

# “MALATTIE RARE IN ENDOCRINOLOGIA”

UDINE

Sabato 21 febbraio 2026

## OSTEOMALACIA ONCOGENICA

*Antonio Stefano Salcuni*

*SOC Endocrinologia, Ospedale Santa Maria  
della Misericordia, Udine*



Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della  
Provincia di Udine



**ASU FC**  
Azienda sanitaria  
universitaria  
Friuli Centrale

# CASO CLINICO

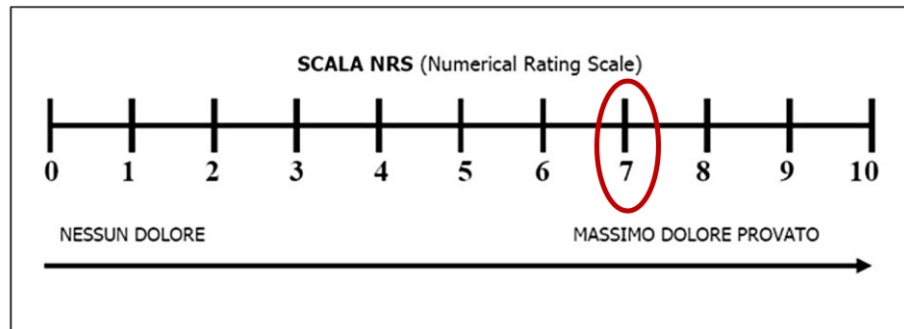


Tanto tanto dolore!!

75 anni

APR:

- Obesità di I grado
- Fibrillazione atriale parossistica con episodio sincopale
- Maculopatia degenerativa in terapia con iniezioni intravitreali di anti-VEGF



# CASO CLINICO

Ott 2018

- Rx colonna  
frattura del soma di L4

Dic 2018

- DXA:  
BMD Lombare T-score -2.9  
BMD Collo Femore sn T-score -2.7  
BMD Femore Intero sn T-score -3.2

Gen 2019

- Segnalata insufficienza vitaminica D:  
25OH vitamina D 17 ng/mL

Gen 2019

- osteoporosi complicata da frattura vertebrale e insufficienza vitaminica D  
→ richiesto approfondimento diagnostico con RM rachide

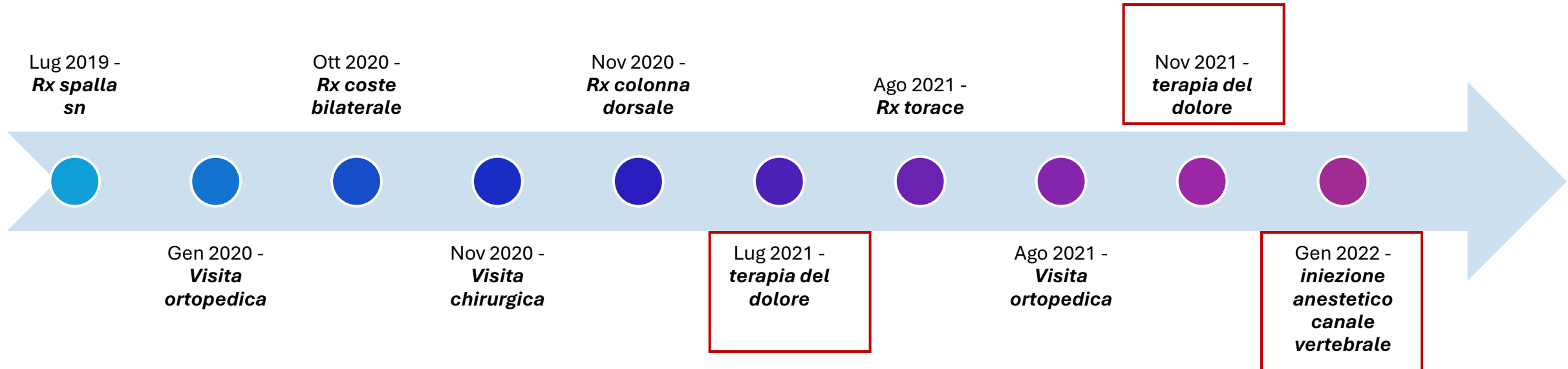
Apr 2019

- RM rachide  
invariato il noto avvallamento della limitante somatica di L4 in assenza di alterazioni di segnale della spongiosa ossea somatica a tale livello

## TRATTAMENTO:

- Colecalciferolo 50.000 U 1 fl/sett per 2 mesi, quindi 1 fl ogni 2 sett
- Alendronato → intolleranza → Denosumab 60 mg ogni 6 mesi

# CASO CLINICO



**REVISIONE DEL CASO**

# CASO CLINICO

## Esami ematochimici marzo 2022

Creatinemia	0,75 mg/dL	0,51-0,95
Calcio ionizzato	1,18 mmol/L	1,15-1,27
<b>Fosforemia</b>	<b>0,52 mmol/L</b>	<b>0,81-1,45</b>
25OH vitamina D	29 ng/mL	>30
1-25OH <sub>2</sub> vitamina D	32 pg/mL	20-80
<b>PTH</b>	<b>117 pg/mL</b>	<b>11-70</b>
<b>Calciuria urine 24 ore</b>	<b>5,02 mmol/die (200 mg/die; 2,6 mg/kg/die)</b>	<b>&lt; 4 mg/kg/die</b>
<b>Creatininuria</b>	<b>8,8 mg/kg/die</b>	<b>15-20</b>
<b>ALP attività totale</b>	<b>197 UI/L</b>	<b>35-104</b>
<b>ALP ossea</b>	<b>66 mcg/L</b>	<b>6,7-22,4</b>
CTX	0,60 ng/mL	< 1,0
<b>TmP/GFR</b>	<b>1,5 mg/dL</b>	<b>2,5-4,2</b>

# CASO CLINICO

**31/12/2018** Ore: 07:56

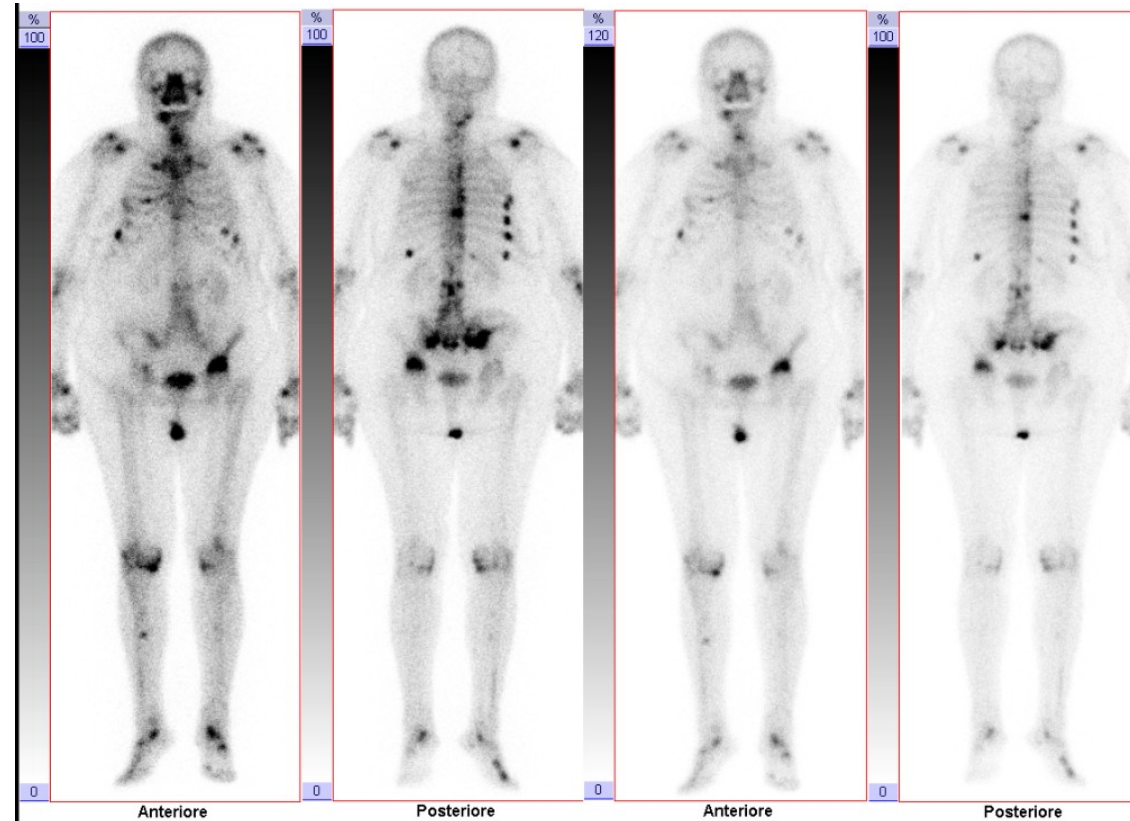
<i>Esame</i>		<i>U.M.</i>	<i>Intervalli di riferimento</i>
Calcio	<b>2.20</b>	mMol/L	2.20 - 2.55
Fosforo	<b>0.58</b> <	mMol/L	0.81 - 1.45
Fosfatasi alcalina	<b>147</b> >	UI/L	35 - 104
Fosfatasi alcalina ossea	<b>60.2</b>	µg/L	Premenopausa: 4.3 - 14.3 Menopausa: 6.7 - 22.4 Riduzione significativa vs precedente se > del 24 %.
CTX	<b>0.28</b>	ng/mL	Premenopausa < 0.57 Postmenopausa < 1.00 Riduzione significativa vs precedente se > del 30 %.
Vitamina D 25-OH	<b>17.4</b>	ng/mL	Carenza < 10 ng/ml Insufficienza 10 - 30 ng/ml Sufficienza 31 - 100 ng/ml

1.8 mg/dL

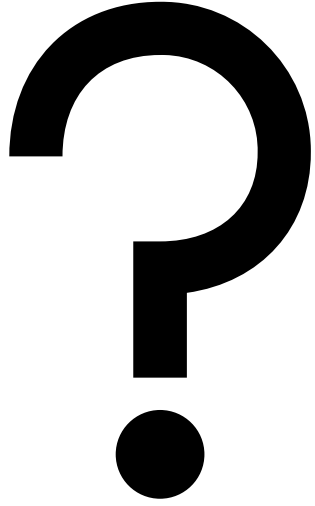


# CASO CLINICO

## Scintigrafia Ossea

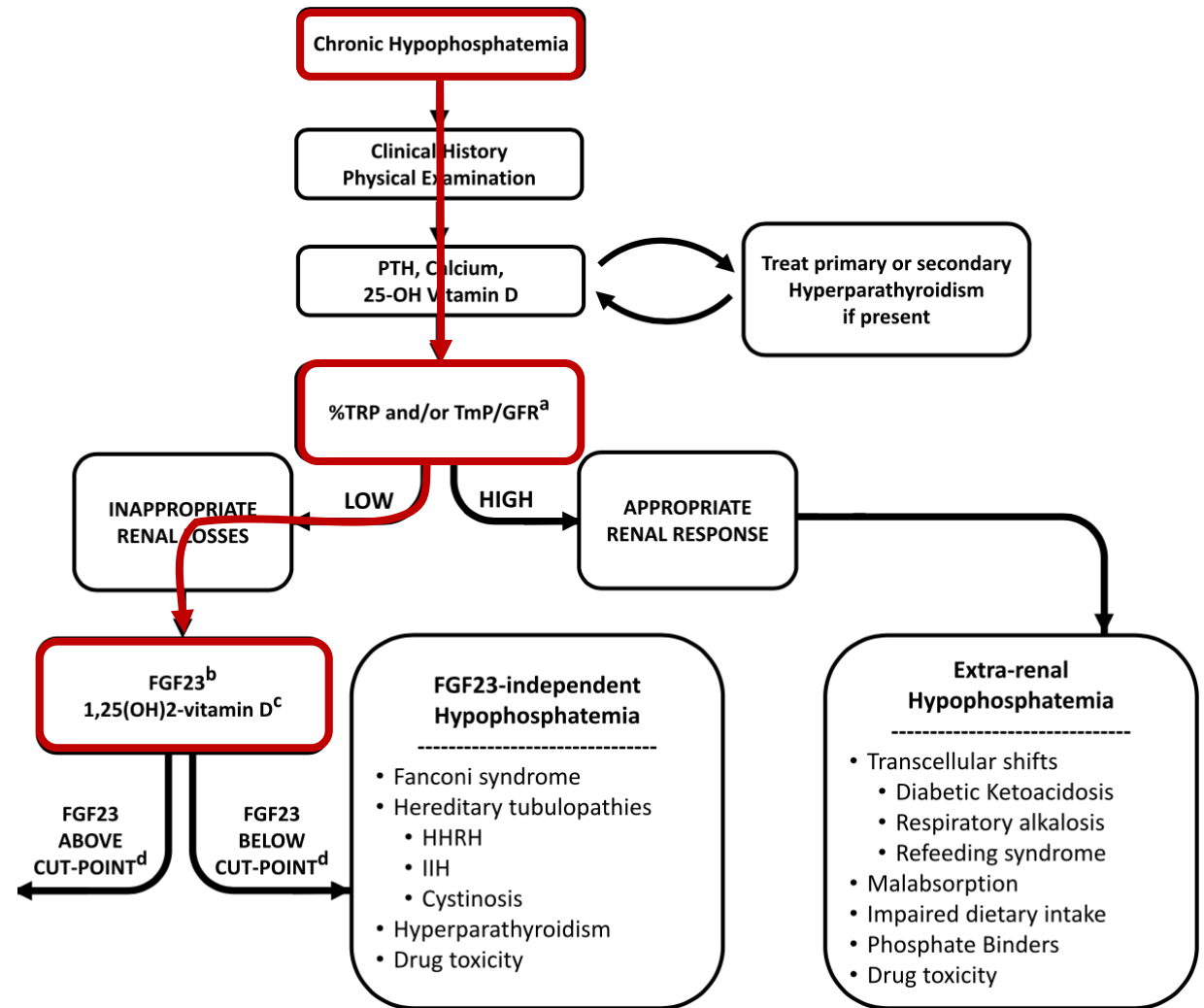


Osteomalacia in paziente con ipofosforemia da ridotto riassorbimento tubulare dei fosfati



# CASO CLINICO

Dolore osseo  
Debolezza muscolare  
Pseudofratture e fratture

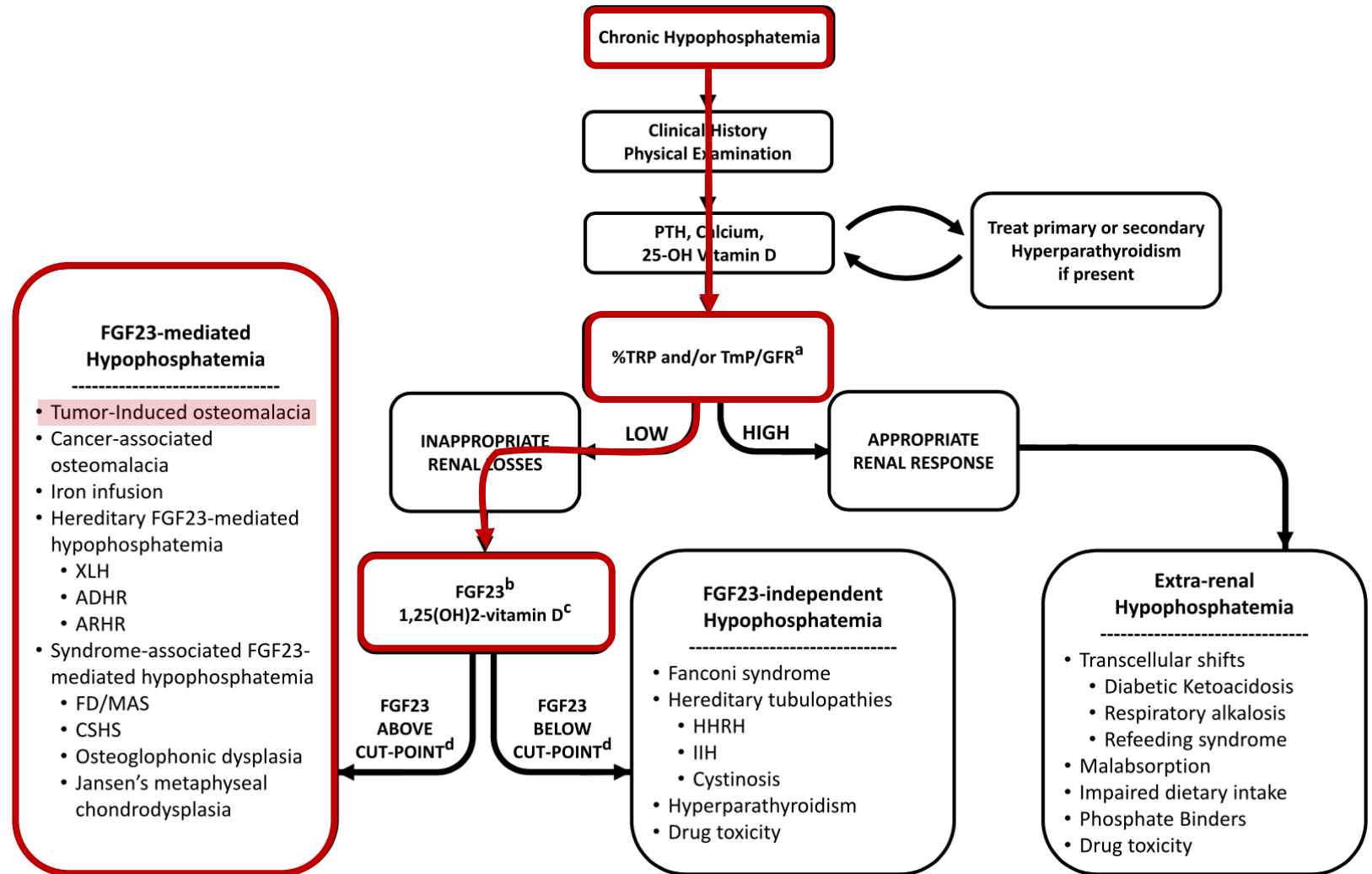


**FGF-23:  
186 pg/mL (vn 23-95)**



# CASO CLINICO

Dolore osseo  
Debolezza muscolare  
Pseudofratture e fratture



*XLH*: X-linked hypophosphatemia  
*ADHR*: Autosomal Dominant Hypophosphatemic Rickets  
*ARHR*: Autosomal Recessive Hypophosphatemic Rickets  
*FD/MAS*: Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome  
*CSHS*: Cutaneous Skeletal Hypophosphatemia Syndrome

# TUMOR INDUCED OSTEOMALACIA (TIO)

È una **malattia rara**

Causata da **tumori**, spesso di origine **mesenchimale**, che secernono **sostanze fosfaturiche (es. FGF23)**.

È difficile stimare incidenza e prevalenza della patologia, per la rarità della malattia, la scarsa consapevolezza tra gli operatori sanitari e i lunghi tempi di latenza tra la comparsa dei sintomi e la diagnosi.

Un registro Danese ha stimato, in un periodo di 10 anni (2008-2018) un'incidenza pari a **0.13/100.000** persone/anno e una prevalenza dello **0.7/100.000** persone.

C'è una lieve predominanza **del sesso maschile** (55-58% dei casi).

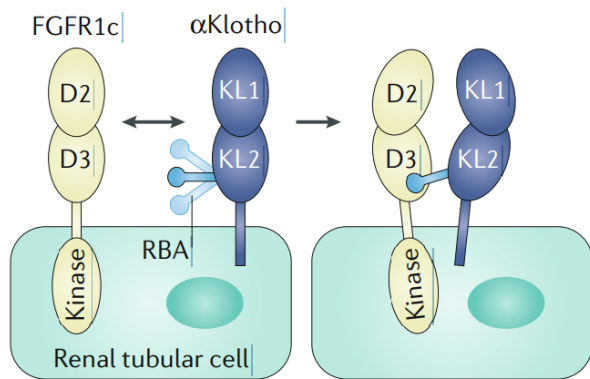
Florenzano P, et al. Tumor-induced Osteomalacia. Calcif Tissue Int 2021.

Abrahamsen B, et al. Epidemiology of tumor-induced Osteomalacia in Denmark. Calcif Tissue Int 2021.

Rendina D et al. Tumor-induced Osteomalacia: a systematic review and individual patient's data analysis. J Clin Endocrinol Metab 2022.

Bosman A, et al. Tumor-induced Osteomalacia: a systematic clinical review of 895 cases. Calcif Tissue Int 2022.

## Come agisce **FGF23**

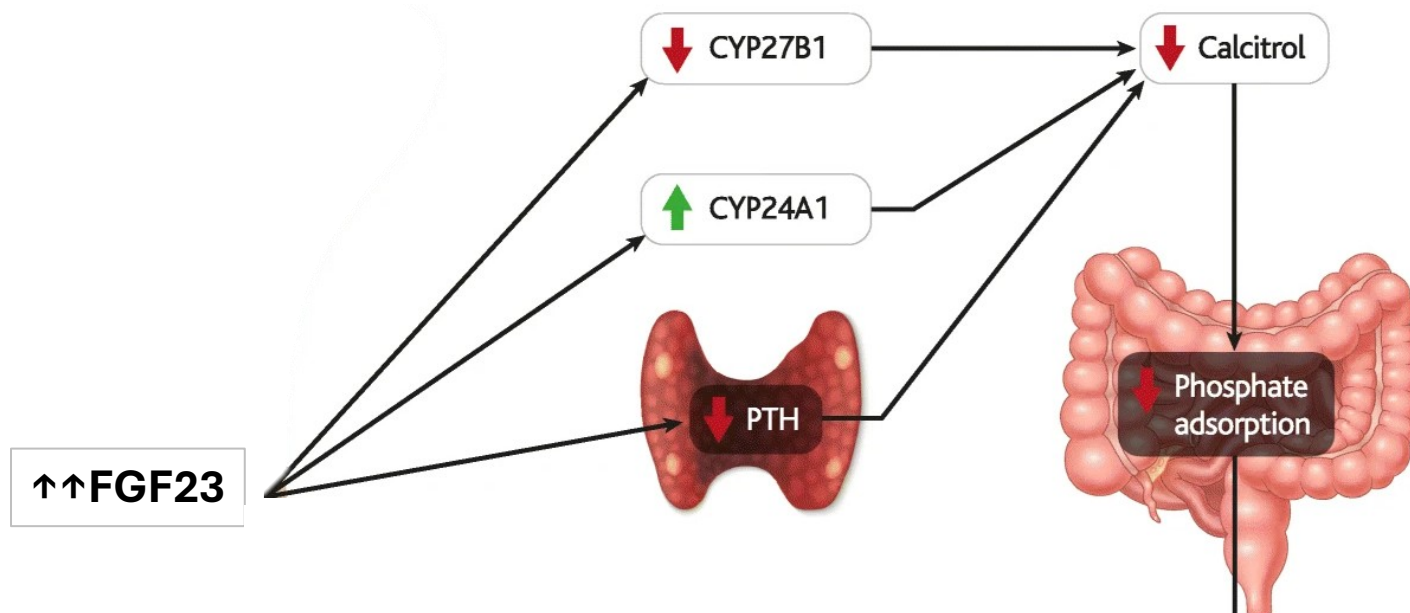


Il dominio extracellulare KL2 di  $\alpha$ Klotho lega FGFR1c tramite il braccio legante il recettore (RBA).

In questo modo aumenta l'affinità di FGFR1c verso FGF23, altrimenti bassa.



# FISIOPATOLOGIA

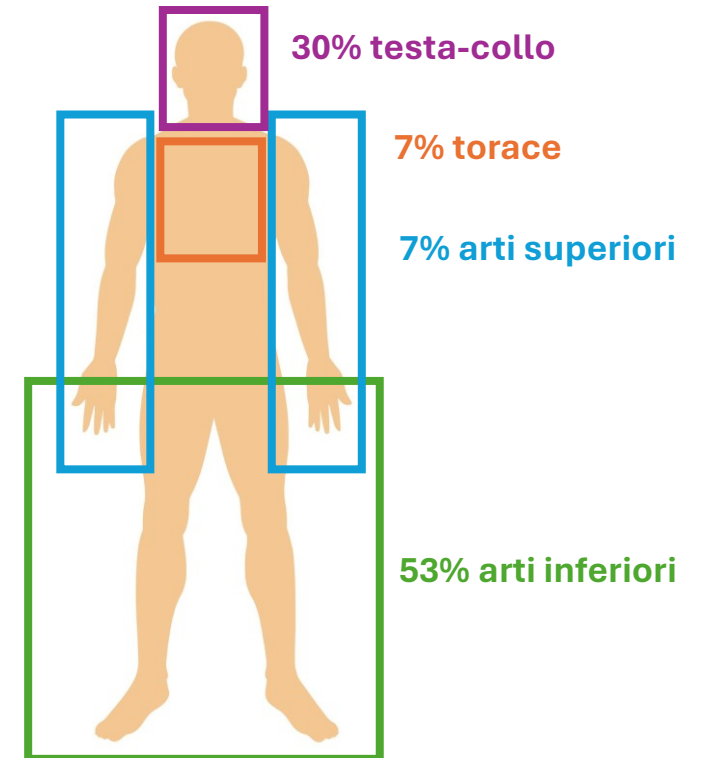


# LOCALIZZAZIONE TIO

Il tumore NON viene localizzato nella totalità dei paziente  
(NO in circa **15%** dei pazienti).

esprimono i recettori della somatostatina (SSTR-2)  
→ **PET/TC con Gallio**

Per confermare la localizzazione e per definirne l'estensione  
anatomica  
→ **RM con MdC o TC con MdC**

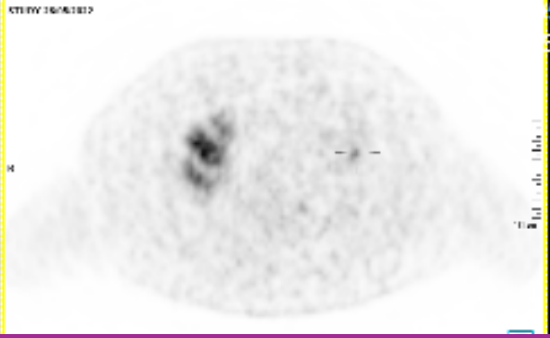
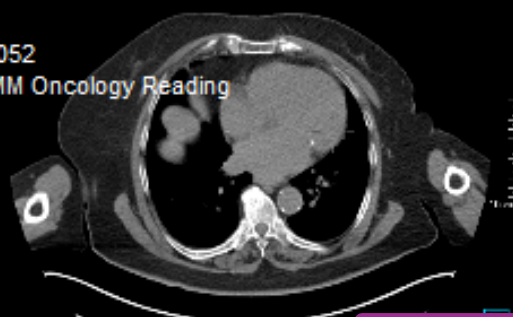


1363650

F

0004184052

Results MM Oncology Reading



5/2022

5:30:35

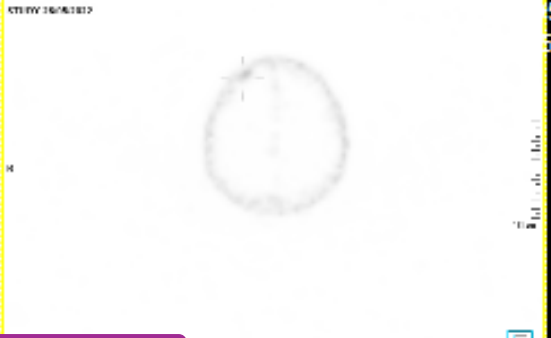
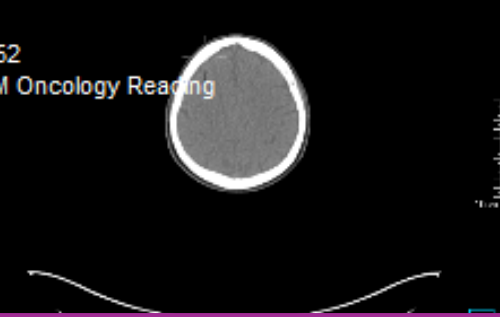
PT

1363650

F

0004184052

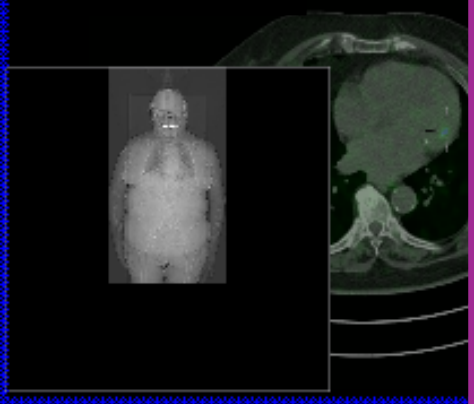
Results MM Oncology Reading



5/2022

5:30:53

PT



Diagnosi di

# TUMOR INDUCED OSTEOMALACIA (TIO)



angolo: 0

WW: 0

2/6

Calabria

D\_FoV

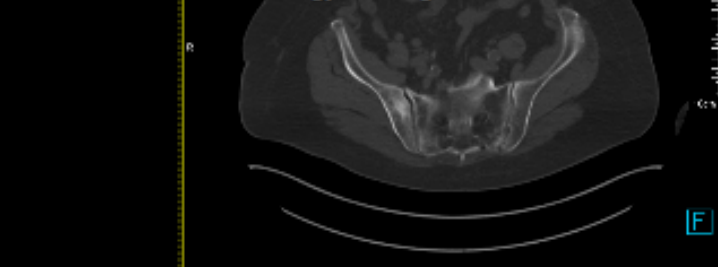
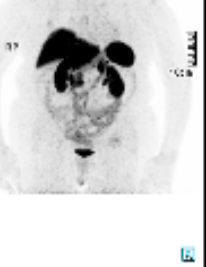
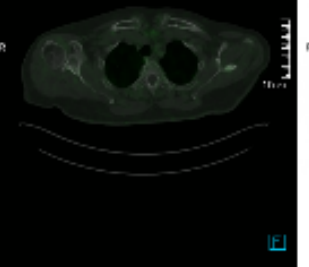
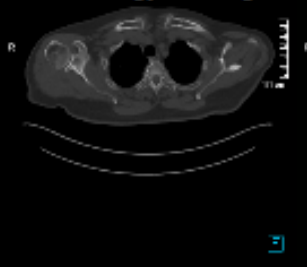
5/2022

5:10:24

PT

0004184052

Results MM Oncology Reading



CAPPOLETTO, L. DA

CAPPOLETTO, L. DA

CAPPOLETTO, L. DA

CAPPOLETTO, L. DA

CAPPOLETTO, L. DA

CAPPOLETTO, L. DA

1° scelta



## Intervento chirurgico

Sono tumori prevalentemente **benigni** (descritti anche casi maligni, circa 40).  
Anche quelli benigni tendono ad infiltrarsi tra i tessuti circostanti quindi richiedono un **ampio margine di escissione chirurgica**.

Dopo la chirurgia:

- Calo rapido di FGF23
- Miglioramento della fosfatemia in 2-15 giorni
- Miglioramento della sintomatologia in giorni-settimane.
- Notevole aumento della BMD nei 2-4 anni successivi

### in caso di tumori non aggredibili chirurgicamente

- Ablazione con radiofrequenza (RFA)
- Crioablazione
- Alcolizzazione
- RT

# TRATTAMENTO

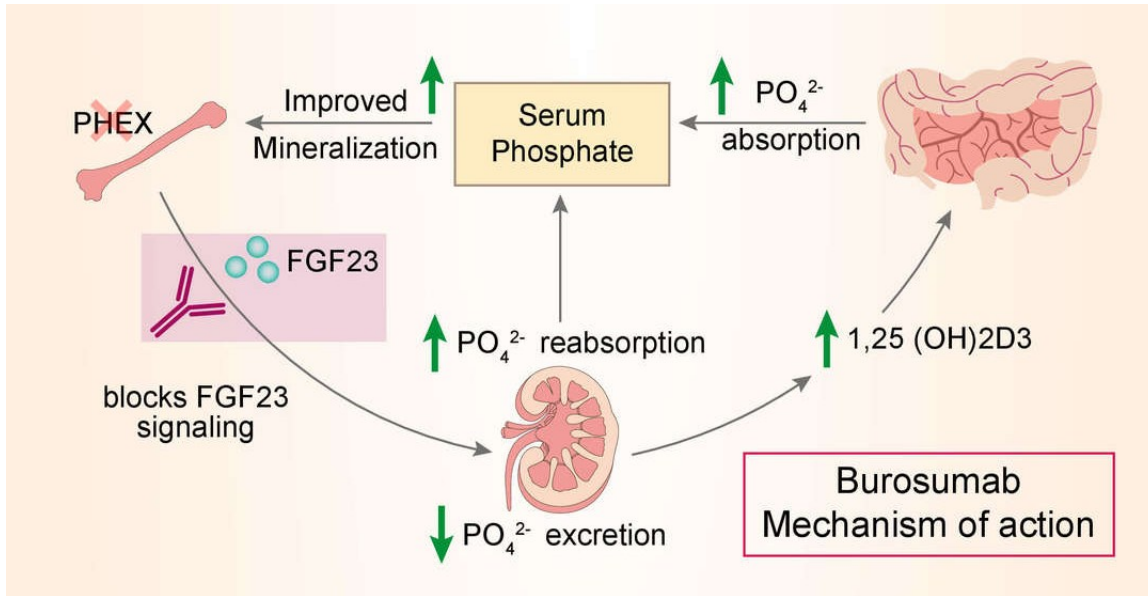


## BUROSUMAB

Anticorpo umanizzato contro FGF23 che inibisce l'FGF23 attivo



**Indicazione autorizzata e rimborsata:** è indicato per il trattamento dell'ipofosfatemia FGF23-correlata nell'osteomalacia oncogenica associata a tumori mesenchimali fosfaturici non resecabili con intenti curativi o non localizzabili, nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni e negli adulti.



Dose iniziale:  
**0.3 mg/kg** di peso corporeo, arrotondata alla decina più vicina, somministrata **ogni 4 settimane**.

Dose massima 180 mg.

Se mancata risposta, la stessa dose può essere somministrata ogni 2 settimane

## Alternative



### Sali di fosfato

- 20-40 mg/kg/die di fosfato elementare frazionato in 4-6 dosi

### 1,25-diidrossivitamina D

- 20-30 ng/kg/die di calcitriolo

Il miglioramento sintomatico e biochimico si manifesta lentamente, nell'arco di settimane.

! Iperparatiroidismo secondario o terziario

Nonostante l'espressione dei recettori della somatostatina, la terapia con **octreotide** non ha dato risultati soddisfacenti.

**Nelle forme maligne -> Infigratinib:** inibitore tirosin-chinasico pan-FGFR.

# CASO CLINICO

**Parametro**                      **1. Basale (0 mg)**

**Burosumab**  
(mg)                              0

**Fosfato Inorganico**  
(0.81 – 1.45 mMol/L)        0.54

**Fosfaturia (24h)**  
(13.0 – 42.0 mMol/24h)     21.1

**Creatinina**  
(0.51 – 0.95 mg/dL)         1.34

**Calcio (Totale)**  
(2.20 – 2.55 mMol/L)        2.35

**Fosfatasi Alcalina**  
(35 – 104 UI/L)                136

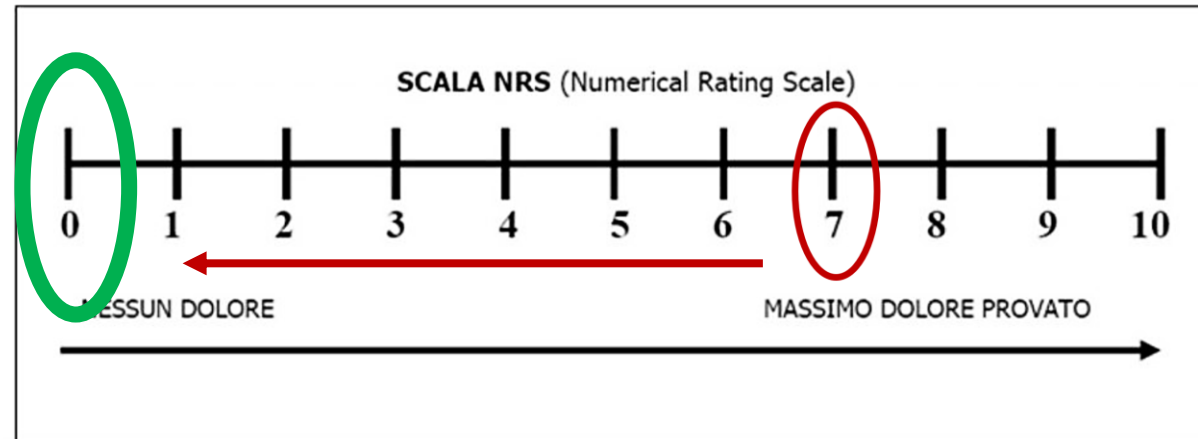
**Paratormone (PTH)**  
(6.7 – 38.8 pg/mL)          61.8

# CASO CLINICO



Tanto tanto dolore!!

Non piango più!!!



**GRAZIE!!**

SOC Endocrinologia a Malattie del Metabolismo  
Nutrizione Clinica  
Direttore: dott. Fabio Vescini

