

INDICE

IL RACHITISMO	3
CAPITOLO 1: RACHITISMO CARENZIALE	4
1.1 CENNI STORICI	4
1.2 EPIDEMIOLOGIA.....	4
1.3 EZIOLOGIA.....	5
1.4 FISIOPATOLOGIA	6
1.4.1 LA VITAMINA D	6
1.4.2 PROCESSO DI FOTOSINTESI DELLA VITAMINA D.....	6
1.4.3 MECCANISMO D’AZIONE DELLA VITAMINA D	7
1.4.4 VALORI DI VITAMINA D NEI PAZIENTI PEDIATRICI	8
1.5 CLINICA.....	8
1.5.1 MANIFESTAZIONI SCHELETRICHE	8
1.5.2 MANIFESTAZIONI EXTRASCHELETRICHE	10
1.6 CRITERI DIAGNOSTICI	10
1.7 TERAPIA.....	12
1.7.1 IPOCALCEMIA	12
1.7.2 DEFICIT VITAMINA D	13
1.7.3 L’ESPOSIZIONE SOLARE	14
1.7.4 PROFILASSI	15
CAPITOLO 2: IL RACHITISMO GENETICO	15
2.1 EZIOLOGIA	15
2.1.1 RACHITISMI VITAMINA D- DIPENDENTI	16
2.1.2 RACHITISMI CONGENITI FOSFOPENICI	16
2.1.3 RUOLO DI FGF23 NELL’OMEOSTASI DEL FOSFATO:	17
2.2 EPIDEMIOLOGIA	18
2.3 CLINICA.....	18
2.4 CRITERI DIAGNOSTICI	19
2.4.1 PARAMETRI BIOCHIMICI.....	19
2.4.2 IMAGING	20
2.5 ANALISI GENETICA.....	20
2.6 TERAPIA.....	21
2.6.1 BUROSUMAB	23
2.6.2 ALTRE TERAPIE	24
CAPITOLO 3: STUDIO	25
3.1 RAZIONALE DELLO STUDIO	25

3.2 DISEGNO DELLO STUDIO	25
3.3 OBIETTIVO PRIMARIO	25
3.4 OBIETTIVI SECONDARI	25
3.5 ENDPOINTS.....	25
3.6 ANALISI STATISTICA.....	27
3.7 POPOLAZIONE DELLO STUDIO	27
3.8 CORTE.....	27
3.9 RISULTATI	27
3.9.1 DESCRIZIONE DELLE CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE DEI PAZIENTI.....	28
3.9.2 DESCRIZIONE DELLE CARATTERISTICHE ANTROPOMETRICHE DEI PAZIENTI	33
3.9.3 DESCRIZIONE DELLE CARATTERISTICHE CLINICHE DEI PAZIENTI	35
3.9.4 DESCRIZIONE DEI GENI COINVOLTI NEL CASO DI RACHITISMO GENETICO	37
3.9.5 DESCRIZIONE DEL PROFILO BIOCHIMICO DEI PAZIENTI ALLA DIAGNOSI	38
3.9.6 DESCRIZIONE DELLE CARATTERISTICHE RADIOLOGICHE DEI PAZIENTI:.....	42
3.9.7 DESCRIZIONE DELLA TERAPIA ASSUNTA DAI PAZIENTI:.....	43
3.10 DISCUSSIONE.....	45
BIBLIOGRAFIA :	50

IL RACHITISMO

Introduzione: Definizione ed Eziologia

DEFINIZIONE

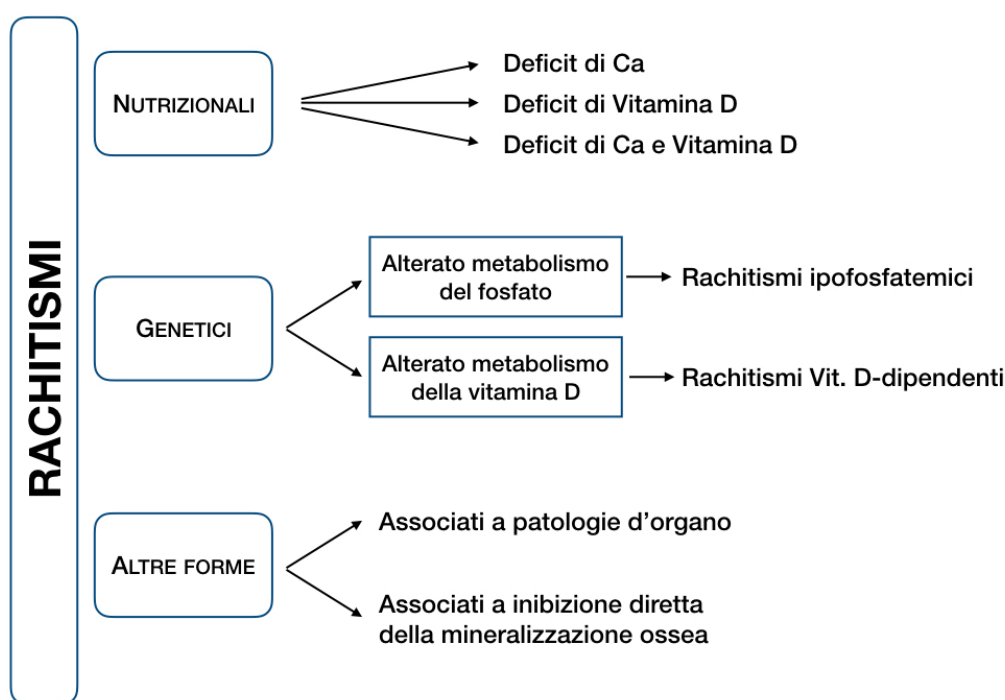
Il rachitismo è una patologia ossea, tipica dell'età evolutiva, caratterizzata da una ridotta o assente calcificazione endocondrale della cartilagine di accrescimento, con conseguente deformazione del tessuto osseo neoformato.

Interessa più frequentemente i distretti corporei in rapido accrescimento in relazione all'età (cranio, coste, polsi, ginocchia, caviglie) (1); le fasce di età più colpite sono infatti la prima infanzia e l'adolescenza: caratterizzate da una rapida crescita scheletrica.

EZIOLOGIA

Da un punto di vista eziologico possiamo suddividere i rachitismi in 3 macro-gruppi (figura 1)

- Rachitismi nutrizionali
- Rachitismi geneticamente determinati
- Altre forme dovute a patologia d'organo (Figura1)



Un'altra modalità di classificazione eziologica di questa patologia è su base biochimica:

- Rachitismi ipocalcemicici o calciopenici = in questo sottogruppo rientrano i rachitismi nutrizionali, quelli geneticamente determinati vitamina D dipendente e quelli secondari a patologia d'organo.
- Rachitismi ipofosfatemici o fosfopenici = in cui rientrano le forme da ridotto apporto di fosfato o da eccessiva perdita renale, queste ultime forme possono essere in alcuni casi geneticamente determinate.

CAPITOLO 1: RACHITISMO CARENZIALE

1.1 CENNI STORICI

Il R carenziale è una patologia antica che, dopo essere stata ritenuta per molto tempo quasi scomparsa, attualmente sta avendo una nuova e importante diffusione in tutto il mondo. (2)

La descrizione di condizioni patologiche associate a deformità scheletriche è già presente nei trattati medici di autori greci e romani, ma solo verso la metà del 19° secolo compaiono le prime segnalazioni.

Il termine inglese "Rickets" appare la prima volta nel 1634 nel registro delle cause di mortalità nella città di Londra (14 casi).

Nella Londra della rivoluzione industriale era presente un forte inquinamento atmosferico: le particelle generate dalla combustione industriale creavano una cappa sopra la città che ostacolava il normale passaggio dei raggi solari, inoltre molte persone vivevano in condizioni disagiate con scarsa igiene. (3)

I due secoli successivi non videro ulteriori conquiste nello studio e nel trattamento del rachitismo, tanto che all'inizio del 19° secolo questa patologia era ormai molto diffusa tra i bambini appartenenti alle classi meno agiate che abitavano in città industrializzate del nord degli Stati Uniti e dell'Europa, zone interessate da un intenso inquinamento atmosferico.

In questo periodo iniziarono a formarsi le prime terapie: secondo il folklore popolare, l'assunzione di olio di fegato di merluzzo aveva un'ottima ripercussione sulla salute e già nella metà del 19° secolo la letteratura tedesca riporta la prescrizione di tale olio come terapia delle deformità rachitiche.

Si scoprì infatti che tale nutriente era ricco di vitamina D, questa sostanza diventò la quarta vitamina liposolubile scoperta, per cui seguendo l'ordine delle lettere dell'alfabeto venne chiamata vitamina D.

Sempre nello stesso periodo Trousseau e Palm compresero empiricamente che una scarsa esposizione solare poteva causare lo sviluppo di tale patologia.

Palm infatti raccomandava bagni solari come misura preventiva e terapeutica, inoltre all'inizio del 20° secolo Huldshinky dimostrò che l'esposizione alla luce artificiale (elioterapia con lampade a vapore di mercurio) poteva anch'essa dare un contributo nel miglioramento della sintomatologia e dei segni clinici di tale patologia. (4)

Tutte queste scoperte hanno portato, nel 20° secolo, a un'evidente riduzione della frequenza dei casi di R.

1.2 EPIDEMIOLOGIA

Oggi il rachitismo carenziale rappresenta la forma più comune nei paesi in via di sviluppo anche se può essere evidenziato nei paesi più industrializzati in bambini immigrati soprattutto dall'Africa e dall'Est Europa.

Pur non disponendo di dati precisi inerenti la prevalenza e l'incidenza attuale del R. carenziale, da un'analisi attenta delle segnalazioni riportate in letteratura emerge una netta tendenza all'incremento dei casi di malattia.

Uno studio canadese del 2007 riporta un'incidenza di R. carenziale tra 0 e 18 anni di vita pari a 2.9:100.000 (5) e una recente indagine fatta in Danimarca segnala nel periodo tra il 1995 e il 2005, la medesima incidenza tra 0 e 14,9 anni. (6)

Questa patologia, continua ad essere descritta non solo nelle zone temperate come Canada, Danimarca, Regno unito, ma anche in paesi nei quali l'irraggiamento solare è maggiore, come l'Australia e gli Stati Uniti. (2)

Nonostante un buon irraggiamento solare per diversi mesi dell'anno, la frequenza di R. carenziale è alta anche nei paesi in via di sviluppo come l'Algeria, l'Etiopia, l'Arabia Saudita, l'Egitto, la Nigeria e la Turchia. (2)

Un'attenta analisi dei fattori di rischio per lo sviluppo di una deficienza di vitamina D è fondamentale per comprendere questa nuova recrudescenza:

a) Paesi sviluppati:

1. Bambini immigrati:

- abitudini dietetiche e culturali con conseguente scarsa esposizione solare
- Mancata profilassi con vitamina D
- Alterato metabolismo della vitamina D

2. Bambini adottati:

- scarsa esposizione solare per prolungata istituzionalizzazione
- denutrizione
- mancata profilassi con vitamina D

b) Paesi in via di sviluppo:

- Ridotta sintesi di vitamina D per scarsa esposizione solare, pigmentazione melanica ed eccessiva copertura della cute.
- Deficienza materna di vitamina D
- Prolungato allattamento al seno senza profilassi con vitamina D
- Alterato metabolismo della vitamina D
- Ridotta assorbimento intestinale di calcio per eccessivo consumo di alimenti ad elevato contenuto di fittati.

Anche i dati italiani disponibili confermano che il R. carenziale colpisce soprattutto bambini immigrati o adottati. (6) (7)

L'incidenza di questa forma in Italia non è nota, non sono disponibili studi sistematici al riguardo.

1.3 EZIOLOGIA

il rachitismo carenziale può essere determinato da:

- Ridotta assunzione di Calcio. I bambini con scarso apporto dietetico di calcio sono suscettibili anche a modesti deficit di vitamina D dal momento che la deficienza di calcio aumenta le richieste di vitamina D dell'organismo. (8)
- Ipvitaminosi D, secondaria a: insufficiente esposizione solare e/o un ridotto introito di vitamina D. La carenza di vitamina D determina una riduzione dell'assorbimento intestinale di Calcio e Fosfato con conseguente ipocalcemia e ipofosfemia.
- Deficit di fosfato: è una forma molto più rara rispetto alle precedenti, deriva da un inadeguato apporto o assorbimento di fosfati ed è prevalentemente nei nati

pretermine, soprattutto in quelli di alto grado, allattati con latte materno e non adeguatamente supplementati con Sali di fosfato.

1.4 FISIOPATOLOGIA

In presenza di deficit di vitamina D l'assorbimento intestinale di calcio si riduce dai valori normali del 30-80% (nei periodi di intenso accrescimento) a valori del 10-15 %, con associata riduzione del riassorbimento del fosforo. (9) (10)

Per mantenere adeguati I livelli di calcemia si instaura un iperparatiroidismo secondario: il PTH stimola il riassorbimento di Calcio e la perdita renale di Fosforo e stimola l'attività dell'1 alfaidrossilasi renale.

Le modifiche della calcemia e della fosforemia, quindi, alterano i normali processi di mineralizzazione della cartilagine di accrescimento.

I bassi livelli di fosforemia impediscono la normale apoptosi dei condrociti ipertrofici di tale cartilagine, con conseguente rigonfiamento cellulare e disorganizzazione del piatto di crescita. (10)

1.4.1 LA VITAMINA D

La vitamina D svolge un ruolo fondamentale nel regolare l'omeostasi fosfocalcica e In particolare il processo di mineralizzazione ossea.

Lo stato vitaminico D regola, infatti, il processo di acquisizione della massa ossea e il raggiungimento del picco di massa ossea, cioè il livello più alto di massa ossea raggiungibile durante la vita come risultato di una crescita normale.

Con il termine vitamina D si comprendono due forme diverse presenti in natura: vitamina D₃ (colecalfiferolo) di origine animale e la vitamina D₂ (ergocalciferolo) di origine vegetale.

L'uomo è in grado di sintetizzare vitamina D₃ a livello cutaneo in seguito all'esposizione alla luce solare e può introdurre con la dieta entrambe le forme di vitamina (D₂ e D₃) presenti in quantità significative solo in alcuni cibi (per esempio salmone, sardina, olio di fegato di merluzzo ecc.). Un'altra fonte dietetica importante è rappresentata dagli alimenti supplementati, come latte, cereali e succhi di frutta.

Il 90% della vitamina D deriva dall'esposizione solare.

1.4.2 PROCESSO DI FOTOSINTESI DELLA VITAMINA D

A livello cutaneo, in seguito a irraggiamento ultravioletto B del 7-deidrocolesterolo (7-DHC) presente negli strati basale e spinoso dell'epidermide, si produce pre-vitamina D₃, una molecola instabile che viene trasformata in vitamina D₃ tramite un processo di termoconversione.

Tramite la proteina di trasporto: vitamin D binding protein (DBP), la vitamina D è veicolata al fegato dove viene idrossilata in posizione 25 dalla 25-idrossilasi a formare la 25-idrossi vitamina D (25-OHD o calcidiolo) che è il maggior metabolita circolante della vitamina D e rappresenta quindi l'indice più accurato per valutare lo stato vitaminico di un individuo. (11)

La 25-OHD giunge poi al rene, dove subisce una seconda idrossilazione da parte dell'1-alfaidrossilasi formando così la 1,25-diidrossivitamina D (1,25-OH₂D o calcitriolo), la forma ormonale attiva della vitamina D.

La 1,25-OH₂D si lega al recettore per la vitamina D (VDR) espresso a livello nucleare dalle cellule del piccolo intestino e si innesca un processo che porta alla trascrizione di geni per canali del calcio, i quali vengono espressi dagli enterociti con conseguente aumento dell'assorbimento intestinale di Calcio.

La 1,25-OH₂D promuove inoltre, l'assorbimento intestinale di fosforo.

Il calcitriolo non agisce solo sugli enterociti, ma è in grado di regolare l'omeostasi fosfocalcica a vari livelli.

Quando le quantità di Calcio assunte con la dieta sono inadeguate, il calcitriolo interagisce con il VDR espresso dagli osteoblasti facendo loro esprimere la citochina RANKL. Questa citochina lega il recettore RANK espresso sulla membrana plasmatica dei preosteoclasti, portando questi ultimi a maturazione e favorendo il riassorbimento di Calcio e Fosforo dall'osso.

L'azione del calcitriolo è dunque sinergica a quella del paratormone (PTH).

Il paratormone infatti, stimola il riassorbimento di Calcio da parte degli osteoclasti, e a livello renale promuove il riassorbimento tubulare di Calcio, l'escrezione di fosfato e la conversione della vitamina D nella sua forma ormonale attiva (1,25-OH₂D) per azione dell'1-alfaidrossilasi. (9)

il R. carenziale è solo la punta di un iceberg della deficienza di vitamina D in quanto ne rappresenta la conseguenza estrema.

1.4.3 MECCANISMO D'AZIONE DELLA VITAMINA D

La vitamina D svolge importanti azioni a livello di diversi organi e apparati, quindi anche l'insufficienza e non solo la deficienza di vitamina D può avere risvolti considerevoli per la salute dell'uomo. (11) (13)

La vitamina D infatti:

- Regola la crescita cellulare, controlla i diversi geni responsabili della proliferazione e della differenziazione cellulare (per esempio p21 e p27), dell'apoptosi e dell'angiogenesi, può quindi diminuire la proliferazione sia delle cellule normali che di quelle cancerose e di queste ultime può indurre la differenziazione terminale.
- Svolge un'azione immunomodulante e di promozione dell'immunità innata che potrebbe prevenire l'instaurarsi di infezioni ricorrenti e lo sviluppo di alcune malattie autoimmuni come il diabete di tipo 1, l'artrite reumatoide e la sclerosi multipla.
- La deficienza di vitamina D è stata inoltre associata a un aumento del rischio di sviluppare diabete di tipo 1, schizofrenia, depressione e malattie cardiovascolari.

Molti organi come l'encefalo, la prostata, il seno, il colon e le cellule dell'immunità innata (macrofagi e monociti) esprimono il recettore della vitamina D e l'1-alfaidrossilasi.

Il calcitriolo comunque esercita le azioni extrascheletriche della vitamina D solo a livello locale, senza influenzare l'omeostasi fosfocalcica, dal momento che viene degradata a livello tissutale dall'enzima 24-idrossilasi senza entrare in circolo.

Appare chiaro, pertanto, come la deficienza di vitamina D possa essere insidiosa e possa comportare conseguenze a lungo termine per l'organismo.

1.4.4 VALORI DI VITAMINA D NEI PAZIENTI PEDIATRICI

Il parametro che riflette con maggior accuratezza lo stato vitaminico D di un individuo è rappresentato dai valori di 25-OHD.

Pochi studi hanno cercato di definire i valori normali di 25-OHD nel bambino e nell'adolescente: vi è consenso nel ritenere francamente patologici valori di 25-OHD inferiori a 11 ng/ml. (14)

Non c'è accordo nel ritenere quali siano i valori di 25-OHD che esprimano un'omeostasi fosfocalcica ottimale.

Una review recente (10) propone di parlare di deficienza di vitamina D in presenza di valori di 25-OHD inferiori a 15 ng/ml e di parlare di insufficienza di fronte a valori compresi tra 15-20 ng/ml in quanto in questa fascia è stato descritto un iniziale aumento dei valori di fosfatasi alcalina. (15)

Qui di seguito riporto in modo schematico i valori standard di 25OHD in bambini e adolescenti in confronto con quelli per l'età adulta. (13) (16) (17) (figura 2)

	Valori di 25-OHD (ng/ml)	
	Adulti	Bambini e adolescenti
Deficienza	<20.	<15
Insufficienza	20-30	15-20
Sufficienza	>30	>20

1.5 CLINICA

I classici segni clinici del R sono legati all'accumulo di tessuto osteoide non mineralizzato a livello delle cartilagini di accrescimento.

Si possono suddividere in:

- manifestazioni scheletriche
- manifestazioni extrascheletriche

1.5.1 MANIFESTAZIONI SCHELETRICHE

le tipiche alterazioni ossee del rachitismo carenziale possono essere riconosciute dopo che la deficienza di vitamina D si è instaurata da alcuni mesi : in assenza di profilassi con vitamina D le scorte di vitamina che un bambino accumula durante la gestazione possono proteggerlo per circa due mesi dalla nascita: i bambini nati prematuri e i nati da madri con deficienza severa di vitamina D possono sviluppare R carenziale più precocemente, spesso con esordio ipocalcémico : questa condizione viene scritta in letteratura come " rachitismo congenito " o " malattia metabolica ossea della prematurità" ed è caratterizzata da ridotta mineralizzazione ossea,, scarsa crescita lineare e aumentato rischio di fratture diafisarie. (18)

Il R. carenziale si manifesta nella sua fase florida tipicamente verso la fine del primo anno e durante il secondo anno di vita; nelle età successive i segni di deficit di

vitamina D sono più rari, anche se ogni periodo caratterizzato da intensa crescita scheletrica, come per esempio la pubertà, può essere considerato a rischio.

Le alterazioni scheletriche possono interessare diversi distretti ossei:

a) Arti superiori

- braccialetto rachitico (slargamento del polso) dovuta all'accumulo di tessuto osteoide a livello metafisario

b) Arti inferiori

insorgono quando il bambino inizia a deambulare:

- caviglia rachitica (doppio malleolo, slargamento della caviglia) dovuta all'accumulo di tessuto osteoide a livello metafisario
- varismo (femore, tibia e perone)
- valgismo
- deformità a colpo di vento (un ginocchio varo e un altro valgo)

c) Torace

- rosario rachitico (slargamento della giunzione condro-costale) causato dall'accumulo di tessuto osteoide
- petto carenato detto "petto a piccione" (sterno proiettato in avanti)
- solco di Harrison (rientramento della parte inferiore del torace nel punto di inserzione del muscolo diaframma) dovuto alla trazione del diaframma sulle coste più cedevoli

d) Cranio

- craniotabe (non patognomico di R) = caratterizzato dalla consistenza elastica e cedevole delle ossa occipitali o parietali della testa del bambino, avvertibile esercitando una leggera pressione su questa regione, e dovuto all'assottigliamento del tavolato esterno del cranio.
- prominenza delle bozze frontali (caput quadratum) = dovuta all'espansione delle ossa frontali
- fontanella anteriore ampia
- ritardata chiusura della fontanella anteriore (>2 aa)
- platibasia occipitale

e) Denti

- ritardata eruzione dentaria (incisivi decidui non presenti a 9 mesi e primi molari non presenti a 14 mesi)
- ipoplasia dello smalto e quindi maggior suscettibilità a carie anche a carico dei denti permanenti

f) Rachide

- scoliosi di grado lieve
- cifosi dorso- lombare

g) Altro

- dolori ossei
- irritabilità

- le fratture sono rare, tranne che nei bambini nati prematuri, e generalmente sono a “legno verde” e asintomatiche
- nei casi più gravi e inveterati la deformità del rachide, della pelvi e degli arti inferiori possono essere causa di bassa statura (“nanismo rachitico”).

1.5.2 MANIFESTAZIONI EXTRASCHELETRICHE

2. Ipotonia muscolare = ritardo nelle tappe dello sviluppo psicomotorio (controllo del capo, posizione seduta, deambulazione), questa comporta:
 - Addome prominente
 - Ernia ombelicale
3. Ipocalcemia = può presentarsi anche prima che si instaurino i tipici segni radiologici e può essere:
 - Asintomatica
 - Latente (segno di Chvostek e Trousseau)
 - Sintomatica (convulsioni, sincope, laringospasmo, broncospasmo, tetania, parestesie, tremori, crampi muscolari, cardiomiopatia dilatativa)
 - L’esordio acuto con crisi ipocalcemiche è più frequente nei lattanti (in particolare se nati da madre affetta da deficit di vitamina D) e nei soggetti di etnia non caucasica (19).
4. Aumento della frequenza delle infezioni respiratorie= a causa delle deformità del torace precedentemente descritte che possono infatti ostacolare la respirazione favorendo l’instaurarsi di bronchiti e broncopneumoniti ricorrenti che caratterizzano il cosiddetto “polmone rachitico”.
5. Anemia ipocromica
6. Cardiomiopatia

1.6 CRITERI DIAGNOSTICI

L’approccio diagnostico del rachitismo carenziale si basa su dati anamnestici, clinici, strumentali e sul quadro biochimico, che risulta di fondamentale importanza per un corretto inquadramento della patologia e per controllarne il miglioramento nel tempo.

1.6.1 PARAMETRI BIOCHIMICI

La storia naturale del R carenziale è stata classicamente suddivisa da Fraser in 3 stadi di malattia:

stadio 1 = caratterizzato da ipocalcemia generalmente subclinica, transitoria e quindi difficile da documentare, normo fosforemia, valori di 25-OHD per lo più ridotti e da valori di ALP e PTH aumentati.

Stadio 2 =ulteriore diminuzione dei livelli di 25-OHD e ulteriore aumento dei livelli di ALP e PTH: la presenza, quindi, di un iperparatiroidismo secondario franco porta all’instaurarsi di normo calcemia e ipofosforemia.

Stadio 3= si sviluppa deficienza severa di 25-OHD, ipocalcemia marcata e ipofosforemia (a questo punto vi è anche una chiara evidenza di demineralizzazione ossea).

L'interpretazione della valutazione biochimica quindi dipende dallo stadio in cui si trova la malattia. (20) (10)

I parametri biochimici, quindi, più utili alla diagnosi sono rappresentati da:

- calcemia
- fosfatemia
- fosfatasi alcalina
- PTH
- metaboliti della vitamina D
- Calciuria
- fosfaturia

Alla luce di queste considerazioni, per la diagnosi di R. carenziale il dosaggio della 25-OHD da solo rappresenta il miglior indicatore dello stato vitaminico D, però può non essere sufficiente in quanto non sempre è chiaramente diminuito, soprattutto nelle fasi iniziali.

Lo stesso si può dire per la calcemia: l'iperparatiroidismo secondario infatti, determinando un anomalo riassorbimento osseo di Calcio, può mantenere, almeno inizialmente, i valori di calcemia e di 25-OHD nella norma, anche la fosforemia inizialmente può essere normale e solo nelle fasi successive della malattia diminuire a causa di un'umentata secrezione renale di fosfato determinata dal PTH.

Più utili a scopo diagnostico sono, pertanto, i valori di PTH e di ALP, che nel R. carenziale, risultano sempre aumentati.

Il dosaggio della 1,25-OH₂D può portare a conclusioni errate, dal momento che negli stadi iniziali può essere nella normale o addirittura aumentata come conseguenza dell'iperparatiroidismo secondario che costituisce uno stimolo per l'1-alfaidrossilasi renale.

1.6.2 IMAGING E RSS:

l'approccio diagnostico strumentale del rachitismo si basa sul riscontro delle tipiche alterazioni radiologiche rilevabili soprattutto a livello delle ossa a rapido accrescimento, quali radio, ulna, femore distale, tibia prossimale e distale. Per questo motivo, nel sospetto di R., la valutazione radiologica dei polsi e delle ginocchia è fondamentale per il corretto inquadramento diagnostico, della gravità e per monitorare la risoluzione delle alterazioni ossee durante il trattamento.

Il Rickets Severity Score è un metodo quantitativo, utile nel valutare la severità del R. e per monitorare gli effetti del trattamento sulla mineralizzazione ossea. Correla con i livelli di ALP, marker dell'attività del R. Consiste nell'attribuzione di un punteggio alle radiografie di polso e ginocchio dove 0 = rappresenta l'assenza di lesioni radiologiche e 10 il massimo grado di alterazioni radiologiche possibili (grado di sfrangiamento e di concavità delle metafisi e quota di cartilagine di accrescimento interessata).

In generale, a livello delle ossa lunghe è possibile osservare:

- osteopenia (questo in genere è il segno radiologico più precoce)
- slargamento, sfrangiamento e deformazione a "coppa" delle metafisi in seguito alla proliferazione della cartilagine non calcificata e del tessuto osteoide

- assottigliamento degli spessori corticali (Figura 3)

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

Segni radiologici più tipici del R. nutrizionale, conseguenti all'aumentato riassorbimento osseo indotto dall'iperparatiroidismo secondario:

- osteopenia,
- aspetto grossolano della componente trabecolare
- assottigliamento della corticale delle ossa lunghe
- ispessimento della corticale tibiale
- fratture (generalmente a legno verde).

1.7 TERAPIA

La terapia del R carenziale si basa sulla somministrazione di Vitamina D e/o Sali di calcio e varia con l'eziologia.

Non trovano normalmente indicazione i metaboliti della vitamina D (25-OHD e 1,25-OH₂D) perché la somministrazione di calcitriolo sembra aumentare il rischio di sviluppare colelitiasi e ipercalcemia. (21)

Inoltre, il calcitriolo stimola l'attività della 24-idrossilasi con conseguente aumento della degradazione della 25-OHD e della 1,25OH₂D. (22)

È consigliata inoltre l'esposizione alla luce solare diretta da 5 a 15 minuti (dose suberitemica) per le braccia e le gambe, o del viso per almeno 3 volte/settimana.

Non si propone una maggiore esposizione alla luce solare perché il rischio di cancro della pelle risulta aumentato. (23)

1.7.1 IPOCALCEMIA

Nel R. dovuto ad un ridotto apporto di Calcio è consigliata l'assunzione di Calcio: 1000mg/die durata >6 mesi per assicurare una normalizzazione del quadro radiografico.

In presenza di ipocalcemia acuta sintomatica i sali di calcio (gluconato 10%) devono essere somministrati ev alla dose di 5-20 mg/kg ogni 4-6 ore con attento monitoraggio ECG del ritmo cardiaco (19).

La contemporanea assunzione di vitamina D (50000 UI / mese per 24 settimane) può ridurre i tempi di guarigione perché stimola l'assorbimento intestinale di Calcio e Fosforo.

La supplementazione orale con Calcio può essere utile anche nei bambini che non sono francamente ipocalcemicici, al fine di evitare la cosiddetta hungry bone syndrome (sindrome dell'osso affamato).

Infatti durante il trattamento con vitamina D, e in particolare con dosi semi-urto, si assiste a un aumento brusco dei processi di mineralizzazione ossea che consumano il Calcio plasmatico con conseguente rischio di ipocalcemia.

1.7.2 DEFICIT VITAMINA D

Nel R. dovuto a un deficit di vitamina D varia in base all'età e consiste nella somministrazione associata di vitamina D e Sali di Calcio (il dosaggio varia in base al peso: 30-75 mg/kg in 2-3 dosi/die). (19,10)

La somministrazione giornaliera di vitamina D è preferibile, ma in casi selezionati in cui la compliance non è ottimale è possibile effettuare il trattamento mediante una dose singola o ripetuta di vitamina D pari a 100.000 – 200.000 UI, per via orale o intramuscolo, seguita da somministrazioni di mantenimento di 400 UI/die qualora fosse dimostrata scarsa compliance anche nella terapia di mantenimento è possibile ripetere la dose semi-urto ogni 3 mesi, fino a conferma della guarigione radiologica. (24)

Per il trattamento giornaliero sia la vitamina D2, sia la vitamina D3 sono ugualmente efficaci, mentre per il trattamento in un'unica dose la vitamina D3 è preferibile perché ha emivita più lunga.

Riporto in seguito una tabella in cui sono riportati i valori di vitamina D da assumere in base all'età, secondo le indicazioni di alcuni anni di provata esperienza o commissioni internazionali. (25,10,26)

(Figura 4)

< 3 mesi	2000	3 mesi	Munns CF, et al. (10)
3 - 12 mesi	2000	3 mesi	
> 1 - 12 anni	3000 - 6000	3 mesi	
> 12 anni	6000	3 mesi	

(Figura 5)

Età	Dosaggio, UI	Durata del trattamento	AA (rif.)
3 - 12 mesi	50000	dose singola	Munns CF, et al. (10)
> 1 - 12 anni	150000	dose singola	
> 12 anni	300000	dose singola	
> 2 anni	100000	ogni 20 giorni per 3 volte	Baroncelli GI, et al. (14)

In tutti i casi al termine del periodo di trattamento si consiglia la terapia di mantenimento con dosi diverse a seconda delle fasce di età.

Si consiglia inoltre una valutazione periodica (ogni 3-6 mesi) dei livelli sierici di 25OHD per il rischio di recidiva nei pazienti a rischio. (19,27)

Il parametro biochimico migliore per valutare la guarigione è la fosfatasi alcalina (ALP): i valori di ALP, infatti, diminuiscono progressivamente per rientrare nella norma contemporaneamente alla guarigione delle lesioni scheletriche, cosa che avviene generalmente dopo 8-14 settimane di terapia.

Il rischio di intossicazione da vitamina D è modesto: nei bambini è stata riportata ipercalcemia in seguito a somministrazione di 300.000 o di 600.000 UI o dopo dosi giornaliere superiori alle 10.000. (28)

1.7.3 L'ESPOSIZIONE SOLARE

La radiazione solare UVB è fondamentale per la sintesi di vitamina D. L'esposizione cutanea agli UVB viene misurata in dosi minime eritematose (MED): una MED corrisponde alla quantità di UVB necessaria a causare un minimo eritema cutaneo.

Negli adulti l'esposizione dell'intera superficie corporea a una MED permette il rilascio in circolo di 10.000-20.000 UI di vitamina D nelle 24 ore, mentre l'esposizione del 40% del corpo a un quarto di MED può generare 1.000 UI/die, la quantità minima di vitamina D necessaria. (29)

I bambini necessitano, rispetto agli adulti, di una minore esposizione alla luce solare per produrre sufficienti quantità di vitamina D, sia per la loro superficie corporea più estesa in rapporto al volume, sia per la loro maggiore capacità di produrre vitamina D. (30)

Il livello di esposizione proposto attualmente come indice di uno stato sufficiente di vitamina D nei bambini, deve ancora essere determinato, in particolare a seconda del momento della giornata, della stagione e del colorito della pelle. (10)

L'efficacia della radiazione solare è influenzata infatti da molti parametri: pigmentazione cutanea, massa corporea, latitudine, stagione, inquinamento atmosferico, percentuale di cute esposta, tipo di vestiario e utilizzo di filtri solari.

Nei paesi del Medio Oriente e nei paesi arabi, nonostante una situazione climatica con alta irradiazione solare, la deficienza di vitamina D può essere frequente, soprattutto nelle donne a causa di motivi culturali e religiosi che vietano loro di stare all'aperto o di esporre al sole una superficie sufficiente del proprio corpo. (18)

Alle nostre latitudini, in autunno inoltrato, nei mesi invernali e all'inizio della primavera, il bambino, anche se esposto al sole, non è in grado di produrre vitamina D. (31)

Durante i mesi invernali, quindi, l'esposizione ai raggi solari risulta inefficace nel produrre un'adeguata sintesi di pre-vitamina D₃: in questo periodo dell'anno uno stato vitaminico D sufficiente può essere garantito solo dalle riserve endogene di vitamina D accumulate durante il periodo estivo o da una supplementazione esogena.

D'altra parte, un'esposizione prolungata alla luce solare nei mesi estivi, oltre a essere pericolosa, non può incrementare in maniera proporzionale la produzione di vitamina D, poiché la pre-vitamina D₃, raggiunto un livello soglia, viene degradata in prodotti inerti come il lumisterolo e il tachisterolo. (29)

È sufficiente quindi esporre per 5-30 minuti le braccia e le gambe (in base a tutti i parametri che influenzano l'efficacia della radiazione solare, precedentemente ricordati) due volte alla settimana nell'orario compreso tra le ore 10 e le ore 15, in primavera, estate e autunno: periodo in cui gli UVB raggiungono maggiormente la superficie terrestre. (13)

Ovviamente I bambini dalla carnagione scura necessitano di tempi di esposizione maggiori.

Più del 90% delle richieste di vitamina D viene soddisfatto dalla casuale esposizione alla luce solare, per cui è opportuno rivalutare gli effetti benefici del sole, promuovendo un corretto equilibrio tra la prevenzione del rischio di cancro cutaneo e l'esposizione a una radiazione UVB sufficiente per mantenere adeguati livelli di vitamina D. (13)

1.7.4 PROFILASSI

Uno strumento importante per contrastare la diffusione del R. carenziale è rappresentato dalla profilassi con vitamina D dei bambini e degli adolescenti.

La profilassi deve essere effettuata somministrando vitamina D e non i suoi metaboliti in quanto questi ultimi non sono in grado di mantenere e /o di restaurare le scorte di vitamina D e inoltre espongono a un rischio importante di ipercalcemia.

È preferibile la somministrazione quotidiana di preparati in gocce, in quanto sono di semplice impiego e la dose da somministrare è ben controllata.

Una recente metanalisi sottolinea come la mancata effettuazione della profilassi con vitamina D possa favorire lo sviluppo del R carenziale, in particolare nei bambini allattati esclusivamente al seno o non adeguatamente esposti alla luce solare, nei bambini che vivono in Asia, in Africa o nel Medio Oriente e nei bambini immigrati da queste regioni in paesi dove la prevalenza di R è minore. (32)

Tutti I bambini quindi allattati al seno dovrebbero sottoporsi a profilassi con vitamina D: 400 UI/die fin dai primi giorni di vita, tenendo sempre presente che tutti i periodi caratterizzati da rapido accrescimento staturo-ponderale sono a rischio di deficienza di vitamina D in caso di scarso apporto dietetico o scarsa esposizione solare.

I nati pretermine possono richiedere la somministrazione profilattica di dosi maggiori di vitamina D (800-1000 UI/die) fino al raggiungimento di un'età pari a 40 settimane post concezionali.

Anche durante la gravidanza deve essere assicurato uno stato vitaminico D adeguato, per l'importante ruolo della vitamina D sulla programmazione della futura acquisizione di massa ossea del bambino.

CAPITOLO 2: IL RACHITISMO GENETICO

2.1 EZIOLOGIA

I rachitismi genetici possono essere suddivisi in 2 gruppi principali:

- Rachitismi vitamina D- dipendenti: dovuti ad una mutazione dei geni che codificano per gli enzimi coinvolti nelle tappe di attivazione della vitamina D.
- Rachitismi ipofosfatemici: dovuti ad un alterato metabolismo del fosfato per una mutazione di alcuni fattori coinvolti nella sua regolazione.

2.1.1 RACHITISMI VITAMINA D- DIPENDENTI

I rachitismi vitamina-D dipendenti si possono suddividere in:

TIPO 1 autosomica recessiva

-1A = dovuto a un deficit della sintesi della 1 alfa idrossilasi renale

-1B= dovuto a un deficit di 25-idrossilasi epatica

TIPO 2 autosomica recessiva

Caratterizzate da una resistenza periferica all'1,25(OH)2D

-2 A = dovuto ad anomalie del recettore della vitamina D (VDR, Vitamin D Receptor)

-2 B= dovuto ad un'alterata funzione di VDR

TIPO 3=Forma individuata recentemente e caratterizzata da un'aumentata degradazione della vitamina D. questa forma è trasmessa con carattere autosomico dominante, tramite una mutazione attivante del gene che codifica per l'enzima P450-dipendente CYP3A4, coinvolto nell'inattivazione epatica di alcuni composti, tra i quali i due più importanti metaboliti della vitamina D [25 OHD e 1,25(OH)2D], che vengono trasformati in prodotti più polari e quindi inattivi. (37)

2.1.2 RACHITISMI CONGENITI FOSFOPENICI

I rachitismi congeniti fosfopenici, che rientrano nelle forme da eccessiva perdita renale di fosfato, possono suddividersi in:

R fosfopenici FGF23 mediati

R fosfopenici da difetti renali intrinseci NON FGF23 mediati.

La forma a ereditarietà x-linked (XLH) è quella più frequente e rappresenta circa l'80% dei casi familiari di ipofosfatemia. Il difetto genetico alla base della malattia è la perdita di funzione del gene Phosphate-regulating gene with Homology to Endopeptidases located on the X chromosome (PHEX).

Per completezza riporto una tabella in cui si ritrovano tutte le cause dei R. fosfopenici genetici e non.

(Figura 6)

Nutrizionale/ ridotto apporto/assorbimento intestinale di fosfati	Malnutrizione
	Prematurità
	Chelanti del fosfato
	Formule elementari (es. Neocate)
	Nutrizione parenterale totale
	Malattia gastrointestinale (ad es. sindrome dell'intestino corto)
	Ri-distribuzione cellulare
	Terapia insulinica in chetoacidosi diabetica
	Alcalosi respiratoria acuta
	Sindrome da rialimentazione
Aumentata perdita di fosfati renale	
Forme congenite	Ipofosfemia FGF23-correlata
	Rachitismo ipofosfemico con ipercalciuria
Forme acquisite/congenite	Iperparatiroidismo
	Carenza di vitamina D
Disfunzione del tubulo prossimale renale/sindrome di Fanconi	
Forme congenite	Sindrome di Lowe
	Malattia di Dent 1
	Malattia di Dent 2
	Cistinosi infantile
	Tirosinemia
	Wilson's disease
Forme acquisite	Tossicità da farmaci
	• chemioterapici
	• antivirali
	• aminoglicosidi
	Mieloma multiplo
	Amiloidosi
	Metalli pesanti

2.1.3 RUOLO DI FGF23 NELL'OMEOSTASI DEL FOSFATO:

la regolazione dell'omeostasi del fosfato è affidata a 3 ormoni: calcitriolo, paratormone e fibroblast grow factor 23 (FGF23). Quest'ultimo è secreto dagli osteociti e agisce su specifici recettori presenti sulla membrana basolaterale dei tubuli renali, promuovendo la perdita di fosfato. (38)

valori elevati di FGF23 inducono una diminuzione del riassorbimento del fosfato a livello renale, provocando quindi fosfaturia e ipofosfemia. FGF23, inoltre, inibisce l'attività della 1 alfa-idrossilasi renale che è fondamentale per la formazione di 1,25 OH₂D.

l'ipofosfemia e la carenza del metabolita attivo della vitamina D determinano una compromissione della mineralizzazione della cartilagine di accrescimento a livello metafisario determinando i caratteristici segni di

2.2 EPIDEMIOLOGIA

Si tratta di forme decisamente più rare rispetto ai rachitismi nutrizionali.

Per quanto riguarda i R vitamina D-dipendenti sono prevalenti in quella parte di popolazione dove i fattori di rischio sono ridotti o non presenti (es: popolazione caucasica senza difetto di esposizione solare/ carenze nutrizionali/malassorbimento).

Nell'ambito dei R ipofosfatemici, la prevalenza del R ipofosfatemico X-linked (XLH), che rappresenta la forma più frequente, è stata recentemente stimata tra 1,2 e 3,0 su 60000. (33) (34)

La sua incidenza è di circa 1:20.000 nati e i casi sono per i 2/3 di origine familiare mentre 1/3 dei casi presenta mutazioni de novo. (35)

In Italia, il numero atteso di pazienti con XLH in età pediatrica è circa 187-470, considerando una popolazione pediatrica residente di 9374322 soggetti con età inferiore ai 18 anni. (36)

2.3 CLINICA

Per quanto riguarda i R vitamina D- dipendenti:

- tipo 1A = si manifesta con un quadro di grave R ad esordio precoce. Severe crisi ipocalcemiche possono rappresentare il sintomo d'esordio della patologia, manifestandosi con tetania e/o convulsioni.
- Possono inoltre essere presenti manifestazioni extrascheletriche: severa ipotonia, astenia e alterazioni dello smalto dentario. (39)
- tipo 1B = è parimenti caratterizzato dalla presenza di segni di un grave R a esordio precoce. Il quadro biochimico riscontrabile in questa forma è simile a quello dei R carenziali. (39)
- tipo 2A = si osserva più frequentemente in particolari etnie caratterizzate da elevata consanguineità. La malattia si manifesta con segni di R, generalmente di grado severo, già nelle prime settimane/mesi di vita; i soggetti affetti possono presentare crisi convulsive da ipocalcemia, deficit staturale, ipoplasia dentaria e frequenti carie. Nel 50% dei casi è presente alopecia, per un difetto recettoriale del bulbo pilifero. (39)

I R. fosfopenici hanno segni clinici comuni in tutte le diverse forme:

- Esordio nel 1°-2° anno di vita= con l'inizio della deambulazione si sviluppano le prime deformità ossee, soprattutto a carico delle ossa lunghe a rapido accrescimento
- Arti inferiori ricurvi, coxa vara e ginocchio varo o valgo
- Andatura anserina
- Nel tempo si sviluppa una bassa statura disarmonica con prevalenza del tronco sugli arti inferiori e una statura definitiva nei soggetti non trattati variabile dai 130-165 cm
- Spesso presenti braccialetto/caviglia rachitici
- Solco di Harrison e rosario rachitico poco presenti

- Craniosinostosi, che può richiedere l'intervento neurochirurgico = segno precoce e frequente. (39,40,41)
- I pz con la forma XLH possono mostrare, in oltre il 50% dei casi, peculiari lesioni dentarie (prediligono gli incisivi e i canini) e del parodonto (ascessi con fistole gengivali) che insorgono in assenza di trauma o carie. (42,43)
- In età adulta i pz con la forma XLH possono sviluppare osteomalacia, entesopatia, processi degenerativi a carico delle articolazioni, le alterazioni dentali e del parodonto possono condurre ad edentulia precoce. (44)

2.4 CRITERI DIAGNOSTICI

2.4.1 PARAMETRI BIOCHIMICI

Per quanto riguarda i R. vitamina-D dipendenti, in tutte le forme:

- Il Calcio è ridotto in quanto è presente un'alterata idrossilazione della vitamina D, ridotto anche il Calcio urinario
- Il Fosfato è ridotto, come espressione dell'iperparatiroidismo secondario
- il riassorbimento di Fosfato è ridotto a causa dell'iperparatiroidismo secondario che si instaura
- la Fosfatasi alcalina è aumentata, così come in tutte le altre forme di R
- Il PTH è aumentato
- I livelli di 25 OHD: sono ridotti nel tipo 1B e nel tipo 3; mentre possono essere aumentati nel tipo 2
- I livelli di 1,25OHD2: sono generalmente aumentati nelle prime fasi di malattia per compenso all'ipocalcemia e all'iperparatiroidismo secondario, tendono poi a ridursi nelle fasi avanzate della malattia per esaurimento del substrato (25OHD), nelle forme di tipo 2 sono aumentati.

I R. fosfopenici:

- Presentano in tutte le forme valori di calcemia normali e livelli di fosfatemia ridotti
- Il riassorbimento renale di Fosfato è ridotto a causa di un'eccessiva produzione di FGF23 o per difetti intrinseci del rene
- La presenza di ipercalciuria è importante per la diagnosi di alcune forme di R ipofosfatemico (forma X-linked recessiva con ipercalciuria)
- La fosfatasi alcalina è elevata
- I livelli di PTH sono normali
- I livelli di 1,25OHD2 nei R ipofosfatemici risultano francamente ridotti rispetto ai valori di riferimento oppure nei limiti della norma, ma insufficienti in rapporto ai valori di fosfato ematico, sono però aumentati nelle forme X-linked recessivo o con ipercalciuria

I valori di FGF23 non sono utili nella diagnosi differenziale tra e varie forme di rachitismo, ma possono essere francamente aumentati nelle forme di R. ipofosfatemico FGF23 dipendenti. (39)

Nei pazienti XLH, tali valori, possono avere un ruolo fondamentale qualora non sia disponibile la valutazione genetica per l'individualizzazione delle mutazioni del gene PHEX per accedere ai criteri con la terapia con Burosumab.

Allego tabella riassuntiva:
(Figura 7)

	Ca	P	ALP	uCa	TmPO ₄ /GFR	FGF23	PTH	25OHD	1,25(OH) ₂ D
R. nutrizionale da deficit di vitamina D	N,↓	N,↓	↑	↓	↓	N,↓	↑	↓	↑,N,↓
R. nutrizionale da deficit di Ca	N,↓	N,↓	↑	↓	N,↓	↑	N,↑	N,↓	↑
R. ipofosfatemico X-linked	N	↓	↑	N	↓	↑	N	N	N [^] ,↓
R. ipofosfatemico autosomico dominante	N	↓	↑	N	↓	↑	N	N	N [^] ,↓
R. ipofosfatemico autosomico recessivo 1,2	N	↓	↑	N	↓	↑	N	N	N [^] ,↓
Malattia di Dent 1	N	↓	↑	↑	↓	?	↑,N,↓	N	↑
R. ipofosfatemico ereditario con ipercalciuria	N	↓	↑	↑	↓	↓	N,↓	N	↑
R. ipofosfatemico e iperparatiroidismo	N ^o	↓	↑	N	↓	↑	↑	N	N
R. vitamina D-dipendente tipo 1A	↓	↓	↑	↓	↓	N,↓	↑	N,↑	↓
R. vitamina D-dipendente tipo 1B	N,↓	↓	↑	↓	↓	?	↑	↓	↓
R. vitamina D-dipendente tipo 2A	↓	↓	↑	↓	↓	N,↓	↑	N,↑	↑
R. vitamina D-dipendente tipo 2B	↓	↓	↑	↓	↓	?	↑	N,↑	↑
R. vitamina D-dipendente tipo 3	↓	↓	↑	↓	?	?	↑	↓	↓

2.4.2 IMAGING

Anche per le forme geneticamente determinate è utile usufruire del RSS, un segno tipico del R. fosfopenico è l'ispessimento della corticale tibiale. Per i R. fosfopenici potrebbe essere indicato eseguire una RM encefalo (per anomalie associate) e spinale (siringomielia).

2.5 ANALISI GENETICA

La conferma diagnostica delle diverse forme di R. trasmesse geneticamente richiede un'accurata analisi molecolare. I geni coinvolti e le modalità di trasmissione sono diversi.

Allego tabella esplicativa.

(Figura 8)

Fenotipo	Locus	OMIM	Ereditarietà ^a	Gene
Rachitismo vitamina D-dipendente, tipo 1A	12q14.1	264700	AR	<i>CYP27B1</i>
Rachitismo vitamina D-dipendente, tipo 1B	11p15.2	600081	AR	<i>CYP2R1</i>
Rachitismo vitamina D-dipendente, tipo 2A	12q13.11	277440	AR	<i>VDR</i>
Rachitismo vitamina D-dipendente, tipo 2B	-	600785	-	.
Rachitismo ipofosfatemico X-linked	Xp22.11	307800	XLD	<i>PHEX</i>
Rachitismo autosomico dominante	12p13.32	193100	AD	<i>FGF23</i>
Rachitismo autosomico recessivo, tipo 1	4q22.1	241520	AR	<i>DMP1</i>
Rachitismo autosomico recessivo, tipo 2	8q23.2	613312	AR	<i>ENPP1</i>
Rachitismo ipofosfatemico ereditario con ipercalciuria	9q34.3	241530	AR	<i>SLC34A3</i>
Sindrome di McCune-Albright	20q13.32	174800	-	<i>GNAS</i>
Nefrolitiasi/osteoporosi, ipofosfatemia, 1	5q35.3	612286	AD	<i>SLC34A1</i>
Nefrolitiasi/osteoporosi, ipofosfatemia, 2	17q25.1	612287	AD	<i>SLC9A3R1</i>
Malattia di Dent, 1	Xp11.23	300009	XLR	<i>CLCN5</i>
Malattia di Dent, 2	Xq26.1	300555	XLR	<i>OCRL</i>

^a AD = autosomica dominante; AR = autosomica recessiva; XLD = dominante legata al cromosoma X; XLR = recessiva legata al cromosoma X

2.6 TERAPIA

I R vitamina D-dipendenti vengono trattati con un metabolita attivo della vitamina D e Sali di Calcio.

Riporto tabella descrittiva:

(Figura 9)

Forma di rachitismo	Vitamina D o suoi metaboliti	Sali di calcio
Rachitismo vitamina D-dipendente, tipo 1A	Calcitriolo o alfacalcidolo 10-100 ng/kg/die	0.5-3 g/die in 2-3 somministrazioni
Rachitismo vitamina D-dipendente, tipo 1B	Pazienti eterozigoti: vitamina D 5000 - 10000 UI/die Pazienti omozigoti: vitamina D 600000 UI/ogni 3 mesi Calcifediolo 15-50 µg/die	0.5-2 g/die in 2-3 somministrazioni
Rachitismo vitamina D-dipendente, tipo 2	Calcitriolo o alfacalcidolo 10-400 ng/kg/die 17-20 µg/die	3-6 g/die in 2-3 somministrazioni*
Rachitismo vitamina D-dipendente, tipo 3	Vitamina D 20000-50000/die	-

*nei casi gravi è necessaria la somministrazione per via e.v. (0.5-1 g/die) (14) oppure 400-1400 mg/m²/die (11).

R. vitamina D-dipendente tipo 1A: la risposta alla terapia è piuttosto rapida con una normalizzazione dei valori biochimici e risoluzione dei segni di R. in pochi mesi.

I dosaggi devono essere successivamente ridotti dopo segni di miglioramento radiologico. (39)

Durante il trattamento è importante eseguire uno stretto controllo della funzione renale e controllare periodicamente i principali parametri già citati.

È consigliata l'esecuzione dell'ecografia renale almeno una volta all'anno per valutare la possibile insorgenza di nefrocalcinosi.

R vitamina D-dipendente tipo 1B: viene trattato con vitamina D o con colecalciferolo 25OHD3, la cui dose varia in relazione alla condizione di omozigosi o eterozigosi per la mutazione del gene CYP2R1. (45)

R vitamina D-dipendente tipo 2: la terapia consiste nella somministrazione di calcitriolo o alfacalcidolo ad alte dosi. In generale i pazienti che non presentano alopecia hanno una risposta migliore al trattamento. (39)

La terapia deve essere continuata tutta la vita utilizzando dosaggi personalizzati. Il monitoraggio della terapia è analogo a quello dei pazienti con forma 1A.

Per quanto riguarda i R. fosfopenici la terapia convenzionale si basa sulla somministrazione di Sali inorganici di fosfato associati a un metabolita attivo della vitamina D.

Per i pz con forma XLH la terapia standard consiste in:

-analoghi attivi della vitamina D: calcitriolo (2-3 dosi quotidiane data la breve emivita) o alfacalcidolo (singola dose quotidiana per emivita più lunga, ma meno potente).

La loro efficacia clinica è sovrapponibile.

-I Sali inorganici di fosfato richiedono una somministrazione multipla durante la giornata (4-6 dosi) per la breve emivita e per ridurre gli effetti indesiderati gastrointestinali (dolore addominale e diarrea). Il dosaggio richiede un costante adeguamento ai parametri clinici, radiologici, della funzione renale e alla tolleranza individuale.

Nel caso di comparsa di ipercalciuria e per ridurre la progressione della possibile nefrocalcinosi che può associarsi in seguito al trattamento convenzionale possono essere impiegati i diuretici tiazidici. (46)

I pazienti affetti da XLH possono presentare alcune complicanze legate al trattamento con la terapia convenzionale:

-alterazioni renali, come la nefrocalcinosi

-alterazioni endocrine, come l'iperparatiroidismo secondario e terziario e l'obesità che è presente in circa il 30% dei pazienti. (9, 59, 47, 60)

Pertanto, la gestione dei pazienti con XLH richiede sempre un approccio multi specialistico gestito da esperti in varie discipline e guidati da un team leader.

Il trattamento convenzionale è generalmente insufficiente per la completa risoluzione del quadro clinico, della salute ossea, della qualità di vita e dell'omeostasi del fosfato (39,47,48) ed espone il paziente ad un rischio molto severo di incorrere in severi eventi avversi. (39,41,47) Fanno eccezione alcuni casi in cui la terapia standard porta a completa risoluzione probabilmente perché si tratta di forme lievi di malattia. (49)

Riporto la seguente tabella in cui è presente lo schema terapeutico per la somministrazione di metaboliti attivi della vitamina D e Sali inorganici di fosfato nei pazienti con XLH.

(Figura 10)

	Neonati o pazienti prima dello sviluppo dei segni e clinici o radiologici di rachitismo	Presenza dei segni e/o sintomi clinici di rachitismo
Dose iniziale	Alfacalcidolo: 25-40 ng/kg/die (0.8-1 µg/die) Sali inorganici di fosfato: 40-60 mg/kg/die (suddivisi in 4-6 dosi/die)	Alfacalcidolo: 40-80 ng/kg/die (1-1.5 µg/die) Sali inorganici di fosfato: 40-60 mg/kg/die (suddivisi in 4-6 dosi/die)
Dose di mantenimento	Alfacalcidolo: 25-40 ng/kg/die (1-2 µg/die) Sali inorganici di fosfato: 30-60 mg/kg/die (suddivisi in 4-6 dosi/die)	

In figura 11 sono invece riportate alcune indicazioni generali per quanto riguarda i principali parametri clinici, biochimici o strumentali da monitorare durante il trattamento convenzionale:

(Figura 11)

Parametri da valutare durante il follow-up	Frequenza dei controlli
Calcemia, fosfatermia, creatininemia	Ogni 3 mesi - massimo ogni 6 mesi
Fosfatasi alcalina	Ogni 3 mesi - massimo ogni 6 mesi
PTH	Ogni 3 mesi - massimo ogni 6 mesi
Calciuria, fosfaturia	Ogni 3 mesi - massimo ogni 6 mesi
Ecografia renale	1 - 2 anni
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)
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.

La fosfatasi alcalina rappresenta il miglior indice biochimico per valutare la risposta scheletrica al trattamento convenzionale.

L'aumento dei livelli di PTH può essere corretto aumentando la dose di calcitriolo o alfacalcidolo o riducendo quella di Sali inorganici di fosfato. (41,50)

2.6.1 BUROSUMAB

Molti pazienti in terapia convenzionale, presentano deformità residue agli arti inferiori, bassa statura, dolore osteoarticolare cronico, ipotonia, astenia con ridotta mobilità e qualità di vita. (44,51)

Per questo motivo nasce Burosumab, anticorpo monoclonale IgG1 diretto contro l'ormone FGF23, che neutralizza e inattiva i livelli circolanti di FGF23 favorendo:

- un aumento del riassorbimento renale di fosfato
- un aumento quindi delle concentrazioni circolanti di fosfato

Questo farmaco infatti agisce direttamente sul meccanismo patogenetico della malattia e non sul sintomo come nel caso della terapia standard.

Burosumab ha mostrato un buon profilo di sicurezza ed è risultato ben tollerato. (52)

L'utilizzo del farmaco è stato approvato dalle agenzie regolatorie (FDA e EMA) nel 2018 e da AIFA nel settembre 2019. L'approvazione è stata preceduta da alcuni studi clinici condotti sia in pazienti pediatriche (52) (53), sia in pazienti adulti. (54)

Un recente studio di fase 3 in 61 bambini con XLH e un RSS ≥ 2 ha dimostrato come i miglioramenti in termini di guarigione radiologica del rachitismo, di concentrazione ematica di fosfato, fosfatasi alcalina e 1,25(OH₂) vitamina D e del trasporto renale del

fosfato fossero nettamente superiori nel gruppo trattato con Burosumab rispetto a quello con terapia convenzionale.

Uno studio condotto in doppio cieco su pazienti adulti ha dimostrato l'efficacia del trattamento con Burosumab sul consolidamento delle fratture. Una saldatura completa è stata osservata nel 43% dei casi trattati con Burosumab e nel 7% di coloro che hanno ricevuto il placebo. Inoltre, il trattamento si è dimostrato efficace nel diminuire il dolore e la rigidità funzionale e nell'aumentare la resistenza muscolare. (55)

attualmente ha indicazione nei bambini e negli adolescenti affetti da XLH di età compresa tra i 1-17 anni con evidenza radiologica di malattia ossea.

L'indicazione è attualmente rimborsata dal SSN è però limitata a pazienti con evidenza radiologica di R (RSS \geq 1.5) di età compresa tra 1-12 anni all'inizio del trattamento e fino al raggiungimento della maturità scheletrica.

Gli effetti clinici, biochimici e il miglioramento radiologico sono risultati significativamente superiori rispetto a quelli riportati nei pazienti con XLH in trattamento convenzionale. (56)

Prima dell'inizio della terapia occorre effettuare il dosaggio della fosfatemia a digiuno dopo un periodo di sospensione della terapia convenzionale pari a 7 giorni, i valori di fosfatemia devono essere controllati ogni 2 settimane durante il primo mese di trattamento e mensilmente per i 2 mesi successivi. La frequenza dei controlli è poi lasciata alla discrezione del curante. È importante controllare la fosfatemia 4 settimane dopo ogni cambio di dosaggio.

La dose raccomandata 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 deve essere arrotondato ai 10 mg più vicini e modulato caso per caso sulla base della risposta clinica, biochimica e strumentale. (57, 58)

La modulazione del dosaggio si basa in primo luogo, sui valori circolanti di fosfato, ma anche su altri parametri, come la fosfatasi alcalina e lo score radiologico di rachitismo possono essere utili a tale scopo.

Sono in corso studi internazionali per l'identificazione dei parametri più utili da utilizzare per il monitoraggio della terapia, che potrebbero variare con l'età del paziente. La somministrazione del farmaco viene eseguita per via sottocutanea ogni 2 settimane ruotando le sedi di iniezione (braccia, addome, glutei, cosce). (57, 58)

La prescrizione di Burosumab deve essere eseguita da specialisti con esperienza sulla patologia o sotto la guida di essi sulla base delle indicazioni raccomandate. (40, 41, 47)

La somministrazione di Burosumab non va associata al trattamento convenzionale. (57, 58)

2.6.2 ALTRE TERAPIE

Alcuni pazienti affetti da XLH sono stati trattati con ormone della crescita (GH), in associazione al trattamento convenzionale, per migliorare l'accrescimento staturale. L'associazione di GH è in grado di favorire l'omeostasi del fosfato tramite una azione sul TmP/GFR, ma gli effetti sembrano essere solo transitori.

I pazienti con XLH, tranne alcuni casi sporadici, non presentano un deficit di GH ai test da stimolo. I risultati dei trial terapeutici hanno dimostrato dati variabili. (41, 47, 61)

Non sono disponibili elementi clinici o biochimici in grado di stimare una possibile risposta positiva della terapia con GH nei pazienti XLH, pertanto, la somministrazione di GH dovrebbe essere riservata a pazienti selezionati verificandone la reale efficacia.

CAPITOLO 3: STUDIO

3.1 RAZIONALE DELLO STUDIO

Nonostante il rachitismo carenziale da ipovitaminosi D sia stato chiarito per eziopatogenesi e trattamento e la prevenzione sia indicata in tutti i neonati, tale condizione non risulta tutt'oggi debellata in Italia e nel mondo. Nel 2016 sono state pubblicate per la prima volta linee guida per il suo trattamento, tuttavia non risultano ancora uniformemente applicate. In parallelo, nell'ultimo decennio, lo scenario del rachitismo si è modificato ed ampliato grazie alla sempre più accurata definizione genetica di forme più rare di rachitismo ipofosforemico.

Scopo dello studio è quindi caratterizzare i pazienti con diagnosi di rachitismo asseriti presso il reparto di endocrinologia pediatrica dell'istituto Giannina Gaslini di Genova dal 2010 ad oggi al fine di definire la prevalenza della condizione, i principali fattori di rischio e gli outcome del trattamento.

3.2 DISEGNO DELLO STUDIO

studio monocentrico retrospettivo e osservazionale.

3.3 OBIETTIVO PRIMARIO

valutare la distribuzione di rachitismo ipocalcémico ed ipofosforemico nella popolazione di pazienti pediatrici asseriti presso il reparto di endocrinologia pediatrica dell'istituto Giannina Gaslini di Genova il nostro istituto dall'anno 2000 all'anno 2021.

3.4 OBIETTIVI SECONDARI

caratterizzare i pazienti con diagnosi di rachitismo ipocalcémico e ipofosforemico in base a:

- Caratteristiche cliniche alla diagnosi
- Profilo biochimico del metabolismo calcio fosforo alla diagnosi e nel follow-up
- Diagnosi genetica se applicabile
- Rickets Severity score applicato al Rx carpo sinistro
- Terapia assunta (tipologia/dosi)
- Eventuali complicanze nel follow -up

3.5 ENDPOINTS

1. Descrivere le caratteristiche DEMOGRAFICHE dei pazienti

- Sesso
- Età alla diagnosi: $>/< 2$ anni

- Etnia
- Fototipo: chiaro, scuro, intermedio
- Età al controllo dopo 1 mese, 2-3 mesi, 4-6 mesi, 9-12 mesi, 24 mesi e ultimo controllo

2. Descrivere le caratteristiche ANTROPOMETRICHE dei pazienti

- Altezza (in cm, SDS) e peso (in kg), e BMI (SDS) alla diagnosi
- Peso (kg) al controllo dopo 1 mese, 2-3 mesi dalla diagnosi
- Altezza (in cm, SDS) e peso (in kg), e BMI (SDS) dopo 4-6 mesi, 9-12 mesi, 24 mesi dalla diagnosi e all'ultimo controllo
- Stadio di sviluppo puberale alla diagnosi (Tanner) e all'ultimo controllo.

3. Descrivere le caratteristiche CLINCHE dei pazienti

- eziologia:
 - R. ipocalcémico carenziale
 - R. secondario a patologia o farmaci
 - R. genetico -R. ipofosfatémico
- patologie secondarie
- sintomi: convulsioni, tetania, deformazioni scheletriche, dolore e limitazioni funzionali
- presenza di QT lungo all'esame ECG

4. Descrivere l'eziopatogenesi GENETICA se applicabile, e il profilo BIOCHIMICO alla diagnosi e nel tempo: dopo 1 mese, 2-3 mesi, 4-6 mesi, 9-12 mesi, 24 mesi e all'ultimo controllo

- geni coinvolti nel caso di rachitismo genetico
- calcio e se ipocalcemia alla diagnosi
- fosforo e se ipofosforemia alla diagnosi
- magnesio
- fosfatasi alcalina
- paratormone
- 25OHD
- 1,25OHD
- creatinina
- calciuria
- creatinuria
- fosfaturia
- TRP%
- TmPO₄/GFR

5. Descrivere le caratteristiche RADIOLOGICHE alla valutazione dell'RX carpo dei pazienti alla diagnosi di rachitismo, dopo 4-6 mesi e/o dopo 12 mesi, con analisi dei risultati e valutazione di:

- età scheletrica e confronto con età anagrafica
- descrizione delle immagini (segni radiologici di rachitismo)
- assegnazione a ciascuna radiografia di un punteggio secondo i criteri del Rickets severity score e valutazione del miglioramento radiologico nel tempo

6. Descrivere la TERAPIA assunta dei pazienti

- calcio per via endovenosa: dose massima e minima assunta e durata

- calcio per via orale: dose massima e minima assunta e durata
- soluzione di Joulie: dose massima e minima assunta e durata
- Stoss Therapy: dosi e numero somministrazioni
- colecalciferolo per os: dose massima e dose minima

3.6 ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica è stata eseguita su 31 pazienti. Il programma utilizzato è stato StatView. Sono state analizzate variabili descrittive continue e numeriche ed espresse rispettivamente come medie e deviazioni standard e come numero e percentuale. Sono stati confrontati diversi gruppi utilizzando l'unpaired t test.

3.7 POPOLAZIONE DELLO STUDIO

CRITERI DI INCLUSIONE:

- Pazienti affetti da rachitismo carenziale, secondario ad altra patologia, genetico, ipofosfatemico;
- Pazienti con disponibilità di almeno una valutazione radiologica compatibile con lesioni ossee da rachitismo per l'attribuzione di un punteggio secondo RSS;
- Pazienti di qualsiasi etnia;
- Pazienti di età compresa tra 0 mesi e i 17 anni alla diagnosi;
- Diagnosi di rachitismo dal 2000 in poi;
- Seguiti c/o il centro di Endocrinologia pediatrica dell'Istituto Giannina Gaslini di Genova.

CRITERI DI ESCLUSIONE:

- Pazienti affetti da rachitismo senza disponibilità di almeno una valutazione radiologica compatibile con lesioni ossee da rachitismo per l'attribuzione di un punteggio secondo RSS;
- Pazienti di età superiore ai 17 anni alla diagnosi;
- Diagnosi di rachitismo prima del 2000.

3.8 CORTE

La popolazione dello studio è composta da 31 pazienti affetti da rachitismo divisi in: 11 femmine e 20 maschi.

9 con fototipo nero, 12 con fototipo intermedio e 10 con fototipo chiaro.

3.9 RISULTATI

3.9.1 DESCRIZIONE DELLE CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE DEI PAZIENTI

In base ai criteri di inclusione/esclusione sono stati retrospettivamente selezionati 31 pazienti affetti da rachitismo, di cui 11 femmine (35%) e 20 maschi (65%) con un minimo di 2 mesi e un massimo di 16 anni e 7 mesi alla diagnosi.

Andando a suddividere il totale dei pazienti in base al tipo di rachitismo di cui sono affetti, è emerso che 18 pazienti sono affetti da rachitismo di tipo carenziale (R), 7 pazienti da rachitismo di tipo ipofosfatemico (RI), 5 da rachitismo secondario ad altra patologia (RS) e solo 1 paziente è risultato affetto da rachitismo genetico vitamina D dipendente di tipo 1 (RG).

(Figura 12)

tipologia ra	 sesso F/M
⊙ R	18
⊙ RI	7
⊙ RS	5
⊙ RG	1
Totale	31

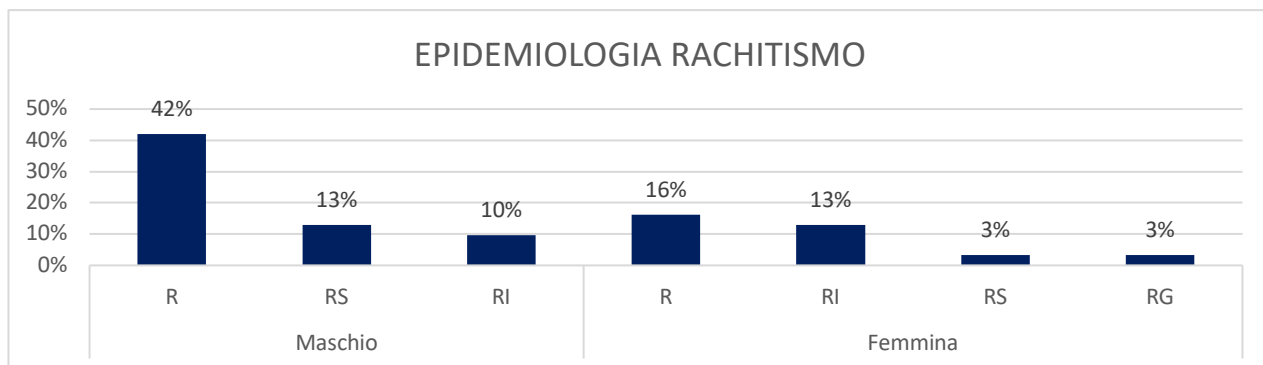
Se si relaziona il tipo di rachitismo al sesso dei pazienti si nota che del 65% dei maschi che formano la corte, la maggior parte (42%) sono affetti da rachitismo di tipo carenziale, il 13% da rachitismo secondario ad altre patologie e il 10% da rachitismo ipofosfatemico.

Per quanto riguarda il sesso femminile, che forma il 35% del totale dei pazienti: la maggioranza è anche in questo caso affetta da rachitismo di tipo carenziale (16%), in questo caso però c'è anche una netta prevalenza di rachitismo di tipo ipofosfatemico (13%), meno rappresentati sono invece le forme di rachitismo secondario (3%) e di rachitismo genetico vitamina D dipendente di tipo 1 (3%).

(Figura 13)

tipologia rachitismo	% sul totale
Maschio	65%
R	42%
RS	13%
RI	10%
Femmina	35%
R	16%
RI	13%
RS	3%
RG	3%
Totale complessivo	100%

(figura 14)



L'età media della corte di pazienti è di: 4.5 ± 1.3 , senza nessuna differenza significativa tra le varie tipologie di rachitismo. L'età media dei R. carenziali infatti è di: 4.5 ± 1.5 , dei R. secondari: 4.7 ± 5.7 , dei R. ipofosfatemici: 5.1 ± 5.4 .
(Figura 15)

TIPOLOGIA RACHITISMO	Età alla diagnosi (anni)
Totali n=31 M \pm SD	4.5 ± 1.3
R. ipocalcemicici carenziali n=18 M \pm SD	4.5 ± 1.5
R. ipocalcemicici secondari n=5 M \pm SD	4.7 ± 5.7
R. ipofosfatemici n=7 M \pm SD	5.1 ± 5.4

Se consideriamo il sottogruppo dei R. ipocalcemicici (R. carenziali e R. secondari), l'età media alla diagnosi è di: 4.5 ± 1.3 , se suddividiamo tale gruppo in base al sesso, si nota che: non ci sono differenze significative tra i maschi: 4.7 ± 5.7 e le femmine: 4.5 ± 1.5 .
(Figura 16)

RACHITISMI IPOCALCEMICI	Età alla diagnosi (anni)
Totali n=24 M \pm SD	4.5 ± 1.3
Femmine n=7 M \pm SD	4.5 ± 1.5
Maschi n=17 M \pm SD	4.7 ± 5.7

Se invece si suddivide il sottogruppo dei R. ipocalcemicici per età alla diagnosi ($</> 2$ anni) e si valuta anche l'età all'ultimo controllo, si può osservare una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi: l'età media alla diagnosi nel gruppo < 2 anni: 0.9 ± 0.5 e all'ultimo controllo: 3.5 ± 3.1 , mentre l'età media del gruppo > 2 anni alla diagnosi: 9.2 ± 5.2 e all'ultimo controllo: 12.7 ± 6.2 . i soggetti con diagnosi < 2 anni sono molto più piccoli rispetto a quelli con diagnosi > 2 anni.
(Figura 17)

RACHITISMI IPOCALCEMICI	Età (anni) alla diagnosi	Età (anni) ultimo controllo
Totali n=24 M \pm SD	4.4 ± 5.3	
Diagnosi < 2 aa n=14 M \pm SD	$0.9 \pm 0.5^{**}$	$3.5 \pm 3.1^{**}$
Diagnosi > 2 aa n=10 M \pm SD	9.2 ± 5.2	12.7 ± 6.2

$P < 0.001^{**}$

Dopo aver suddiviso in tre intervalli di tempo (prima del 2010, dal 2010 al 2014 e dal 2015 al 2021) il momento in cui è stata fatta diagnosi di rachitismo per ciascun paziente e aver suddiviso le diagnosi fatte prima dei due anni di età e quelle dopo i due anni si è potuto osservare che: la maggior parte delle diagnosi è stata fatta dal 2015 al 2021 (74%) rispetto che dal 2010 a 2014 (19%). Il 6% delle diagnosi invece è avvenuto prima del 2010. Per quanto riguarda le diagnosi fatte prima dei due anni di età, nel complesso sono superiori (52%) rispetto a quelle effettuate dopo i 2 anni (48%). (Figura 18)

età diagnosi età >2 anni	periodo diagnosi			Totale complessivo	
	2010-2014	2015-2021	Prima 2010		
☒ No		10%	35%	6%	52%
R		3%	32%	3%	39%
RI		3%	0%	3%	6%
RS		0%	3%	0%	3%
RG		3%	0%	0%	3%
☒ Si		10%	39%	0%	48%
R		3%	16%	0%	19%
RI		0%	16%	0%	16%
RS		6%	6%	0%	13%
Totale complessivo		19%	74%	6%	100%

Si può quindi confrontare questi risultati con le differenti tipologie di rachitismo diagnosticate all'interno della corte e si nota che: per quanto riguarda i pazienti affetti da rachitismo carenziale, è stata fatta diagnosi nella maggior parte dei casi (67%) nel periodo che va dal 2015 al 2021, rispetto a un 33% diagnosticati nel periodo dal 2010 al 2014. Inoltre la maggioranza (67%) ha ricevuto diagnosi prima dei due anni, mentre il 33% aveva più di due anni alla diagnosi. Il 50% ha ricevuto diagnosi prima del 2010 e di questi tutti avevano meno di due anni alla diagnosi.

Per quanto riguarda i pazienti con rachitismo ipofosfatemico: il 17% ha ricevuto una diagnosi nel periodo 2010-2014, mentre il 25% nel periodo 2015-2021. se si considera l'età alla diagnosi: la maggioranza dei pazienti (71%) aveva più di due anni, mentre il 29% aveva meno di due anni alla diagnosi. Anche per i rachitismi ipofosfatemici il 50% ha ricevuto diagnosi prima del 2010 con diagnosi prima dei due anni.

I dati riguardanti le diagnosi prima del 2010 riguardano in realtà solo due pazienti della corte, di cui uno affetto da rachitismo carenziale e l'altro da rachitismo ipofosfatemico, entrambi hanno ricevuto una diagnosi ad un'età inferiore ai due anni.

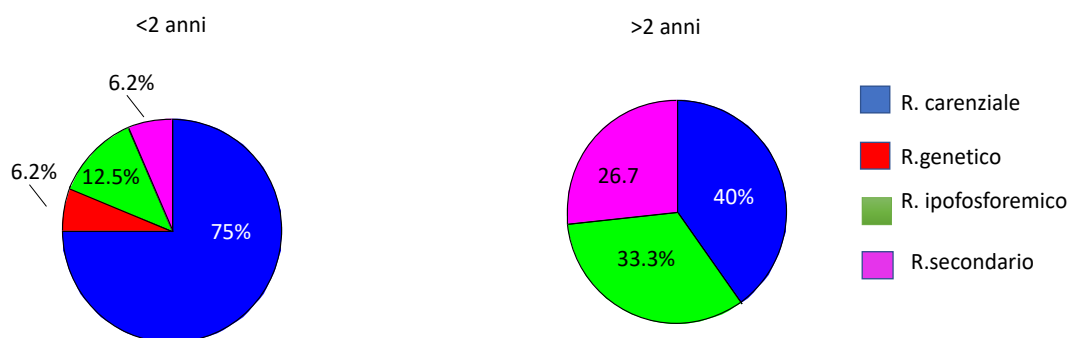
Considerando i pazienti affetti da rachitismo secondario: il 33% ha ricevuto diagnosi nel periodo 2010-2014, mentre il 13% nel periodo 2015-2021.

La maggioranza (80%) aveva più di due anni alla diagnosi, rispetto al solo (20%) con età inferiore ai due anni.

Infine, per quanto riguarda il rachitismo di tipo genetico, bisogna tenere in considerazione il fatto che un solo paziente della corte ne è affetto, e la sua diagnosi è stata fatta nel periodo 2010-2014, ad un'età inferiore ai 2 anni.

(Figura19)

Tipologia di rachitismo in base ad età alla diagnosi



(Figura20)

tipologia rachitismo età > 2 anni diagnosi	periodo diagnosi			Totale complessivo
	2010-2014	2015-2021	Prima 2010	
R	33%	65%	50%	58%
No	50%	67%	100%	67%
Si	50%	33%	0%	33%
RI	17%	22%	50%	23%
Si	0%	100%	0%	71%
No	100%	0%	100%	29%
RS	33%	13%	0%	16%
Si	100%	67%		80%
No	0%	33%		20%
RG	17%	0%	0%	3%
No	100%			100%
Totale complessivo	100%	100%	100%	100%

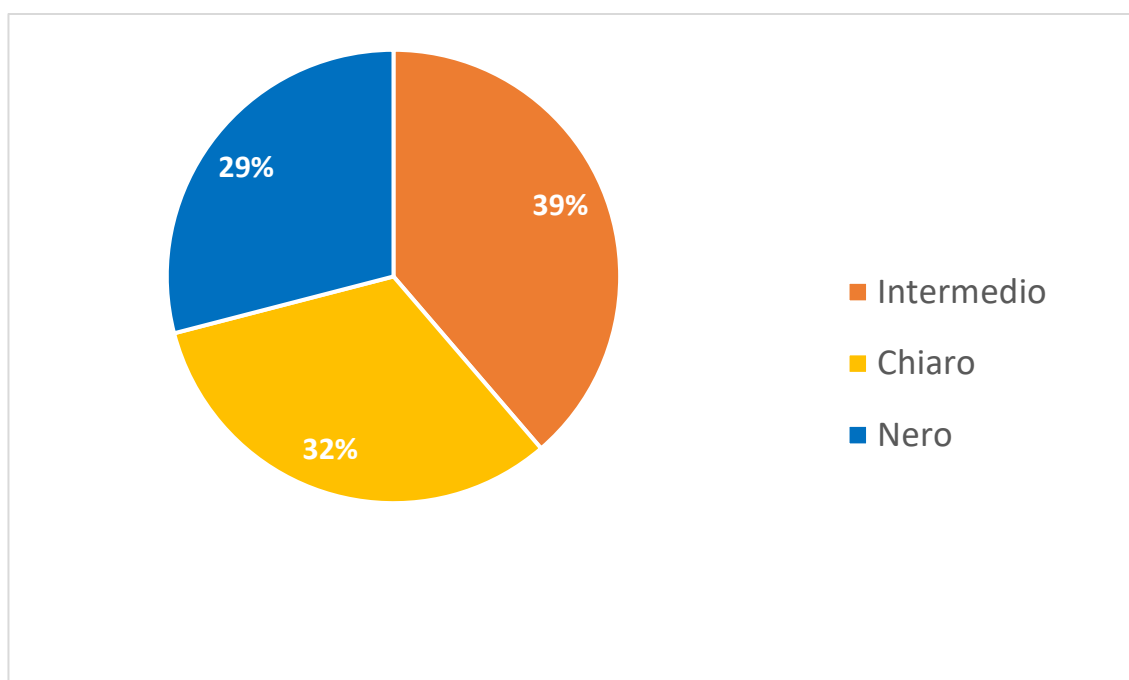
I pazienti della corte sono di etnia differente e quindi di differente fototipo. Dato che il fototipo ha una particolare influenza su alcune tipologie di rachitismo, sono stati relazionati i tre differenti fototipi presenti nella corte (chiaro, intermedio e scuro), con le differenti tipologie di rachitismo riscontrate: carenziale, ipofosfatemico, genetico vitamina D dipendente e secondario ad altre patologie.

Dai risultati dell'analisi risulta che all'interno della corte: il 32% di pazienti ha fototipo chiaro, il 39% ha fototipo intermedio e il 29% ha fototipo nero.

(Figura 21)

fototipo	sesto F/M
▣ Intermedi	39%
▣ Chiaro	32%
▣ Nero	29%
Totale	100%

(Figura 22)



Per quanto riguarda il fototipo chiaro il 60% presenta rachitismo di tipo ipofosfatemico, di questo totale il 67% sono femmine e il 50% maschi.

Il 20% è affetto da rachitismo secondario ad altre patologie in cui il 17% sono femmine e il 25% maschi. Il 10% ha diagnosi di rachitismo carenziale di cui tutti maschi.

L'unico paziente con rachitismo genetico vitamina D dipendente ha fototipo chiaro e sesso femminile.

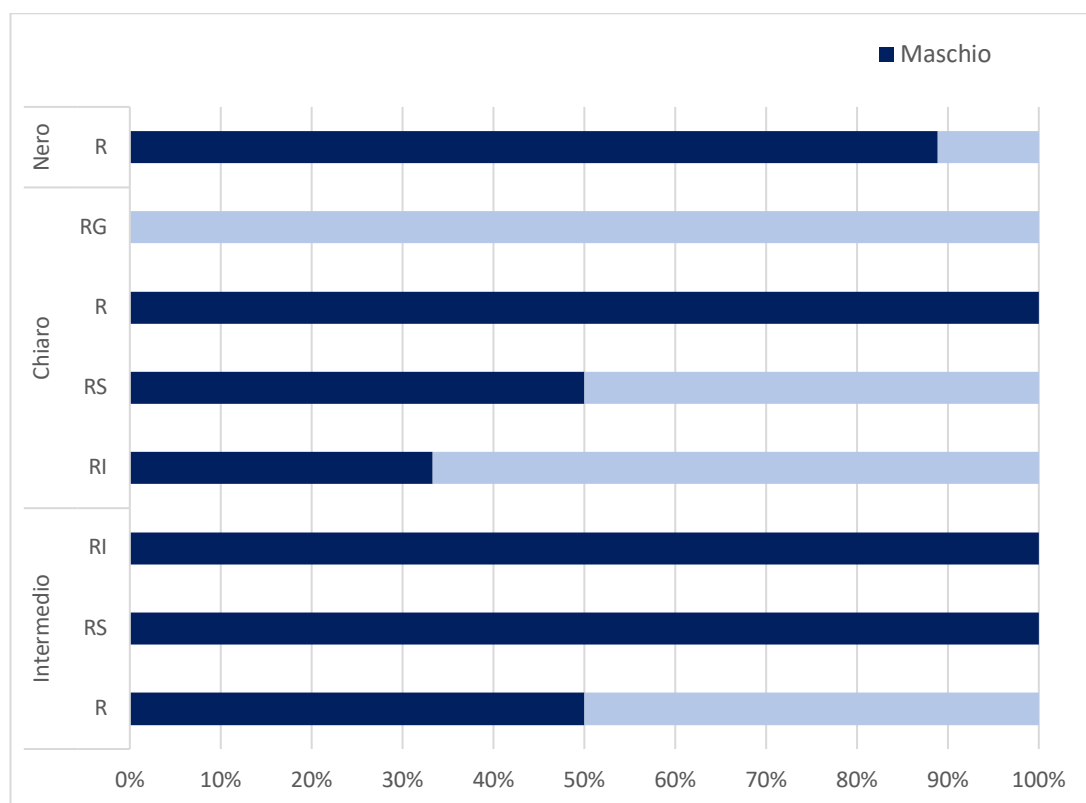
Per quanto concerne il fototipo intermedio l'8% è affetto da rachitismo ipofosfatemico di cui tutti maschi, il 25% presenta rachitismo secondario ad altre patologie di cui tutti maschi, infine il 67% ha diagnosi di rachitismo carenziale in cui il 50% sono maschi e il 100% femmine.

Nel caso di fototipo nero, tutti i soggetti presentano rachitismo carenziale (100%) in cui la maggioranza sono maschi.

(Figura 23)

tipologia rachitismo fototipo	sesso		Totale complessivo
	Maschio	Femmina	
▣ Intermedio	40%	36%	39%
R	50%	100%	67%
RS	38%	0%	25%
RI	13%	0%	8%
▣ Chiaro	20%	55%	32%
RI	50%	67%	60%
RS	25%	17%	20%
R	25%	0%	10%
RG	0%	17%	10%
▣ Nero	40%	9%	29%
R	100%	100%	100%
Totale complessivo	100%	100%	100%

(Figura24)



3.9.2 DESCRIZIONE DELLE CARATTERISTICHE ANTROPOMETRICHE DEI PAZIENTI

Per quanto riguarda le caratteristiche antropometriche dei 31 pazienti della corte, l'altezza/lunghezza media in SDS è di: -1.5 ± 1.7 (n=27), quella dei R carenziali di: -1.06 ± 1.9 (n=16), dei secondari: -2.2 ± 1.8 (n=4) e degli ipofosfatemici: -2 ± 1.07 (n=6). Non ci sono differenze significative tra i vari gruppi. Lo stesso vale per il BMI

SDS, il cui valore medio per il totale dei pazienti in esame è di: -0.1 ± 1.3 (n=27), per i R carenziali: -0.2 ± 1.3 (n=16), per i R secondari: -0.8 ± 1.6 (n=4) e di: -0.6 ± 1.3 (n=6) per i R ipofosfatemici.

Alla diagnosi, nella corte totale di 31 pazienti erano presenti: 25 soggetti prepuberi e 6 soggetti puberi. Nel gruppo dei R. carenziali 13 pazienti erano prepuberi e 5 puberi, nei R secondari erano tutti prepuberi e per quanto riguarda i R ipofosfatemici 6 soggetti erano prepuberi e solo uno pubere.

(Figura 25)

TIPOLOGIA RACHITISMO	Altezza/lunghezza SDS	BMI SDS	Tanner prepuberi	Tanner puberi
Totali n=31 M \pm SD	-1.5 ± 1.7 (n=27)	-0.1 ± 1.3 (n=27)	25	6
R. ipocalcemicici carenziali n=18 M \pm SD	-1.06 ± 1.9 (n=16)	-0.2 ± 1.3 (n=16)	13	5
R. ipocalcemicici secondari n=5 M \pm SD	-2.2 ± 1.8 (n=4)	-0.8 ± 1.6 (n=4)	5	0
R. ipofosfatemici n=7 M \pm SD	-2 ± 1.07 (n=6)	-0.6 ± 1.3 (n=6)	6	1

Se consideriamo il sottogruppo dei R. ipocalcemicici (n=24) (R.carenziali e R. secondari) e dividiamo i pazienti per sesso si nota che non ci sono differenze significative tra maschi (n= 17) e femmine (n=7) per quanto riguarda l'altezza/lunghezza SDS media e il BMI SDS medio. L'altezza/lunghezza SDS media del totale di R. ipocalcemicici è di: -1.3 ± 1.8 (n= 21), mentre quella dei maschi di: -1.7 ± 1.9 (n=14) e delle femmine di: -0.7 ± 1.7 . Per quanto riguarda il BMI SDS medio è di: -0.3 ± 1.3 (n=21), quello dei maschi: -0.4 ± 1.4 (n=14) e delle femmine: -0.7 ± 1.2 . nel totale di R ipocalcemicici sono presenti alla diagnosi: 19 prepuberi e 5 puberi, per quanto riguarda le femmine: 5 prepubere e 2 pubere, e nei maschi: 14 prepuberi e 3 puberi.

(Figura26)

RACHITISMI IPOCALCEMICI	Altezza/lunghezza SDS	BMI SDS	Tanner prepuberi	Tanner puberi
Totali n=24 M \pm SD	-1.3 ± 1.8 (n= 21)	-0.3 ± 1.3 (n=21)	19	5
Femmine n=7 M \pm SD	-0.7 ± 1.7	-0.7 ± 1.2	5	2
Maschi n=17 M \pm SD	-1.7 ± 1.9 (n=14)	-0.4 ± 1.4 (n=14)	14	3

Se si considera sempre il sottogruppo di R carenziali (n=24) e si suddivide per età alla diagnosi (< 2 anni) e si considerano anche i dati antropometrici all'ultimo controllo, si può osservare che: Il gruppo con diagnosi a un'età < 2 anni (n=14) presenta un'altezza SDS media alla diagnosi di -1.2 ± 1.6 (n=11) e all'ultimo follow up di: 0.4 ± 0.8 (n=11). Mentre il gruppo con > 2 anni (n=10) alla diagnosi un'altezza media SDS di: -1.4 ± 2.1 e all'ultimo follow up di: -1.7 ± 2.4 . Si nota quindi che il primo gruppo con età < 2 anni presenta un migliore recupero staturale nel tempo con una differenza statisticamente significativa ($P < 0.05$). Per quanto riguarda il secondo gruppo, quelli con rachitismo secondario hanno un andamento staturale peggiore dei rachitismi carenziali. quanto BMI SDS del totale dei pazienti in esame è di: -0.3 ± 1.3 (n=21), quello del gruppo < 2 anni alla diagnosi: 0.1 ± 1.3 (n=11) e all'ultimo controllo: 0.7 ± 1.7 (n=11). Il BMI SDS dei pazienti con > 2 anni alla diagnosi: -0.8 ± 1.1 e all'ultimo controllo: -0.1 ± 1.3 . Non ci sono quindi differenze statisticamente significative per quanto riguarda il BMI SDS. Tra tutti i R ipocalcemicici ci sono: 19 prepuberi e 5 puberi, quelli con diagnosi < 2 anni sono per definizione tutti impuberi mentre coloro che hanno ricevuto diagnosi > 2 anni sono per metà prepuberi e per l'altra metà puberi.

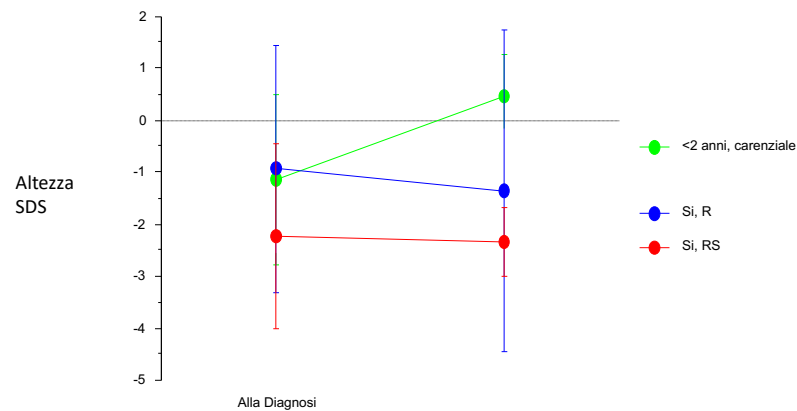
(Figura27)

RACHITISMI IPOCALCEMICI	HTSDS diagnosi	HTSDS U-F	Tanner prepuberi diagnosi	Tanner puberi diagnosi	BMI SDS diagnosi	BMI SDS U-F
Totali n=24 M ± SD	-1.3 ± 1.8 (n=21)		19	5	-0.3 ± 1.3(n=21)	
Diagnosi <2 aa n=14 M ± SD	-1.2 ± 1.6 (n=11)	0.4 ± 0.8 (n=11)*	14	0	0.1 ± 1.3(n=11)	0.7 ± 1.7(n=11)
Diagnosi >2 aa n=10 M ± SD	-1.4 ± 2.1	-1.7 ± 2.4	5	5	-0.8 ± 1.1	-0.1 ± 1.3

P<0.05*

(Figura 28)

Andamento della statura dalla diagnosi all'ultimo follow-up in base all'età alla diagnosi in soggetti con rachitismo carenziale/secondario



3.9.3 DESCRIZIONE DELLE CARATTERISTICHE CLINICHE DEI PAZIENTI

Nella corte di 31 pazienti si è posta particolare attenzione alla presenza di sintomi: 28 pazienti presentano sintomi, se si considera il numero di pazienti sintomatici per tipologia di rachitismo: 16 pazienti hanno rachitismo carenziale, 7 ipofosfatemico, 4 pazienti sono affetti da rachitismo secondario ad altre patologie e solo 1 paziente ha rachitismo geneticamente determinato vitamina D dipendente.

Se si vanno ad analizzare i differenti sintomi: si riscontra la presenza di tetania, deformazioni, craniostenosi e altro (dolore e limitazioni funzionali). Bisogna tenere presente che un singolo paziente può presentare contemporaneamente più sintomi.

Per quanto riguarda la presenza di tetania: l'11% dei pazienti sintomatici la manifesta, di cui il 13% sono soggetti con diagnosi di rachitismo carenziale.

Se si considera la presenza di deformazioni: il 79% dei pazienti sintomatici ne sono affetti, di cui il 75% hanno diagnosi di rachitismo carenziale, l'86% ha rachitismo ipofosfatemico e il 75% rachitismo secondario.

È stata posta attenzione anche alla presenza di craniostenosi, evenienza rara, ma riscontrata nell'11% del totale dei pazienti della corte, di cui il 13% con rachitismo carenziale e il 14% con rachitismo ipofosfatemico.

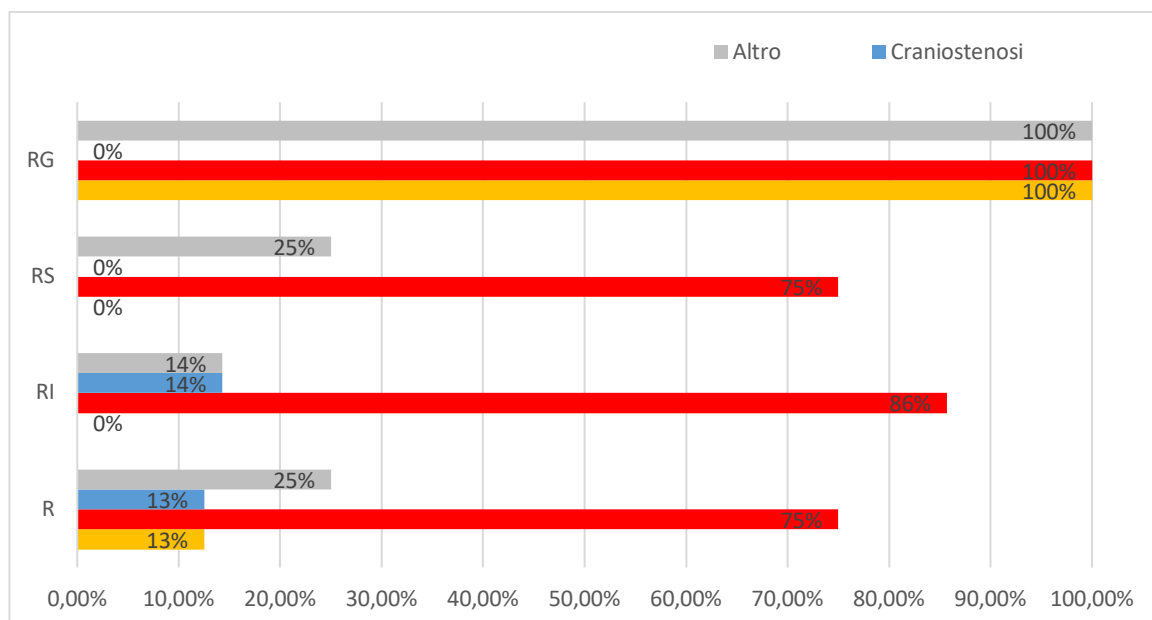
Infine se si analizza la presenza di dolore o limitazioni funzionali, si può notare che il 25% dei pazienti lo manifesta, di cui il 25% sono soggetti con rachitismo carenziale, il 14% con rachitismo ipofosfatemico, il 25% con rachitismo secondario ad altre patologie.

Per quanto riguarda il rachitismo genetico vitamina D dipendente, il paziente presente nella corte manifesta sia tetania, sia deformazioni sia dolore e limitazioni funzionali.

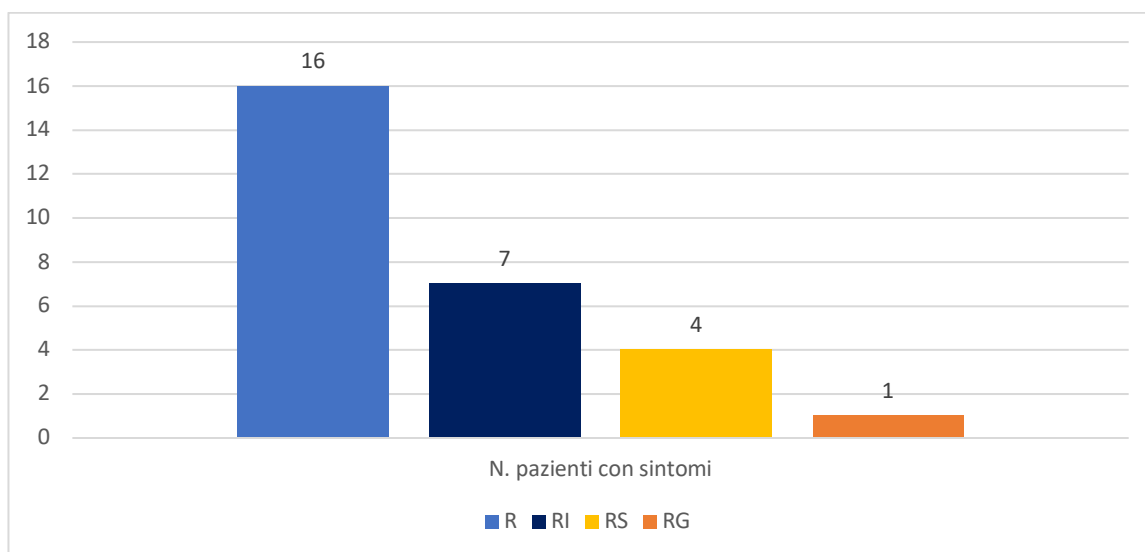
(Figura 29)

Tipologia Rachitismo	N. pazienti con sintomi	Tetania	Deformazioni	Craniostenosi	Altro
R	16	13%	75%	13%	25%
RI	7	0%	86%	14%	14%
RS	4	0%	75%	0%	25%
RG	1	100%	100%	0%	100%
* Totale	28	11%	79%	11%	25%

(Figura 30)



(Figura 31)



Tra i 31 soggetti della corte 26 presentano un'altra patologia associata al quadro primario di R.

Tra i 18 R carenziali puri, 11 presentano anche anemia ipocromica e microcitica o sideropenica, 2 soggetti presentano alfa-2 talassemia da delezione di 3.7 Kb di cui uno allo stato omozigote e l'altro allo stato eterozigote. Un paziente presenta encefalopatia epilettica farmaco resistente, tetraparesi spastico-distonica e ipotiroidismo centrale, un soggetto è risultato positivo allo screening per glutarico aciduria di tipo 2. Due soggetti presentavano deficit di vitamina K e alterazione dei fattori della coagulazione. Due pazienti presentano dermatite atopica e altri due allergia alimentare all'uovo.

Per quanto riguarda i R. fosfopenicida mutazione del gene PHEX o in un caso di dndd, non vi sono patologie secondarie in comune a questo gruppo di pazienti; sono state riscontrate diverse condizioni di comorbidità come telarca bilaterale molle in familiarità per pubertà anticipata, obesità, allergia al latte, ipoacusia sinistra con riscontro di alterazione riferita a carico della chiocciola. In un solo caso il R. fosfopenico è stato diagnosticato nel contesto di una displasia fibrosa in Sindrome di Mc Cune Albright.

Tra i R. secondari, le patologie favorevoli al R. interessano prevalentemente il distretto gastro intestinale: enteropatia a ciuffi con displasia neuronale secondaria, sindrome da intestino corto, celiachia, colangite intraepatica familiare tipo 2, enterite necrotizzante.

Sul totale di 31 pazienti, è stato effettuato un esame ECG alla diagnosi solo su 10 pazienti, tra questi, solo due (20%) hanno presentato un ECG anomalo con QT lungo; entrambi i pazienti in questione presentavano rachitismo carenziale e fototipo nero, e solo uno aveva avuto ipocalcemia alla diagnosi.

3.9.4 DESCRIZIONE DEI GENI COINVOLTI NEL CASO DI RACHITISMO GENETICO

Nella corte di pazienti in esame sono presenti 7 pazienti affetti da rachitismo ipofosfatemico e 1 solo paziente con rachitismo genetico vitamina D dipendente di tipo 2, per quest'ultimo è stato individuato il gene coinvolto: CYP27B1.

Per quanto riguarda le forme ipofosfatemiche, è stato riscontrato il gene responsabile solo in 5 pazienti su 7 e si tratta del gene: PHEX. In un caso il R. è stato diagnosticato nel contesto di sd di McCune Albright

3.9.5 DESCRIZIONE DEL PROFILO BIOCHIMICO DEI PAZIENTI ALLA DIAGNOSI

Si è analizzato il valore di calcio, calcio ionizzato, fosforo, fosfatasi alcalina, 25OHD, 1,25 OHD₂, paratormone e TmPo/FGR totale e per ciascuna tipologia di rachitismo (rachitismo carenziale, secondario ad altre patologie, rachitismo ipofosfatemico) alla diagnosi.

Non si sono tenuti in considerazione i dati biochimici relativi al rachitismo vitamina D dipendente in quanto nella corte in questione solo un paziente ne è affetto.

Dai dati ottenuti si può notare che: per quanto riguarda il valore medio del calcio alla diagnosi: 4.2 ± 0.7 (n=29): il valore presentato dai rachitismi carenziali: 3.9 ± 0.8 è significativamente inferiore rispetto a quello dei rachitismi ipofosfatemici: 4.9 ± 1.1 (n=6) e dei rachitismi secondari: 4.3 ± 0.2 (n=3), con una maggiore significatività statistica per questo ultimo gruppo ($p < 0,001$ RC vs RS; $P < 0,05$ RC vs RI).

Per quanto riguarda i valori medi di calcio ionizzato: 1.3 ± 1.1 (n=13) si può notare che il gruppo dei rachitismi carenziali presenta valori medi statisticamente inferiori ($p < 0,05$): [$1 \pm 0.3^*$ (n=10)] rispetto al gruppo dei rachitismi secondari: 3 ± 2 (n=2).

I valori medi di fosforo sono: 3 ± 1 (n=29), con valori medi nel gruppo dei rachitismi carenziali: 2.9 ± 1 significativamente inferiori ($P < 0,05$) rispetto al gruppo dei rachitismi secondari: 4.1 ± 0.9 (n=4).

I valori medi di fosfatasi alcalina totali sono: 1157.5 ± 1001.8 (n=28) con una differenza significativa ($P < 0,05$) tra i valori medi nel gruppo dei rachitismi carenziali: 1543.06 ± 1101.3 (n=17) e in quelli ipofosfatemici: 503.5 ± 222.8 (n=6). Il valore medio di 25OHD è: 11.05 ± 12.09 (n=26) con una differenza statisticamente significativa: ($P < 0,001$) tra i valori medi nel gruppo dei rachitismi carenziali: 4.97 ± 3.3 (n=15) e quelli nel gruppo degli ipofosfatemici: 26.34 ± 12.06 (n=5) con valori più bassi nel primo gruppo. Inoltre il gruppo dei rachitismi ipofosfatemici presenta valori medi significativamente più elevati ($P < 0,05$) rispetto al gruppo dei secondari: 7.6 ± 5.02 .

Per quanto riguarda la forma 1,25 OHD₂ di vitamina D, non ci sono state differenze statisticamente rilevanti tra i valori medi per ogni forma di rachitismo, il valore medio totale è di: 91.8 ± 100.8 (n=11). I valori medi di paratormone sul totale sono di: 275.2 ± 229.3 (n=24) con una differenza significativa ($P < 0,05$) tra i valori del gruppo dei rachitismi carenziali che sono risultati più alti: 349.3 ± 201.7 (n=14) rispetto al gruppo dei rachitismi ipofosfatemici: 56.08 ± 35.2 (n=5).

Per quanto riguarda i valori di TmPo/FGR medi sono di: 2.5 ± 0.1 (n=11) senza differenze significative tra i due gruppi.

(Figura 32)

PARAMETRI BIOCHIMICI	Totali n=31 M ± SD	R. ipocalcemici carenziali n=18 M ± SD	R. ipocalcemici secondari n=5 M ± SD	R. ipofosfatemici n=7 M ± SD
Età alla diagnosi	4.5 ± 1.3	4.5 ± 1.5	4.7 ± 5.7	5.1 ± 5.4
Calcio tot (mEq/L)	4.2 ± 0.7 (n=29)	3.9 ± 0.8 ^{°***}	4.3 ± 0.2 (n=3)	4.9 ± 1.1 (n=6)
Ca++ (mmol/L)	1.3 ± 1.1 (n=13)	1 ± 0.3* (n=10)	3 ± 2 (n=2)	1.3 (n=1)
P (mg/dl)	3 ± 1 (n=29)	2.9 ± 1*	4.1 ± 0.9 (n=4)	2.7 ± 0.4° (n=6)
ALP (UI/L)	1157.5 ± 1001.8 (n=28)	1543.06 ± 1101.3° (n=17)	595.5 ± 559.7 (n=4)	503.5 ± 222.8 (n=6)
25OHD	11.05 ± 12.09 (n=26)	4.97 ± 3.3°° (n=15)	7.6 ± 5.02	26.34 ± 12.06° (n=5)
1,25OHD2	91.8 ± 100.8 (n=11)	83.4 ± 127.05 (n=7)		106.6 ± 35.3 (n=4)
PTH	275.2 ± 229.3 (n=24)	349.3 ± 201.7° (n=14)	293.5 ± 344.8 (n=4)	56.08 ± 35.2 (n=5)
TmPo/FGR	2.5 ± 0.1 (n=11)	2.8 ± 1.3 (n=6)		2.2 ± 0.4 (n=4)

P<0.05° (R. vs RI); P<0.001** (R. vs RS); P<0.05* (R. vs RS); P<0.05° (RI vs RS); P<0.001°° (R. vs RI)

Se si considera invece il sottogruppo dei rachitismi ipocalcemicici (rachitismi carenziali e rachitismi secondari) suddividendoli per sesso (maschi e femmine) si può osservare che i valori di fosforo, fosfatasi alcalina, paratormone, 1,25 OHD2, TmPo/FGR nelle femmine sono mediamente più bassi rispetto ai maschi, ma la differenza non è statisticamente significativa.

(Figura 33)

PARAMETRI BIOCHIMICI	Totali n=24 M ± SD	Femmine n=7 M ± SD	Maschi n=17 M ± SD
Età alla diagnosi	4.5 ± 1.3	4.5 ± 1.5	4.7 ± 5.7
Calcio tot (mEq/L)	4 ± 0,7 (n=22)	4.1 ± 0.5	3.9 ± 0.8 (n=15)
Ca++ (mmol/L)	1.3 ± 1.1 (n=12)	1.1 ± 1.1 (n=3)	1.3 ± 1.3 (n=9)
P (mg/dl)	3.03 ± 1.1 (n=23)	2.5 ± 0.8	3.2 ± 1.2 (n=16)
ALP (UI/L)	1335.9 ± 1059.7 (n=22)	1125.1 ± 757.7	1434.2 ± 1185.7 (n=15)
25OHD	7.4 ± 9.02 (n=21)	8.7 ± 15.3	6.7 ± 3.9 (n=14)
1,25OHD2	83.4 ± 127.05 (n=7)	48.7 (N=1)	89.2 ± 138.1 (n=6)
PTH	332.9 ± 223.7 (n=19)	288.5 ± 149.6 (n=6)	353.4 ± 253.6 (n=13)
TmPo/FGR	2.7 ± 1.2 (n=7)	1.9 ± 0.6 (n=2)	3.06 ± 1.3 (n=5)

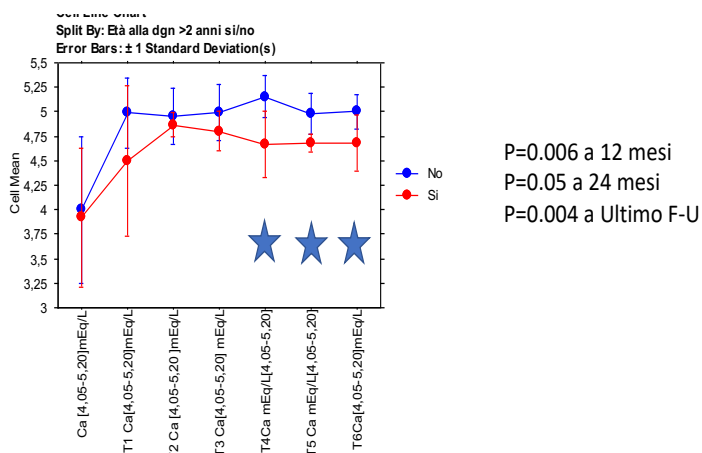
Andando a suddividere i rachitismi ipocalcemicici non più in base al sesso, ma secondo il criterio dell'età alla diagnosi (</> 2 anni) si nota che la differenza tra i valori medi di calcio alla diagnosi e all'ultimo controllo tra i due gruppi sono statisticamente significativi (p<000.1). il gruppo con diagnosi <2 anni presenta livelli di calcemia media più alti [5 ± 0.2 (n=13)] all'ultimo follow up rispetto a quelli con diagnosi > 2 anni [4.7 ± 0.3 (n=9)] partendo da valori iniziali medi di calcio simili. Inoltre si può osservare che nel primo gruppo con diagnosi <2 anni, il miglioramento della calcemia avviene più velocemente (dopo 1 mese dalla diagnosi), rispetto al gruppo > 2 anni in cui questa avviene dopo 2-3 mesi dalla diagnosi.

(Figura 34)

PARAMETRI BIOCHIMICI	Diagnosi <2 aa n=14 M ± SD	U-F <2 aa n=14 M ± SD	Diagnosi >2 aa n=10 M ± SD	U-F >2 aa n=10 M ± SD
Età alla diagnosi	0.9 ± 0.5**	3.5 ± 3.1**	9.2 ± 5.2	12.7 ± 6.2
Calcio tot (mEq/L)	3.4 ± 0.7	5 ± 0.2 (n=13)**	4 ± 0.7 (n=8)	4.7 ± 0.3 (n=9)
P (mg/dl)	2.75 ± 0.9	4.8 ± 1.06	3.5 ± 1.4 (n=9)	4.3 ± 1(n=9)
ALP (U/L)	1543.5 ± 984.7 (n=13)	345 ± 114.6	1036 ± 1149.9 (n=9)	258.6 ± 150.5(n=8)
25OHD	9.3 ± 11.3 (n=12)	39.9 ± 21.8 (n=13)	4.9 ± 4.09 (n=9)	33.7 ± 8.8(n=8)
1,25OHD2	114.2 ± 168.7 (n=4)	251.135 ± 354.7 (n=12)	42.3 ± 35.6 (n=3)	
PTH	305.2 ± 143.6 (n=11)	41.08 ± 20.9 (n=13)	371 ± 310.4 (n=8)	45.4 ± 26.1

(Figura35)

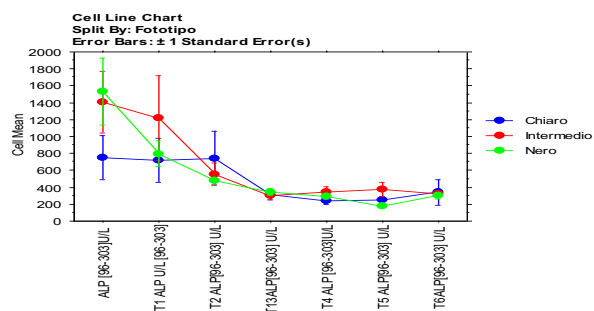
Andamento del calcio dalla diagnosi all'ultimo follow up in base all'età alla diagnosi (</> 2 anni) nei soggetti con rachitismo carenziale/secondario



Considerando sempre il sottogruppo di rachitismi ipocalcemicici e suddividendoli per fototipo non ci sono differenze statisticamente significative per quanto riguarda i valori medi di fosfatasi alcalina, ma si può affermare che il fototipo nero parte da livelli più elevati degli altri gruppi e ha un buon recupero già al primo controllo dopo 1 mese, il fototipo intermedio invece parte anch'esso da livelli elevati, inferiori però rispetto a quello nero, ma ha un recupero più lento che si rende evidente al secondo controllo circa dopo 2- 3 mesi. Il fototipo chiaro presenta valori medi iniziali più bassi degli altri due gruppi con un buon recupero nel tempo.

(Figura 36)

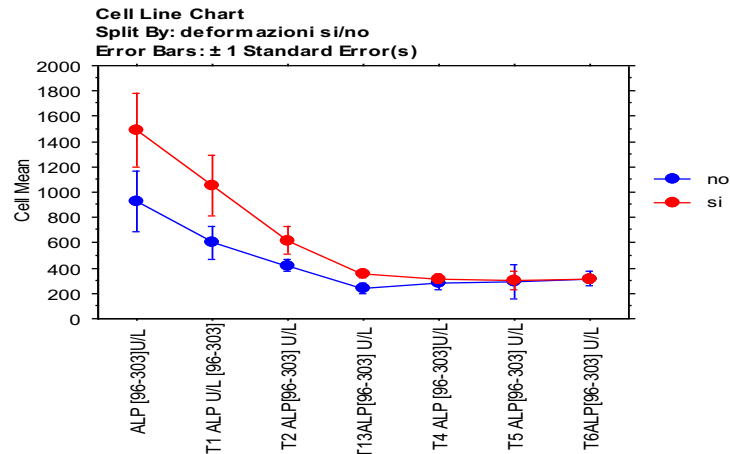
Andamento della fosfatasi alcalina dalla diagnosi all'ultimo follow up in base al fototipo dei soggetti con rachitismo carenziale e secondario



Valori più elevati di fosfatasi alcalina non solo correlano con fototipo più scuro ma anche con la presenza di deformazioni alla diagnosi. Coloro che presentano deformazioni alla diagnosi infatti, mostrano valori più elevati di fosfatasi alcalina alla diagnosi e nei successivi follow up, con raggiungimento di valori simili a coloro che non presentano deformazioni intorno a un anno dalla diagnosi.

(Figura 37)

Andamento della fosfatasi alcalina dalla diagnosi all'ultimo follow up in base alla presenza di deformazioni



Dopo un Follow up di $3,9 \pm 4,6$ anni, nella corte intera, permanevano alterati livelli di ALP e/o PTH nel 50-62% dei soggetti indipendentemente dal fototipo e dall'età di insorgenza, nel 50% circa dei soggetti con R. carenziale e R. secondario e nel 100% dei soggetti con R. ipofosfatemico.

3.9.6 DESCRIZIONE DELLE CARATTERISTICHE RADIOLOGICHE DEI PAZIENTI:

Si sono raccolte le radiografie del carpo di ciascun paziente alla diagnosi e dopo 6 e/o 12 mesi e si è attribuito un punteggio a ciascuna immagine secondo i criteri del Rickets Severity Score: 0= nessuna alterazione, 2: massima alterazione compatibile con quadro di rachitismo. Per quanto riguarda il punteggio di 2, si è cercato di dare un'interpretazione più personale attribuendo un indice di gravità dove: 2A (meno grave) e 2AAA (più grave).

Il valore medio del RSS alla diagnosi è di 1.8 ± 0.4 (n=25) nei maschi: 1.7 ± 0.6 (n=18) e nelle femmine 1.8 ± 0.4 (n=8). Non ci sono differenze significative tra i due sessi.

(Figura 38)

RACHITISMI	RSS M \pm SD
Totali n=31 M \pm SD	1.8 ± 0.4 (n=25)
Femmine n=11 M \pm SD	1.7 ± 0.6 (n=8)
Maschi n=20 M \pm SD	1.8 ± 0.4 (n=18)

Se si considera il punteggio del RSS medio per ogni tipologia di rachitismo si osserva che: i R. carenziali hanno un punteggio secondo RSS molto più alto (quindi grave) : 1.9 ± 0.1 (n=16) rispetto che i rachitismi secondari: 1 ± 0.9 (n=3), questa differenza è statisticamente rilevante: (P<0.001). nel conto non si è tenuto conto del R. genetico in quanto un solo paziente della corte ne è affetto.

(Figura 39)

TIPOLOGIA RACHITISMO	RSS M \pm SD
Totali n=31 M \pm SD	1.8 ± 0.4 (n=25)
R. ipocalcemicici carenziali n=18 M \pm SD	$1.9 \pm 0.1^{**}$ (n=16)
R. ipocalcemicici secondari n=5 M \pm SD	1 ± 0.9 (n=3)
R. ipofosfatemicici n=7 M \pm SD	1.7 ± 0.4 (n=5)

P<0.001 **

3.9.7 DESCRIZIONE DELLA TERAPIA ASSUNTA DAI PAZIENTI:

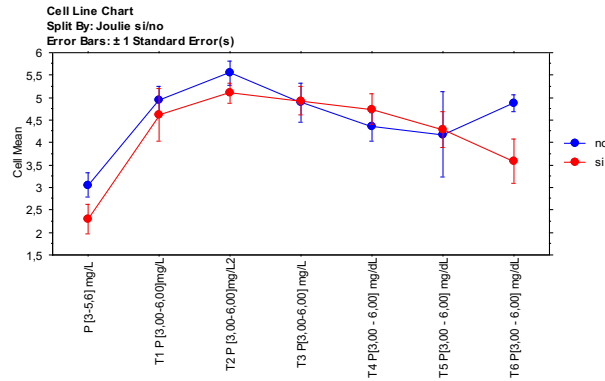
Sul totale di 31 pazienti, 9 hanno fatto terapia con calcio endovena, di questi 5 avevano R. carenziale, 3 R. secondario e un paziente R. genetico. 18 pazienti hanno assunto calcio per os, di cui: 15 con R. carenziale, 2 con R. secondario e 1 con R. genetico.

11 pazienti hanno assunto Sali di fosfato (Joulie), di cui: 6 pazienti affetti da R. ipofosforemico e 5 affetti da R. carenziale, ma con ipofosforemia alla diagnosi.

Per quanto riguarda l'andamento del fosforo nel tempo si nota che coloro che hanno fatto Joulie hanno un miglioramento già dopo 1 mese dalla diagnosi, ma poi la curva decresce, con un peggioramento che si rende evidente al follow up dopo 1 anno.

(Figura 40)

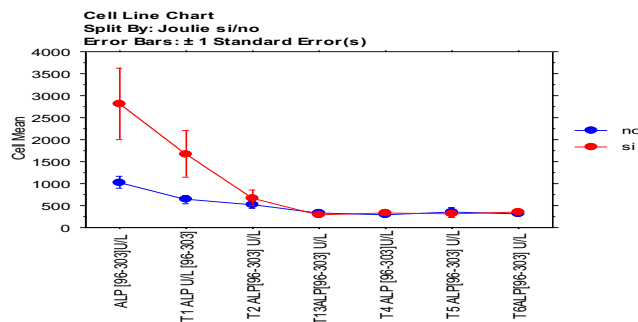
Andamento del fosforo dalla diagnosi all'ultimo controllo nei pazienti che hanno e non hanno effettuato terapia con Joulie



Nell' ambito dei rachitismi ipocalcemicici (R. carenziali), si può notare che questi partono da valori più bassi di fosforo e più alti di fosfatasi alcalina alla diagnosi rispetto ai soggetti che non hanno effettuato terapia con joulie.

(Figura 41)

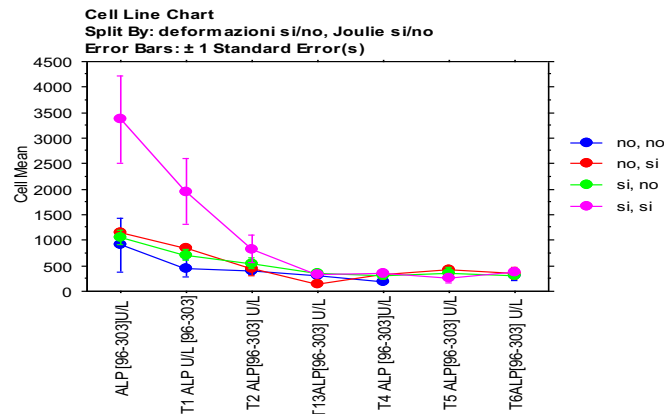
Andamento della fosfatasi alcalina dalla diagnosi all'ultimo follow up nei pazienti che hanno e non hanno effettuato terapia con Joulie



Se si considera anche la presenza di deformazioni sempre nello stesso sottogruppo di pazienti (R.ipocalcemicici) si nota che: i pazienti che hanno deformazioni e hanno fatto terapia con Sali di fosfato (Joulie) partivano da livelli di fosfatasi alcalina più elevata rispetto agli altri gruppi con una normalizzazione dei valori circa al follow up dopo 6-9 mesi.

(Figura 42)

Andamento della fosfatasi alcalina dalla diagnosi all'ultimo follow up nei pazienti con o senza deformazioni e che hanno e non hanno effettuato terapia con joulie



Tutti i pazienti hanno assunto colecalciferolo, tramite Stoss Therapy: 14 pazienti di cui: 9 con R. carenziale 5 con R. secondario e nessun R. ipofosforemico.

28 su 31 pazienti hanno assunto colecalciferolo per os. Tra i 3 pazienti che non l'hanno assunto 2 sono R. secondari e 1 R. carenziale.

3.10 DISCUSSIONE

Il termine inglese " Rickets " appare per la prima volta nel 1634 nel registro delle cause di mortalità nella città di Londra; l'etimologia lo riporta ad una zona inglese, il Dorset, che diceva "rucket" per intendere "to breathe with difficulty"; nell'epoca moderna, tuttavia, il termine sembra essere stato derivato dal latino *rachitis*, dal Greco *rhakhis* "rachide": fu il medico Inglese Daniel Whistler (1619-1684) ad utilizzarlo nel senso della patologia oggi nota, associata ad una carenza di vitamina D e a deformazioni ossee secondarie ad un eccesso di osteoide non mineralizzata per carenza di calcio e fosfato. Nei due secoli successivi tuttavia non vi furono conquiste terapeutiche per il rachitismo, tanto che all'inizio del 19° secolo questa patologia era ormai molto diffusa tra i bambini appartenenti alle classi meno agiate che abitavano in città industrializzate del nord degli Stati Uniti e dell'Europa, zone interessate da un intenso inquinamento atmosferico. Fu finalmente in questo periodo che iniziarono ad essere suggerite le prime terapie: secondo il folklore popolare, l'assunzione di olio di fegato di merluzzo aveva un'ottima ripercussione sulla salute e già nella metà del 19° secolo la letteratura tedesca riporta la prescrizione di tale olio come terapia delle deformità rachitiche.

Si dovette giungere però alle soglie del XX secolo per comprendere che il latte materno era povero di vitamina D e che, in mancanza di adeguata esposizione solare, tale patologia poteva esprimersi già nel primo anno di vita. Un picco di casi di rachitismo negli anni '70-'80 costrinse le varie comunità scientifiche a studiare il fenomeno; in

Italia il concetto di profilassi del rachitismo mediante la somministrazione integrativa di colecalciferolo venne acquisito ed attuato solo a partire dal 1996 (*Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU). Livelli di assunzione raccomandati di energia e nutrienti per la popolazione italiana (LARN). Revisione 1996. Litotipografia Zesi s.r.l. Roma, 1996*).

Da allora il Rachitismo si è progressivamente ridotto nel nostro paese e nel mondo. Nel corso degli ultimi 25 anni si è assistito a plurimi ri-posizionamenti da parte delle maggiori comunità scientifiche, sia sulla definizione del cut-off del difetto di vitamina D sia sulla dose profilattica consigliata in base all'età: attualmente l'ultima definizione accreditata dalla Global Consensus for rickets è la presenza di un valore deficitario < 12 ng/ml (2016) mentre viene consigliata un'integrazione di 400 UI/die tra 1 e 12 mesi di vita e tra 400-600 fino ai 18 anni (European Safety Authority e Scientific Advisory of nutrition del 2016). Sempre nel 2016 è stato riveduto anche il trattamento del rachitismo conclamato (Global Consensus for Rickets 2016).

Nell'ultimo decennio, tuttavia, sembra che vi sia un nuovo incremento dell'incidenza del fenomeno. Dati italiani di prevalenza e incidenza di rachitismo mancano; uno studio Canadese del 2007 riporta un'incidenza tra 0 e 18 anni di vita pari a 2.9:100.000 (5) simile a quella riportata in Danimarca nel periodo 1995-2005 tra 0 e 14,9 anni. (6)

Se quindi da un lato il rachitismo "classico" ipocalcémico da carenza di vitamina D sta mostrando nuova diffusione dopo essere stato ritenuto pressoché scomparso, dall'altro nuove scoperte genetiche hanno ampliato lo scenario del rachitismo "non classico", includendo forme ipofosforemiche normocalcémiche. Razionale dello studio è stato quindi riprendere "questa patologia antica" per reinterpretarla nello scenario moderno sia della regione Liguria, che dell'Italia in generale, grazie allo studio della casistica afflitta dal 2000 in poi c/o il centro di studio dell'osso dell'Istituto G Gaslini, centro di terzo livello e quindi buon surrogato di una realtà pediatrica italiana più estesa rispetto a quella ligure. Al di là della motivazione epidemiologica, vi è la necessità di focalizzare su eventuali nuovi fattori di rischio misconosciuti o trascurati, potenzialmente associati a mortalità (arresto cardiaco/scompenso cardiaco congestizio/ craniostenosi) e limitazioni funzionali (deformazioni scheletriche, dolori).

RACHITISMO COME FENOMENO IN CRESCITA

Sesso, fototipo, tipologia di R, età.

La rivalutazione retrospettiva di 31 bambini-adolescenti dalla diagnosi di malattia all'ultimo follow-up disponibile, ha consentito di evidenziare un progressivo aumento della prevalenza di rachitismo: infatti il 74% delle diagnosi è avvenuta tra il 2015-2021, il 19% tra il 2010 e 2014 e il 6% in precedenza con una prevalenza maschile sia delle forme carenziali pure (45% vs 16%) che di quelle secondarie ad altra patologia (13% vs 3%). In armonia con la natura genetica delle forme ipofosfatémiche, che nella nostra corte sono state definite molecularmente nel 85% dei casi da mutazioni del gene PHEX, la prevalenza è risultata era simile nei due sessi (10 vs 13%). Questo incremento di diagnosi nel tempo potrebbe essere anche in parte giustificato dalla maggiore sensibilizzazione da parte dei medici e operatori sanitari nei confronti di questa patologia grazie alla creazione del centro di Diagnosi e Terapia dell'osteoporosi e malattie del metabolismo osseo al G.Gaslini.

E' noto che fototipi scuri sono a maggior rischio di sviluppare una carenza di vitamina D a latitudini più alte, come confermato anche dalla maggior prevalenza di RC nei

fototipi nero (100%) e intermedio (60%) nella nostra corte; il dato interessante, tuttavia, è stato verificare che il 32% dei soggetti con R. nella nostra corte era rappresentato da fototipo chiaro, affetto per il 60% da forma ipofosfatemica, per il 20% da forma carenziale secondaria e per il 10% da forma carenziale pura, sottolineando che anche i caucasici non risultano preservati dal rischio di carenza di vitamina D alle nostre latitudini.

Consapevoli che bimbi allattati al seno potrebbero essere a maggior rischio se non adeguatamente supplementati, ci siamo chiesti l'impatto dell'età sulla diagnosi. L'età media alla DGN era di 4.5 anni, con diagnosi simile prima (52%) o dopo i 2 anni di età (48%). Questo può essere spiegato andando ad analizzare le cause scatenanti la patologia: nelle forme insorte prima dei due anni infatti potrebbe avere un'influenza la carenza di vitamina D materna, l'allattamento al seno esclusivo e protratto sino al primo anno di vita e la pelle scura. Per quanto riguarda le forme diagnosticate più tardivamente potrebbe essere rilevante considerare la dieta e la scarsa esposizione solare dovuta a motivi religiosi. Bisogna però sempre tenere in considerazione che un ritardo nella diagnosi può essere attribuibile a una scarsa attenzione dei sintomi da parte del paziente e del nucleo familiare, una sottovalutazione del quadro biochimico sino alle rilevanti manifestazioni cliniche come le deformazioni e quadri di tetania. L'età alla diagnosi era significativamente differente in base alla tipologia di R. Infatti mentre sotto i 2 anni prevalgono le forme ipocalcemiche carenziali pure (RC 75%, RI 12,5%, RS 6.2%), sopra i 2 anni le tre tipologie si avvicinano (40,3%, 33.3% e 26.7%).

Tali dati, quindi, confermano il red flag delle "nuove forme" di rachitismo genetico (nuove poiché diagnosticabili recentemente grazie alle nuove scoperte di geni candidati), prevalenti nel fototipo chiaro e diagnosticati sopra i 2 anni di età nonostante la ovvia presenza sin dalla nascita; ne deriva quindi una prima forte indicazione di ricercare sempre un'eziopatogenesi genetica in caso di rachitismo in pazienti caucasici, una volta esclusa la forma classica ipocalcémica e di attenzionare precoci deformazioni scheletriche in tal senso. Una diagnosi >2 anni di età è, di fatto, tardiva. E' utile ricordare che nelle forme X-linked le manifestazioni cliniche nei maschi sono più rilevanti e che portatori adulti asintomatici sono solo donne; tuttavia 1/3 delle forme sono ex-novo e quindi non geneticamente trasmesse.

Sintomi

Come anticipato, di R si può morire, ma le limitazioni funzionali rappresentano il cardine sintomatico: ben il 79% della nostra corte presentava alla DGN deformazioni degli arti inferiori, senza differenza tra tipologie di rachitismo, questo è spiegato dal fatto che nonostante il quadro biochimico variabile, il risultato finale consiste in una ridotta o assente calcificazione endocondrale della cartilagine di accrescimento, con conseguente deformazione del tessuto osseo neoformato, similmente anche il dolore osseo riguardava un quarto della corte senza differenza tra i vari tipi di R. Solo la tetania ipocalcémica e l'allungamento del tratto QT si è verificato in soggetti con R carenziale, e solo in soggetti con fototipo nero. Dato estremamente di rilievo, se la craniostenosi è descritta frequentemente in fase di iniziale guarigione nelle forme di R ipofosfatemico, di per sè forme considerate a cavaliere con le displasie scheletriche, tale evento si è verificato precocemente in ben due casi di RC, 13%. La craniostenosi infatti è un'evenienza molto rara, che consiste nella prematura fusione di una o più suture craniche, è una malformazione rara; secondo le statistiche, infatti, ne sarebbero portatori un nuovo nato ogni 1.800-3.000.

Per ragioni ancora sconosciute, la craniostenosi predilige il sesso maschile (3 pazienti su 4 sono maschi).

Essendo patologia dello scheletro non stupisce che la nostra corte fosse mediamente ipostaturale alla diagnosi, con un'altezza di -1.5 ± 1.7 SDS, non differente tra i diversi R. Dato interessante è stato tuttavia rilevare, dopo un F.U medio di $2,9 \pm 2,4$ anni, che soggetti con R secondario per lo più a patologia gastroenterologica /malassorbitiva tendevano a rimanere più bassi rispetto ai pazienti con diagnosi di RC e che erano soprattutto i soggetti diagnosticati con R ipocalcémico dopo i 2 anni di vita ad essere inficiati (-1.7 ± 2.4) rispetto ai bambini più piccoli che in breve tempo recuperavano completamente il loro potenziale accrescitivo (0.4 ± 0.8). Anche soggetti sottoposti a trattamento con colecalciferolo a dose stoss restavano più bassi di soggetti trattati con dose quotidiana; l'aver eseguito Sali di P non migliorava inoltre l'outcome staturale. Si rileva, in armonia con tale dato, che in effetti tali scelte terapeutiche venivano percorse soprattutto nei casi più severi alla diagnosi, sia dal punto di vista clinico che radiologico e biochimico (ALP maggiore e P minore); elementi che associati potrebbero quindi già designare alla diagnosi un sottogruppo a maggior rischio di implicazioni cliniche croniche.

Dall'altro lato soggetti con rachitismo ipocalcémico che hanno effettuato la terapia con Sali di fosfato (Joulie) avevano tutti valori di fosforo bassi con un beneficio iniziale sulla fosforemia poi non mantenere nel tempo. Questo potrebbe essere spiegato dalla corta durata del trattamento, in genere di 1-2 mesi. Sarà necessario eventualmente uno studio randomizzato con associazione calcio-fosforo-colecalciferolo vs solo calcio-colecalciferolo per valutare l'efficacia dell'uso anche dei Sali di P sulla guarigione del rachitismo in soggetti con forma più severa alla diagnosi.

Guarigione biochimica del rachitismo ipocalcémico: definitivo?

La fosfatasi alcalina è il marcatore più sensibile di R: è risultata infatti maggiore nei RC rispetto ai RI, nei fototipi nero e intermedio, nei soggetti con diagnosi di R. <2 anni e se presenti Deformazioni, con una normalizzazione precoce entro i 2-3 mesi indipendentemente dalla severità di esordio; eccezione in presenza di Deformazioni, quando normalizzava a 6 mesi.

Più precoce è risultata essere la normalizzazione della calcemia delle forme ipocalcémiche, che avveniva entro 1 mese dalla DGN, rimanendo tuttavia inferiore nei soggetti >2 anni stabilmente nel tempo fino all'ultimo F-U, elemento inatteso e forse in parte associato alla mancata normalizzazione staturale degli stessi soggetti. un'altra spiegazione può essere la compliance migliore nel paziente più piccolo (<2 anni) perché più monitorato nel tempo e spesso sottoposto a trattamento con Stoss Therapy. In realtà anche il soggetto >2 anni viene trattato con terapia Stoss, però se affetto ad esempio da patologie gastrointestinali (RS), la sua capacità di assorbire il calcio risulta minore così come l'efficacia della terapia.

Tra i due gruppi cambiano anche le tempistiche di miglioramento della calcemia, si può osservare che nel primo gruppo con diagnosi <2 anni, il recupero della calcemia avviene più velocemente (dopo 1 mese dalla diagnosi), rispetto al gruppo >2 anni in cui questa avviene dopo 2-3 mesi dalla diagnosi, questo a riprova del fatto che nel secondo gruppo ci sono molti più rachitismi secondari a patologie gastrointestinali, con problemi di

assorbimento, quindi anche se trattati con una dose di carico come l'altro gruppo, il tempo necessario a raggiungere gli stessi risultati è più lungo.

Altro rilievo inatteso è stato purtroppo riscontrare che, dopo un F-U di $3,9\pm 4,6$ nella corte intera, permanevano alterati livelli di ALP e/o PTH nel 50-62% dei soggetti indipendentemente dal fototipo e dall'età di insorgenza, nel 50% circa dei soggetti con RC e RS e nel 100% dei soggetti con RI. Se non sorprende la mancata correzione dei dati biochimici nelle forme ipofosfatemiche, per la natura stessa della patologia genetica e per il trattamento standard notoriamente non risolutivo in queste forme, invece sorprende e preoccupa il rilievo di una qualche anomalia ancora nella metà della restante corte, a significare che tali soggetti sono potenzialmente a rischio di recidiva e quindi necessitano di un monitoraggio attento e continuo ben dopo i primi 6 mesi di trattamento. Se tale follow-up debba essere compiuto dal centro specialistico di riferimento, o se sarebbe sufficiente la sensibilizzazione dei pediatri di base è da valutare.

Confortante dall'altra parte è la conferma della guarigione rapida mediante RSS in soggetti monitorati con Rx carpo; lo score nato nel 2000, ma applicato solo recentemente per aiutare il radiologo e il clinico nella diagnosi e monitoraggio del rachitismo, si conferma uno strumento di facile applicazione e veloce apprendimento (analisi autonoma delle immagini).

Conclusioni:

Il nostro studio pilota ha evidenziato un progressivo aumento della prevalenza di rachitismo indipendentemente dal fototipo e dall'età d'insorgenza; forme più severe e più resistenti al trattamento sembrano essere i RC secondari ad altra patologia e/o insorgenti >2 anni di età anche quando usate dosi urto di colecalciferolo. Lo studio del metabolismo ca/p ha dimostrato permanenza di lievi alterazioni fino a circa 3 anni dalla diagnosi in tutte le tipologie di rachitismo considerate e in particolare nelle forme ipofosfatemiche.

Si rilevano da un lato una maggiore attenzione pediatrica al metabolismo Ca/P e l'espansione dello scenario eziopatogenetico a "nuove" forme ipofosfatemiche; dall'altro emerge la necessità di attenzionare meglio soggetti con deformazioni scheletriche in fototipo chiaro e la società multi-etnica in continua espansione. Tutti insieme, questi elementi risultano contributori di questa apparente nuova diffusione del rachitismo.

BIBLIOGRAFIA :

1. Tiosano D, Hochberg Z. Hypophosphatemia: the common denominator of all rickets. *J Bone Miner Metab.* 2009; 27:392-401.
2. (Thacher TD, Fischer PR, StrandMA, et al. Nutritional rickets around the world: causes and future directions. *Ann Trop Paediatr*2006; 26:1-16.)
3. (O'Riordan JL. Rickets in the 17th century. *J Bone Miner Res* 2006; 21:1506-10)
4. Rajakumar K. Vitamin D, cod-liver oil, sunlight, and rickets: a historical perspective. *Pediatrics* 2003; 111: 132-5)
5. Ward LM, Gaboury I, Ladhani M, et al. Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada. *CMAJ*;2007;177:161-6
6. Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J, et al. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. *Eur J Endocrinol*2009; 160: 491-7
7. Guala A, Guarino R, Ghiotti P, et al. Il rachitismo in Piemonte. Una sorveglianza negli ospedali. *Medico e Bambino* pagine elettroniche 2006 Febbraio;vol.25.n.2.
8. Thacher TD, Fischer PR, Isichei CO, et al. Early response to vitamin D₂ in children with calcium deficiency rickets. *J Pediatr* 2006; 149:840-4.
9. Olick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*2006; 116:2062-72
10. Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. (Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society). Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122:398-417)
11. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:353-73
12. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:362-71
13. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81

14. reer FR. Issues in establishing vitamin D recommendations for infants and children. *Am J Clin Nutr* 2004;80:SI759-62
15. Jones G, Dwyer T, Hynes KL, et al. Vitamin D insufficiency in adolescent males in Southern Tasmania: prevalence, determinants, and relationship to bone turnover markers. *Osteoporos Int* 2005;16:636-41).
16. agner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children and adolescents. *Pediatrics* 2008;122:1142-52
17. Gordon CM, Williams AL, Feldman HA, et al. Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2716-21
18. Bishop N. Don't ignore vitamin D *Arch Dis Child* 2006; 91:549-50
19. Baroncelli GI, Vierucci F. Rachitismo da deficit di vitamina D: indicazioni per la diagnosi e la terapia. In Baroncelli GI, Editor. *Ipovitaminosi D. Prevenzione e trattamento nel neonato, nel bambino e nell'adolescente*. Fidenza, Mattioli 1885. 2011; pp: 99-121.
20. Fraser D, Kooh SW, Scriver CR. Hyperparathyroidismo as the cause of hyperaminoaciduria and phosphaturia in human vitamin D deficiency. *Pediatr Res* 1967; 1:425-35] [31: Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children and adolescents. *Pediatrics* 2008; 122:1142-52]
21. Saggese G Baroncelli GI, Bertelloni S. Profilassi con vitamina D in età pediatrica. *Minerva Pediatr* 1992; 44:533-49
22. Holick MF, Lim R, Dighe AS Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 3-2009. A 9-month-old boy with seizures. *N Engl J Med* 2009; 360:398-407.
23. Cummings SR, Kiel DP, Black DM: Vitamin D supplementation and increased risk of falling: A cautionary tale of vitamin supplements retold. *JAMA Intern Med* 176 (2):171–172, 2016.
24. Shah BR, Finberg L. Single-day therapy for nutritional vitamin D deficiency rickets: a preferred method. *J Pediatr* 1994; 125:487-900]
25. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101: 394-415
26. Shaw NJ. Prevention and treatment of nutritional rickets. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016; 164:145–7.

27. Wagner CL, Greer FR, and the Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008; 122:1142–52.
28. Cesur Y, Caksen H, Gundem A, et al. Comparison of low and high dose of vitamin D deficiency rickets. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16;1105-9
29. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80: S1678-88
30. unns C, Zacharin MR, RoddaCP, et al. Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement. *MedJ Aust* 2006; 185:268-72
31. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S, et al. Effetto delle stagioni sulla sintesi della vitamina D3 a 43°latitudine nord. *Riv Ital Pediatr*1992; 18:30-6.
32. Lerch C, Meissner T: interventions for the prevention of nutritional rickets in term born children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;17: CD006164.
33. Endo I, Fukumoto S, Ozono K, Namba N, Inoue D, et al. Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphatemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment. *Endocr J*. 2015; 62:811–6.
34. Rafaelsen S, Johansson S, Raeder H, Bjerknes R. Hereditary hypophosphatemia in Norway: a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. *Eur J Endocrinol*. 2016;174: 125–36.
35. Capelli S, Donghi V, Maruca K et al (2015) Clinical and molecular heterogeneity in a large series of patients with hypophosphatemic rickets. *Bone* 79:143–149
36. Emma F, Cappa M, Antoniazzi F, Bianchi ML, Chiodini I, et al. X-linked hypophosphatemic rickets: an Italian experts' opinion survey. *Ital J Pediatr*. 2019;45: 67.
37. Roizen JD, Li D, O'Lear L, Jawaid MK, Shaw NJ, et al. CYP3A4 mutation causes vitamin D-dependent rickets type 3. *J Clin Invest*.2018; 128: 1913-8
38. Takashi Y, Fukumoto S (2018) FGF23 beyond phosphotropic hormone. *Trends Endocrinol Metab* 29:755–767

39. Carpenter TO, Shaw NJ, Portale AA, Ward LM, Abrams SA, et al. Rickets. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17101.
40. Rothenbuhler A, Schnabel D, Högler W, Linglart A. Diagnosis, treatment-monitoring and follow-up of children and adolescents with X-linked hypophosphatemia (XLH). *Metab Clin Exp*. 2020; 103: 153892.
41. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia. *Nat Rev Nephrol*. 2019; 15:435–55.
42. Baroncelli GI, Zampollo E, Manca M, Toschi B, Bertelloni S, 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.
43. Chaussain-Miller C, Sinding C, Wolikow M, Lasfargues JJ, Godeau G, et al. Dental abnormalities in patients with familial hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: prevention by early treatment with 1-hydroxyvitamin D. *J Pediatr*. 2003; 142: 324–31.
44. Chesher D, Oddy M, Darbar U, Sayal P, Casey A, et al. Outcome of adult patients with X-linked hypophosphatemia caused by *PHEX* gene mutations. *J Inherit Metab Dis*. 2018; 41:865–76.
45. Molin A, Wiedemann A, Demers N, Kaufman M, Do Cao J, et al. Vitamin D-dependent rickets type 1B (25-hydroxylase deficiency): a rare condition or a misdiagnosed condition? *J Bone Miner Res*. 2017; 32: 1893–9.
46. Seikaly MG, Baum M. Thiazide diuretics arrest the progression of nephrocalcinosis in children with X-linked hypophosphatemia. *Pediatrics*. 2001; 108: e 6.
47. Linglart A, Biosse-Duplan M, Karine Briot K, Chaussain C, Esterle L, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect*. 2014; 3: R13–R30.
48. Makitie O, Doria A, Kooh SW, Cole WG, Daneman A, et al. Early treatment improves growth and biochemical and radiographic outcome in X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 3591–7.
49. Makras P, Hamdy NAT, Kant SG, Papapoulos SE. Normal growth and muscle dysfunction in x-linked hypophosphatemic rickets associated with a novel mutation in the *PHEX* gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:1386–9.

50. Baroncelli GI, Bertelloni S, Sodini F, Galli L, Vanacore T, 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
51. Skrinar A, Dvorak-Ewell M, Evins A, Macica C, Linglart A, et al. The lifelong impact of X-linked hypophosphatemia: results from a burden of disease survey. *J Endocr Soc.* 2019; 3:1321–34.
52. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Högl W, et al. Burosumab therapy in children with X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1987–98.
53. Whyte MP, Carpenter TO, Gottesman GS et al (2019) Efficacy and safety of burosumab in children aged 1–4 years with X-linked hypophosphataemia: a multicentre, openlabel, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7:189–199
54. Insogna KL, Briot K, Imel EA et al (2018) A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial evaluating the efficacy of burosumab, an anti-FGF23 antibody, in adults with X-linked hypophosphatemia: week 24 primary analysis. *J Bone Miner Res* 33:1383–1393
55. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP et al (2019) Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 393:2416–2427
56. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Ward LM, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 393:2416–27.
57. European Medicine Agency. <http://www.ema.europa.eu>
58. Agenzia Italiana del Farmaco. <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/>
59. Zhukouskaya VV, Rothenbuhler A, Colao A, Di Somma C, Kamenický P, et al. Increased prevalence of overweight and obesity in children with X-linked hypophosphatemia. *Endocr Connect.* 2020;9: 144–53.
60. Raimann A, Mindler GT, Kocijan R, Bekes K, Zwerina J, et al. Multidisciplinary patient care in X-linked hypophosphatemic rickets: one challenge, many perspectives. *Wien Med Wochenschr.* 2020; 170: 116–23.
61. Baroncelli GI, Bertelloni S, Ceccarelli C, Saggese G. 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.

RINGRAZIAMENTI

Un percorso così lungo e faticoso, ma allo stesso tempo appassionante e stimolante, non sarebbe stato lo stesso senza le persone care della mia vita.

Questo pensiero va a tutti voi.

Un primo grazie va alla mia Relatrice, la Professoressa Natascia Di Iorgi, per la sua costante disponibilità, la sua passione per la pediatria e il suo lato umano che, a mio parere, contraddistingue i bravi medici.

Un ringraziamento alla mia famiglia, alla mia mamma, con cui ho un rapporto unico, voglio dire che anche se ne abbiamo passate tante insieme, la nostra unione è stata la forza per superarle tutte.

Al mio papà che mi ha insegnato la determinazione e il coraggio.

Ai miei nonni, che ci sono sempre stati, mi hanno ascoltata ripetere dal primo all'ultimo esame, sono stati amici e compagni di studio, questa laurea è anche un po' la loro.

Un ringraziamento alla mia migliore amica Alice con cui ho condiviso questi anni tra gioie e difficoltà, per me la nostra amicizia è "casa", ti voglio bene.

Un grazie alla mia amica e compagna di avventure Martina, ci vedo già, tra una decina di anni, a commentare quello che ci succederà in reparto, voglio dirti che sei una bella persona, rimani sempre così.

Un grazie anche alle altre mie amiche e amici, senza il vostro supporto non ce l'avrei fatta, mi date gioia e forza.

Un grazie anche a Isacco, che significa tanto per me, mi hai conosciuta all'inizio di questo percorso e mi hai accompagnata fino alla fine nel bene e nel male, ma sempre accanto a me, ti voglio bene pulci.

Con la speranza di diventare un bravo medico, posso affermare di essere soddisfatta per tutto quello che ho e ho realizzato in questi anni.