



In Collaborazione

Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare del Friuli Venezia Giulia

Corso di Formazione

“MALATTIE RARE IN ENDOCRINOLOGIA”

Sabato 21 febbraio 2026

Sala Convegni Ordine dei Medici Via Diaz 30



IPOFOSFATASIA

Alberto Falchetti

Endocrinologo - Genetista Medico

SOC ENDOCRINOLOGIA
Dipartimento di Area Oncologica
P.O. S. Maria della Misericordia - Udine

Direttore Dr. Fabio Vescini



ASU FC
Azienda sanitaria
universitaria
Friuli Centrale



REGIONE AUTONOMA
FRIULI VENEZIA GIULIA

ANAMNESI

Donna, 48 anni, insegnante

Motivo della visita:

- Dolore «osseo» cronico a piedi, tibie e rachide lombare
- Peggioramento progressivo negli ultimi 3 anni
- Difficoltà nel camminare a lungo

Storia clinica:

- Frattura da stress del V metatarso a 42 anni

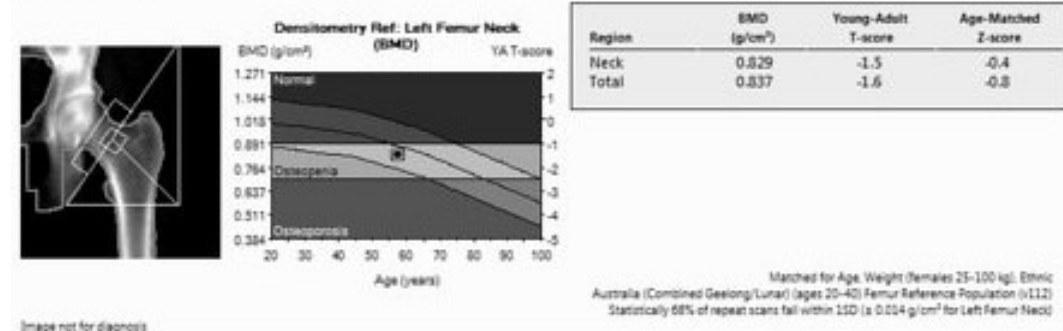
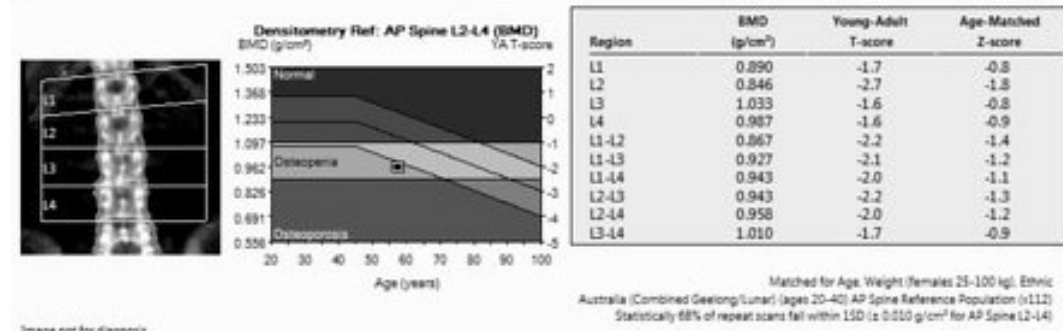


- Trattata con alendronato → peggioramento del dolore
- Ripetute tendiniti achillee
- Estrazione precoce di denti permanenti (riferita come “problemi dentari”)

ANAMNESI FAMILIARE:

- Madre con “osteoporosi precoce”
- Fratello con fratture multiple in età giovane


MOC DXA “Osteopenia”



 **Esami di laboratorio (ripetuti nel tempo)**


| <u>Parametro</u> | <u>Risultato</u> |
|---------------------------------|---|
| Calcemia | N |
| Fosforemia | N/lievemente ↑ |
| PTH | N |
| Vitamina D | N |
| Fosfatasi alcalina (ALP) | BASSA persistente (28–35 U/L, v.n. >40) |

 **Elemento chiave spesso ignorato:**

 **la fosfatasi alcalina bassa NON è normale**

1 **AUMENTO “FISIOLOGICO” ALP DOPO FRATTURA.** ALP (++ bALP) deve aumentare come espressione dell’attività OBL

Entità aumento atteso $\approx +30-100\%$ rispetto al basale spesso raggiunge valori = **1,5-2X** il limite superiore del range più marcato in: fratture maggiori, fratture metafisarie, guarigione attiva

 **Timing inizio aumento:** 2–3 settimane post-frattura -> **Picco:** 4–8 settimane

Normalizzazione: entro 3–6 mesi  **Questo pattern è considerato fisiologico.**


2 **QUANDO ALP NON AUMENTA → sospetta ipofosfatasia** 

ALP normale-bassa o bassa nel post-frattura = NON normale

 **Messaggio chiave**

E’ proprio qui che bisogna pensare **IPOFOSFATASIA**

| SCENARIO | INTERPRETAZIONE |
|--------------------------------------|------------------------------|
| ALP < limite inferiore di norma | <u>Fortemente suggestivo</u> |
| ALP nel range basso-normale | <u>Sospetto elevato</u> |
| Nessun incremento rispetto al basale | Non fisiologico |

 Anche un’ALP “normale” può essere patologica **se non aumenta** nel contesto di una frattura.

CAUSE DI IPOFOSFATASEMIA


- Cardiac bypass surgery
 - Coeliac disease
 - Clofibrate therapy
 - Cleidocranial dysplasia
 - Cushing syndrome
 - Hypophosphatasia
 - Hypothyroidism
 - Improperly collected blood (oxalate, EDTA*)
 - Inappropriate reference range
 - Massive transfusion
 - Milk-alkali syndrome
 - Multiple myeloma
 - Osteogenesis imperfecta, type II
 - Pernicious or profound anaemia
 - Radioactive heavy metals
 - Starvation
 - Vitamin C deficiency
 - Vitamin D intoxication
 - Wilson disease
 - Zn^{2+} or Mg^{2+} deficiency
- *EDTA, ethylenediaminetetraacetic acid

Sospendere B6 (e multivitaminici)

1. Attendere $\geq 7-14$ giorni

2. Dosare:

1. **ALP (fosfatasi alcalina)**
2. **PLP (vitamina B6 attiva)**
3. \pm **fosfoetanolamina urinaria** (se disponibile)

 Dato chiave -> **ALP persistentemente bassa**, il PLP è di supporto.

CONDIZIONI CHE AUMENTANO ATTIVITÀ DI ALP

(es. gravidanza, malattie epatobiliari, chirurgia ortopedica e fratture):

possono oscurare la diagnosi di HPP.

Whyte MP, 2008

chelazione di Mg^{2+} e Zn^{2+} disattiva l'enzima

Whyte MP, 2016

INCIDENZA E PREVALENZA IPOFOSFATASIA

- ◆ Malattia metabolica, ereditaria, ultra-rara
- ◆ **Stime di incidenza e prevalenza:** variano, dipendendo dalla localizzazione geografica e gravità della malattia



In Canada -> incidenza di HPP severa stimata **1 in 100,000**



In Giappone -> **1 in 900,000** individui sono omozigoti per mutazione *c.1559delT*



Nord e Ovest Europa -> prevalenza di HPP severa stimata in circa **1 in 366,000**

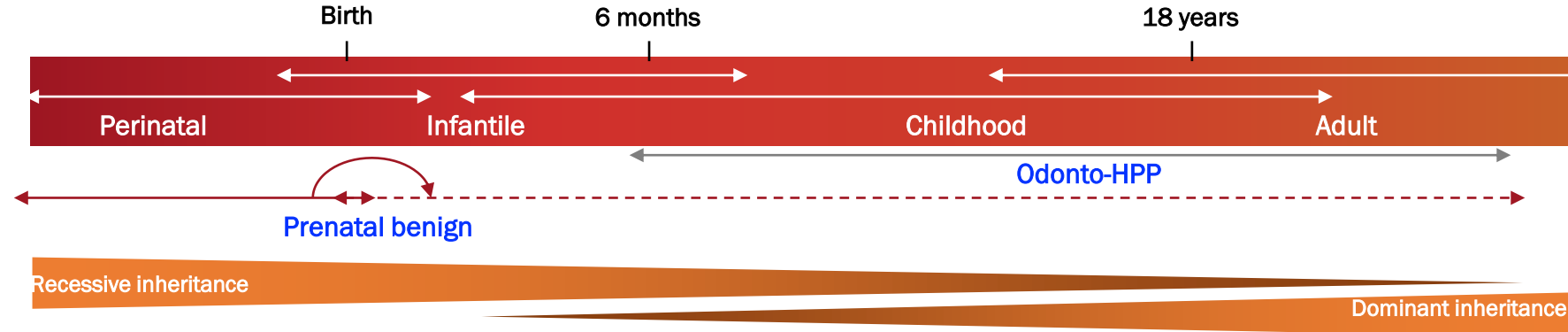
In Europa -> prevalenza di HPP moderata è stimata in **1 in 6370**

IPOFOSFATASIA:

malattia sistemica - complicazioni potenzialmente gravi manifestantesi a qualsiasi età

- malattia ereditaria causata da mutazioni con perdita di funzione gene ALPL che codifica per TNSALP
- A qualsiasi età e può essere una condizione progressiva e debilitante
- **Malattia eterogenea** con un decorso imprevedibile e un'ampia gamma di sintomi sistemici
- **Manifestazioni:** pericolose per la vita di neonati e lattanti, con carico funzionale significativo per i più anziani

TNSALP, tissue non-specific alkaline phosphatase



adapted from Mornet E. *Metabolism* 2018;82:142-155

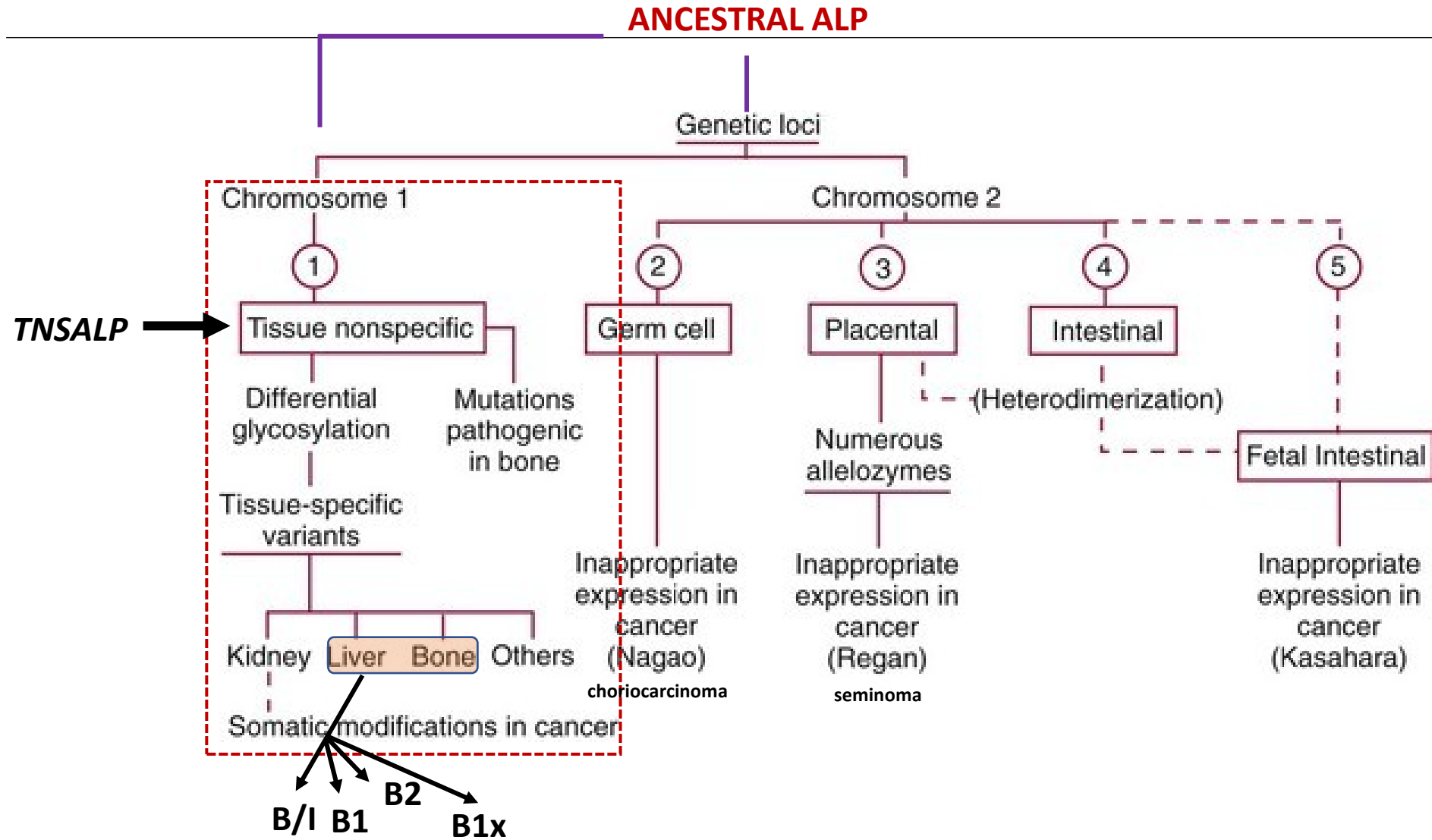
FORME «CLASSICAMENTE» DEFINITE DI IPOFOSFATASIA

La classificazione tradizionale tiene conto dell'età del paziente alla comparsa dei primi segni o sintomi

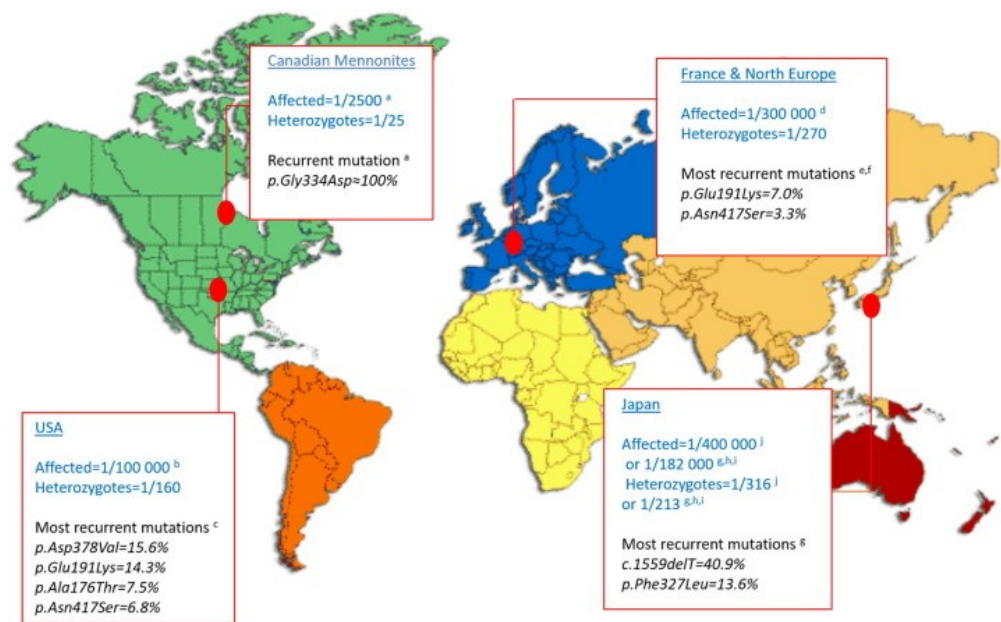
| Classificazione Malattia | Età d'insorgenza |
|--------------------------|---------------------------------|
| Perinatale | <i>In utero</i> ed alla nascita |
| Infantile | <6 mesi |
| Infanzia-adolescenza | ≥6 mesi fino a <18 anni |
| Adulto | ≥18 anni |
| Odonto | Qualunque età |

- ◆ Crescente consapevolezza -> può esistere uno **spettro clinico di gravità** sia all'interno che all'esterno di queste categorie
- ◆ Questa nosologia non tiene conto **dell'alto grado di variabilità nella presentazione individuale del paziente**
- ◆ I pazienti possono sperimentare **l'evoluzione dei loro segni e sintomi nel corso della vita**

ISOFORME ALP



MUTAZIONI GERMINALI GENE ALPL



Biochemical and Molecular Basis of Pediatric Disease (Fifth Edition), 2021

Varianti Rare con Frequenza Allelica in popolazione Europea (Non-Finlandese)

| Rare variants | N | AF gnomAD | CADD | REVEL | Bone | Tooth | Muscle | Neuro-Psych | ALP | BAP | PLP | ACMG | HPP supported |
|--|---|-------------|-------|-------|------|-------|--------|-------------|-----|-----|-----|-----------|---------------|
| c.-81G>A | 1 | 0.000065 | 17.03 | - | ■ | ■ | ■ | ■ | ● | ● | ● | Class III | ? |
| c.286G>C (p.Ala96Pro) | 1 | 0 | 27.7 | 0.957 | ■ | ■ | ■ | ■ | ● | ● | ● | Class III | ? |
| c.436G>A (p.Glu146Lys) | 1 | 0.0002339 | 25.7 | 0.855 | ■ | ■ | ■ | ■ | ● | ● | ● | Class III | ? |
| c.565_575delinsAG (p.Asp189_Met192delinsArg) | 4 | 0 | - | - | ■ | ■ | ■ | ■ | ● | ● | ● | Class III | ? |
| c.625A>T (p.Met209Leu) | 1 | 0 | 13.98 | 0.378 | ■ | ■ | ■ | ■ | ● | ● | ● | Class III | ? |
| c.661G>T (p.Gly221Cys) | 1 | 0.000008791 | 31 | 0.988 | ■ | ■ | ■ | ■ | ● | ● | ● | Class IV | Yes |
| c.818C>T (p.Thr273Met) | 1 | 0.0003486 | 22.6 | 0.325 | ■ | ■ | ■ | ■ | ● | ● | ● | Class III | ? |
| c.876_882delinsT (p.Gly293_Asp294del) | 1 | 0.000007759 | - | - | ■ | ■ | ■ | ■ | ● | ● | ● | Class IV | Yes |
| c.1004G>C (p.Arg335Thr) | 1 | 0 | 24.3 | 0.873 | ■ | ■ | ■ | ■ | ● | ● | ● | Class IV | Yes |
| c.1023T>A (p.His341Gln) | 2 | 0.000008800 | 16.09 | 0.745 | ■ | ■ | ■ | ■ | ● | ● | ● | Class IV | Yes |
| c.1171dupC (p.Arg391Profs*14) | 1 | 0 | - | - | ■ | ■ | ■ | ■ | ● | ● | ● | Class IV | Yes |
| c.1310-544_1548del (p.His438Leufs) | 1 | - | - | - | ■ | ■ | ■ | ■ | ● | ● | ● | Class IV | Yes |
| c.1558-1559del (p.Leu520fs) | 1 | - | - | - | ■ | ■ | ■ | ■ | ● | ● | ● | Class IV | Yes |

Calcified Tissue International (2021) 108:288-301

GENOTIPI

Sospettati avere HPP su base di bassi livelli di ALP e sintomi di HPP a seconda dell'età della diagnosi.

| HPP subtype | Severe | Moderate | Mild | Wild-type |
|-----------------------|--|---|---------------------------|-----------|
| Inheritance | AR | AR or AD _{DNE} | AD _{haploinsuff} | - |
| Prevalence | 1/300,000 | 1/2430 | 1/508 | - |
| Actual classification | Perinatal, infantile | Infantile, childhood, odonto, adult (typical) | Adult (unspecific signs) | - |
| Genotypes | s/s, Sd/S, Sd/Sd, m/m _{homoz} | Sd/m, s/m, Sd/N | s/N, m/N | N/N |

normale (N), moderata (m), grave senza DNE (s), grave con DNE (Sd)

European Journal of Human Genetics (2021) 29:289-299
https://doi.org/10.1038/s41431-020-00732-6

ESHG

ARTICLE

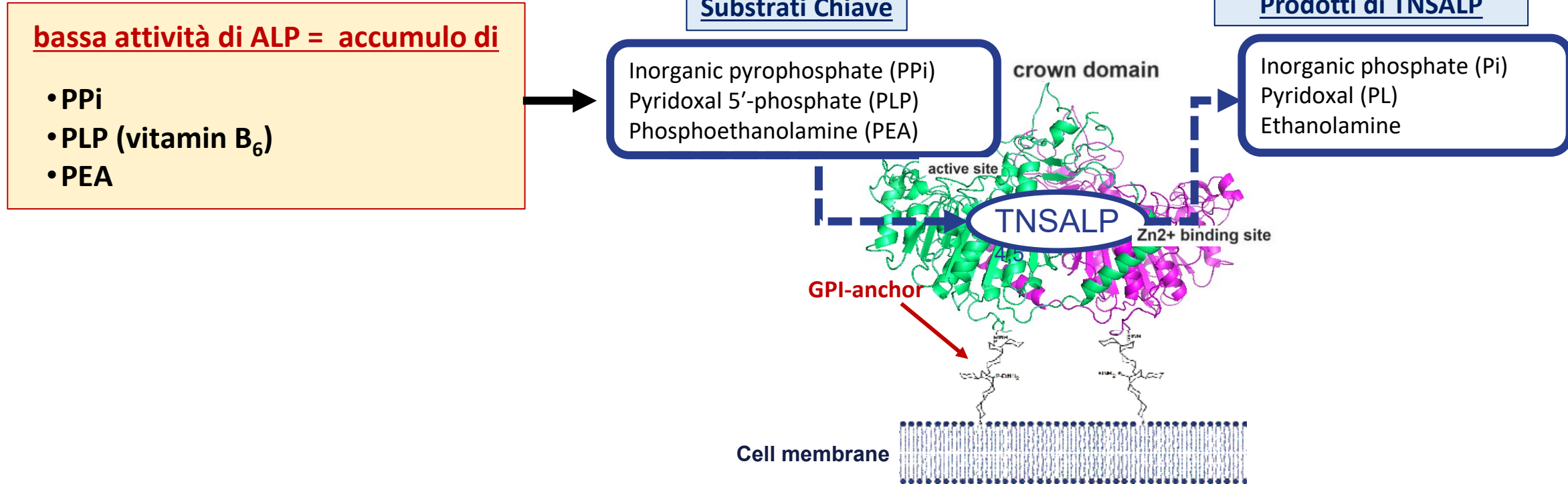


Hypophosphatasia: a genetic-based nosology and new insights in genotype-phenotype correlation

Etienne Mornet¹ • Agnès Taillandier¹ • Christelle Domingues¹ • Annika Dufour¹ • Emmanuelle Benaloun¹ • Nicole Lavaud¹ • Fabienne Wallon¹ • Nathalie Rousseau¹ • Carole Charle¹ • Mihelaiti Guberto¹ • Christine Muti¹ • Brigitte Simon-Bouy¹

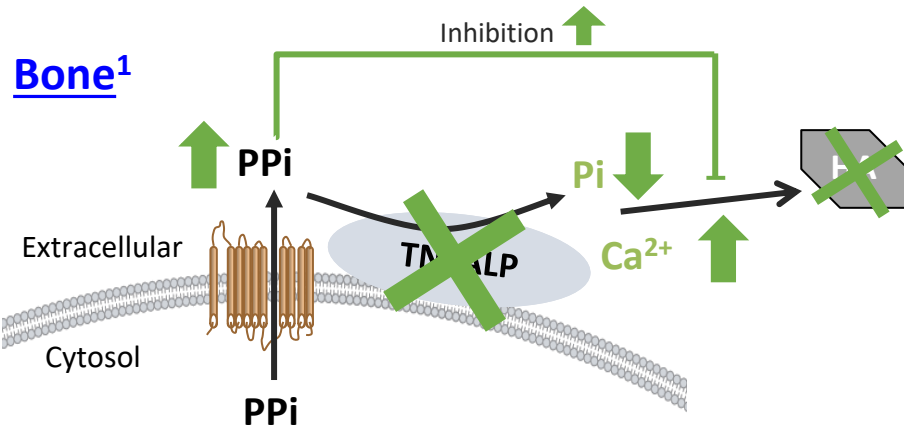
IPOFOSFATASIA: MALATTIA RARA, PERMANENTE CAUSATA DA MUTAZIONI ALPL

Perdita di funzione -> maggior parte di HPP

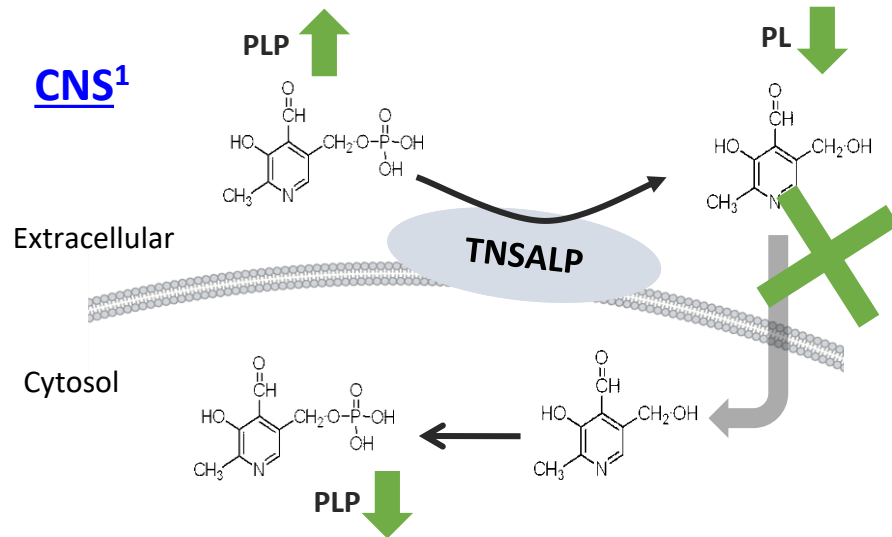


ALTRI SUBSTRATI PROBABILI: { Osteopontina fosforilata (p-OPN), e adenosina tri-/di-/monofosfato (ATP/ADP/AMP)
Adenosina integra l'enzima nel sistema di segnalazione purinergico

IMPATTO DI TNSALP «DIFETTOSA» IN IPOFOSFATASIA



- TNSALP «difettosa» > **accumulo di PPI**, inibendo formazione di cristalli di HA
- **I livelli di Pi diminuiscono** poiché non viene più prodotto dall'idrolisi di PPI
- Il calcio può accumularsi poiché la mineralizzazione è inibita



- Attività alterata di TNSALP -> ridotta conversione di PLP in PL
- **I livelli sierici di PLP (B6) sono elevati in HPP**
- Bassi livelli di PL -> carenza di PLP nel SNC
- Riduzione PLP nel SNC -> **ridotta produzione di neurotrasmettitori, che può provocare crisi epilettiche reattive a vit. B6**

MECCANISMI DELL'IPOFOSFATASIA



PERCHÉ L'IPOFOSFATASIA PUÒ ESSERE DIAGNOSTICATA IN ETÀ ADULTA?

Ipofosfatasia dell'adulto: una diagnosi tardiva, non sempre una malattia "nuova"

- **La diagnosi in età adulta può dipendere da:**
 - ◆ forme cliniche lievi (mild), con progressione lenta
 - ◆ mancato riconoscimento in età pediatrica
- Molti pazienti adulti presentano segni presenti fin dall'infanzia, mai collegati tra loro



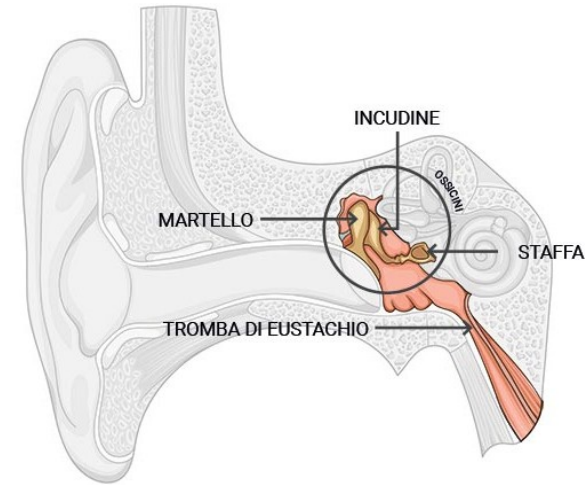
Adulto diagnosticato ≠ malattia a esordio adulto

SEGNI PEDIATRICI SPESSO NON RICONOSCIUTI (ORL/AUDIOLOGO)

IPOFOSFATASIA E APPARATO UDITIVO: SEGNALI PRECOCI SPESSO TRASCURATI

- ALP è coinvolto anche nella mineralizzazione dell'orecchio interno
- In età pediatrica possono essere presenti:

- 👂 **Ipoacusia neurosensoriale o mista**
- 👂 **Ritardo nel linguaggio**
- 👂 **Necessità di valutazione ORL/audiologica precoce**



- **Questi segni:**

o vengono gestiti come problemi “isolati”

o raramente conducono a una diagnosi metabolica

***Segni attribuiti a problemi locali o familiari
→ nessun inquadramento metabolico***

📌 **Un adulto con dolore osseo + storia di ipoacusia dall'infanzia merita attenzione**

SEGNI PEDIATRICI SPESSO NON RICONOSCIUTI (ODONTOIATRA)

IPOFOSFATASIA E DENTIZIONE: IL RUOLO CHIAVE DELL'ODONTOIATRA

• Segni dentari tipici in età pediatrica:

- 🦷 Perdita precoce dei denti decidui (spesso senza trauma)
- 🦷 Alterazioni qualitative dello smalto e della dentina
- 🦷 Ritardo o anomalie nell'eruzione dentaria

Segni attribuiti a problemi locali o familiari → nessun inquadramento metabolico

- Segni spesso attribuiti a “problemi dentari familiari” non correlati a patologia sistemica

“La perdita precoce dei denti è uno dei segni più specifici, ma anche uno dei più ignorati”

ADULTO: PERDITA PREMATURA DENTI PERMANENTI



Differenze nei sintomi dentari tra pazienti portatori di una stessa mutazione ALPL (sorelle)



COLLEGARE... I PUNTINI IN ETÀ ADULTA

DALL'INFANZIA ALL'ETÀ ADULTA: COLLEGARE SEGNI APPARENTEMENTE SCOLLEGATI



Infanzia

→ ipoacusia

→ perdita precoce dei denti





Adolescenza/Giovane Adulto

(fase di silenzio clinico)

- Dolori muscoloscheletrici aspecifici
- Ridotta tolleranza allo sforzo
- Episodi ricorrenti di tendiniti
- Nessuna diagnosi unificante

Età Adulta

(emerge il quadro clinico) → fosfatasi alcalina bassa

-  Dolore osseo cronico
-  Fratture da stress/pseudofratture
-  "Osteopenia/osteoporosi" atipica
-  Peggioramento con bisfosfonati



Adulto diagnosticato ≠ malattia a esordio adulto



Spesso si tratta di forme lievi o pediatriche non riconosciute



Il MMG è spesso il primo medico che può "ricostruire la storia"

MANIFESTAZIONI SISTEMICHE NEGLI ADULTI IPOFOSFATASICI



Scheletro

Fratture da stress a guarigione lenta
Pseudofratture
Osteomalacia
Osteopenia/osteoporosi
BMD ridotta
Dolore osseo cronico
Deformità scheletriche



Renali

Nefrocalcinosi
Danno renale



Dentali

Storia di perdita prematura dei denti decidui
Perdita dei denti degli adulti
Dentizione anormale
Carie dentale
Malattia parodontale



Muscolari/reumatologiche

Dolore muscolare cronico
Gonfiore articolare
Malattia da deposito di pirofosfato di calcio
Condrocalcinosi
Periartrite calcifica
Artropatia



Carico di malattia

Limitazioni nelle attività della vita quotidiana
Significativa funzione fisica e compromissione della mobilità
Dolore intenso
Problemi di mobilità che richiedono dispositivi di assistenza

Briot K, Roux C. Arch Pediatr 2017; Mornet E, Nunes ME. GeneReviews®; Rockman-Greenberg C. Pediatr Endocrinol Rev 2013; Whyte MP. In: Principles of Bone Biology, 2008; Coe JD et al. J Bone Joint Surg Am 1986;

Weinstein RS, Whyte MP. Arch Intern Med 1981; Silva I et al. Acta Reumatol Port 2012;

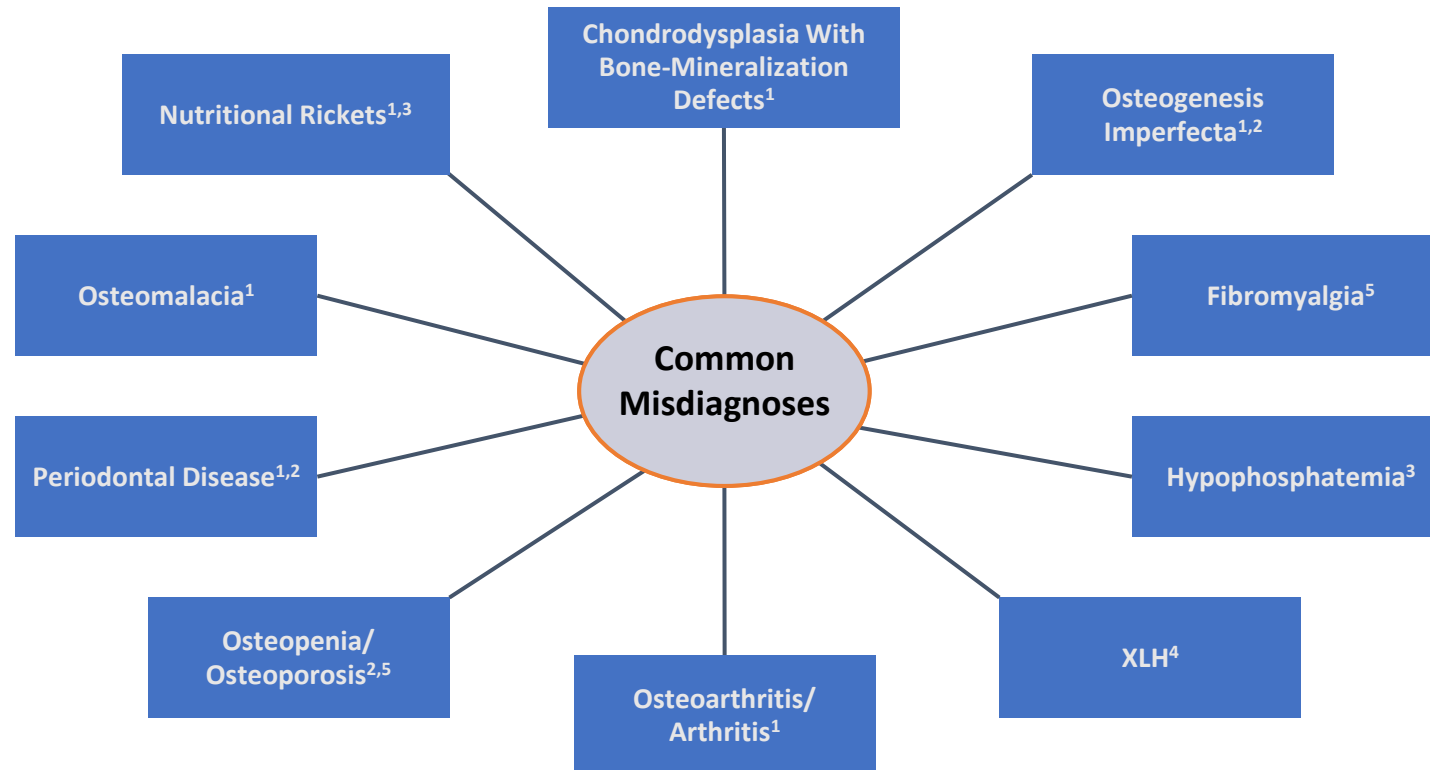
Barvencik F et al. Osteoporos Int 2011; Beck C et al. Rheumatol Int 2011; Linglart A, Bousse-Duplan M. Curr Osteoporos Rep 2016; Chuck AJ et al. Ann Rheum Dis 1989;

Whyte MP et al. Am J Med 1982; McKiernan FE et al. J Bone Miner Res 2014; Weber TJ et al. Metabolism 2016

PUÒ ESSERE SIMILE A DISTURBI PIÙ COMUNI

SPESSE DIAGNOSTICATA ERRONEAMENTE

perché i suoi segni e sintomi possono sovrapporsi a quelli di altri disturbi



Bassa ALP -> la può differenziare dal rachitismo nutrizionale e da altri disturbi metabolici

BASSA ATTIVITÀ ALP PUÒ DIFFERENZIARE L'IPOFOSFATASIA DAI TIPI COMUNI DI RACHITISMO

IPOFOSFATASIA È UN'ECCEZIONE CONTRARIA

| Laboratory values | HPP | Nutritional rickets | X-linked hypophosphatemic rickets |
|-------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------------|
| ALP | ↓ | ↑ | ↑ |
| PLP (B6) | ↑ | — | ↓ |
| Calcium | ↑ or normal | ↓ | Normal |
| Phosphate | ↑ or normal | ↓ | ↓ |
| PTH | ↓ or normal | ↑ | ↑ or normal |
| Vitamin D | Normal ^a | ↓ | ↓ or normal |

— indicates that literature does not specify levels associated with these disorders.
^aMay be low if concomitant vitamin D deficiency is present.

QUASI TUTTI I TIPI DI RACHITISMO E OSTEOMALACIA:

- Bassi livelli extracellulari di calcio e/o fosfato inorganico;
- Aumento, apparentemente compensatorio, ossa e circolo, della fosfatasi alcalina (iperfosfatemia).

CARATTERISTICHE CLINICHE DEGLI ADULTI IPOFOSFATASICI

Studio retrospettivo su pazienti (N=38) con diagnosi in età adulta (età >18 anni al momento dell'inclusione)

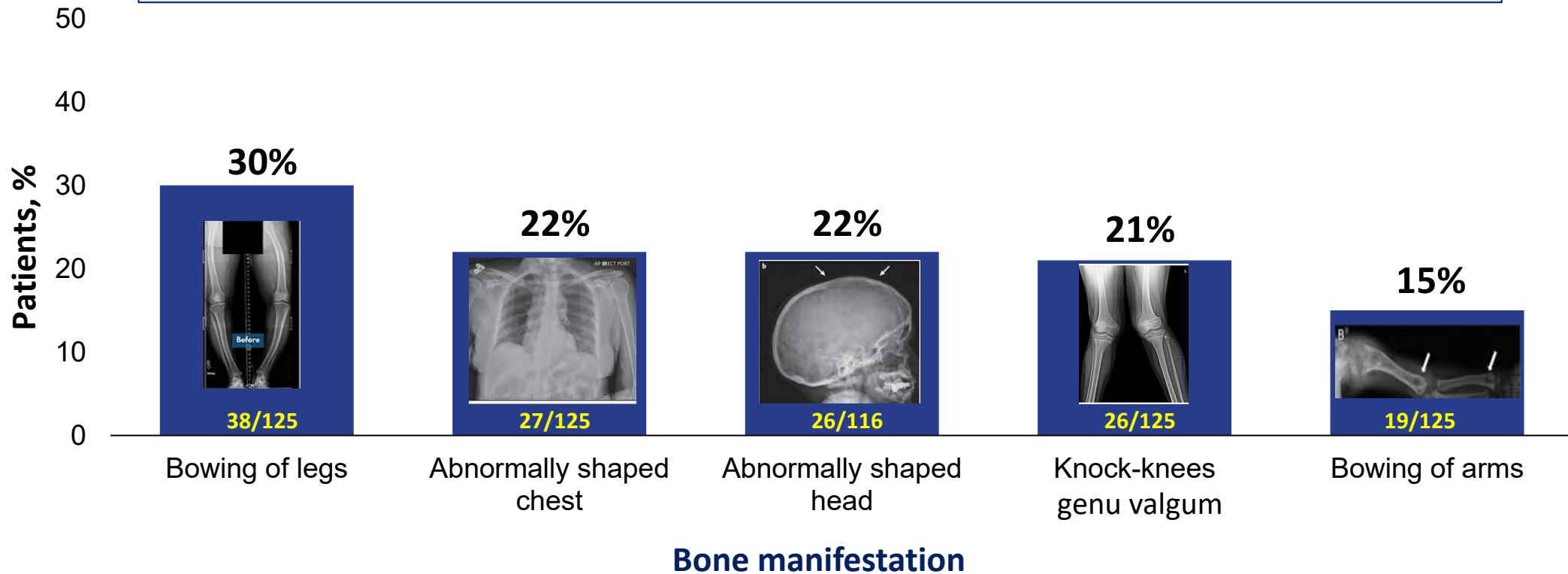
| Clinical characteristic | All patients, n (%) (N=38) |
|--|----------------------------|
| Musculoskeletal pain | 23 (61) |
| Recurring (>15 days per month) | 15 (39) |
| Persistent (daily) | 8 (21) |
| Headaches | 21 (55) |
| Recurring (>15 days per month) | 18 (47) |
| Persistent (daily) | 3 (8) |
| Dental abnormalities | 18 (47) |
| Early loss of permanent teeth (age <50 years) | 10 (26) |
| Enamel thinning | 5 (13) |
| Severe caries | 4 (11) |
| History of fractures^a | 15 (39) |
| Metatarsal stress fractures | 8 (21) |
| Patients with multiple fractures | 6 (16) |
| Joint pain | 13 (38) |
| Chondrocalcinosis | 8 (21) |
| Joint pain in patients with CPPD ^b | 8 (100) |
| Muscle pain in patients with CPPD ^b | 3 (37) |
| Severe muscle weakness | 4 (11) |
| Recurring abdominal pain | 2 (5) |



^aFractures also include vertebral compression (n=3 [8%]), patients with fractures only (n=3 [8%]), fracture healing complication (n=3 [8%]), metacarpal stress (n=2 [5%]), distal radius (n=2 [5%]), tibial plateau (n=1 [3%]), proximal femur (n=1 [3%]), and acetabular (n=1 [3%]); ^bn=8
 CPPD, calcium pyrophosphate deposition disease Schmidt T et al. Osteoporos Int 2017;28:2653-2662

MANIFESTAZIONI OSSEE: COMUNI NEGLI ADULTI IPOFOSFATASICI

Manifestazioni ossee riportate in pazienti adulti (n=125)



^aHPP Impact Survey/HPP Outcomes Survey Telephone (HIPS/HOST) combined data from an Internet questionnaire and telephone survey that queried demographics, HPP-related illness history, disease progression, and health-related quality of life. One hundred twenty-five adult patients participated.

Weber et al. *Metabolism*. 2016;65:1522-1530.

REPERTI RADIOGRAFICI IN PAZIENTI DIAGNOSTICATI IN ETÀ ADULTA

56-year-old female¹



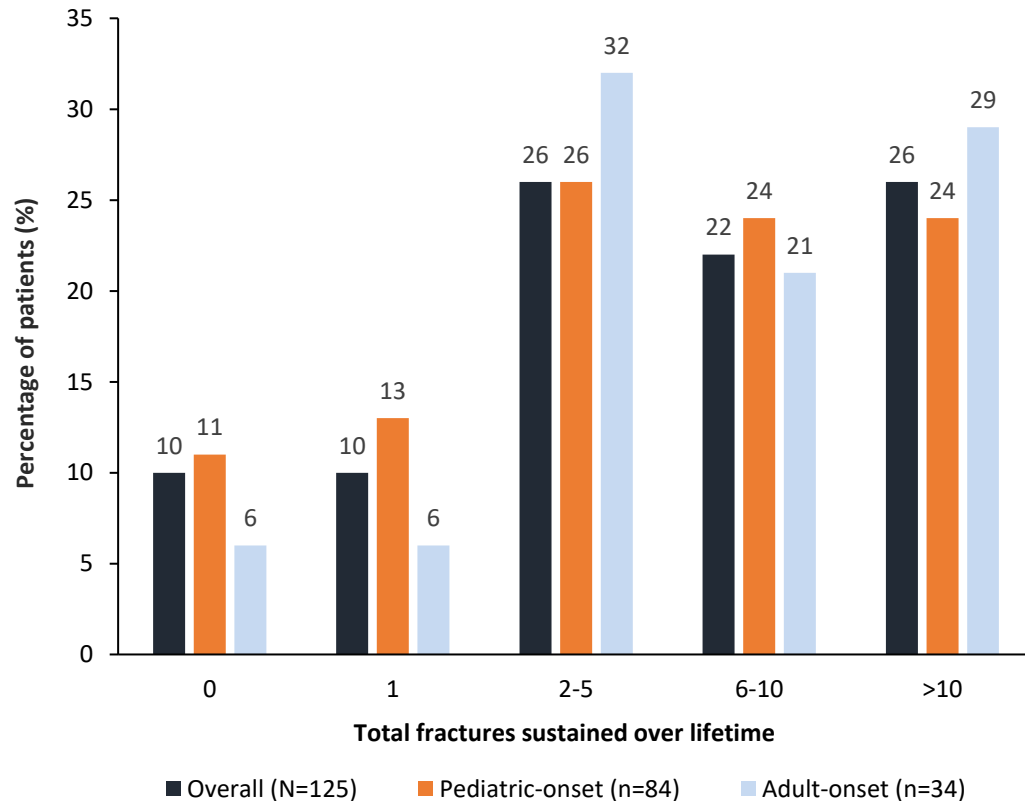
51-year-old female²



Può spesso manifestarsi con fratture da stress metatarsali a guarigione lenta



IMPATTO DELLA MALATTIA NEGLI ADULTI: FRATTURE



- **86% dei pazienti ha avuto ≥ 1 frattura**
- **26% dei pazienti aveva riportato >10 fratture**
- **Numero medio di fratture nel corso della vita: 12,9 (range: 1, 100)**
- **36% dei pazienti presentava fratture non guarite**
- **38% ha riferito di aver subito la prima frattura durante l'infanzia**

^aA self-reported impact survey (HIPS; n=89) and a patient outcome telephone interview study (HOST; n=36);

^bAssessed in HIPS (n=89) and HOST (n=36); ^cIn those patients with fractures; ^dAssessed in HIPS only (n=89)

Weber TJ et al. *Metabolism* 2016;65:1522-1530

IPOFOSFATASIA ADULTO

PSEUDOFRATTURE FEMORALI:

Sotto-trocanteriche prossimali e laterali
vs. predilezione collo femorale in osteomalacia

Coe JD et al., 1986; Whyte MP et al., 2009; Whyte MP et al., 2007





FRATTURE IN IPOFOSATASIA:
Ricordano lesioni prodromiche di AFF

Whyte MP et al., 2009; Sutton RA et al. 2012

CRITERI PER SOSPETTARE IPOFOSFATASIA IN UN ADULTO

Clinici

- Fratture da stress o fratture “atipiche”
- Dolore osseo/muscolare cronico
- Tendinopatie ricorrenti
- Difficoltà deambulatoria
- Perdita dentaria precoce (anche riferita in passato)

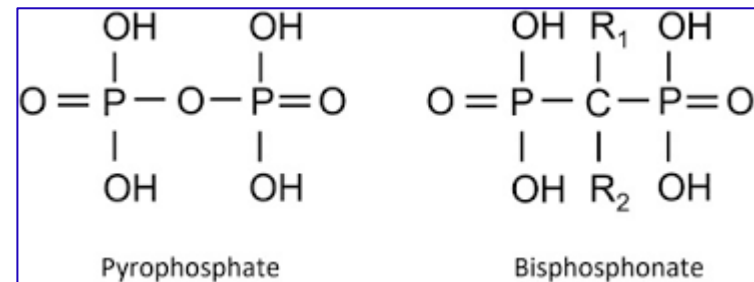
 **Red flags**
 **Sospettare Ipofosfatasia se presenti ≥2 di questi elementi**

Biumorali

- Fosfatasi alcalina persistentemente bassa
- Calcio e PTH normali

Terapeutici

- Peggioramento con bisfosfonati
- Scarsa risposta a terapia per “osteoporosi”



mimano il pirofosfato e inibiscono ulteriormente la mineralizzazione ossea, che in questa malattia è già difettosa.

ITER DIAGNOSTICO


1. **Dosare ALP (e verificarla su più prelievi)**
2. **Se bassa → sospetto HPP**
3. **✗ NON iniziare bisfosfonati**
4. **✉ Invio allo specialista (endocrinologo/centro osteometabolico)**

DIAGNOSI SPECIALISTICA

- ↑ substrati della ALP:
 - o PLP (vitamina B6) ↑
 - o fosfoetanolamina (PEA)
- Test genetico *ALPL*
- Imaging mirato (fratture da stress, pseudofratture)

CI PUO' AIUTARE LA DXA?

Bone mineral density and fracture risk in adult patients with hypophosphatasia

F. Genest¹ · L. Claußen¹ · D. Rak¹ · L. Seefried¹ 

BMD IN HPP ADULTI: NON È SISTEMATICAMENTE RIDOTTA

- **LS-BMD:** aumentata e associata a mineralizzazione gravemente compromessa con ↑ rischio di fratture correlate.

- compensatoria simile a diffusa iperostosi scheletrica idiopatica
- calcificazione eterotopica dei tessuti molli vicini e dei legamenti
- presunto sovraccarico osteoide con mineralizzazione strutturalmente inappropriata.

- **TH-BMD:** non influenzata da indicatori di gravità di malattia
per valutare aumentato rischio di fx a causa della riduzione della BMD.

- **TH-BMD:** non significativamente alterata e non valido marcatore prognostico per fx di femore, ossa metatarsali e tibia.

Compromessa qualità ossea nei pazienti più gravi



✘ Cosa NON fare

- Bisfosfonati
- Denosumab
- Terapie “standard” per osteoporosi

✔ Cosa fare

- Trattamento sintomatico (dolore, fisioterapia)
- Prevenzione fratture
- Approccio multidisciplinare

Terapia specifica

- **Asfotase alfa**
 - o Indicata nelle forme clinicamente significative
 - o Prescrizione specialistica
 - o Migliora dolore, funzione, qualità di vita

RICONOSCERE IL PAZIENTE!

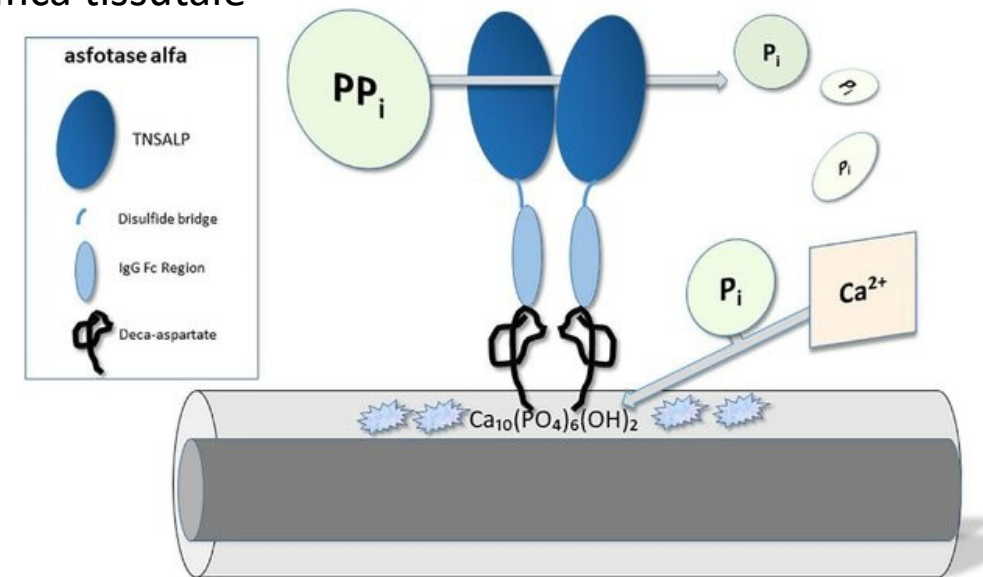
TERAPIA ENZIMATICA SOSTITUTIVA NELL'IPOFOSFATASIA

Asfotase alfa: terapia enzimatica sostitutiva nell'ipofosfatasia

- **Asfotase alfa** = forma ricombinante dell'enzima fosfatasi alcalina non specifica tissutale
- **Agisce sostituendo l'enzima carente** →
 - ✓ migliora la mineralizzazione ossea
 - ✓ riduce accumulo di substrati tossici (PPi, PLP)
- **È l'unica terapia eziologica attualmente disponibile per HPP**

MESSAGGIO CHIAVE

- 📌 Non è una terapia per l'osteoporosi
- 📌 È una terapia per una malattia genetica rara



October 2022, *Frontiers in Pediatrics* 10

INDICAZIONI AL TRATTAMENTO (Nota AIFA – concetto chiave)



INDICATA (AIFA):

- *Ipofosfatasia a esordio pediatrico*

- o perinatale / infantile

- o giovanile

- *Pazienti adulti con Ipofosfatasia*

👉 solo se la malattia ha avuto esordio in età pediatrica, anche se:


- o la diagnosi è stata posta in età adulta

- o il quadro clinico attuale è “adulto”

NON INDICATA


- Forme lievissime senza impatto clinico
- Osteoporosi comune
- ALP bassa isolata senza quadro clinico compatibile

«Trattamento di pazienti affetti da ipofosfatasia ad esordio pediatrico. La rimborsabilità è prevista nel caso la malattia insorga entro i sei mesi di età o, in caso di un esordio pediatrico più tardivo (>6 mesi di età), se si dovesse manifestare in forma severa.»

 **Molti adulti eleggibili sono ex-bambini non diagnosticati**

ASFOTASE ALFA: POSOLOGIA E RANGE TERAPEUTICO

Posologia (indicazioni generali)

- **Dose totale**  **6 mg/kg/settimana**
- Schemi di somministrazione più utilizzati:
 - o 2 mg/kg 3 volte/settimana

oppure

o 1 mg/kg 6 volte/settimana

La scelta dello schema dipende da:

- tollerabilità locale
- aderenza
- preferenza del paziente

(decisione specialistica)

Le reazioni al sito di iniezione possono limitare la tollerabilità del regime 6 volte a settimana

DURATA DEL TRATTAMENTO E MODALITÀ



DURATA E GESTIONE DELLA TERAPIA

- Terapia cronica, a lungo termine
- Non esiste una “durata prestabilita”
- La prosecuzione dipende da:
 - o risposta clinica
 - o tollerabilità
 - o beneficio funzionale

SOMMINISTRAZIONE

- Sottocutanea
- Più somministrazioni/settimana
- Prescrizione e follow-up esclusivamente specialistici

MESSAGGIO

-  **Il trattamento non si sospende dopo pochi mesi se funziona**
-  **È paragonabile a una terapia sostitutiva cronica**

SICUREZZA, EVENTI AVVERSI E MONITORAGGIO

SICUREZZA E MONITORAGGIO DELLA RISPOSTA TERAPEUTICA

Eventi avversi più frequenti

- Reazioni nel sito di iniezione (molto comuni)
- Eritema, dolore, lipodistrofia locale
- Cefalea, mialgie, febbre
- Reazioni di ipersensibilità (rare)

Eventi da sorvegliare

- Calcificazioni ectopiche (renali, oculari)
- Alterazioni del metabolismo calcio-fosforo

MONITORAGGIO DELLA RISPOSTA (SPECIALISTICO)

Clinico


- Riduzione del dolore
- Miglioramento della funzione motoria
- Qualità di vita

Biochimico






- ALP ↑ (atteso, non segno di tossicità)
- Calcio, fosforo, PTH
- PLP (↓)

Strumentale

- Imaging mirato (fratture, pseudofratture)
- Follow-up individualizzato

 ***MMG contribuisce segnalando benefici clinici o nuovi sintomi***

MESSAGGI CHIAVE -GENERALI 1

-  La fosfatasi alcalina bassa non va ignorata
-  Non tutte le “osteoporosi” sono osteoporosi
-  Il dolore osseo + ALP bassa = pensare a Ipofosfatasia
-  I bisfosfonati possono fare danno
-  Il MMG è fondamentale per intercettare la diagnosi

MESSAGGI CHIAVE -GENERALI 2

- **L'ipofosfatasi dell'adulto** può essere:
 - una **forma lieve**
 - oppure una **forma pediatrica non diagnosticata**
- ORL/audiologi e odontoiatri vedono spesso **segni precoci**, ma isolati
- **ALP bassa + storia suggestiva = sospetto HPP**
- Invio allo specialista prima di qualsiasi terapia anti-riassorbitiva



Laboratorio

- Fosfatasi alcalina persistentemente bassa
- Calcio e PTH spesso normali


•Il ruolo del MMG è:

- sospettare la diagnosi
- evitare terapie dannose
- collaborare nel follow-up clinico

- **Asfotase alfa non è per tutti** gli adulti con Ipofosfatasia
- Indicata soprattutto in **forme a esordio pediatrico**
- Adulto: diagnosticato tardi, ma **la malattia è “vecchia”**






Range terapeutico

- **Range di dose efficace:**
3 - 9 mg/kg/settimana
- **Dose standard di riferimento:**
6 mg/kg/settimana
- Dosi superiori possono essere considerate solo in casi selezionati e sotto stretto controllo specialistico

 **Non esiste una “dose fissa”: la terapia è personalizzata**

GRAZIE

Fosfatasi Alcalina: Effetti Extra-Scheletrici

| Distretto | Meccanismo | Implicazioni cliniche per MMG |
|--|--|--|
|  Fegato/Vie biliari | Espressione canalicolare | ↑ ALP + ↑ GGT → sospetta colestasi |
|  Sistema cardiovascolare | ↓ Pirofosfato → ↑ calcificazione vascolare | Marker di rischio CV (specie in CKD) |
|  Rene | Espressione tubulare prossimale | Associata a progressione CKD |
|  Intestino | Detossificazione LPS | Modulazione infiammazione intestinale |
|  Infiammazione sistemica | Attività correlata a stato pro-infiammatorio | Associazione con sindrome metabolica/DM2 |

- ALP elevata ≠ solo patologia ossea
- Interpretare con GGT, bilirubina, Ca, P, PTH
- Se persistente → valutare rischio CV e funzione renale
- Isoenzimi utili nei casi dubbi

Attività ALP persistentemente bassa: segno BIOCHIMICO di malattia Ipofosfatasica

Bassa attività ALP

- **pannello metabolico completo + epatico + osseo + renale**
- **Potrebbe non essere sempre segnalato dal laboratorio**

Range di Riferimento

- Possono variare in base ai metodi analitici e di laboratorio
- **Intervalli riferimento specifici di laboratorio aggiustati per età/sex**

Considerazioni chiave

- **Alcuni eventi (fratture recenti) possono aumentare transitoriamente ALP e giustificare ripetizione dei test se sospetto clinico elevato**

