

Progetti innovativi per le malattie rare

Trattamento con anticorpo monoclonale (burosumab) nei pazienti con rachitismo ipofosfatemico X-linked

G. Baroncelli, S. Bertelloni, C. Mucaria, D. Peroni

U.O. Pediatria Universitaria, Centro Riferimento ERN-BOND, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Abstract

Il rachitismo ipofosfatemico X-linked dominante (XLH, OMIM 307800) rappresenta la patologia più frequente tra le varie forme di rachitismo ipofosfatemico. La prevalenza della malattia è stimata intorno a 1:20000-60000. L'XLH è causato da una mutazione inattivante del gene PHEX a penetranza completa ma con espressività variabile. La mutazione determina un incremento dei livelli circolanti di FGF23 che sono l'effettore patogenetico della perdita renale di fosfato e della ridotta sintesi di 1,25-diidrossivitamina D, il metabolita più attivo della vitamina D.

I cardini clinici principali utili alla diagnosi precoce della malattia sono il ritardo di crescita staturale associato a sproporzione corporea (segmento corporeo inferiore maggiormente compromesso), andatura "anserina", segni più o meno gravi di rachitismo con deformità soprattutto a carico degli arti inferiori (varismo, valgismo o forme miste) e dolori osteo-articolari e muscolari che limitano fortemente la qualità di vita dei pazienti.

La terapia utilizzata nei pazienti con XLH è stata basata, negli ultimi 30-35 anni, sull'associazione di un metabolita attivo della vitamina D (calcitriolo o alfacalcidolo) e sali inorganici di fosfato (in preparazione galenica o in compresse reperibili all'estero). Questa terapia risulta scarsamente efficace nella maggior parte dei pazienti con effetti solo parziali sull'omeostasi del fosfato, la risoluzione delle lesioni scheletriche da rachitismo ed il recupero staturale. Tale terapia non è inoltre esente da possibili effetti indesiderati (ipercalcemia, ipercalciuria, iperparatiroidismo secondario) alcuni dei quali permanenti (iperparatiroidismo terziario, nefrocalcinosi).

La recente disponibilità di un nuovo farmaco (burosumab), un anticorpo monoclonale IgG1 ricombinante diretto contro l'FGF23 ha radicalmente modificato il trattamento dei pazienti con XLH. La terapia con burosumab si è dimostrata in grado di neutralizzare gli elevati livelli circolanti di FGF23 con una rapida correzione della fosfatemia e delle lesioni da rachitismo. I risultati ottenuti con la somministrazione di burosumab sono significativamente migliori rispetto a quelli osservati con il trattamento convenzionale in assenza degli effetti indesiderati riportati nei pazienti in trattamento cronico convenzionale. La terapia con burosumab si prospetta quindi come il trattamento di prima scelta nei pazienti con XLH. La prescrizione di burosumab è regolamentata tramite un registro AIFA dedicato con specifici criteri di accesso e rimborsabilità. La prescrizione della terapia con burosumab è riservata a centri con provata esperienza nel trattamento dei pazienti con XLH.