/100.000 per quanto riguarda le forme gravi; la prevalenza della forma lieve è verosimilmente sottostimata.

L'espressione clinica è eterogenea con un continuum da forme infantili gravissime, che possono condurre a morte perinatale, a forme paucisintomatiche. Sono state identificate sei forme cliniche: perinatale letale, benigna perinatale, neonatale, infantile, dell'età adulta e l'odonto-ipofosfatasi. Nella forma perinatale letale, i pazienti presentano gravi anomalie della mineralizzazione in utero. Nella forma benigna prenatale, questi sintomi migliorano spontaneamente.

I sintomi clinici della forma neonatale comprendono complicazioni respiratorie, craniosinostosi prematura, demineralizzazione diffusa e alterazioni rachitiche nelle metafisi.

La forma infantile è caratterizzata da anomalie scheletriche, bassa statura e andatura a base allargata, mentre la forma adulta presenta contratture da stress, dolori alle cosce, condrocalcosi e grave osteoartropatia.

L'odonto-ipofosfatasi è caratterizzata dall'esfoliazione prematura dei denti primitivi ben radicati e/o da gravi carie dentali, spesso non associate ad anomalie scheletriche. La ipofosfatasi va posta in diagnosi differenziale con il rachitismo e l'osteogenesi imperfetta.

La diagnosi si basa sulle analisi di laboratorio e sul sequenziamento del DNA del gene ALPL.

Descrizione del caso:

Riportiamo la storia di Miriam, 67 anni, inviata dai colleghi ortopedici per OP e ritardata guarigione di frattura paucitraumatica arti inferiore sinistro.

Non patologie di rilievo nel gentilizio, non figli, 1 sorella in buona salute. Anoressia nervosa in adolescenza con amenorrea secondaria per 4 anni, menopausa anticipata. Sindrome di Sjogren dall'età di 48 anni, edentulia completa dai 50 anni.

Plurimi interventi di osteosintesi sino a protesi totale ginocchio. Trattata con denosumab.

All'esame obiettivo si presentava sottopeso da sempre (BMI 17 Kg/m²), con importante cifosi dorsale e muscolatura ipotrofica. Lamentava algie invalidanti alla gamba sinistra, deambulava con appoggio.

Esibiva ematochimici generali di norma, valori di ALP ripetutamente ridotti, anche prima di avvio a Denosumab, con bALP indosabile, i livelli di 25OHD risultavano adeguati. Alla recente DEXA femorale T score -3.3 e Z score -1.6.

La paziente è stata inviata a consulenza genetica; il sequenziamento diretto delle regioni codificanti del gene ALPL ha evidenziato **una variante non descritta in letteratura in esone 7: c.657G>T (p.Met219Ile) in eterozigosi**.

Veniva pertanto sospeso il trattamento con Denosumab ed avviato Teriparatide.

Dopo 3 mesi i livelli di bALP risultavano aumentati. Seguiva frattura atraumatica di femore sx trattata con osteosintesi, proseguiva Teriparatide con guarigione della frattura.

Conclusioni:

L'ipofosfatasi è una malattia rara che deve essere tenuta in considerazione nella diagnosi differenziale dei casi di grave osteoartropatia.

In letteratura sono riportati alcuni casi in cui **Teriparatide** ha favorito la riparazione fratturativa in soggetti affetti da ipofosfatasia. La risposta terapeutica sembra variare sulla base della mutazione TNSALP coinvolta. La terapia sostitutiva con l'enzima **asfotase alfa** al momento è autorizzata solo nelle forme pediatriche.