

# Una bambina con scarsa crescita e segni clinici di rachitismo all'età di 2 anni

Ovvero c'è rachitismo e rachitismo...

SERENA PASTORE, FEDERICO MARCHETTI

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste

Un percorso abbastanza facile, ma abbastanza istruttivo.

**Q**uesto lavoro descrive il caso di una bambina di 5 anni con insorgenza di segni di rachitismo all'età di due anni. È stata posta diagnosi di rachitismo carenziale ma la supplementazione di vitamina D non ha sortito alcun risultato. Il rachitismo che insorge nel secondo anno di vita deve far pensare a diagnosi più rare. Il caso ci permette di rivedere le diagnosi differenziali, di imparare alcuni trucchi del mestiere e di capire il razionale della terapia.

## IL CASO

Erica è una bambina di 5 anni, nata a termine da taglio cesareo per macrosomia fetale (peso alla nascita 4520 g), senza alcun problema perinatale. Allattamento materno esclusivo fino ai 6 mesi di vita, poi introdotto il latte di formula e iniziato lo svezzamento.

All'età di 2 anni si riscontrano marcato valgismo delle ginocchia, piattismo plantare e slargamento dei polsi; l'ortopedico ha prescritto plantari correttivi. Per la persistenza di tali segni, dopo 6 mesi la bambina viene sottoposta a numerose radiografie che evidenziano un quadro indicativo di malattia con alterato rimaneggiamento osseo e osteopenia.

A questo punto viene posta diagnosi di rachitismo vitamina D-carenziale, per cui viene avviata la supplementa-

## A GIRL SHOWING CLINICAL FEATURE TYPICAL OF RICKETS AT THE AGE OF TWO (Medico e Bambino 2011;30:301-305)

### Key words

Rickets, Nutritional deficiency, Vitamin D implementation therapy, Rules of thumbs

### Summary

This work describes the case of a 5-year-old girl who started showing clinical features typical of rickets at the age of 2. Nutritional deficiency rickets was diagnosed although vitamin D implementation therapy did not sort any improving effect. A presentation of rickets in the 2nd year of life should suggest a rarer cause of the disorder than deficiency. Our case suggests considering a complete review of the differential diagnosis when in doubt and allows us to learn the "rules of thumbs" and to understand the basis of therapy.

zione con vitamina D 400 UI/die. Dopo qualche mese di terapia sono stati effettuati i primi esami ematici: fosfatasi alcalina elevata (723 U/l), vitamina D e PTH nella norma, bassa fosfatemia (2,5 mg/dl) con calcemia normale (9,5 mg/dl).

I dati sono confermati a distanza di un anno; viene anche effettuato un esame urine che mostra bassa calciuria (2 mg/dl, CaU/CrU 0,08) e fosfaturia normale.

Negli ultimi due anni il pediatra evidenzia una deflessione della curva di crescita sia staturale (dal 10° al 3° percentile) che ponderale (dal 25° al 3° percentile), per cui la bambina giunge alla nostra attenzione.

I genitori ci riferiscono che da 20 giorni hanno sospeso la supplementazione con vitamina D. La bambina si presenta in discrete condizioni gene-

rali, ma con ipostenia e ipotrofia muscolare. Peso 15,6 kg (3° percentile), altezza 99 cm (< 3° percentile). Obiettività cardiaca, polmonare e addominale nella norma.

Si evidenzia: fronte prominente, torace carenato con rosario rachitico, braccialetto rachitico, valgismo bilaterale del ginocchio con varismo femorale (distanza intermalleolare 10 cm) e piede piatto bilaterale; disarmonia del rapporto tronco/arti per brevità di questi ultimi.

## QUESITO 1

*Vi sembra che questa bambina possa davvero avere un rachitismo? Rispondete pure SÌ o NO.*

E noi andiamo avanti: la nostra risposta è SÌ. Erica presenta i segni cli-

niche patognomiche del rachitismo: le bozze frontali, il torace carenato con il rosario rachitico, il ginocchio valgo e il ritardo di crescita. Inoltre gli esami precedenti confermano la diagnosi: bassa fosfatemia, bassa calciuria ed elevata fosfatasi alcalina costituiscono i segni di laboratorio cardine del rachitismo che esprimono la povertà dell'assorbimento di calcio (con conseguente bassa calciuria) e l'iperattivazione paratiroidea (fosfatasi alcalina elevata, ipofosfatemia) per mantenere la calcemia accettabile. Ciò gioca a svantaggio dell'osso, che comunque si sfalda, o non si forma, a causa del difetto assoluto di calcio e dell'insufficiente azione della vitamina D, che presiede all'assorbimento del calcio e alla sua fissazione nello scheletro.

Tuttavia, non esiste un rachitismo carenziale che si manifesti a due anni e che non risponda dopo un anno (!!!) di trattamento con vitamina D (anche se, per la verità, la dose di vitamina D somministrata, 400 UI/die, era stata assai "cauta", piuttosto una dose profilattica che non una dose terapeutica). Di norma, il rachitismo carenziale è malattia del primo anno di vita, legato, oltre al difetto di assorbimento del calcio, anche (e specialmente) alla crescita molto rapida (il peso corporeo, e quello dello scheletro, triplicano in un anno). Dopo il primo anno, il rachitismo carenziale tende comunque a compensarsi per il ridotto fabbisogno "plastico": quindi deve trattarsi di un rachitismo di natura particolare.

Vediamo, innanzitutto, se possiamo confermare la diagnosi di rachitismo fatta più di un anno prima: alcune radiografie dello scheletro e un ri-esame elementare dell'equilibrio calcio/fosforo nel sangue e nelle urine.

*Ecco i risultati:*

- Emocromo, funzionalità epatica e renale nella norma; elettroliti: Na 137 mEq/l; Ca 9,9 mg/dl; Cl 99 mEq/l; **P 2,1 mg/dl**; Mg 2,05 mEq/l; **fosfatasi alcalina 629 U/l**
- Su urine: creatinina 56,95; Ca 3,4; P 72,8; rapporto CaU/CrU 0,06; beta-2-microglobulina 142 (vn < 300)
- Radiografia dei polsi (*Figura 1*) e degli arti inferiori (*Figura 2*).

**QUESITO 2**

*Credete di poter confermare la diagnosi di rachitismo? SÌ o NO?*

Evidentemente SÌ. Il quadro radiologico è assolutamente tipico, il quadro sierico conferma quello della volta scorsa: ipofosfatemia, fosfatasi alcalina elevata, bassissima calciuria. Dunque è un rachitismo e, per i motivi già discussi, non può trattarsi di un rachitismo carenziale.

**QUESITO 3**

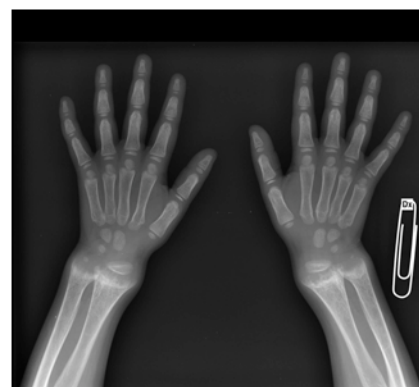
*Potete già individuare tra i rachitismi possibili quale sia il più probabile? Il cosiddetto rachitismo vitamino-resistente oppure il cosiddetto rachitismo vitamino-dipendente? Oppure qualche altra forma di rachitismo: per esempio il rachitismo della sindrome di Debré-de Toni-Fanconi o il rachitismo dell'insufficienza renale? E ritenete che sia opportuno fare almeno un altro esame per confermare o escludere la vostra diagnosi?*

Da parte nostra cerchiamo di rispondere: se si tratta di un rachitismo, e di un rachitismo vitamino-resistente, la forma di gran lunga più comune (o meno rara) è rappresentata dal rachitismo da iperfosfaturia primaria, genetico, X-linked; la seconda, in ordine di probabilità, è rappresentata dal rachitismo vitamino-dipendente nelle sue due varietà: una da difetto di sintesi della forma attiva della vitamina D (1,25-OH-vitamina D), l'altra da una resistenza del recettore di quest'ultima. L'ipotesi della sindrome di Fanconi sembra si possa escludere già dai primi esami per l'assenza di glicosuria, così pure quella del rachitismo da insufficienza renale alla luce della negatività dell'esame urine e della normalità della creatininemia. Dunque, ci restano due diagnosi in discussione.

**QUESITO 4**

*Che esami pensate di dover fare per approfondire la diagnosi?*

La risposta corretta è un dosaggio dell'1,25-OH-vitamina D. Nel rachiti-



**Figura 1.** Marcato slargamento con aspetto a coppa delle metafisi radiale e ulnare, con limitanti ossee irregolari e sfrangiate; tumefazione delle parti molli periarticolari. Marcata osteopenia della porzione compresa nel radiogramma della diafisi di radio e ulna.



**Figura 2.** Marcato slargamento "a coppa" delle metafisi distali femorali e prossimali della tibia e delle metafisi distali della tibia e del perone, più moderato slargamento a carico della metafisi prossimale femorale. Deformità in incurvamento delle diafisi femorali, soprattutto la destra, e delle diafisi tibiale e ulnare. Osteopenia.

simo "vitamino-resistente" da iperfosfaturia costituzionale il suo livello è tendenzialmente basso (dipende anche da quanta vitamina D il paziente ha ricevuto) a causa di un difetto secondario di idrossilazione renale. Nel ra-

chitismo vitamino-dipendente il livello di 1,25-OH-vitamina D è obbligatoriamente molto basso nella prima forma (mancata sintesi), obbligatoriamente molto alto nella seconda (impossibile utilizzazione).

**Ecco i risultati: 25-OH-vitamina D 69,20 ng/ml (range 30-100 ng/ml); 1,25-OH-vitamina D 16 pg/dl (range 20-70 pg/dl); PTH 44,9 pg/ml (range 10-68 pg/ml).**

In sostanza il livello di 1,25-OH-vitamina D è un po' più basso del range di normalità, ma da una parte abbiamo visto che la dose somministrata era tutto sommato modesta, dall'altra abbiamo anche visto che nel rachitismo vitamino-resistente i valori di 1,25-OH-vitamina D sono tendenzialmente bassi. Il livello non è comunque abbastanza basso per esprimere un difetto di sintesi (rachitismo vitamino-dipendente di tipo 1) e non alto come avrebbe dovuto essere se si fosse trattato di un rachitismo vitamino-dipendente di tipo 2.

Una controprova si può avere studiando la perdita urinaria di fosfato, valutabile calcolando la frazione di escrezione del fosfato ( $FE_{P_{04}}$ ):

$$\frac{(\text{fosfato urinario} \times \text{creatinina sierica} \times 100)}{(\text{fosfato sierico} \times \text{creatinina urinaria})}$$

**Nel nostro caso la  $FE_{P_{04}}$  è di 13,8% (range della norma tra 10% e 15%), un valore apparentemente normale ma, in presenza di una franca ipofosfatemia, il tubulo renale dovrebbe compensare riassorbendo più fosfato, per cui la quota eliminata dovrebbe essere inferiore al 5%. Quando c'è ridotto fosfato sierico e la  $FE_{P_{04}}$  è maggiore del 5%, siamo di fronte a una iperfosfaturia.**

L'iperfosfaturia può avere un'origine genetica o acquisita.

Al primo gruppo appartengono malattie che generalmente si manifestano nell'infanzia, tra cui il rachitismo ipofosfatemico familiare, che è la forma genetica più comune di rachitismo caratterizzata da bassa statura, dolore osseo, segni radiologici di rachitismo, aumentata frazione di escrezione di fosfato, e bassi livelli di 1,25-OH-vitamina

D. Si tratta di una malattia X-linked dominante (XHR), sebbene sia stata descritta anche la forma autosomica dominante (ADHR). Il rachitismo familiare ipofosfatemico a trasmissione autosomica recessiva (ARHR) è una forma rara associata a ipercalcemia e ha due varianti: il tipo I dovuto al difetto dell'alfa-1-idrossilazione renale, il tipo II causato dalla resistenza recettoriale alla 1,25-OH-vitamina D. Questi pazienti, al contrario di quelli affetti dalle altre due forme (XHR e ADHR), hanno bassi livelli plasmatici di PTH e normali di 1,25-OH vitamina D.

Il rachitismo vitamina D-dipendente viene classificato in due forme. Il tipo 1 (VDDR 1) è una forma autosomica recessiva causata dalla mutazione del gene codificante per l'1-alfa-idrossilasi renale, per cui la 25-OH-vitamina D non viene convertita nella forma attiva, 1,25-OH vitamina D. Questi pazienti sviluppano i tipici segni del rachitismo nel secondo anno di vita e presentano bassi livelli di 1,25-OH-vitamina D e alti di paratormone (PTH), oltre all'ipofosfatemia. Il tipo 2 (VDDR 2) invece è dovuto a una mutazione del gene codificante per il recettore della vitamina D, per cui in questi pazienti i livelli della forma attivata di vitamina D sono estremamente elevati. Si tratta di una forma autosomica recessiva che si manifesta solitamente nell'infanzia, tuttavia può rimanere silente fino all'età adulta. Il 50-70% dei bambini affetti presenta alopecia.

Le forme acquisite di iperfosfaturia sono: il deficit di vitamina D, l'iperparatiroidismo e la sindrome di Fanconi. Nel deficit di vitamina D l'iperfosfaturia è secondaria al rimaneggiamento osseo legato alla insufficiente disponibilità di calcio e a un iperparatiroidismo secondario. Nell'iperfosfaturia primitiva è questa la causa esclusiva dell'insufficiente disponibilità di fosfati per il ricambio osseo. La stessa situazione si ritrova nell'iperfosfaturia della sindrome di Debré-de Toni-Fanconi, solo che quest'ultima è caratterizzata da un difetto globale delle funzioni del tubulo prossimale, riguardanti non solo il riassorbimento del fosforo, ma anche quello del bicarbonato (con derivante acidosi metabolica), del glucosio e degli aminoacidi (con conseguenti glicose-

suria e iper-amminoaciduria associate).

La *Tabella 1* riporta in modo riassuntivo gli esami di laboratorio nelle diverse forme di rachitismo.

#### QUESITO 5

*Occorre ancora qualcosa per confermare la diagnosi? Cosa possiamo fare per maggior sicurezza, prima di intraprendere la cura?*

La diagnosi ci sembra già certa; tuttavia, per completezza, anche didattica, possiamo:

- ricontrollare con attenzione specifica la funzione tubulare; in effetti, oltre a confermare l'assenza di glicosuria, possiamo aggiungere che l'amminoaciduria è nella norma e che non c'è acidosi alla emogasanalisi;
- ricercare con la lampada a fessura i depositi di cistina nella cornea, segno di cistinosi (prima causa di sindrome di Fanconi), che sono risultati assenti;
- effettuare l'analisi genetica, che ha confermato la diagnosi clinica evidenziando una **mutazione pR20X del gene PHEX**.

#### QUESITO 6

*Come mai, se il difetto genetico è X-associato, abbiamo un malato di sesso femminile?*

Sì, confessiamo che la domanda proposta è un po' banale e che la risposta è troppo ovvia: i difetti X-associati possono essere recessivi, e allora si manifestano solo nel maschio; semidominanti, e allora si manifestano pienamente nel maschio e meno chiaramente nelle femmine; oppure dominanti, e allora si manifestano egualmente nei maschi e nelle femmine. È quest'ultimo il caso della mutazione pR20X del gene PHEX.

#### QUESITO 7

*E adesso? Qual è la terapia e il suo razionale?*

L'obiettivo della terapia è quello di riavviare la crescita e di ridurre le alterazioni ossee e le limitazioni funzionali

**ESITO DEGLI ESAMI DI LABORATORIO DELLA NOSTRA PAZIENTE IN RAPPORTO A QUELLI CHE SI RISCOVRAONO NELLE PIÙ FREQUENTI DIAGNOSI DIFFERENZIALI DI RACHITISMO**

Erica	Ca N	P Basso	PTH N	25-OH N	1,25-OH Tendenzialmente basso	ALP Alto	Ca U Basso	P U Alto
Deficit di vit D	N/B	Basso	Alto	Basso	Basso	Alto	Basso	Alto
VDDR 1	N/B	Basso	Alto	N	Basso	Alto	Basso	Alto
VDDR 2	N/B	Basso	Alto	N	Alto	Alto	Basso	Alto
ADHR/XHR	N	Basso	N	N	Tendenzialmente basso	Alto	Basso	Alto
S. di Fanconi	N	Basso	N	N	Normale, alto, o basso	Alto	Alto/basso	Alto

N = normale; Ca = calcio; P = fosforo; ALP = fosfatasi alcalina; B = basso; VDDR = rachitismo vitamina D-dipendente; ADHR = rachitismo ipofosfatemico autosomico dominante; XHR = rachitismo ipofosfatemico X-linked dominante

Tabella 1

che ne conseguono. La terapia consiste nella supplementazione di soluzione fosfato e di calcitriolo, cioè della vitamina D attiva.

L'assunzione di fosfato tende a ridurre la calcemia, sia perché il calcio intestinale si lega al fosfato e quindi si assorbe meno, sia perché, con una maggiore quantità di fosfato disponibile, il calcio tende a legarsi all'osso; la tendenziale ipocalcemia produce un iperparatiroidismo secondario che tende a far aumentare la perdita urinaria di fosfato.

Per tale motivo la somministrazione di calcitriolo è necessaria per incrementare l'assorbimento intestinale di calcio, prevenire questi effetti, e migliorare il deposito di calcio e fosforo nello scheletro.

La nostra paziente è stata trattata con calcitriolo e soluzione tampone fosfato; dopo 6 mesi di terapia l'ipofosfatemica non si è ancora corretta ma la bambina è più tonica e reattiva, e il valgismo appare in parte corretto. Questo effetto solo parziale è in realtà la regola: è difficile (e nella nostra limitata esperienza non possiamo che confermarlo) somministrare una quantità sufficiente di fosfati per compensare del tutto le perdite e per correggere completamente il difetto che ne consegue.

**DISCUSSIONE**

Il rachitismo ipofosfatemico (XLH) è la causa genetica di rachitismo più frequente, con una prevalenza di 1:20.000. Il gene mutato si trova sul cromosoma X ma le femmine portatrici

sono affette in quanto la malattia è X-linked dominante. Il gene interessato si chiama PHEX (*PHosphate-regulating gene* con omologia all'endopeptidasi sul cromosoma X); il prodotto di questo sembra avere un ruolo diretto o indiretto nell'attivare una o più fosfatoinne. In assenza del PHEX c'è una ridotta degradazione della fosfatoina. Tra le azioni della fosfatoina ci sono l'inibizione del riassorbimento del fosfato a livello del tubulo prossimale e l'inibizione dell'1-alfa-idrossilasi renale; pertanto la mutazione del gene PHEX provoca un'aumentata escrezione di fosfato e una ridotta produzione di 1,25-OH-vitamina D.

L'FGF23 (*Fibroblast Growth Factor 23*) è considerato la fosfatoina più conosciuta e si trova in eccesso nei pazienti affetti da XLH.

I pazienti hanno i segni clinici del rachitismo, ma predominano le anomalie degli arti inferiori, sottoposti al peso, e la bassa statura, dovuta in parte a questa stessa deformità, in parte al difetto di ossificazione longitudinale dell'osso, per la cattiva e incompleta deposizione di calcio fosfato sulla cartilagine di accrescimento. La terapia non basta a correggere completamente tutto questo, sia per il ritardo accumulato prima della terapia sia per il difetto mai completamente correggibile di fosfato, dunque per il persistente, e solo parzialmente corretto, difetto di apposizione di minerale all'osso.

La terapia consiste nella somministrazione di fosforo e calcitriolo (1,25-OH-vitamina D<sub>3</sub>) ad alte dosi. Anche se il trattamento è iniziato precocemente, di solito la crescita non è ottimale, e in

**MESSAGGI CHIAVE**

- Un rachitismo tardivo è sempre un rachitismo genetico.
- Il rachitismo genetico più comune è il rachitismo iper-fosfaturico primario, X-linked, dominante. In realtà questo tipo di rachitismo è dovuto a due geni distinti, con due quadri clinico-metabolici non identici: uno codificante per l'enzima renale che converte il 25-OH-colecalciferolo, inattivo, in vitamina D, attiva, 1,25-OH-colecalciferolo; l'altro codificante per il recettore della vitamina.
- È un rachitismo difficilmente curabile, quasi incurabile: si tratta con alte dosi di fosfato, per compensare le perdite, e alte dosi di 1,25-OH vitamina D, ma l'effetto è lento, parziale e non esente da effetti collaterali.
- L'intervento ortopedico alla fine dello sviluppo corregge le deformità residue.

genere sono necessari interventi ortopedici per correggere le deformità degli arti inferiori, interventi che vengono effettuati a crescita ultimata e a cartilagini di accrescimento scomparse.

Il fosforo viene somministrato al dosaggio di 1-3 g/die in soluzione tampone in almeno 5 dosi. La dose deve essere sufficientemente alta da correggere l'eccessiva perdita di fosfato urinario, ma non troppo per evitare l'attivazione del PTH con conseguente peggioramento del rimaneggiamento osseo. Il calcitriolo viene somministrato alla dose iniziale di 15-20 ng/kg/die, in



seguito gradualmente aumentata a 30-60 ng/kg/die.

Gli effetti della terapia sulla crescita scheletrica sono molto variabili e comunque si iniziano a valutare a 6-8 mesi dall'inizio del trattamento. Alcuni Autori hanno identificato in certi polimorfismi del gene che codifica per il promotore del recettore per la vitamina D (VDR) la variabilità di risposta al trattamento con il calcitriolo. Il sesso del paziente e l'età di inizio della terapia non sembrano invece influenzarne l'efficacia.

In alcuni casi la terapia con calcitriolo e fosforo può provocare la nefrocalcinosi e un'iperparatiroidismo terziario (PTH e calcemia elevati). Quest'ultimo a sua volta può essere responsabile di ulteriori complicanze

quali l'ipertensione e disturbi cardiovascolari.

Per tale motivo è fondamentale regolare con precisione il dosaggio del fosforo e del calcitriolo sulla base dei livelli di PTH sierico e di calcio urinario e fare periodici controlli ecografici renali.

**Indirizzo per corrispondenza:**

Serena Pastore

e-mail: [pastore\\_serena@libero.it](mailto:pastore_serena@libero.it)

**Bibliografia di riferimento**

- Assadi F. Hypophosphatemia. An evidence-based problem solving approach to clinical cases. *Iran J Kidney Dis* 2010;4:195-201.
- Berndt TJ, Kumar R. Phosphatonins and the

regulation of phosphate homeostasis. *Ann Rev Physiol* 2007;69:341-59.

- Bettinelli A, Bianchi ML, Mazzucchi E. Acute effects of calcitriol and phosphate salts on mineral metabolism in children with hypophosphatemic rickets. *J Pediatr* 1991;118:372-6.
- Carpenter TO. New perspectives on the biology and treatment of X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:443-66.
- Jehan F, Gaucher C, Nguyen TM, et al. Vitamin D receptor genotype in hypophosphatemic rickets as a predictor of growth and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4672-82.
- Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, et al. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2003;348:1656-63.
- Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson's Textbook of Pediatrics*. 18° ed., Elsevier Ed, 2007:1240-54.
- Schmitt CP, Mehs O. The enigma of hyperparathyroidism in hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol* 2004;19:473-7.
- Tenenhouse HS, Murer H. Disorders of renal tubular phosphate transport. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:240-8.