

Due gemelle con bassa statura e brutte gambe

Brunetto Boscherini

Già Ordinario di Pediatria, Università di Roma, Tor Vergata

La storia di due gemelle

Le gemelle Elena e Alessandra vengono portate, all'età di 2 anni e 3 mesi, dal pediatra curante in quanto i genitori sono preoccupati per lo scarso accrescimento staturale. Anamnesi familiare negativa, statura bersaglio al 75° percentile, nate alla 38ª settimana di vita da parto gemellare, monocoriale, con taglio cesareo, peso alla nascita di 2.850 e 2.800 grammi rispettivamente. Lunghezza non conosciuta, primi atti di vita normali. Screening neonatale negativo. Allattamento artificiale fin dalla nascita. Scarso accrescimento, prevalentemente staturale, fin dal primo anno di vita (Tabella 1).

Nessuna malattia degna di nota, sviluppo psicomotorio nella norma. Le condizioni generali sono state sempre buone, lo stato nutrizionale soddisfacente. Il pediatra notava, oltre allo scarso accrescimento staturale, un varismo degli arti inferiori di grado superiore a quello che poteva essere considerato ancora fisiologico. (Il varismo può essere considerato fisiologico a qualunque età, quando la distanza tra i condili mediali femorali è inferiore a 6 cm, tenendo le rotule allineate in avanti).

Bassa statura patologica, evidente varismo (mono o bilaterale) del ginocchio. Come procedere?

Le condizioni che devono essere prese in considerazione sono:

- **Variante accentuata del varismo o del valgismo fisiologico**, che può essere presente nei primi 2-4 anni di vita e che si accompagna sempre ad accrescimento staturale e ponderale regolare.
- **Rachitismo carenziale** per diminuito apporto di vitamina D. In questa condizione lo stato nutrizionale è scadente e sono presenti tutti o alcuni dei sintomi classici del rachitismo, quali braccialetto rachitico, doppio malleolo, solco di Harrison, rosario rachitico e, nel lattante, craniomalacia.
- Alcune **osteochondrodisplasie**, come acondroplasia, pseudocondroplasia e condrodistrofie metafisarie, nelle quali peraltro si associano dismorfie facciali e alterato rapporto tronco/arti, presen-

tano anche bassa statura e varismo bilaterale.

- **Osteochondrodistrofia renale** secondaria a insufficienza renale cronica; si accompagna sempre a stato nutrizionale molto scadente e ai sintomi classici del rachitismo.
- **Morbo di Blount**, in cui il varismo del ginocchio, bilaterale nell'80% dei casi, si può osservare anche nei primi 1-3 anni di vita (forma infantile); alla palpazione si rileva ingrossamento della protuberanza mediana prossimale della tibia, intrarotazione della tibia; l'accrescimento staturale è sempre normale.
- **Rachitismo ipofosforemico**, si osserva sempre un ritardo staturale importante precoce, già nei primi 2-3 anni di vita; in maniera caratteristica lo stato nutrizionale non è compromesso, i sintomi del rachitismo sono sempre evidenti.

In definitiva, in ogni bambino con bassa statura e gambe arcuate si devono sempre ricercare i sintomi del rachitismo e richiedere il dosaggio di calcemia, fosforemia, fosfatasi alcalina (FA), paratormone (PTH), creatinemia, vitamina D, anticorpi antitransglutaminasi e IgA totali (per eventuale malassorbimento intestinale), RX del polso e degli arti inferiori.

Ritorniamo al nostro caso

Il pediatra, avendo riscontrato una bassa statura patologica e un evidente varismo delle ginocchia, richiede alcuni esami (emocromo, creatinemia, TSH, anticorpi antitransglutaminasi, calcemia e fosforemia e FA). I risultati sono tutti nella norma a eccezione della FA, molto elevata e della fosforemia, molto bassa. Per tale motivo invia le due gemelle a un centro di endocrinologia pediatrica, dove si riconfermano i dati clinici (bassa statura, stato nutrizionale buono, varismo bilaterale delle ginocchia, sviluppo psicomotorio nella norma) e vengono inoltre evidenziati i classici sintomi del rachitismo, quali braccialetto rachitico, doppio malleolo e bozze frontali prominenti. Dagli esami risultava: fosforemia molto bassa (v.n. 4,5-5,8 mg/dl) calcemia normale, PTH appena superiore ai limi-

ti della norma, FA elevata, riassorbimento tubulare dei fosfati (TFR) molto basso (45-46%, v.n. > 85%) (Tabella 2). Nella norma il rapporto calcemia/creatinuria (< 0,2) e la vitamina D (25-idrossicolecalciferolo). La RX del polso e delle ginocchia metteva in evidenza le tipiche alterazioni metafisarie di tipo rachitico. In base all'esame clinico e ai dati radiologici e di laboratorio l'orientamento era per un rachitismo ipofosforemico (RI). Le forme conosciute del RI sono: X-linked, autosomico dominante, autosomico recessivo, con ipercalcemia, osteomalacia indotta da tumore e sindrome del nevo epidermico. Data la normale ipercalcemia e l'assenza del nevo epidermico, le ultime due condizioni potevano essere scartate e anche il morbo di Blount per l'assenza dei reperti clinici e la normale crescita staturale. Per la diagnosi differenziale delle altre tre forme di RI era necessario ricorrere ai test genetici: questi dimostravano un'estesa delezione degli esoni 4-22 del gene PHEX, pertanto la diagnosi definitiva era di RI X-linked. Il trattamento con 1-25 diidrossicolecalciferolo (vitamina D) e fosforo per os permetteva: parziale diminuzione della iperfosfatemia, discreto aumento della fosforemia, scomparsa delle alterazioni radiologiche e normalizzazione dei valori della FA; il deficit staturale rimaneva però costantemen-

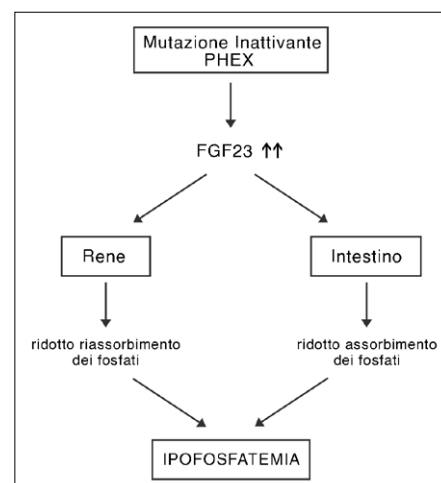


Figura 1. La funzione del gene PHEX è di inibire la formazione della proteina PHEX; la mutazione inibente del gene determina un aumento della concentrazione della glicoproteina FGF23 e di conseguenza iperfosfatemia e ipofosforemia.

TABELLA 1. Accrescimento staturale-ponderale delle gemelle

	Età	Lunghezza/cm	Peso/kg	Circonferenza cranica	Deficit ponderale
Elena	2 anni e 3 mesi	79,2 (-2 DS)	10.7 kg	49,5	0
Alessandra	2 anni e 3 mesi	79,1 (-2 DS)	10.8 Kg	49	0

TABELLA 2. Calcolo del TRP (riassorbimento tubulare dei fosfati)

Dosaggio contemporaneo di creatinina, creatinuria, fosforemia e fosfatemia

$$TRP = 1 - \frac{F_u \times Cr_p}{Cr_u \times F_p} \times 100: (v.n. > 85 \%)$$

Fu: fosforo urinario. Cr p: creatinina plasmatica. Cr u: creatinina urinaria. Fp: fosforo plasmatico.

TABELLA 3. Alterazioni biochimiche nel rachitismo ipofosforemico

Fosforemia	bassa (< 4.5 mg/dl, dopo il 1° anno di vita)
Calcemia	normale o ai limiti bassi della norma
Fosfatasi alcalina	aumentata
Riassorbimento tubulare dei fosfati	diminuito (< 85%)
PTH serico	di poco aumentato, a volte normale

te intorno alle -3 DS, menarca all'età di 11 anni e 9 mesi, cicli mestruali regolari, statura finale cm 142 in entrambe le gemelle. Ripetuti interventi chirurgici hanno permesso un allineamento completo degli arti inferiori. Attualmente le due bambine sono state inviate presso un centro specialistico, per intraprendere, se possibile, la terapia di un nuovo farmaco (borosumab), un anticorpo monoclonale anti FGF23, i cui risultati sono molto promettenti nella forma di RI X-linked. Sono in corso le indagini genetiche sui genitori.

Rachitismo ipofosforemico X-linked: di cosa si tratta?

È una condizione rara (1:20.000 nascite) che si manifesta a 1-2 anni di vita, con scarso accrescimento staturale, varismo o valgismo di entrambe le ginocchia che compaiono, in genere, all'inizio della deambulazione autonoma. Si osserva inoltre nel tempo una progressiva disarmonia per una minore lunghezza degli arti rispetto al tronco, inoltre coxa vara con andatura

anserina, grave asimmetria posturale, che aumenta il rischio di scoliosi e lussazione dell'anca. Alcuni sintomi rachitici (soprattutto, braccialetto rachitico e doppio mal-leolo) sono sempre presenti, rari il solco di Harrison e il rosario rachitico. Frequenti gli ascessi dentari. Le alterazioni biochimiche sono riassunte nella **Tabella 3**. La causa del RI X-linked risiede in una mutazione del gene PHEX, localizzato sul braccio corto del cromosoma X (Xp22.1), che controlla la formazione di una glicoproteina (FGF23) prodotta principalmente dagli osteociti: la sua funzione fisiologica è di diminuire l'assorbimento renale di fosforo, se la fosforemia tende ad aumentare (**Figura 1**).

Cosa abbiamo imparato?

1 In ogni bambino che nei primi due anni di vita presenta scarso accrescimento staturale e gambe arcuate devono essere sempre ricercati i classici sintomi del rachitismo, anche se lo stato di nutrizione non è compromesso.

- 2 Nel sospetto di un rachitismo richiede: calcemia, fosforemia, FA, PTH, vitamina D, anticorpi antitransglutaminasi e IgA totali, Rx del polso e degli arti inferiori.
- 3 Per la diagnosi differenziale delle forme di rachitismo ipofosforemico è decisiva la ricerca genetica.
- 4 Attualmente i pazienti affetti da RI X-linked possono giovare della terapia con un nuovo farmaco, il borosumab, con risultati molto promettenti.

Ringrazio il dottor Giuseppe Scirè per i consigli e la revisione critica del testo.

✉ brunetto_boscherini@fastwebnet.it

1. Wagner CA, Rubio-Aliaga I, Biber J, Hernandez N. Genetic diseases of renal phosphate handling. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Sep;29 Suppl 4:iv45-54.
2. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, et al. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med.* 2018 May 24;378(21):1987-98.