



SCHEDA A

Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) del paziente in ETÀ PEDIATRICA relativo a:

Rachitismo ipofosfatemico vitamina D resistente – RC0170

Denominazione/codice di esenzione della malattia come da DGR 962/2017 (DPCM 12/01/2017)

vedi: malattierare.toscana.it/percorso/lista-malattie

PROPONENTE: MEDICO RESPONSABILE DEL PDTA

Dr. Giampiero Baroncelli

Centro di Riferimento Regionale di Endocrinologia Pediatrica (DGRT n. 1276 del 15-11-1999)

"Ambulatorio Metabolismo Minerale e Osseo"

Referente Rete Europea ERN BOND

Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Estensori del documento (componenti del gruppo di lavoro indicati dal Proponente)

S.O.D. Malattie Metabolismo Minerale e Osseo AOUC, Dr.ssa Laura Masi (Coordinatore)

U.O. Pediatria-Universitaria AOUP, Prof. Diego Peroni

U.O. Pediatria-Universitaria AOUP, Dr. Giampiero Baroncelli

U.O. Pediatria-Universitaria AOUP, Dr. Silvano Bertelloni

SD Genetica Medica AOUP, Dr.ssa Benedetta Toschi

U.O. Ortopedia e Traumatologia AUSL Toscana Nord-Ovest, Dr. Mario Manca

S.C. Auxo-Endocrinologia e Ginecologia Pediatrica AOUM, Prof. Stefano Stagi

Associazioni coinvolte

AISMME APS: Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie

Presidente: Sig.ra C. Vallotto

Indirizzo: Via Niccolò Tommaseo 67/c, 35131 Padova.

Tel. 049-9900700. Numero Verde 800 910 206

E-mail: info@aismme.org

PEC: news@pec.aismme.org

Vice-Presidente: Sig.ra Manuela Vaccarotto

UNIAMO FIMR ONLUS: Federazione Italiana Malattie Rare

Presidente Dr.ssa A. Scopinaro

Indirizzo: Via Nomentana 133, 00161 Roma.

Tel. 06-4404773. Numero Verde 800 66 25 41

E-mail: segreteria@uniamo.org

PEC: uniamofimronlus@pec.uniamo.org

VALENZA IN AMBITO PEDIATRICO: SI

VALENZA IN AMBITO ONCOLOGICO: NO



1. Definizione con descrizione sintetica della patologia

Il termine rachitismo vitamina D resistente comprende alcune patologie caratterizzate dalla presenza di segni clinici di rachitismo che non vanno incontro a risoluzione con la somministrazione di vitamina D a dosaggi che generalmente sono in grado di curare la malattia. L'elemento biochimico che caratterizza queste condizioni patologiche è la presenza di ipofosfemia e/o ipocalcemia. Negli ultimi anni è stato dimostrato che esistono varie forme di ipofosfemia associate a rachitismo. La più frequente di queste forme è il rachitismo ipofosfatemico X-linked dominante (XLH, codice MIM 307800). L'XLH ha una frequenza stimata compresa tra 1:20000 e 1:60000.

Nel presente PDTA verrà utilizzata l'abbreviazione internazionale XLH in sostituzione del termine "rachitismo ipofosfatemico vitamina D resistente" in quanto quest'ultima terminologia, coniata negli anni '40 ed utilizzata negli anni '70-'80, comprende tutte le forme di rachitismi genetici caratterizzati da ipofosfemia. L'approfondimento delle conoscenze genetiche di tali patologie ha successivamente consentito di individuare la mutazione genetica alla base di queste forme di rachitismo con una definizione clinica, biochimica e genetica più appropriata. Sia sul sito delle Malattie Rare della Regione Toscana che sul sito del Ministero della Salute persiste la definizione "rachitismo ipofosfatemico vitamina D resistente" con codice di esenzione RC0170 indipendentemente dalla patogenesi.

2. Popolazione a cui rivolgersi (criteri di ingresso)

Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure diagnostico-terapeutiche previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi. Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99.

Il rachitismo ipofosfatemico X-linked (XLH) deve essere sospettato nei pazienti che mostrano segni clinici e radiologici di rachitismo, soprattutto se non hanno presentato miglioramenti dopo la somministrazione di vitamina D a dosaggi che usualmente sono in grado di curare il rachitismo da deficit nutrizionale di vitamina D (cd. rachitismo carenziale o comune). Le manifestazioni cliniche dell'XLH sono sovrapponibili a quelle dei pazienti con rachitismo da deficit nutrizionale di vitamina D. L'analisi dei dati biochimici, che evidenziano la presenza di ridotti livelli di fosfato rispetto ai soggetti sani di pari età, permette di sospettare la diagnosi di rachitismo ipofosfatemico. Le indagini genetiche sono fondamentali per identificare le mutazioni che sono alla base dell'XLH in oltre il 90% dei casi. L'XLH deve essere differenziato dalle altre forme genetiche di rachitismo ipofosfatemico e dalle forme di rachitismo genetico ipocalcemicico (cd. rachitismi vitamina D-dipendenti) oltrechè dalle forme di rachitismo nutrizionale da deficit di vitamina D e/o calcio.

Nel sospetto di una forma di rachitismo riconducibile a mutazione genetica il paziente in esame usufruisce del codice di esenzione R99. L'esame genetico viene esteso ai genitori e ad altri membri della famiglia, se ritenuto necessario, per il chiarimento diagnostico. L'esame genetico nei genitori e nei parenti selezionati per l'indagine viene effettuato utilizzando il codice di esenzione R99.

In effetti, in circa il 50% dei casi, ma secondo alcune casistiche anche in percentuale maggiore, possono essere presenti altri membri della famiglia affetti da XLH. Questo comporta una gestione più complessa del paziente in età pediatrica e del paziente adulto con un aumento delle difficoltà familiari per la gestione ottimale di tutti i membri affetti.

Il Pediatra di libera scelta e il Medico di medicina generale inviano in tempi brevi il paziente in cui vi sia il sospetto di XLH ad un Presidio della Rete Toscana, formalmente individuato dalla Regione, per la diagnosi di questa patologia. In questo percorso è di fondamentale importanza il coordinamento fra specialisti dell'età pediatrica e dell'età adulta, in collaborazione con il Medico curante, per la presa in carico di pazienti nella fase di transizione e per la gestione delle alterazioni osteo-muscolo-scheletriche che sono tipiche del paziente adulto.

3. Criteri diagnostici

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

La diagnosi di XLH si basa sull'insieme dei segni clinici, biochimici e strumentali ed è confermata dalle indagini genetiche. La diagnosi clinica e/o genetica dà diritto al paziente di potere usufruire del codice di esenzione per malattia rara (RC0170) secondo il DPCM 12 gennaio 2017.



ELEMENTI CLINICI

Paziente in età pediatrica

I principali segni clinici dei pazienti affetti da XLH sono il progressivo ritardo di crescita con bassa statura di tipo disarmonico con arti inferiori maggiormente colpiti rispetto al tronco soprattutto per una alterazione morfostrutturale della cartilagine di crescita femorale e tibiale. Si associano deformità scheletriche degli arti inferiori, ginocchio varo, valgo o forme miste, associate a dolori osteo-articolari, spesso invalidanti, e difficoltà alla deambulazione. Circa il 50 - 75% dei pazienti con XLH mostrano lesioni dentarie e del parodonto per un danno strutturale della dentina, dello smalto e del cemento, con comparsa di ascessi ricorrenti associati a fistole gengivali che coinvolgono denti apparentemente sani, in assenza di carie o traumi. Gli elementi dentali maggiormente interessati dalle fistole gengivali sono gli incisivi ed i canini. Alcuni pazienti possono presentare una severa craniosinostosi nei primi mesi di vita (circa il 30%) che può richiedere l'intervento neurochirurgico correttivo, malformazione di Arnold-Chiari di tipo I con cefalea ingravescente e vertigini, e difetti progressivi dell'udito per un danno a carico dell'orecchio medio ed interno. I segni clinici e sintomi principali utili alla diagnosi di XLH in età pediatrica sono riportati in Tabella 1.

I pazienti con XLH possono presentare diverse complicanze legate sia alla patologia stessa che al trattamento con metaboliti attivi della vitamina D e sali inorganici di fosfato (terapia convenzionale, vedi Criteri Terapeutici) che generalmente viene utilizzato. La maggior parte dei pazienti con XLH, a causa delle lesioni scheletriche a carico degli arti inferiori, devono essere sottoposti ad interventi ortopedici (epifisiodesi, osteotomie) per la correzione delle deformità ossee, spesso recidivanti dopo la correzione chirurgica. Le principali complicanze legate alla somministrazione della terapia convenzionale sono rappresentate dalla insorgenza di ipercalcemia, ipercalciuria e nefrocalcinosi di vario grado.

La qualità della vita dei pazienti affetti da XLH è sensibilmente ridotta con difficoltà a mantenere correttamente la stazione eretta e l'impossibilità di correre o deambulare anche per brevi tragitti. I pazienti possono avere necessità di ausili per la deambulazione e gli spostamenti anche per percorsi limitati.

Tabella 1. Segni clinici e sintomi principali per la diagnosi di XLH in età pediatrica.

<i>Segni clinici</i>	<i>Sintomi</i>
Progressivo ritardo di accrescimento staturale	Dolori osteo-articolari
Bassa statura disarmonica	Dolori muscolari
Segni scheletrici di rachitismo	Difficoltà di deambulazione
Varismo-valgismo delle ginocchia	Zoppia
Ascessi dentali con fistole gengivali	Impossibilità di correre
Craniosinostosi	Ridotta qualità di vita
Lordosi lombare	
Andatura "anserina"	

In casi particolari (es. pazienti con difficoltà motorie o con difficoltà di accesso presso le strutture della rete ospedaliera della Regione Toscana) può essere previsto l'impiego delle telemedicina e della teleconsulenza per un iniziale approccio diagnostico. Queste prestazioni, che sono oggetto di specifica tariffazione sul nomenclatore regionale, devono essere comunque confermate, nel caso di prima diagnosi, da una valutazione diretta del paziente da parte dello specialista. Nei casi con diagnosi accertata della malattia le valutazioni in teleconsulenza possono essere utilizzate per il follow-up terapeutico del paziente.

DATI LABORATORISTICI

Dal punto di vista biochimico l'XLH è caratterizzato da ipofosfatemia, aumento dei livelli di fosfatasi alcalina totale (ALP) e dell'isoenzima osseo, livelli di paratormone (PTH) nella norma o lievemente aumentati, ed elevata perdita di fosfato con le urine per un ridotto riassorbimento tubulare (TmP/GFR ridotto). I livelli di 25-idrossivitamina D (25OHD) sono nella norma mentre i livelli di 1,25-diidrossivitamina D (1,25(OH)₂D) risultano ridotti rispetto ai valori di riferimento oppure nei limiti della norma ma insufficienti in rapporto all'ipofosfatemia. I livelli insufficienti di 1,25(OH)₂D



determinano un ridotto assorbimento intestinale di fosfato che contribuisce all'ipofosfatemia per l'aumentata perdita renale.

L'XLH si associa a elevati livelli di FGF23 (*Fibroblast Growth Factor 23*), ormone che regola il riassorbimento tubulare del fosfato e la sintesi di 1,25(OH)₂D. In Tabella 2 sono riportate le principali alterazioni biochimiche nei pazienti con XLH.

Tabella 2. Principali alterazioni biochimiche per la diagnosi di XLH.

Parametri ematici	Valore
Calcemia	Normale
Fosfatemia	Ridotta
Fosfatasi alcalina totale	Aumentata
Fosfatasi alcalina isoenzima osseo	Aumentata
Paratormone	Normale o lievemente aumentato
25OHD	Normale
1,25(OH) ₂ D	Ridotto in rapporto all'ipofosfatemia
FGF23	Aumentato
Parametri urinari	Valore
TmP/GFR*	Ridotto
Fosfaturia	Aumentata
Calciuria	Normale

*Trasporto massimo del fosfato corretto per il filtrato glomerulare.

ELEMENTI STRUMENTALI

Pazienti in età pediatrica

La diagnosi di rachitismo si basa sull'evidenza delle tipiche alterazioni radiologiche che sono rilevabili soprattutto a livello delle ossa in rapido accrescimento: radio, ulna, femore distale, tibia prossimale e tibia distale. Pertanto, nel sospetto di rachitismo, la valutazione radiologica dei polsi e delle ginocchia è fondamentale per il corretto inquadramento diagnostico, per stimare la gravità delle lesioni scheletriche e per monitorare la risoluzione delle alterazioni ossee durante il trattamento. Le lesioni radiologiche sono sovrapponibili nelle varie condizioni patologiche che possono associarsi a rachitismo e hanno scarsa utilità nella diagnosi eziologica. Quest'ultima necessita degli elementi anamnestici, clinici e biochimici. In Tabella 3 sono riportati i tipici segni radiologici del rachitismo.

Tabella 3. Principali alterazioni radiologiche del rachitismo.

Alterazioni epifisarie-metafisarie
1. Aspetto irregolare con progressivo sfrangiamento dei margini metafisari. Nelle forme più severe aspetto concavo con la tipica deformazione "a coppa" delle metafisi.
2. Slargamento delle metafisi per la progressiva deposizione di tessuto osteoide non mineralizzato.
3. Perdita delle zone provvisorie di calcificazione con aumento dello spazio di radiolucenza tra epifisi e metafisi.
4. Ritardata comparsa dei centri di ossificazione che possono essere di dimensioni ridotte e mal definiti.
Altre alterazioni ossee
5. Ispessimento della corticale mediale delle tibie (per effetto del carico meccanico)*
6. Osteopenia con aspetto irregolare della componente ossea trabecolare

*È generalmente presente anche nel varismo fisiologico.

La valutazione radiologica quantitativa è importante per stimare la gravità delle lesioni scheletriche da rachitismo (*Rickets Severity Score*, RSS). Essa viene eseguita utilizzando una metodica ben standardizzata a punteggio basata sull'entità delle lesioni ossee valutate con la radiografia del polso e del ginocchio. Il punteggio si articola su una scala di 10 punti, dove 0 rappresenta l'assenza di lesioni radiologiche e 10 il massimo grado di alterazioni radiologiche possibili



(Tabella 4). Questa metodica è stata validata per l'inquadramento radiologico dei pazienti affetti da rachitismo nutrizionale da deficit di vitamina D o da XLH.

Il calcolo dell'RSS oltrechè per una valutazione iniziale delle lesioni scheletriche è utile per monitorare gli effetti del trattamento sulla mineralizzazione ossea. È stato dimostrato che l'RSS è correlato con i livelli di ALP, che rappresenta il marcatore biochimico più sensibile per monitorare l'attività del rachitismo.

Tabella 4. Calcolo del rickets severity score (RSS).

POLSO¹	
GRADO	
0	cartilagine di crescita normale senza segni di rachitismo
0.5	radiolucenza del margine metafisario senza slargamento o irregolarità del margine metafisario
1	slargamento delle cartilagini di accrescimento, irregolarità dei margini delle metafisi
1.5	parziale concavità metafisaria o incompleta irregolarità del margine metafisario
2	aspetto concavo delle metafisi con sfrangiamento dei margini
GINOCCHIO²	
A: GRADO	
0	cartilagine di crescita normale senza segni di rachitismo
1	parziale radiolucenza, margini regolari delle metafisi
2	parziale radiolucenza, margini irregolari delle metafisi
3	radiolucenza completa, le epifisi sono nettamente separate dalle metafisi
B: moltiplicare per	Quota di cartilagine di accrescimento interessata
0.5	≤ 1 condilo
1	2 condili

¹valutare singolarmente ulna e radio; massimo punteggio possibile 4.

²valutare singolarmente femore e tibia; massimo punteggio possibile 6.

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

L'XLH è dovuto ad una mutazione del gene *PHEX* (*Phosphate Regulating Endopeptidase Homolog X-linked*) che può essere a carattere familiare o de-novo. La mutazione di questo gene si associa ad un aumento dei livelli circolanti di FGF23 che sono ritenuti essere la causa patogenetica principale dell'aumentata perdita renale di fosfato e della ridotta sintesi di 1,25(OH)₂D. La genotipizzazione può includere il sequenziamento di un singolo gene, di un gruppo di geni, l'indagine MLPA e il CGH-array. I geni maggiormente coinvolti nella patogenesi dell'ipofosfatemia sono riportati in Tabella 5. Questi geni consentono di individuare oltre il 95% delle mutazioni. Il gene maggiormente coinvolto è il gene *PHEX*. Nel caso in cui non vengano evidenziate mutazioni di tale gene vengono progressivamente analizzate le mutazioni a carico degli altri geni. Nel caso in cui la ricerca delle mutazioni dei 4 geni principali responsabili delle varie forme di rachitismo ipofosfatemico (*PHEX*, *FGF23*, *DMP1* e *ENPP1*) risulti negativa verrà eseguita la valutazione MLPA e successivamente l'esame CGH-array. In rari casi possono essere esaminati altri geni coinvolti nelle varie condizioni di ipofosfatemia (Tabella 5).

Tabella 5. Geni coinvolti nella patogenesi delle principali condizioni patologiche caratterizzate da ipofosfatemia.

Gene	Abbreviazione
Phosphate Regulating Endopeptidase Homolog X-linked	<i>PHEX</i>
Fibroblast Growth Factor 23	<i>FGF23</i>
Dentin Matrix Acidic Phosphoprotein 1	<i>DMP1</i>
Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 1	<i>ENPP1</i>
Solute Carrier Family 34 Member 3	<i>SLC34A3</i>
KLOTHO	<i>KL</i>
Chloride Voltage-Gated Channel 5	<i>CLCN5</i>



ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)

L'XLH è una malattia multisistemica. In alcuni pazienti possono essere quindi presenti anomalie o malformazioni, legate alla progressione della malattia stessa o al suo trattamento (vedi dopo) che possono richiedere diverse consulenze specialistiche. Le complicanze variano da caso-a-caso.

In Tabella 6 sono indicate le specialità maggiormente coinvolte nella gestione globale del paziente con XLH.

Tabella 6. Complicanze principali dei pazienti con XLH e specialità coinvolte (in ordine alfabetico).

Specialità	Complicanze
Endocrinologia	<ul style="list-style-type: none">– iperparatiroidismo secondario (correlato al trattamento convenzionale)– iperparatiroidismo terziario (correlato al trattamento convenzionale)– obesità (correlata al trattamento convenzionale?)*
Nefrologia	<ul style="list-style-type: none">– ipercalciuria (correlata al trattamento convenzionale)– nefrocalcinosi (correlata al trattamento convenzionale)– nefrolitiasi (correlata al trattamento convenzionale)
Neurochirurgia	<ul style="list-style-type: none">– craniosinostosi sintomatica– malformazione di Arnold-Chiari sintomatica– siringomielia cervicale e toracica
Odontostomatologia	<ul style="list-style-type: none">– ascessi ricorrenti con fistole gengivali– cellulite maxillo-facciale
Oftalmologia	<ul style="list-style-type: none">– proptosi (correlata alla craniosinostosi)– elevazione della testa del nervo ottico (correlata alla craniosinostosi)– papilledema (correlato alla craniosinostosi)
Ortopedia	<ul style="list-style-type: none">– ginocchio varo, ginocchio valgo o forme combinate– deformità multiple degli arti inferiori
Otorinolaringoiatria	<ul style="list-style-type: none">– sordità (soprattutto di tipo neurosensoriale)
Psicologia	<ul style="list-style-type: none">– difficoltà sociali e affettive– timore degli interventi chirurgici– ridotta qualità di vita
Reumatologia	<ul style="list-style-type: none">– dolore osteo-articolare– dolore muscolare

*La patogenesi dell'obesità non è stata ancora ben definita.

CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO (DA NON CERTIFICARE)

Craniosinostosi, malformazione di Arnold-Chiari, siringomielia, sordità, disturbi visivi, entesopatia.

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE NEL PERCORSO DIAGNOSTICO

Vedi SCHEDA B

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE ABILITATE AL RUOLO DI CERTIFICAZIONE PER ESENZIONE IN RTMR

Vedi SCHEDA B



4. Criteri terapeutici

TERAPIE MEDICHE

Pazienti in età pediatrica

La terapia convenzionale (o standard) per i pazienti affetti da XLH si basa sull'associazione di sali inorganici di fosfato (in preparazione galenica, cd. soluzione di Joulie, o sotto forma di compresse dure o effervescenti, reperibili all'estero, associata a metaboliti attivi della vitamina D (calcitriolo o alfacalcidolo) (Tabella 7). La terapia convenzionale non è in grado di normalizzare la fosfemia e, nella maggior parte dei casi, di risolvere completamente le alterazioni scheletriche ed il ritardo staturale.

Il trattamento dei pazienti con XLH deve essere assicurato dalla diagnosi fino al termine dell'accrescimento scheletrico. Tuttavia, in molti pazienti il trattamento deve essere continuato anche nell'età giovane-adulta o adulta a causa della riattivazione della malattia o nel caso in cui il paziente debba essere sottoposto ad interventi di chirurgia ortopedica.

La terapia convenzionale non è esente da possibili eventi indesiderati tra cui la nefrocalcinosi e l'iperparatiroidismo secondario o terziario. Tali complicanze, piuttosto frequenti nei pazienti in età adulta, ne limitano l'impiego in molti pazienti. Il dosaggio nei pazienti giovani-adulti e adulti deve essere modulato caso-per-caso e attentamente monitorato.

Nei pazienti trattati con la terapia convenzionale viene preparato dal medico prescrittore un documento personalizzato intestato al Dirigente Scolastico per la somministrazione del farmaco durante le ore scolastiche ad opera degli insegnanti o, nel caso di ragazzi più grandi, assunto direttamente dal paziente ad orari prestabiliti, dato che il farmaco (sali inorganici di fosfato, vedi Tabella 7) deve essere somministrato da 4 a 6 volte al giorno.

Tabella 7. Trattamento convenzionale nei pazienti pediatrici con XLH.

	Neonati e pazienti prima dello sviluppo dei segni clinici o radiologici di rachitismo	Presenza di segni e sintomi clinici di rachitismo
Dose iniziale*	<ul style="list-style-type: none">Alfacalcidolo: 25-40 ng/kg/die (0.8-1 µg/die) in dose unicaSali inorganici di fosfato (fosforo elemento): 20-60 mg/kg/die, suddivisi in 4-6 dosi/die	<ul style="list-style-type: none">Alfacalcidolo: 40-60 ng/kg/die (1-1.5 µg/die) in dose unicaCalcitriolo: 20-40 ng/kg/die in 2-3 somministrazioniSali inorganici di fosfato (fosforo elemento): 40-60 mg/kg/die, suddivisi in 4-6 dosi/die

*Il dosaggio dei farmaci deve essere personalizzato modulando la dose in base alla tolleranza individuale e all'eventuale comparsa di eventi avversi.

Terapia con anticorpo monoclonale anti FGF23 (burosumab)

Pazienti in età pediatrica

Burosumab è un anticorpo monoclonale IgG1 diretto contro l'ormone FGF23. Tale anticorpo neutralizzante è in grado di inattivare i livelli circolanti di FGF23, che sono elevati nei pazienti XLH, stimolando il riassorbimento renale del fosfato e la sintesi di 1,25(OH)₂D con conseguente incremento della fosfemia. Pertanto burosumab agisce direttamente sul meccanismo patogenetico della malattia e non in modo sintomatico come accade con il trattamento convenzionale. Gli studi nei pazienti pediatrici con XLH trattati con burosumab hanno mostrato effetti significativamente positivi sull'omeostasi del fosfato associato ad un rapido miglioramento delle lesioni scheletriche di rachitismo. Gli effetti clinici e biochimici ed il miglioramento radiologico delle lesioni da rachitismo osservati nei pazienti con XLH trattati con burosumab sono risultati significativamente superiori rispetto a quelli riportati nei pazienti XLH in trattamento convenzionale. Burosumab ha mostrato un buon profilo di sicurezza ed è risultato ben tollerato.

La somministrazione di burosumab, al momento attuale, è indicata nei bambini e negli adolescenti affetti da XLH di età compresa tra 1 e 17 anni con evidenza radiologica di malattia ossea. L'indicazione attualmente rimborsata dal SSN è limitata al trattamento nei pazienti con evidenza radiologica di rachitismo (RSS ≥1.5) di età compresa fra 1 e 12 anni all'inizio del trattamento e fino al raggiungimento della maturità scheletrica. La prescrizione di burosumab è possibile



tramite apposito registro AIFA presso i Centri di Riferimento Regionale oppure tramite fondo 5% (legge 326/2003) nei pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni.

In Tabella 8 sono schematizzate le principali modalità del trattamento con burosumab. La dose raccomandata di burosumab è compresa tra 0.8 e 2.0 mg/kg fino ad una dose massima di 90 mg. È consigliato iniziare il trattamento con 0.8 mg/kg e verificare la risposta biochimica secondo uno schema ben definito. Il dosaggio di burosumab deve essere arrotondato ai 10 mg più vicini. Il farmaco deve essere somministrato per via sottocutanea a rotazione in 4 sedi corporee (deltoide, coscia, addome, gluteo) o in base alle preferenze del paziente. Il dosaggio del farmaco deve essere comunque modulato caso-per-caso sulla base della risposta clinica, biochimica e strumentale. La somministrazione di burosumab non va associata al trattamento convenzionale che deve essere sospeso almeno una settimana prima di iniziare la terapia con l'anticorpo monoclonale.

Tabella 8. Trattamento con burosumab nei pazienti pediatrici con XLH.

	Dosaggio	Parametri biochimici da monitorare per l'ottimizzazione del dosaggio
Dose iniziale ¹	• 0.8 mg/kg/2 settimane, sc	• Fosfatemia • Trasporto renale del fosfato ² • Fosfatasi alcalina
Incremento della dose	• 0.4 mg/kg/2 settimane, sc	
Dose massima	• 2 mg/kg/2 settimane, sc	

¹Il dosaggio del farmaco deve essere personalizzato modulando la dose in base alla fosfatemia e alla risposta clinica.

²Calcolato mediante formula di Stark (vedi bibliografia).

Terapia domiciliare burosumab. Il burosumab può essere somministrato a domicilio da personale specializzato (medico ed infermiere). Durante l'emergenza Covid-19, con la Delibera di Giunta Regionale n. 510 del 14/04/2020, la Regione Toscana ha autorizzato la terapia domiciliare con burosumab. Il medico prescrittore è responsabile del dosaggio del farmaco, le farmacie territoriali o ospedaliere sono responsabili della dispensazione del farmaco ed il servizio domiciliare della corretta somministrazione e segnalazione di eventuali eventi avversi in conseguenza della somministrazione del farmaco. La terapia domiciliare consente di non recarsi ogni 15 giorni presso le strutture ospedaliere per la somministrazione del farmaco.

Autosomministrazione di burosumab. Per alcuni pazienti può essere idonea l'autosomministrazione o la somministrazione da parte della persona che li assiste. Quando non si prevedono immediate modifiche della dose, la somministrazione può essere eseguita da una persona che abbia ricevuto adeguate istruzioni sulle tecniche di iniezione del farmaco. La prima dose auto-somministrata dopo l'inizio del farmaco o una modifica della dose richiede la supervisione di un operatore sanitario. Il monitoraggio clinico del paziente, incluso il monitoraggio dei livelli di fosfato, deve proseguire come necessario e come indicato di seguito. Una sezione di "Istruzioni per l'Uso" dettagliate destinate al paziente è riportata nel foglio illustrativo del farmaco.

Scelta del trattamento ottimale per i pazienti pediatrici con XLH. I dati della letteratura dimostrano la superiorità del trattamento con anticorpo monoclonale (burosumab) nei confronti del trattamento convenzionale. In particolare, la terapia con burosumab determina una normalizzazione dei livelli circolanti di fosfato che rappresenta il presupposto fondamentale per la correzione delle alterazioni scheletriche. Questo risultato non è ottenibile con la terapia convenzionale. Inoltre, gli effetti positivi sulle lesioni scheletriche di rachitismo sono molto più rapidi con la somministrazione di burosumab rispetto al trattamento convenzionale. Questi rapidi effetti clinici riducono il rischio di un miglioramento solo parziale delle lesioni scheletriche da rachitismo come generalmente avviene nei pazienti in trattamento convenzionale. Infine, il trattamento con burosumab non si associa agli eventi avversi renali ed endocrini che invece sono piuttosto frequenti nei pazienti in trattamento convenzionale, soprattutto se il trattamento viene eseguito con dosi elevate di metaboliti della vitamina D e di sali inorganici di fosfato.

Pertanto, l'insieme di questi risultati depone per l'utilizzo di burosumab come trattamento di prima scelta nei pazienti con XLH. Al momento attuale burosumab non può essere prescritto ai pazienti di età inferiore a 1 anno essendo gli



studi in questa fascia di età ancora in fase sperimentale. Il trattamento convenzionale può essere impiegato qualora il paziente manifesti ipersensibilità al burosumab o ai suoi eccipienti.

Terapia con ormone della crescita (GH) nei pazienti pediatrici con XLH

Sebbene i pazienti con XLH non abbiano un deficit conclamato di GH, tranne in alcuni rari casi, la somministrazione di tale ormone in associazione alla terapia convenzionale si è dimostrata efficace, in alcuni pazienti, nel miglioramento della prognosi staturale. Tuttavia, i risultati dell'efficacia della somministrazione di GH non sono univoci né definitivi. La terapia con GH è in grado di migliorare l'omeostasi del fosfato tramite un'azione positiva sul TmP/GFR ma gli effetti risultano solo transitori. Non essendo disponibili elementi clinici o biochimici in grado di stimare una possibile risposta positiva della terapia con GH nei pazienti XLH la somministrazione di tale ormone dovrebbe essere riservata a pazienti selezionati verificandone la reale efficacia caso-per-caso. Il dosaggio di GH varia da 0.25 mg/kg/sett. (dosaggio utilizzato normalmente nei pazienti pediatrici con deficit di GH) a 0.40 mg/kg/sett. (dosaggio per il trattamento della bassa statura non dipendente da un deficit di GH).

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE ABILITATE AL RUOLO "TERAPIA" PER INSERIMENTO PIANO TERAPEUTICO IN RTMR

Vedi SCHEDA B

INTERVENTI CHIRURGICI

PREMESSA/INTRODUZIONE

I pazienti affetti da XLH, in base alla gravità della malattia, sono generalmente sottoposti ad un numero più o meno elevato di interventi chirurgici di tipo ortopedico (epifisiodesi, osteotomie, allungamenti degli arti) già durante l'infanzia e l'adolescenza, per l'insorgenza di gravi deformità a carico degli arti inferiori e delle anche con notevole limitazione funzionale (Tabella 9).

Nei pazienti giovani-adulti o adulti possono associarsi fratture da osteomalacia (pseudofratture), generalmente localizzate al femore, che possono richiedere l'intervento chirurgico per la loro risoluzione qualora il trattamento medico convenzionale risulti inefficace.

Tabella 9. Tipo di intervento ed indicazioni all'intervento chirurgico per la correzione delle deformità scheletriche.

Tipo di intervento	Indicazioni
<i>Epifisiodesi mono o bilaterale tibiale e/o femorale</i>	Correzione del varismo o del valgismo nel paziente in fase di accrescimento scheletrico
<i>Osteotomia mono o bilaterale tibiale e/o femorale</i>	Correzione del varismo o valgismo o di altre deformità a carico degli arti inferiori nel paziente che ha terminato l'accrescimento scheletrico o nel caso di fallimento dell'intervento di epifisiodesi
<i>Allungamento femorale e/o tibiale</i>	Pazienti con bassa statura disarmonica di grado severo. Tale procedura chirurgica può essere programmata contemporaneamente all'intervento di osteotomia correttiva*

*Previa accurata preparazione psicologica del paziente e della famiglia.

INFORMAZIONI AGGIUNTIVE (eventuali, limitatamente agli interventi chirurgici)

Nei pazienti con bassa statura di grado severo che si associa a problematiche di tipo psicologico, su richiesta dell'interessato e con un adeguato supporto psicologico, può essere eseguito l'allungamento degli arti inferiori, tibiale e/o femorale.



ELENCO STRUTTURE COINVOLTE per gli interventi chirurgici ortopedici.

STRUTTURA AZIENDALE	REFERENTE
UO Ortopedia e Traumatologia 1, AOU Pisana	Prof. M. Scaglione, Dirigente Medico Dr. L. Fabbri, Dirigente Medico
UO Ortopedia e Traumatologia, AUSL Toscana Nord-Ovest, Ospedale Versilia, Camaiore	Dr. M. Manca, Dirigente Medico Dr. A. Isola, Dirigente Medico
Ortopedia e Traumatologia Pediatrica, AOU Meyer, Firenze	Prof. G. Beltrami, Professore Associato
SOD Ortopedia Oncologica, AOU Careggi, CTO, Firenze	Prof. D. Campanacci, Dirigente Medico

PIANO RIABILITATIVO

Fisioterapia

Il coinvolgimento del fisioterapista è molto importante per questi pazienti e può essere richiesto con diversi obiettivi in base all'età e alla fase di malattia. Il fisioterapista può contribuire in ottica preventiva al contenimento dello sviluppo delle deformità, concordando la cura posturale e collaborando all'individuazione di eventuali ausili e ortesi. Può, nei pazienti più piccoli, supportare lo sviluppo motorio individuando insieme alla famiglia programmi di accudimento abilitativo personalizzati che tengano conto di possibili necessità posturali o precauzioni.

Infine, il fisioterapista può essere coinvolto nelle fasi pre- e post-chirurgiche in tutte quelle situazioni in cui si rende necessario un intervento ortopedico al fine di sostenere il recupero funzionale.

I pazienti in età adolescenziale possono presentare importanti difficoltà motorie che ne limitano sensibilmente l'attività di relazione e la qualità di vita dovute ad osteo-artrosi, entesopatia o esiti di interventi chirurgici agli arti inferiori per la correzione di deformità scheletriche. Anche in questi pazienti è necessaria la fisioterapia, spesso a lungo termine, non solo per il trattamento diretto ma anche per la collaborazione nell'individuazione di eventuali modifiche ambientali e di ausili e ortesi adeguati.

STRUTTURE COINVOLTE NEL PIANO RIABILITATIVO per gli interventi riabilitativi.

STRUTTURA AZIENDALE	REFERENTE
UP Riabilitazione, AOU Meyer	Ft. L. Baroni, Responsabile Ft. S. Paoli
SOD Riabilitazione Neurocognitiva dell'Età evolutiva, AOU Pisana	Prof. L. Bonfiglio, Dirigente Medico Ft. E. Defeo Ft. A. Tozzini Ft. L. Baralla

INFORMAZIONI AGGIUNTIVE

MEDICINA NARRATIVA E MEDICINA BASATA SULL'EVIDENZA NEI PAZIENTI AFFETTI DA XLH

In questi ultimi anni la medicina narrativa ha svolto un ruolo sempre più importante nella gestione dei pazienti affetti da malattia rara fornendo dei risvolti molto positivi per acquisire, comprendere e integrare i diversi punti di vista di quanti intervengono nella gestione della malattia e nel processo di cura. Il fine della medicina narrativa è quindi la costruzione condivisa di un percorso di cura personalizzato e condiviso. La medicina narrativa si integra fortemente con la medicina basata sull'evidenza che si fonda essenzialmente su alcuni aspetti ben definiti quali la formulazione di un quesito clinico, la raccolta di evidenze per rispondere alla domanda, la valutazione della qualità e la validità delle



prove, e la decisione di come potere applicare le evidenze per la cura del singolo paziente. Questo PDTA integra quindi aspetti di medicina narrativa e di medicina basata sull'evidenza.

APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE

La patologia XLH richiede un approccio multidisciplinare poiché i pazienti possono presentare complicanze correlate alla patologia stessa e/o al suo trattamento. Le discipline specialistiche coinvolte comprendono diversi professionisti e possono variare in base all'età del paziente. In Tabella 10 sono riportate le principali complicazioni e le discipline specialistiche che possono essere coinvolte in base alla sintomatologia presentata dal paziente pediatrico.

Tabella 10. Principali complicazioni riportate nei pazienti pediatrici con XLH e specialità coinvolte (in ordine alfabetico).

Discipline	Complicazioni
<i>Endocrinologia</i>	<i>Correlate al trattamento convenzionale</i> - iperparatiroidismo secondario o terziario - obesità* <i>Ritardo di crescita</i>
<i>Nefrologia</i>	<i>Correlate al trattamento convenzionale</i> - ipercalciuria - nefrocalcinosi - nefrolitiasi
<i>Neurochirurgia</i>	- craniosinostosi sintomatica - malformazione di Arnold-Chiari sintomatica - siringomielia cervicale e toracica
<i>Odontostomatologia</i>	- ascessi spontanei ricorrenti con fistola gengivale della dentatura decidua e permanente - cellulite maxillo-faciale
<i>Oftalmologia</i>	<i>Correlate alla craniosinostosi</i> - proptosi - elevazione della testa del nervo ottico - papilledema
<i>Ortopedia</i>	- ginocchio varo o valgo o combinati - deformità/asimmetria degli arti inferiori
<i>Otorinolaringoiatria</i>	- perdita di udito (soprattutto neurosensoriale)
<i>Psicologia</i>	- difficoltà nelle relazioni sociali e affettive - timore di essere sottoposti ad intervento chirurgico - riduzione della qualità di vita
<i>Reumatologia</i>	- dolori osteo-articolari - dolori muscolari
- Riabilitazione	- dolore osteo-muscolare - deficit funzionali - deformità muscolo-scheletriche - ritardo e/o recupero delle acquisizioni motorie

*La patogenesi dell'obesità non è stata ancora ben definita; potrebbe far parte della patologia stessa indipendentemente dal trattamento convenzionale.



5. Aspetti assistenziali

5.1 Transizione pediatrico/adulto: Indicare modalità operative

Il trattamento dei pazienti XLH durante l'età evolutiva si protrae generalmente fino al termine dell'accrescimento scheletrico. Nei pazienti di sesso maschile il termine dell'accrescimento avviene intorno ai 17-18 anni mentre nelle pazienti di sesso femminile avviene intorno ai 15-16 anni. Dopo tale età il trattamento convenzionale viene generalmente sospeso. Tuttavia, in alcuni pazienti il trattamento convenzionale può essere continuato o ripreso in età giovane-adulta nel caso in cui la malattia sia ancora in fase attiva o sia presente una riattivazione della stessa o il paziente debba essere sottoposto ad intervento chirurgico ortopedico.

Per ottimizzare il trattamento e la gestione dei pazienti affetti da XLH nel periodo di transizione dall'età pediatrica all'età giovane-adulta è opportuna una stretta collaborazione tra il *team leader* pediatrico (generalmente un endocrinologo pediatra) ed il *team leader* per il paziente adulto (generalmente un endocrinologo). La transizione potrebbe avvenire tramite incontri di persona tra i due *team leader* ed il paziente con i genitori/caregivers e dovrebbe essere completata da adeguata documentazione che raccolga tutti i dati clinici essenziali, soprattutto per quanto riguarda gli aspetti diagnostici e terapeutici, sia medici che chirurgici, e le eventuali complicanze che il paziente ha presentato durante il follow-up in età pediatrica. Un'attenzione particolare dovrà essere rivolta agli aspetti ortopedici, reumatologici e alla qualità di vita del paziente.

ELENCO STRUTTURE ASSISTENZIALI COINVOLTE per i pazienti pediatrici affetti da XLH

UO Pediatria, AOU Pisana, Direttore Prof. D. Peroni;
S.C. Auxo-Endocrinologia e Ginecologia Pediatrica, AOU Meyer, Direttore Dr.ssa S. Toni;
UO Pediatria, AOU Senese, Direttore Prof. S. Grosso;

6. Controlli/monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO NEL PAZIENTE PEDIATRICO

Durante il follow-up i pazienti XLH in trattamento convenzionale devono essere sottoposti alla valutazione periodica di alcuni parametri clinici, biochimici e strumentali. Seppur non siano stati definiti intervalli ben precisi per le varie valutazioni da eseguire durante il trattamento cronico in Tabella 11 sono riportati i parametri e la frequenza dei controlli secondo quanto riportato in letteratura e sulla base dell'expertise del responsabile del presente documento.

Tabella 11. Monitoraggio dei parametri clinici, biochimici e strumentali nei pazienti pediatrici con XLH durante la terapia convenzionale.

Parametri da valutare durante il follow-up	Frequenza dei controlli
Visite	
Visita generale e auxologica	1-3 mesi < 5 anni; 3-6 mesi > 5 anni
Visita odontoiatrica	ogni 6-12 mesi (o in base all'esame clinico)
Visita ortopedica	1 anno (o in base all'esame clinico)
Visita otorinolaringoiatrica	> 8 anni (o in base all'esame clinico)
Parametri biochimici	
Calcemia, fosfatemia, creatininemia	ogni 3 mesi - massimo ogni 6 mesi
Fosfatasi alcalina (totale e/o isoenzima osseo)	ogni 3 mesi - massimo ogni 6 mesi
PTH	ogni 3 mesi - massimo ogni 6 mesi
Calciuria, fosfaturia (urine spot o 24 ore)	ogni 3 mesi - massimo ogni 6 mesi



Esami strumentali	
Ecografia renale	almeno ogni 12 mesi ogni 6 mesi se presente ipercalcemia
Valutazione radiologica*	1 - 2 anni (o in base all'esame clinico)
RM encefalo	craniosinostosi, cefalea persistente o ricorrente, vertigini, o altri segni neurologici

*Polsi e mani, ginocchia, arti inferiori completi in ortostasi o altre proiezioni in base all'esame clinico.

I pazienti in trattamento con burosumab devono essere sottoposti a controlli periodici di alcuni parametri che sono simili a quelli indicati nei pazienti in trattamento convenzionale (Tabella 12). In particolare, è periodicamente consigliato il dosaggio dei metaboliti attivi della vitamina D (25OHD e 1,25(OH)₂D) in quanto il trattamento con burosumab, ripristinando la normale produzione di 1,25(OH)₂D, determina un consumo del metabolita 25OHD che è il substrato da cui viene sintetizzato l'1,25(OH)₂D.

Secondo le indicazioni AIFA, la prosecuzione del trattamento con burosumab è consentita ai pazienti con XLH che ottengono un beneficio dell'omeostasi del fosfato (livelli di fosfato >3 mg/dl o aumentati ≥ 30% e dal rapporto TmP/GFR >2.6 mg/dl o aumentato ≥ 30% dopo 6 mesi di trattamento) e delle lesioni radiologiche da rachitismo (riduzione del punteggio RSS rispetto al valore basale di almeno il 30% dopo 1 anno di trattamento).

Tabella 12. Monitoraggio dei parametri clinici, biochimici e strumentali nei pazienti pediatrici con XLH durante il trattamento con burosumab.

Parametri da valutare durante il follow-up	Frequenza dei controlli
Visite	
Visita generale e auxologica	1-3 mesi < 5 anni; 3-6 mesi > 5 anni
Visita odontoiatrica	ogni 6-12 mesi (o in base all'esame clinico)
Visita ortopedica	1 anno (o in base all'esame clinico)
Visita otorinolaringoiatrica	> 8 anni (o in base all'esame clinico)
Parametri biochimici	
Calcemia, fosfatemia*, creatinemia	almeno ogni 3 mesi
Fosfatasi alcalina (totale e/o isoenzima osseo)	almeno ogni 3 mesi
PTH	almeno ogni 3 - 6 mesi
Calciuria, fosfaturia**, creatinuria**	almeno ogni 3 mesi
25OHD	almeno ogni 3 mesi
1,25(OH) ₂ D	almeno ogni 3 - 6 mesi
Esami strumentali	
Ecografia renale	ogni 1 - 2 anni
Valutazione radiologica*	1** - 2 anni (o in base all'esame clinico)
RM encefalo	in presenza di: craniosinostosi, cefalea persistente o ricorrente, vertigini, o altri segni/sintomi neurologici

*All'inizio del trattamento con burosumab i livelli di fosfato a digiuno devono essere monitorati dopo 7-11 giorni dall'ultima iniezione per escludere una possibile insorgenza di iperfosfatemia. Dopo l'acquisizione del dosaggio ottimale di burosumab i livelli di fosfato a digiuno dovrebbero essere misurati almeno ogni 3 mesi, prima della iniezione programmata del farmaco. Nei casi in cui i livelli di fosfato siano < 3 mg/dl la misurazione deve essere eseguita più frequentemente fino all'evidenza di una fosfatemia costantemente > 3 mg/dl.

**Parametri urinari necessari per il calcolo del riassorbimento renale del fosfato (TmP/GFR).

*Polsi e mani, ginocchia, arti inferiori completi in ortostasi o altre proiezioni in base all'esame clinico.

**La valutazione dopo 1 anno di terapia con burosumab è importante per documentare l'efficacia del farmaco sulle lesioni ossee da rachitismo e per consentire la continuazione della terapia in regime di rimborsabilità secondo le indicazioni AIFA.

Nota Bene: la valutazione periodica dei livelli circolanti di FGF23 durante il trattamento con burosumab è attualmente in fase di studio.



ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE E STRUTTURE COINVOLTE IN CONTROLLI/MONITORAGGIO NEI PAZIENTI PEDIATRICI

Vedi SCHEDA B

SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI

<p>Dati anamnestici e di base</p> <p>Analisi dei dati anamnestici per valutare la familiarità della patologia. Conferma della diagnosi con indagini genetiche. Valutazione degli effetti metabolici e scheletrici della terapia convenzionale o con burosumab e verifica dei reali benefici. Valutazione continua dei potenziali eventi avversi. Follow-up multidisciplinare continuativo.</p>
<p>Dati legati al singolo controllo clinico</p> <p>Verifica da parte del <i>team leader</i> delle valutazioni multidisciplinari. Valutazione del paziente da parte del <i>team leader</i> durante il follow-up.</p>

ELENCO INDICATORI DI PROCESSO E DI ESITO

INDICATORI DI PROCESSO (PAZIENTI PEDIATRICI)						
Caratteristica monitorata	Indicatore	Standard	Resp.le Rilevazione ed elaborazione	Strumenti di Rilevazione	Frequenza Rilevazione ed elaborazione	Responsabile Analisi Dati
Diagnosi precoce	Esame clinico specialistico; Valutazione biochimica; Valutazione radiologica; Valutazione genetica.	Diagnosi clinica, biochimica e radiologica entro 15 giorni. Diagnosi genetica entro 3 mesi.	Dirigente Medico Coordinatore specialista.	Esame clinico; Esami biochimici; Esami radiologici; Indagini genetiche.	In base al regime di trattamento prescritto (vedi sezione Controlli/Monitoraggio).	Referenti PDTA

INDICATORI DI ESITO (PAZIENTI PEDIATRICI)						
Caratteristica monitorata	Indicatore	Standard	Resp.le Rilevazione ed elaborazione	Strumenti di Rilevazione	Frequenza Rilevazione ed elaborazione	Responsabile Analisi Dati
Caratteristiche auxologiche	Misurazioni auxologiche di crescita staturale, ponderale e proporzioni corporee.	Confronti con i soggetti normali sani di pari età e sesso.	Dirigente Medico Coordinatore specialista	Valutazione clinica; bilancia munita di statimetro, misuratore Harpenden stazione eretta e da seduto	1-3 mesi < 5 anni; 3-6 mesi > 5 anni.	Referenti PDTA
Alterazioni scheletriche	Presenza di alterazioni a carico dello scheletro in toto o di	Valutazione dell'evoluzione delle anomalie scheletriche.	Dirigente Medico Coordinatore specialista e Dirigente	Valutazione clinica	1-3 mesi < 5 anni; 3-6 mesi > 5 anni.	Referenti PDTA



	segmenti dello stesso.		Medico specialista			
Alterazioni odontoiatriche	Presenza di lesioni a carico del dente e del parodonto.	Valutazione della presenza e della gravità delle lesioni dentarie e parodontali.	Dirigente Medico specialista	Valutazione clinica e ortopantomografia	ogni 6-12 mesi (o in base all'esame clinico).	Referenti PDTA
Alterazioni biochimiche	Dosaggi biochimici parametri metabolismo fosfo-calcico.	Confronto con i valori normali di riferimento.	Dirigente Medico specialista Dirigente Biologo	Analizzatori automatici	In base al regime di trattamento (vedi sezione Controlli/Monitoraggio).	Referenti PDTA
Alterazioni radiologiche	Lesioni radiologiche di rachitismo.	Classificazione della severità delle lesioni con metodo a punteggio validato (RSS)	Dirigente Medico specialista	Apparecchiatura radiologica digitale	Ogni 1-2 anni (o in base all'esame clinico)	Referenti PDTA
Alterazioni ecografiche renali	Presenza o meno di nefrocalcinosi.	Classificazione della nefrocalcinosi con metodo a punteggio validato.	Dirigente Medico specialista	Apparecchio ecografico	Trattamento convenzionale: almeno ogni 12 mesi; ogni 6 mesi se presente ipercalcemia. Terapia con burosumab: ogni 1-2 anni.	Referenti PDTA



7. Ulteriori informazioni

CRR o Ambulatori dedicati specifici per la patologia presenti nelle Aziende

AOU Pisana – UO Pediatria

CENTRO DI RIFERIMENTO REGIONALE DI ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA https://www.ao-pisa.toscana.it/index.php?option=com_content&view=article&id=211:uo-pediatria&catid=105&limitstart=4&Itemid=113 ;

Ambulatorio Metabolismo Minerale e Osseo, ERN BOND (European Reference Network on Rare Bone Diseases) https://www.ao-pisa.toscana.it/index.php?option=com_attachments&task=download&id=13386

AOU Meyer Firenze

S.C. AUXO-ENDOCRINOLOGIA E GINECOLOGIA PEDIATRICA

Tel. 055/5662585

e-mail: endocrinologia@meyer.it

link: <https://www.meyer.it/cura-e-assistenza/attivita-sanitarie/784-auxo-endocrinologia>

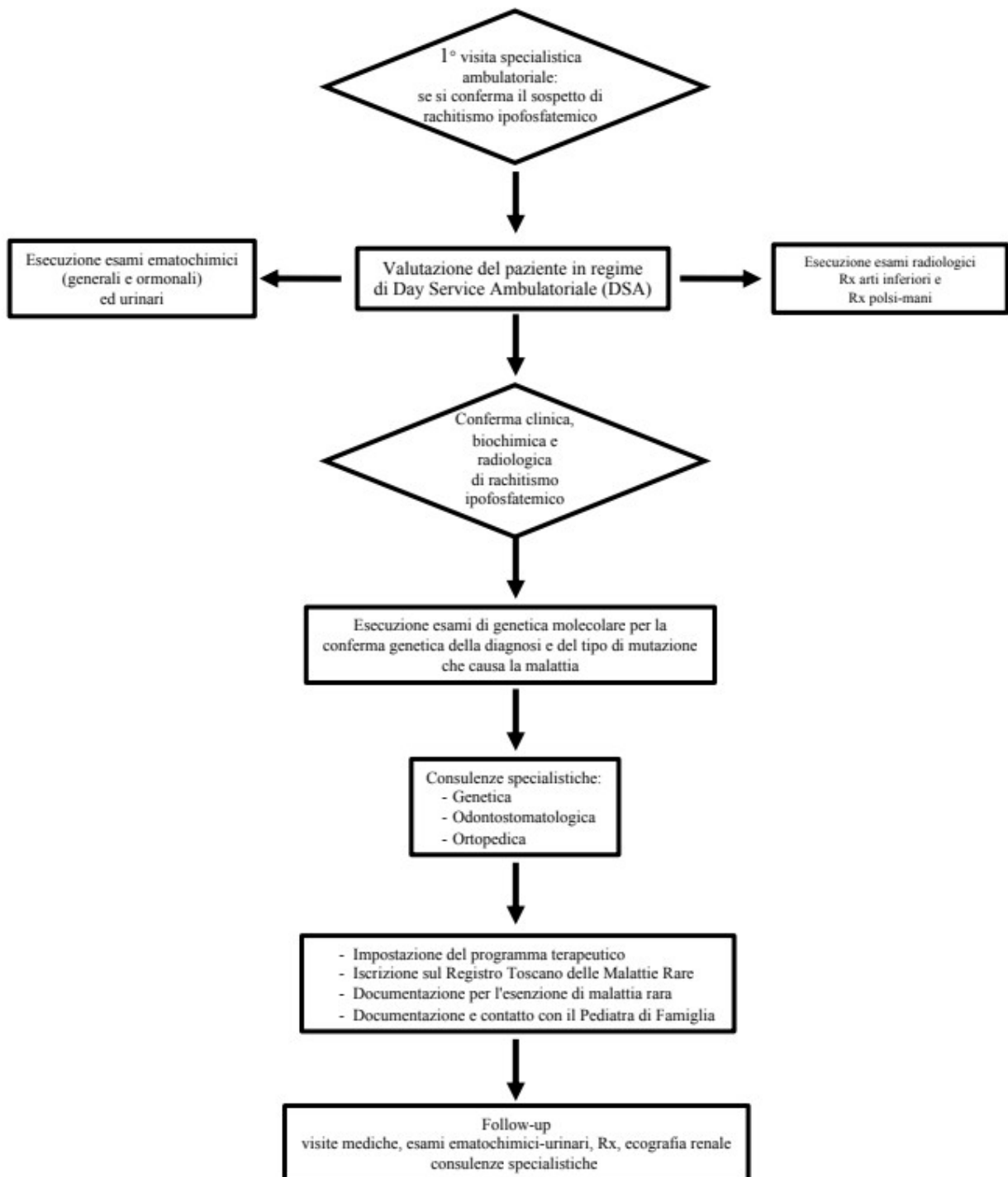
AOU Careggi

CENTRO DI COORDINAMENTO REGIONALE PER LE MALATTIE OSSEE RARE - AMBULATORIO MALATTIE DEL METABOLISMO MINERALE E OSSEO.

L'attività della struttura è rivolta alla diagnosi e cura delle malattie metaboliche dell'osso: osteoporosi primitive e secondarie, disordini rari primitivi dello scheletro, malattie sistemiche con coinvolgimento scheletrico e dei Tumori Endocrini Ereditari. La struttura fa parte dell'European Reference Network on Rare Endocrine Conditions (ENDOERN), dell'European Reference Network on rare bone diseases (ERN BOND) e del presidio di Rete della Regione Toscana per le malattie rare come struttura di coordinamento delle malattie rare dell'osso dell'AOU Careggi. La SOD è stata riconosciuta come Centro di Riferimento Regionale sui tumori ereditari.



8. Algoritmo PDTA PAZIENTE PEDIATRICO





BIBLIOGRAFIA

1. Baroncelli GI, et al. Effect of growth hormone treatment on final height, phosphate metabolism, and bone mineral density in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *J Pediatr.* 2001;138:236-43.
2. Baroncelli GI, et al. Good metabolic control prevents post-surgical imbalance of mineral metabolism in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14:223-4.
3. Baroncelli GI, et al. Genetic advances, biochemical and clinical features and critical approach to treatment of patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2004;1:361-79.
4. Baroncelli GI, et al. Prevalence and pathogenesis of dental and periodontal lesions in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Eur J Paediatr Dent.* 2006;7:61-6.
5. Baroncelli GI, et al. Hypophosphatemic rickets. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19:460-7.
6. Baroncelli GI, et al. Pulp chamber features, prevalence of abscesses, disease severity, and PHEX mutation in X-linked hypophosphatemic rickets. *J Bone Miner Metab.* 2021;39:212-23.
7. Baroncelli GI, S. Mora. X-Linked Hypophosphatemic rickets: multisystemic disorder in children requiring multidisciplinary management. *Front Endocrinol.* 2021;12:688309.
8. Baroncelli GI, et al. Effect of burosumab treatment on phosphate metabolism and bone health in patients with X-linked hypophosphatemic rickets (XLH). Preliminary data within an Italian sample. 60th Annual meeting ESPE, Roma 15-17 settembre 2022, abstract.
9. Bitzan M, et al. Hypophosphatemic rickets. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66:179-207.
10. Carpenter TO, et al. A Clinician's guide to X-Linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res* 2011;26:1381-8.
11. Carpenter TO. The expanding family of hypophosphatemic syndromes. *J Bone Miner Metab* 2012;30:1-9.
12. Carpenter TO, et al. Rickets. *Nat Rev* 2017;4:1-20.
13. Carpenter TO, et al. Burosumab therapy in children with X-Linked hypophosphatemia. *N Engl J Med.* 2018;378:1987-98.
14. Chaussain-Miller C, et al. Dentin structure in familial hypophosphatemic rickets: benefits of vitamin D and phosphate treatment. *Oral Dis.* 2007;13:482-9.
15. Clinkenbeard EL, et al. Heritable and acquired disorders of phosphate metabolism: etiologies involving FGF23 and current therapeutics. *Bone* 2017;102:31-9.
16. Dahir K, et al. X-linked hypophosphatemia: a new era in management. *J Endocr Soc.* 2020;4:bvaa151.
17. Emma F, et al. X-linked hypophosphatemic rickets: an Italian experts' opinion survey. *Ital J Pediatr.* 2019;45:67.
18. Gohil A, et al. FGF23 and associated disorders of phosphate wasting. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2019;17:17-34.
19. Haffner D, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:435-455.
20. Imel EA, et al. Approach to the hypophosphatemic patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:696-706.
21. Imel EA, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphatemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393:2416-27.
22. Linglart A, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect* 2014;3, R13–R30.
23. Masi L et al. Taxonomy of rare genetic metabolic bone disorders. *Osteoporos Int.* 2015;26:2529-58.
24. Michalus I, et al. Rare, genetically conditioned forms of rickets: differential diagnosis and advances in diagnostics and treatment. *Clin Gen.* 2018;94:103-14.
25. Mindler GT, et al. Disease-specific gait deviations in pediatric patients with X-linked hypophosphatemia. *Gait Posture.* 2020;81:78-84.
26. Patriquin H, Robitaille P. Renal calcium deposition in children: sonographic demonstration of the Anderson-Carr progression. *AJR Am J Roentgenol.* 1986;146:1253-6.
27. Raimann A, et al. Multidisciplinary patient care in X-linked hypophosphatemic rickets: one challenge, many perspectives. *Wien Med Wochenschr.* 2020;170:116-23.
28. Rothenbuhler A, et al. Diagnosis, treatment-monitoring and follow-up of children and adolescents with X-linked hypophosphatemia (XLH). *Metabolism.* 2020;103S:153892.
29. Stark H, et al. Direct measurement of TP/GFR: a simple and reliable parameter of renal phosphate handling. *Nephron.* 1986;44:125-8.
30. Thacher TD, et al. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr.* 2000;46:132-9.
31. Ward LM, et al. Effect of burosumab compared with conventional therapy on younger vs older children with X-linked hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107:e3241-e53.
32. Whyte MP, et al. Efficacy and safety of burosumab in children aged 1-4 years with X-linked hypophosphatemia: a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:189-99.

PDTA DEL PAZIENTE IN ETÀ PEDIATRICA RELATIVO A:

RACHITISMO IPOFOSFATEMICO VITAMINA D RESISTENTE - CODICE ESENZIONE: RC0170

TOT. CASI IN RTMR: 177 – AGGIORNAMENTO AL 16.03.2023

ENTE	PRESIDIO	TOT CASI PRESIDIO	RUOLI ASSEGNATI DAL PDTA	REFERENTE/I
AOU PISA	LABORATORIO DI GENETICA MEDICA	89		Presidio cessato. Creazione SOD Genetica Molecolare, SOD Citogenetica, SOD Genetica Medica.
	SOD GENETICA MOLECOLARE	31	DIAGNOSTICA STRUMENTALE DI LABORATORIO	Maria Adelaide Caligo
	SOD CITOGENETICA		DIAGNOSTICA STRUMENTALE DI LABORATORIO	Angelo Valetto
	SOD GENETICA MEDICA		DIAGNOSI GENETICA CERTIFICAZIONE	Benedetta Toschi
AOU PISA	PEDIATRIA – AMBULAT. ENDOCRINOLOGIA	56	DIAGNOSI CERTIFICAZIONE TERAPIA CONTROLLO	Diego Peroni Giampiero Baroncelli Silvano Bertelloni
AOU SIENA	MEDICINA INTERNA E DELLA COMPLESSITÀ	18	Vedi percorso dell'adulto	Stefano Gonnelli
AOU CAREGGI	MALATTIE DEL METABOLISMO MINERALE ED OSSEO	12	DIAGNOSI CERTIFICAZIONE TERAPIA CONTROLLO	Laura Masi CCMR

SCHEDA B – SOLO RUOLI (sintesi)

ENTE	PRESIDIO	TOT CASI PRESIDIO	RUOLI ASSEGNATI DAL PDTA	REFERENTE/I
AOU SIENA	GENETICA MEDICA	3	Vedi percorso dell'adulto	Alessandra Renieri
AOU MEYER	NEFROLOGIA	3	CONTROLLO	Paola Romagnani
AOU MEYER	AUXOENDOCRINOLOGIA E GINECOLOGIA PEDIATRICA	3	DIAGNOSI CERTIFICAZIONE TERAPIA CONTROLLO	Stefano Stagi
AOU PISA	ENDOCRINOLOGIA 2	2	Vedi percorso dell'adulto	
AOU MEYER	MALATTIE METABOLICHE E MUSCOLARI EREDITARIE	1	CONTROLLO	Francesca Pochiero
AOU CAREGGI	ENDOCRINOLOGIA	1	Vedi percorso dell'adulto	Csilla Gabriella Krausz
AOU CAREGGI	MEDICINA INTERNA INTERDISCIPLINARE		Vedi percorso dell'adulto	Domenico Prisco
AOU SIENA	PEDIATRIA		DIAGNOSI CONTROLLO	Salvatore Grosso
AOU MEYER	GENETICA MEDICA		DIAGNOSI GENETICA	Elena Andreucci