

## ***Rachitismo Ipofosfatemico X-linked dell'adulto: Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale della Regione Toscana.***

*Marcucci Gemma<sup>1</sup>, Masi Laura<sup>2</sup>.*

### *Affiliazioni*

- 1. Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi di Firenze (Firenze - Italy)*
- 2. SOD Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo, Ospedale Universitario di Firenze, CTO-Careggi (Firenze - Italy)*

### **Abstract**

Introduzione: Il rachitismo ipofosfatemico legato al cromosoma X (XLH) è una rara malattia congenita caratterizzata da perdita renale del fosfato e conseguente ipofosfatemia, per mutazioni genetiche del gene PHEX, causanti elevati livelli dell'ormone fosfaturico FGF-23. I pazienti adulti con XLH possono presentare manifestazioni cliniche molto variabili da forme lievi a più gravi, comprendenti: osteomalacia, fratture e pseudofratture, deformità ossee, dolore osseo, malattie dentali, entesopatie, debolezza muscolare, malattie articolari degenerative, rigidità, ridotta mobilità articolare e ridotta funzionalità fisica, e perdita dell'udito. La risposta al trattamento convenzionale con supplementazioni di fosfato e calcitriolo/alfacalcidolo risulta insoddisfacente in molti pazienti senza alcun effetto sostanziale sul decorso della patologia e con potenziali complicanze endocrinologiche e renali a lungo termine. Recentemente, in Italia, è stato approvato dall'AIFA l'utilizzo di un nuovo farmaco in pazienti affetti da XLH di età superiore ai 12 anni, già impiegato in età pediatrica: il Burosumab. Il Burosumab è un anticorpo IgG umano monoclonale ricombinante contro l'FGF23. Esso, agisce legando l'FGF23 in eccesso e normalizzando gli effetti dell'FGF23 nei tessuti bersaglio. L'XLH dell'adulto è una patologia complessa e che necessita di un approccio medico multidisciplinare date le diverse potenziali complicanze cliniche e le nuove terapie emergenti. Ad oggi, l'XLH dell'adulto è una patologia ancora verosimilmente sottodiagnosticata e poco conosciuta. Pertanto, per tali motivi è risultato necessario proporre un percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) nella Regione Toscana per i pazienti con sospetto o diagnosi di XLH dell'adulto e per i pazienti adulti con XLH già diagnosticato in età pediatrica.

Metodi: I principali Centri Specialistici di Endocrinologia di Firenze (Dr.ssa L Masi, Dr.ssa G Marcucci), Siena (Prof. S Gonnelli, Prof. L Gennari) e Pisa (Dr.ssa F. Cetani ) si sono riuniti per porre le basi del PDTA sull'XLH dell'adulto, al fine di individuare criteri diagnostici comuni, coinvolgere la medicina di base, individuare i principali centri e gli specialisti di riferimento necessari per la diagnosi e trattamento della patologia.

Risultati: E' stata elaborata una proposta di PDTA dell'XLH dell'adulto da parte del centro di Firenze coordinatore clinico regionale per le malattie rare del metaboliche dell'osso, in base alle più recenti linee guida e raccomandazioni da parte di consensus di esperti ad oggi pubblicate. IL PDTA è stato condiviso dagli altri centri e le figure mediche che il PDTA vede coinvolti sono: i medici di medicina generale sul territorio; specialisti in: endocrinologia, reumatologia, nefrologia, genetica, ortopedia, fisiatria, neurochirurgia, nefrologia, odontostomatologia, oftalmologia, otorinolaringoiatria, radiologia e psicologia. Sono stati evidenziati i principali criteri diagnostici che includono: esami di laboratorio (esami emato-urinari); manifestazioni cliniche, sovrapponibili in parte alle alterazioni pediatriche e alcune specifiche dell'età adulta; esami strumentali ed analisi genetica. E' stato definito un percorso di monitoraggio clinico, biochimico e strumentale per seguire l'evoluzione clinica della patologia e monitoraggio della terapia, e prevenire e trattare per quanto possibile le complicanze di tale patologia. Sono state inserite le indicazioni ad oggi disponibili sulla gestione terapeutica sia riguardante la terapia convenzionale sia la gestione del nuovo approccio terapeutico con Burosumab. Quindi, sono stati evidenziati i principali centri di riferimento

per diagnosi, monitoraggio e terapia sul territorio della regione Toscana, affinché in caso di sospetto di XLH dell'adulto e per la presa in carico del paziente già con diagnosi di XLH che transita dall'età pediatrica all'età dell'adulto, il medico possa in tempi brevi inviare il paziente ad un Presidio della rete Toscana per continuare un adeguato percorso assistenziale. Infine, le principali associazioni dei pazienti che si occupano di XLH, sono state inserite al fine di diffondere la partecipazione dei pazienti presi in carico.

Conclusione: La proposta di tale PDTA, attualmente in revisione da parte dei centri coinvolti e dalla Regione Toscana, è un passo fondamentale per organizzare la rete assistenziale per i pazienti affetti da XLH, che devono essere seguiti e aiutati nella gestione della loro patologia da diverse figure sanitarie ed in tempi adeguati.

#### *Bibliografia*

*Efficacy of Burosumab in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH): A Post Hoc Subgroup Analysis of a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Study.* Brandi ML et al. *Calcif Tissue Int.* 2022 Oct;111(4):409-418.

*Benefit of burosumab in adults with X-linked hypophosphataemia (XLH) is maintained with long-term treatment.* Kamenicky P, et al. *RMD Open.* 2023 Feb;9(1):e002676. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002676.

*Phosphate wasting disorders in adults.* Marcucci G, et al. *Osteoporos Int.* 2018 Nov;29(11):2369-2387.

*Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia.* Haffner D, et al. *Nat Rev Nephrol.* 2019 Jul;15(7):435-455.

*Interdisciplinary management of FGF23-related phosphate wasting syndromes: a Consensus Statement on the evaluation, diagnosis and care of patients with X-linked hypophosphataemia.* Trombetti A et al. *Nat Rev Endocrinol.* 2022 Jun;18(6):366-384.

Ringraziamenti: Endo-ERN