

LE IPOFOSFATEMIE

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Omeostasi del fosforo

Il fosforo (nel maschio adulto ve ne sono 800-900 grammi) è distribuito in maniera diffusa ed è essenziale per molte funzioni biologiche. L'**85%** del totale è contenuto **nello scheletro** come idrossi-apatite (il fosforo deriva dalla defosforilazione del pirofosfato inorganico per opera della fosfatasi alcalina localizzata nella membrana plasmatica degli osteoblasti), mentre il **15%** è nel comparto **extra-scheletrico** (fosfoproteine, ATP, fosfolipidi, acidi nucleici).

La fosfemia (valore normale 2.5-4.5 mg/dL) è controllata in maniera meno fine della calcemia ed è maggiormente influenzata dal contenuto di fosforo nella dieta.

Gli **ormoni coinvolti nell'omeostasi** del fosforo sono essenzialmente il PTH, il calcitriolo e l'FGF-23 (*fibroblast growth factor 23*):

- il **PTH** ha azione diretta a livello renale (blocca i co-trasportatori sodio-fosforo IIa e IIc, con conseguente effetto fosfaturico) e osseo (stimola la degradazione della matrice, con passaggio di fosforo dall'osso al sangue) e indiretta a livello intestinale (stimola la sintesi renale di calcitriolo);
- il **calcitriolo** attiva l'assorbimento intestinale di fosforo attraverso il co-trasportatore sodio-fosforo IIb;
- l'**FGF23**, prodotto da osteociti e osteoblasti, a livello renale ha la stessa azione del PTH sul riassorbimento tubulare (blocca i co-trasportatori sodio-fosforo IIa e IIc, con conseguente effetto fosfaturico) e azione opposta al PTH sull'attivazione della vitamina D (inibisce l'attività dell'1-alfa-idrossilasi renale, con conseguente riduzione della sintesi di calcitriolo).

La tabella 1 riporta i fattori che influenzano il riassorbimento di fosforo a livello del tubulo contorto prossimale (1).

Tabella 1 Fattori che influenzano il riassorbimento di fosforo a livello del tubulo contorto prossimale	
Riducono il riassorbimento	PTH FGF-23 Acidosi Elevato apporto dietetico di fosforo Peptide natriuretico atriale Cortisolo Dopamina
Aumentano il riassorbimento	Alcalosi Basso apporto dietetico di fosforo Ipoparatiroidismo Ormone tiroideo Calcitriolo GH-IGF-I

Approccio diagnostico al paziente con ipofosfatemia

Di fronte al riscontro biochimico di ipofosfatemia (valore < 2.7-2.5 mg/dl, se la fosfemia è espressa in mmol/L è necessario dividere per 0.323 per ottenere il valore in mg/dL), la prima cosa da valutare è la **presenza o assenza di sintomi**:

- un lieve abbassamento dei valori di fosfemia è in genere asintomatico, talvolta possono essere presenti astenia o debolezza muscolare;
- il primo segno clinico di ipofosfatemia cronica può essere un evento fratturativo nell'ambito di un quadro di osteomalacia misconosciuta;
- in caso di ipofosfatemia severa e/o acuta (fosfemia < 1.5 mg/dL), il quadro clinico invece può essere rilevante e drammatico, con grave miopatia, fratture multiple, encefalopatia fino al coma e cardiomiopatia con scompenso di circolo.



Dopo la valutazione della presenza o meno di sintomatologia clinica, il passo successivo è quello di **comprendere la causa eziopatogenetica**, che *in primis* significa **distinguere fra** ipofosfatemia da **ridotto assorbimento intestinale** e ipofosfatemia da **perdita renale**, attraverso l'utilizzo di un algoritmo *on-line* (2). Questo richiede l'inserimento di 4 parametri biochimici (fosfatemia, fosfaturia *spot*, creatininemia, creatininuria *spot*), con cui vengono calcolati il riassorbimento tubulare massimo del fosforo per unità di filtrato glomerulare (TmP/GFR: valore normale 2.5-4.5 mg/dL) e la percentuale del riassorbimento tubulare del fosforo (RTP: valore normale 82-90%): un basso valore di RTP orienta per una perdita renale, mentre un valore normale/alto orienta per un malassorbimento intestinale. In caso di ipofosfatemia da perdita renale, il dosaggio di FGF-23 (oggi disponibile in alcuni laboratori) permette di **differentiare tra le forme mediate e non mediate da FGF-23**. La tabella 2 riporta nel dettaglio le cause di ipofosfatemia suddivise per meccanismo fisiopatologico (3).

Tabella 2
Cause di ipofosfatemia

Meccanismo patogenetico	Patologie	Caratteristiche
Aumentata escrezione renale mediata da FGF-23 (FGF-23 elevato, iperfosfaturia isolata)	Rachitismo ipofosfatemico autosomico dominante (ADHR)	Mutazione attivante di FGF-23, che diventa resistente a clivaggio/degradazione, con conseguente eccesso di FGF-23. Livelli di calcitriolo normali/bassi.
	Rachitismo ipofosfatemico autosomico recessivo (ARHR)	Mutazione inattivante di DMP1* (alterata differenziazione degli osteociti con aumentata produzione di FGF-23) o di ENPP1* (aumentata produzione di FGF-23). Livelli di calcitriolo normali/bassi.
	Rachitismo ipofosfatemico dominante legato all'X (XLH)	Mutazione inattivante di PHEX*-endopeptidasi, con aumento di trascrizione di FGF-23. È il più frequente (prevalenza di 1:20.000). Livelli di calcitriolo normali/bassi.
	Ostomalacia oncogenica (TIO, <i>tumor-induced osteomalacia</i>)	Sindrome paraneoplastica acquisita.
	Displasia fibrosa/sindrome di McCune Albright	Mutazione della sub-unità alfa della proteina G stimolatoria, con produzione di FGF-23 da tessuto fibroso.
	Sindrome dei nevi sebacei lineari	Produzione di FGF-23 da lesioni cutanee.
	Ipofofosfatemia post-trapianto renale	Produzione terziaria di FGF-23.
Aumentata escrezione renale non mediata da FGF-23 (FGF-23 normale/basso, iperfosfaturia non isolata)	Iperparatiroidismo primitivo e secondario. Secrezione paraneoplastica di PTH-RP.	
	Diuretici	Acetazolamide, idroclorotiazide, diuretici dell'ansa.
	Ipercortisolismo endogeno/terapia steroidea cronica.	
	Sindrome di Fanconi	Su base genetica: mutazione inattivante del co-trasportatore Na/P IIa del tubulo contorto prossimale, malattia di Dent, cistinosi, altre.
Farmaco-indotta: cisplatino, tetracicline, aminoglicosidi, tenofovir, adefovir, imatinib, ifosfamida.		
Iperfosfaturia associata a ipercalciuria, glicosuria, aminoaciduria, acidosi, disionie.		

	Rachitismo ereditario ipofosfatemico con ipercalciuria (HHRH)	Mutazione inattivante autosomica recessiva del co-trasportatore Na/P IIc del tubulo contorto prossimale. Livelli di calcitriolo elevati con PTH e FGF-23 bassi. Iperfosfaturia associata a ipercalciuria.
	Acidosi tubulare distale	Difetto genetico o acquisito della rigenerazione distale del bicarbonato. L'acidosi metabolica determina perdita renale di fosforo. Iperfosfaturia associata a ipercalciuria e acidosi.
Ridotto assorbimento intestinale (NB: l'ipofosfatemica può determinare <i>up-regulation</i> di calcitriolo, con potenziale ipercalcemia e ipercalciuria)	Chelanti del fosforo (sevelamer, anti-acidi contenenti Ca/Mg/Al) in IRC.	
	Etilismo.	
	Malassorbimento.	
	Ipovitaminosi D.	
	Malnutrizione.	
	Diarrea, vomito.	
	Sondino naso-gastrico.	
Ingresso di fosforo nelle cellule (malattie acute)	Sindrome da <i>refeeding</i> (infusione di fluidi/glucosio) + ipopotassiemia e ipomagnesiemia.	
	Terapia della cheto-acidosi diabetica (infusione di insulina).	
	Alcalosi respiratoria	Avvelenamento da salicilati. Ventilazione meccanica.
	Rapida captazione cellulare (sindrome dell'osso affamato).	
	Rapida proliferazione cellulare (leucemia acuta).	
	Sepsi.	
	Stati post-chirurgici.	
	Traumi.	
Iatrogeno	Mannitolo (pseudo-ipofosfatemica + effetto fosfaturico).	
	Glucosio/insulina.	
	Diuretici.	
	Steroidi.	
	Bisfosfonati/denosumab.	
	Catecolamine. Dialisi.	
*DMP1 (<i>dentin matrix protein 1</i>), ENPP1 (<i>ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1</i>), PHEX (<i>PHosphate regulating gene with homology to Endopeptidases on the X chromosome</i>)		

Terapia dell'ipofosfatemica

La terapia consiste nella **somministrazione orale o endovena di fosforo** elementare, con alcune importanti **raccomandazioni**:

- il fosforo *ev* dovrebbe essere usato con cautela, per il rischio di ipocalcemia acuta e iperfosfatemica da ipercorrezione, ed evitato nei pazienti iper/ipocalcemicici;
- il fosforo *per os* è la più sicura forma di trattamento e deve essere la prima scelta;
- la supplementazione aggressiva di fosforo (*per os/ev*) può determinare grave ipocalcemia, il cui rischio può essere aumentato nell'insufficienza renale cronica;
- nella pratica clinica i sali di fosfato usati sono potassio fosfato e sodio fosfato;
- il fosfato di potassio non dovrebbe essere usato in caso di iperpotassiemia e/o insufficienza renale cronica;

- la terapia dell'ipofosfatemia da perdita renale mediata da FGF-23 richiede sia il fosforo sia il calcitriolo, in quanto l'FGF-23 determina da un lato perdita renale di fosforo e dall'altro inibizione della sintesi renale di calcitriolo.

I prodotti disponibili in commercio sono:

- per la **somministrazione ev**: Esafosfina (D-fruttosio-1,6-difosfato), flaconi da 0.5 g/10 mL, 5 g/50 mL, 10 g/100 mL; la dose varia da 70 a 160 mg/kg/die di principio attivo, pari a 1-2 flaconi/die di Esafosfina 5 g/50 mL (velocità di infusione 10 mL/min);
- per la **somministrazione per os**:
 - KPHOS bustine (1 bustina = 250 mg di fosforo elementare + potassio 13 mEq);
 - Phosphate Sandoz cpr effervescenti (1 cpr = 500 mg di fosforo elementare + potassio 3.1 mEq);
 - Reducto-spezial cpr (1 cpr = 612 mg di fosforo elementare).

Phosphate Sandoz e Reducto-spezial sono disponibili in Svizzera.

La tabella 3 riporta nel dettaglio i dosaggi della supplementazione di fosforo elementare nella forma acuta, nella sindrome da *refeeding* e nella forma cronica (3).

Tabella 3 Terapia dell'ipofosfatemia		
Situazione	Somministrare	Monitorare
Ipofosfatemia acuta (fosfatemia < 1.5 mg/dL)	Fosforo elementare ev : 0.32 mmol/kg (9.9 mg/kg) in 12 ore, ripetibile ogni 12 ore fino al raggiungimento di fosfatemia > 2 mg/dL.	Ogni 6 ore: Ca, P, K, Mg, creatinina, ECG.
	Fosforo elementare per os : 30-40 mg/kg/die in 4-5 somministrazioni.	Ogni 12-24 ore: Ca, P, K, Mg, creatinina.
	Vitamina D : 800-1000 IU/die (dose maggiore se <i>deficit</i>).	
Sindrome da <i>refeeding</i>	Fosforo elementare (in genere potassio fosfato): 0.5-0.8 mmol/kg/die (15-25 mg/kg/die) nell'idratazione ev.	Ogni 12-24 ore: Ca, P, K, Mg, creatinina.
Ipofosfatemia cronica (soprattutto da perdita renale)	Fosforo elementare per os : 20-40 mg/kg/die in 4 somministrazioni (effetto collaterale: diarrea). Calcitriolo (se perdita renale mediata da FGF-23): 20-30 ng/kg/die in 2 somministrazioni.	Ca, P, K, creatinina una volta al mese fino a stabilità, quindi ogni 3 mesi + fosfatasi alcalina. PTH ogni 6-12 mesi. Ecografia renale ogni 1-2 anni.

Osteomalacia oncogenica

Un discorso a parte merita questa rara condizione clinica, caratterizzata dalla produzione di FGF-23 da parte di tumori mesenchimali, spesso di difficile localizzazione, che può causare quadri di severa osteomalacia fratturativa e che richiede un trattamento combinato con fosforo e calcitriolo. La tabella 4 riassume le caratteristiche cliniche e i principi di terapia (4,5).

Tabella 4 Osteomalacia oncogenica	
Epidemiologia	Picco di incidenza nella 5° decade. Entrambi i sessi sono ugualmente colpiti. Latenza per la diagnosi di circa 5 anni. Descritti finora circa 400 casi nel mondo.
Tumori che la provocano (tumori mesenchimali fosfaturici)	" <i>Strange tumors in strange places</i> ". Origine: tessuti molli (55% casi), osso (40% casi). Sede: estremità, testa/collo, mandibola. Biologia: generalmente benigni (solo nel 5% dei casi maligni, con metastasi)

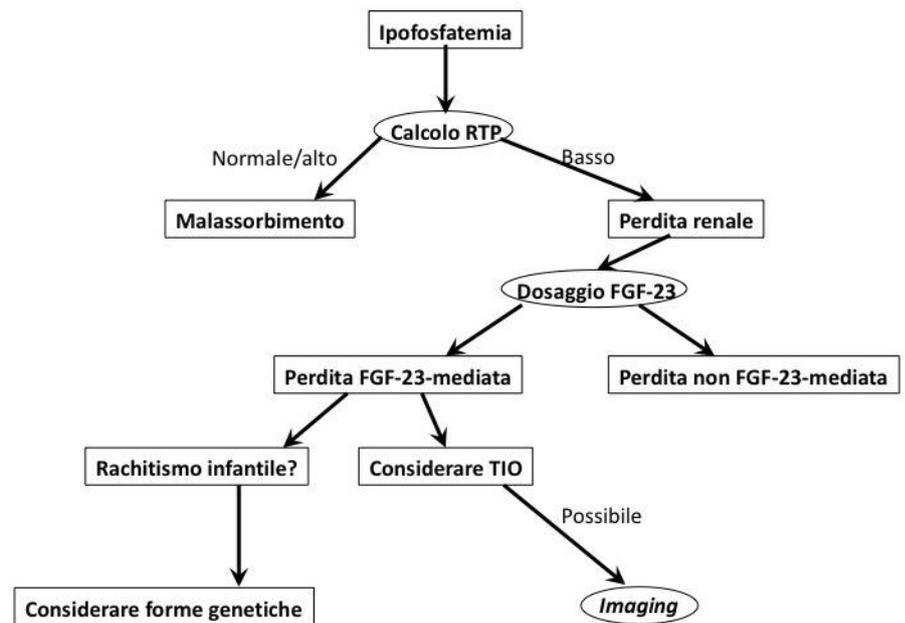
	<p>generalmente polmonari).</p> <p>Istologia: i più frequenti sono displasia fibrosa, emangiopericitoma, osteo-sarcoma, condro-blastoma, fibroma condro-mixoide, istiocitoma fibroso maligno, tumore a cellule giganti, emangioma (all'esame istologico: cellule stellate o fusiformi con basso indice mitotico in matrice mixoide che può contenere osso lamellare/cartilagine/osteoidi/cellule giganti); più raramente: microcitoma polmonare, carcinoma colon.</p> <p>Dimensione: in genere piccoli.</p> <p>Recidiva: anche dopo anni dalla chirurgia.</p>
Fisio-patologia dell'ipofosfatemia	<p>I tumori mesenchimali producono fosfatoni (FGF-23 ma anche FGF-7, MEPE - fosfo-glicoproteina extra-cellulare di matrice -, SFRP-4 - <i>secreted frizzled-related protein 4</i>), con inibizione di:</p> <ul style="list-style-type: none"> • riassorbimento tubulare del fosforo (iperfosfaturia e ipofosfatemia); • sintesi di calcitriolo, con ridotto assorbimento intestinale di fosforo e calcio e conseguente iperparatiroidismo secondario; • mineralizzazione della matrice osteoide.
Sintomi	<p>Dolore osseo e muscolare.</p> <p>Miopatia e debolezza muscolare.</p> <p>Fratture multiple con deformità articolare e compromissione della funzione polmonare.</p> <p>Astenia fino a disabilità motoria e invalidità.</p>
Diagnosi biochimica	<p>Ipo-fosfatemia e iperfosfaturia.</p> <p>Calcemia e calciuria in genere nella norma.</p> <p>Fosfatasi alcalina aumentata.</p> <p>Calcitriolo inappropriatamente normale/basso.</p> <p>PTH normale/lievemente elevato.</p>
Tecniche di localizzazione del tumore (hanno successo solo nel 50% dei casi)	<p>Octreoscan e/o PET/TC con ⁶⁸Ga-DOTATOC (i tumori esprimono i recettori per la somatostatina) (<i>imaging</i> elettivo di I livello).</p> <p>PET-FDG.</p> <p>TC/RM (spesso non diagnostiche).</p> <p>Cateterismo venoso selettivo per FGF-23 (al momento sperimentale).</p>
Obiettivi della terapia	<p>Clinici: attenuazione dei sintomi.</p> <p>Biochimici:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fosfatemia nel <i>range</i> basso della norma (rischio di calcolosi renale e iperparatiroidismo); • normalizzazione del PTH; • normalizzazione della fosfatasi alcalina; • mantenimento di calcemia e calciuria nella norma.
Terapia	<p>L'asportazione del tumore determina risoluzione dell'osteomalacia, con remissione della malattia.</p> <p>Fosforo 1-3 g/die, in 4 somministrazioni (una dose eccessiva può causare iperparatiroidismo).</p> <p>Calcitriolo 0.5-3 µg/die, in 2 somministrazioni (una dose eccessiva può causare ipercalcemia e nefrocalcinosi).</p> <p>Anticorpo monoclonale anti-FGF-23 (oggi approvato solo per il rachitismo ipofosfatemico <i>X-linked</i>).</p>

Follow-up biochimico in corso di terapia	<p>Calcemia, fosfatemia, fosfatasi alcalina, calciuria 24 ore. PTH almeno 1-2 volte/anno. Ecografia renale ogni 1-2 anni.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se PTH elevato: potenziare calcitriolo. • Se calcio e PTH elevati: aggiungere cinacalcet. • Se calciuria > 300 mg/24 ore: ridurre calcitriolo.
---	---

Conclusioni

Nello *screening* osteo-metabolico del paziente adulto osteoporotico il dosaggio della fosfatemia riveste una grande importanza.

Di fronte al riscontro biochimico di una bassa fosfatemia (< 2.5 mg/dL o ancora meglio < 2.7 mg/dL), il calcolo del RTP tramite l'algoritmo *on-line* permette subito di distinguere il malassorbimento intestinale dalla perdita renale (la più frequente nella pratica clinica). Nei casi di perdita renale bisogna porre diagnosi differenziale con il dosaggio di FGF-23 (oggi disponibile in alcuni laboratori) fra perdita renale mediata e non mediata da FGF-23. In caso di perdita renale mediata da FGF-23, in base alla clinica e alla storia anamnestica, è sempre necessario escludere la TIO con *imaging* di I



livello (PET con Gallio-68) e valutare una storia di rachitismo infantile, che potrebbe orientare verso una forma geneticamente determinata.

La terapia di supplementazione è obbligatoria per la risoluzione del quadro osteomalacico prima di iniziare una qualsiasi terapia anti-riassorbitiva (bisfosfonati, denosumab).

In considerazione del fatto che le terapie anti-osteoporotiche possono durare, nei pazienti ad alto rischio fratturativo, anche fino a 10 anni, il *follow-up* biochimico deve sempre prendere in considerazione anche i livelli di fosfatemia, che se declinano in modo significativo in corso di terapia anti-riassorbitiva, devono essere inquadriati dal punto di vista diagnostico e terapeutico.

Bibliografia

1. Wagner CA, Rubio-Aliaga I, Biber J, Hernando N. Genetic diseases of renal phosphate handling. *Nephrol Dial Transplant* 2014, 29 suppl 4: 45-54.
2. [Tubuläres Maximum der Phosphatrückresorption/TmP/GFR.](#)
3. Imel EA, Econs MJ. Approach to the hypophosphatemic patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97: 696-706.
4. Florenzano P, Gafni RI, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Bone Rep* 2017, 7: 90-7.
5. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer* 2011, 18: R53-77.
6. Sartorato P. Ipofosfatemia. [Endowiki.](#)
7. Scillitani A. Osteomalacia oncogenica. [Endowiki.](#)