



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

---

Corso di Laurea in Scienze Infermieristiche

**Gestione del paziente con  
Ipofosfatasia ad esordio giovanile:  
descrizione di un caso clinico**

Relatore: Dott.ssa  
**Laura De Petris**

Tesi di Laurea di:  
**Martina Cericola**

A.A. 2019/2020



## **INDICE**

### **ABSTRACT**

### **INTRODUZIONE** 1

## **CAPITOLO 1: IPOFOSFATASIA AD ESORDIO GIOVANILE**

### **1.1** Presentazione del caso clinico 6

### **1.2** Condizioni cliniche iniziali 6

### **1.3** Evoluzione clinica e Diagnosi 8

### **1.4** Inizio della terapia farmacologica 11

### **1.5** Risultati attesi e raggiunti 14

## **CAPITOLO 2: CONFRONTO CON LA LETTERATURA**

### **2.1** Diagnosi di Ipofosfatasia 19

### **2.2** Diagnosi di Odontoipofosfatasia 24

### **2.3** Terapia farmacologica 27

## **CAPITOLO 3: DISCUSSIONE E CONCLUSIONE** 38

## **BIBLIOGRAFIA** 40

## **ALLEGATI** 42

## **ABSTRACT**

### **Caso clinico Analizzato**

Il caso analizzato fa riferimento al percorso diagnostico ed assistenziale attuato dai professionisti sanitari per promuovere il recupero delle abilità e dell'autonomia di una bambina affetta da Ipofosfatasia ad esordio giovanile e contestualmente da Odontoipofosfatasia.

Il soggetto è stato preso in carico dalla U.O. di Pediatria dell'ASL Lanciano-Vasto-Chieti per l'Ipofosfatasia ad esordio giovanile, mentre per l'Odontoipofosfatasia, il soggetto è stato preso in carico dalla U.O. di Odontostomatologia del Bambin Gesù di Roma, Palidoro.

### **Fenomeno oggetto del Caso Clinico**

L'Ipofosfatasia (HPP) è una malattia rara caratterizzata da un difetto di mineralizzazione delle ossa e dei denti imputabile a deficit dell'attività enzimatica della fosfatasi alcalina sierica e ossea (ALP).

In Europa, l'incidenza delle forme più gravi di HPP è stata recentemente stimata a circa 1:300.000 nascite. Per le forme meno severe risulta, invece, più arduo stimare il tasso d'incidenza sulla popolazione che resta, ad oggi, ancora sconosciuto.

Probabilmente, proprio il numero ridotto di casi clinici riferibili alla patologia e la gravità del quadro clinico che solitamente essa comporta, fanno sì che i trials clinici siano poco approfonditi e accompagnati da scarse evidenze sperimentali.

### **Scopo della tesi**

Lo scopo della tesi è individuare i migliori trattamenti da attuare su pazienti colpiti da Iposfosfatasia ad esordio giovanile nei vari momenti assistenziali, dalla fase acuta di diagnosi al rientro a domicilio, così da promuovere il recupero della migliore condizione di salute possibile e della massima autonomia nel soggetto affetto.

Tali trattamenti dovranno, inoltre, essere selezionati in considerazione del quadro di disabilità conseguente agli eventuali deficit che l'evento morboso possa aver provocato nell'assistito prima della diagnosi.

### **Metodologia di stesura della tesi**

La strategia utilizzata nella stesura della tesi è incentrata sul confronto e sull'analisi del percorso diagnostico – terapeutico seguito dall'equipe medica che ha preso in carico la paziente con la letteratura scientifica disponibile valutandone l'applicabilità nella pratica quotidiana a domicilio.

## **Conclusioni**

Le cure prestate, il programma terapeutico e di follow up e la compliance familiare, si sono dimostrati, nonostante le difficoltà incontrate nella gestione domiciliare, fondamentali per raggiungere la condizione di salute in cui attualmente si trova la bimba.

## **INTRODUZIONE**

La scelta di trattare questo argomento proviene da esperienze familiari personali. Ho la fortuna, infatti, di conoscere personalmente la piccola paziente, ma soprattutto di poter interagire con i suoi genitori in modo non solo professionale ma anche umano ed emotivo.

Senza dubbio, la giovane età della bimba, il carico assistenziale che grava sui familiari e la collaborazione multidisciplinare necessaria per favorire il mantenimento e promuovere il recupero della piccola sono stati una fonte di interesse, di crescita personale e professionale, anche se molto impegnativa a livello emotivo.

L'incidenza delle forme più gravi di HPP è stata recentemente stimata in Europa a circa 1:300.000 nascite, mentre l'incidenza delle forme meno severe è sconosciuta. La patologia può essere ereditata con modalità autosomica recessiva -valida per tutte le forme severe, o dominante -associata a fenotipi più lievi. In generale, maggiore è la gravità delle manifestazioni dell'HPP, più bassa è l'attività della ALP, ma non esistono dei cut-off per la distinzione delle diverse forme. I normali livelli di attività della ALP sierica variano drasticamente in base all'età.

Nei soggetti adulti si osservano livelli fisiologici molto inferiori rispetto ai soggetti in età infantile, mentre i livelli più elevati di attività della ALP vengono

osservati durante i picchi di crescita dell'infanzia e della pubertà, rispecchiando l'attività degli osteoblasti durante la crescita ossea. Pertanto, nella valutazione dei risultati delle indagini di laboratorio, è fondamentale tenere presente che il limite inferiore dell'intervallo di normalità è maggiore in neonati, bambini e adolescenti rispetto agli adulti. Lo stesso livello di attività della ALP sierica, quindi, può essere normale in un adulto, ma inferiore alla norma in un bambino (1).

Sono state identificate sei forme cliniche riferibili alla HPP:

- perinatale (letale)
- benigna perinatale
- infantile
- giovanile
- dell'età adulta
- l'Odontoipofosfatasia.

Nella forma perinatale letale, i pazienti presentano gravi anomalie della mineralizzazione in utero, che nella forma benigna perinatale, migliorano spontaneamente. Il quadro clinico della forma infantile comprende le complicazioni respiratorie, la craniosinostosi prematura, la demineralizzazione diffusa e le alterazioni rachitiche nelle metafisi. La forma giovanile è caratterizzata da anomalie scheletriche, bassa statura e andatura a base allargata,



mentre la forma adulta presenta contratture da stress, dolori alle cosce, condrocalcinosi e grave osteoartropatia.

Infine, l'Odontoipofosfatasia è contraddistinta dall'esfoliazione prematura dei denti primitivi ben radicati e/o da gravi carie dentali, spesso non associate ad anomalie scheletriche (2) (*fig. 1*)

Subtype	Inheritance	Clinical presentation
Perinatal lethal	AR	Death from respiratory failure, seizures, hypercalcaemia
Prenatal benign	AR or AD	Skeletal abnormalities in utero with spontaneous improvement during 3rd trimester or ex utero
Infantile (<6 months old)	Mostly AR	Failure to thrive, seizures, intracranial hypertension, symptoms from hypercalcaemia
Childhood (>6 months old)	AR or AD	Premature teeth loss, weakness, bowed legs, enlarged joints
Adult	AR or AD	Metatarsal fractures, femoral pseudofractures, pseudogout and CPPD arthritis
Odontohypophosphatasia	AR or AD	No skeletal or systemic manifestations. Premature exfoliation of deciduous teeth, severe dental caries

AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; CPPD, calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease; HPP, hypophosphatasia.

(Fig. 1) Forme cliniche di HPP (3)

L'analisi del caso è iniziata dopo un confronto con i familiari della piccola I.M., ai quali sono stati spiegati il motivo ed i temi trattati nel mio elaborato.

La raccolta dati, tramite consultazione della cartella clinica e attraverso confronto diretto con i familiari, è stata possibile dopo che si è ottenuto il consenso delle parti coinvolte, in questo caso dei genitori della paziente.

Lo scopo di tale elaborato è quello di porre a confronto la pratica clinica attuata sul campo, nel caso specifico nell'assistenza di I.M., con gli studi presenti in letteratura, al fine di individuare le strategie assistenziali più efficaci, nei pazienti affetti da condizioni di salute analoghe.

Le motivazioni che mi hanno spinto a sviluppare uno studio sul processo assistenziale di questo caso clinico partono da un interesse personale per la situazione clinica e assistenziale della paziente. Inoltre, le competenze richieste per favorire e promuovere il recupero dell'autonomia e dello sviluppo di I.M. in collaborazione con un team multidisciplinare, il processo educativo svolto con i familiari e il carico assistenziale presente nei vari momenti, possono essere motivo di spinta per nuovi studi nonché stimolo per la crescita e la valorizzazione della professione dei singoli operatori sanitari.

Certamente le condizioni in cui versa attualmente I.M., erano inimmaginabili in un primo momento. I progressi che la piccola è riuscita ad ottenere sono frutto della sua forza di volontà, del coraggio e della grinta dei familiari, che non si sono mai arresi, nonostante inizialmente fosse tutto così nuovo, sconosciuto e fossero ignote le ripercussioni che la malattia e il suo trattamento a lungo termine avrebbero avuto sulla loro vita e sulla vita della propria figlia.

Il ricorso ai trattamenti medici più moderni accompagnato dall'utilizzo di farmaci sperimentali e da strategie assistenziali innovative, ma non ancora

completamente testate, sono un ulteriore stimolo di sviluppo per la realtà sanitaria.

La metodologia utilizzata e i risultati della ricerca scientifica presenti in letteratura sono riportati in allegato.

## **CAPITOLO 1: IPOFOSFATASIA AD ESORDIO GIOVANILE**

### **CAPITOLO 1.1 Presentazione del Caso Clinico**

Il caso viene trattato a partire dal 7° mese di vita di I.M., momento in cui i genitori notano un progressivo valgismo bilaterale delle ginocchia, fino alla terapia domiciliare, cui tuttora I.M. è sottoposta, descrivendo anche i successivi e più recenti controlli di follow up, dai quali risulta un recupero quasi totale dello stato di salute e uno sviluppo psico-fisico della piccola nella norma.

Attualmente I.M. risiede a domicilio nel suo paese d'origine e ha 4 anni.

Ha una famiglia che la segue costantemente nei vari follow up e si occupa della somministrazione della terapia, fornendole anche un supporto psicologico.

### **CAPITOLO 1.2 Condizioni Cliniche Iniziali**

I genitori di I.M. iniziano a notare già all'età di 7 mesi piede piatto pronato bilateralmente, per tale motivo, dopo consulto con il Pediatra di Libera Scelta, I.M. viene sottoposta a visita fisiatrica in data 31/05/2017, nel quale si pone sospetta diagnosi di displasia dell'anca.

Viene eseguito quindi un Rx del bacino con esito negativo.

Alla nascita inoltre, durante la manovra di Ortolani, si evidenzia 'click' dell'anca destra, quindi la piccola esegue un'ecografia delle anche nel 7° giorno di vita, risultata nella norma. All'età di 14 mesi, con l'acquisizione della posizione eretta e attraverso i primi passi della bambina, si evidenzia maggiormente il valgismo bilaterale. (Fig.2)



(Fig. 2) Valgismo bilaterale in I.M. all'età di 16 mesi.

I genitori di I.M. decidono quindi di sottoporre la propria figlia a una visita specialistica ortopedica, nella quale viene consigliato l'utilizzo di plantari avvolgenti con sostegno.

Viene eseguito in data 02/12/17 un Rx del ginocchio bilaterale che mostra valgismo bilaterale, maggiore a sinistra, presenza di aree osteolitiche a margini sclerotici a carico della testa peroneale e metaepifisi prossimale tibiale bilateralmente.

I.M. viene quindi ricoverata per ulteriori accertamenti nella Clinica Pediatrica dell'Ospedale "Ss. Annunziata" di Chieti.

### **Capitolo 1.3 Evoluzione Clinica e Diagnosi**

I.M. viene ricoverata in data 12/12/2017 all'età di 16 mesi.

All'ingresso le condizioni della piccola appaiono buone; è vigile, normoreattiva ed ha un'ottima interazione con il personale sanitario e con l'ambiente esterno.

L'attività cardiorespiratoria è regolare e non presenta segni di flogosi articolare.

Appare però da subito molto evidente il valgismo bilaterale.

Vengono rilevati durante il ricovero i parametri auxologici, che consentono di individuare eventuali alterazioni del fisiologico accrescimento staturponderale di un bambino.

I parametri auxologici di un bambino - peso, altezza, circonferenza cranica e BMI - possono essere confrontati con degli standard di riferimento per età, sesso e popolazione di riferimento.

I.M. presenta un peso di 9.690 kg (23° percentile), un'altezza di 77 cm (38° percentile) e una circonferenza cranica di 47 cm (76° percentile) (*Allegato 1*).

Durante il ricovero vengono eseguiti numerosi esami ematici, alcuni ripetuti più volte, che documentano bassi livelli di fosfatasi alcalina, 20 U/L (valori normali per l'età 125-320 U/L).

Comunicato il sospetto di HPP ai genitori, gli stessi vengono sottoposti al test genetico per il gene ALP (NM 00478) con tecnica Polymerase Chain Reaction su linfociti da sangue periferico, con esito positivo.

Un esito positivo nel 95% dei casi conferma la diagnosi di Ipofosfatasia.

Per avere un'ulteriore conferma sulla diagnosi, I.M. effettua un Rx degli arti superiori che documenta “aspetto disomogeneo a carattere misto della regione metafisaria distale dell'ulna sinistra”.

Viene quindi posta la diagnosi definitiva di **Ipofosfatasia ad esordio giovanile**.

Nel frattempo I.M. presenta la perdita di 2 denti decidui, che la porteranno poi alla diagnosi aggiuntiva di **Odontoipofosfatasia**.

Vengono quindi illustrati ai genitori della piccola tutte le possibili conseguenze dell' HPP, tutto quello a cui dovranno essere pronti in futuro.

Viene spiegato loro che la bimba avrebbe potuto sviluppare la craniosinostosi, difficoltà respiratorie, problemi epatici e/o renali, fratture multiple con conseguenti interventi chirurgici multipli o con guarigione ritardata e incompleta, ed altri preoccupanti possibili scenari che al momento della diagnosi fortunatamente I.M. non mostrava.

Durante il ricovero inoltre la madre della piccola effettua un test di gravidanza con esito positivo.

Questa notizia inaspettata provoca nei genitori un ulteriore stress psicologico in quanto il gene mutato di entrambi poteva portare alla nascita di un secondo figlio portatore di Ipofosfatasia, ma con forme anche più gravi di I.M..

Al concepimento, ogni fratello di un individuo affetto da HPP ha una probabilità del 25% di essere affetto, una probabilità del 50% di essere eterozigote per una variante patogena *ALPL* e una probabilità del 25% di non essere affetto e di non essere portatore sano. Nonostante ciò, i genitori decidono di proseguire la gravidanza. La madre si sottopone a visite specialistiche ed amniocentesi per verificare lo stato di salute del feto e per valutare l'eventuale presenza della mutazione del gene, poiché nella forma perinatale letale può provocare gravi anomalie nella mineralizzazione in utero, mentre nella forma perinatale benigna, i sintomi migliorano spontaneamente.



Fortunatamente la seconda figlia non presenta alcuna mutazione e quindi non è affetta da Ipofosfatasia.

### **Capitolo 1.4 Inizio della Terapia Farmacologica**

Nel marzo del 2018, ad una settimana dalla diagnosi, I.M. intraprende la terapia con Strensiq, **Asfotase Alfa** al dosaggio di 0.65 mg/kg/die per via sottocutanea, tre volte a settimana.

I genitori vengono educati alla somministrazione del farmaco, alla gestione di eventuali complicanze e all'importanza di questo trattamento; viene inoltre chiesto loro di annotare gli eventuali effetti collaterali del farmaco.

Alla piccola paziente viene spiegato tramite giochi e parole semplici la ragione per cui dovrà sottoporsi a questa terapia anche se invasiva e dolorosa.

Un'infermiera insegna ai genitori di I.M. la corretta metodologia di somministrazione del farmaco: l'importanza della disinfezione della cute prima di ogni iniezione, il rispetto dei tempi di azione del disinfettante, la rotazione delle sedi di iniezione tra coscie, glutei, braccia e addome per evitare un'ipersensibilità della zona e per un corretto assorbimento, l'esecuzione di una plica cutanea nel punto di inoculo prescelto e l'inserimento dell'ago con un'angolazione di circa 45° (*allegato 2*).

Viene quindi illustrata loro la metodica effettuando la prima iniezione, soprattutto per poter valutare se vi siano effetti avversi immediati e gravi.

Per tutta la durata della terapia, tutt'ora in corso, la piccola manifesta delle irritazioni cutanee locali dovute all'iniezione del farmaco, che le provocano rossore e dolore nella zona interessata, e nessun rimedio topico sembra darle sollievo.

Inizialmente per i genitori risultò complicato sia a livello emotivo che fisico effettuare l'iniezione sottocutanea: era necessaria la presenza di entrambi per tenere immobile la piccola durante l'iniezione e per cercare di tranquillizzarla evitando pianti e urla causati dal dolore dell'iniezione del farmaco stesso.

I medici pianificano una visita di controllo a tre mesi di trattamento.

Per quanto riguarda invece il trattamento della forma odontoiatrica, non vi sono ad oggi terapie efficaci per evitare la prematura caduta dei denti: la terapia sostitutiva con Asfotase Alfa utilizzata per il trattamento dell'Ipofosfatasia, pare non abbia effetti terapeutici sull'Odontoipofosfatasia.

All'età di 16 mesi, I.M. ha manifestato la perdita di 2 denti decidui con radici intatte, e ad oggi, ha perduto 8 denti in tutto.

Per la gestione odontoiatrica, il team raccomanda la somministrazione per la durata di 1 mese di Duraphat 50 mg/ml. Si tratta di una sospensione dentale a base di sodio fluoruro (22,6 mg di sodio fluoruro in 1 ml di sospensione), che va

applicato direttamente sui denti, 3 volte al die. Il trattamento va ripetuto ogni 3-6 mesi in base alla gravità del quadro clinico e all'effetto terapeutico desiderato.

La caratteristica dominante dell'Odontoipofosfatasi è la prematura esfoliazione dei denti decidui dovuta all'ipomineralizzazione degli stessi, che porta alla perdita di osso alveolare, a pareti dentinali sottili, e alla frequente comparsa di carie e infezioni dentarie, motivo per cui il principale trattamento disponibile è la prevenzione, la corretta igiene orale e il corretto stile di vita alimentare per la salvaguardia dalle carie.

Tra i cibi che I.M. deve evitare di assumere il più possibile vi sono i cibi ad alto contenuto di zuccheri, i carboidrati raffinati e le bevande gassate.

Inoltre, I.M. deve effettuare un'igiene orale accurata e visite di controllo odontoiatriche almeno due volte l'anno per poter valutare l'eventuale comparsa di nuove carie e poter intervenire il più precocemente possibile.

Attualmente si attende la crescita della dentatura permanente, con la speranza che attraverso un follow up continuo ed un'attenta cura orale si possa preservare il più a lungo possibile la condizione di benessere, evitando così l'esfoliazione dei denti permanenti.

## **Capitolo 1.5 Risultati Attesi e Raggiunti**

In data 20/06/2018, dopo i primi tre mesi di trattamento con Asfotase Alfa, i genitori di I.M. vengono sottoposti al 'The Child Health Assessment Questionnaire' (CHAQ), cioè un questionario per la valutazione della salute dell'infanzia.

Riferiscono benessere a domicilio e nell'esame obiettivo eseguito dalla pediatra reumatologa inoltre si evidenzia una riduzione del valgismo delle ginocchia di I.M. (distanza intermalleolare di 7 cm).

Gli esami ematici, mostrano: emocromo e funzionalità renale nella norma, un aumento del fosforo (2.1 mmol/L) e della aspartato aminotransferasi - AST (51 U/L), mentre l'alanina amino transferasi - ALT risulta nella norma; il livello di Vitamina D risulta invece insufficiente (26.4 ng/ml) nonostante la piccola non avesse ricevuto restrizioni alimentari a base di calcio, come invece segnalato nel protocollo per la somministrazione di Asfotase Alfa.

I valori che però sorprendono maggiormente sono i risultati della fosfatasi alcalina -19.917 U/L- con valori di riferimento in base all'età di 125-317 U/L.

Viene segnalata nuovamente l'irritazione cutanea localizzata nel luogo di iniezione della terapia, si consiglia quindi visita dermatologica, ma con scarsa risoluzione del problema.

Nei successivi follow up, avvenuti a distanza di 3 mesi cadauno, si segnala un'ulteriore miglioramento delle condizioni cliniche di I.M. .

Nel maggio dello stesso anno, le radiografie di controllo agli arti inferiori sotto carico e ai polsi, mostrano “scomparsa quasi completa dell'area di rarefazione a carattere osteolitico precedentemente descritta in regione metafisaria prossimale peroneale tibiale e distale femorale, in assenza di fratture apprezzabili”.

La coxa valga bilaterale, è la deformità dell' anca in cui l'angolo esistente tra il complesso testa-collo del femore e il corpo del femore misura almeno 140 gradi, cioè almeno 5 gradi in più rispetto al normale, persiste.

A livello dei polsi, invece, le radiografie mostrano ossa in via di sviluppo, marcati segni di osteopenia, in assenza di fratture. (*Fig.3-4*)

La visita oculistica risulta nella norma.

I valori ematici rilevano da inizio terapia un lieve aumento delle ALT pari a 57 U/L, mentre le AST rimangono pressoché stabili (49 U/L); il livello di vitamina D si riduce invece ulteriormente (22,8 ng/ml) e viene pertanto prescritta a I.M. una supplementazione orale per un breve lasso di tempo, in quanto controindicata con la terapia enzimatica sostitutiva in atto.

Nel follow up ad un anno dall' inizio della terapia, non viene riferita ulteriore caduta dei denti, e all'esame obiettivo si osserva retropiede lievemente valgo, in

miglioramento, con ulteriore riduzione della distanza intermalleolare (3,8 cm vs 7 cm), in assenza di dismetria agli arti inferiori. (Fig.5)



(Fig. 5) Valgismo bilaterale in I.M. all'età di 4 anni.

Nonostante la condizione di benessere riferita a domicilio da parte dei familiari, si nota che la piccola è spesso soggetta ai malanni stagionali, con ricorrenti sintomi influenzali, quali febbre, raffreddore e tosse.

Inoltre i genitori riferiscono che I.M. è spesso affaticata dopo aver effettuato sforzi o giochi, con maggior intensità rispetto ai suoi coetanei.

La bimba ad oggi non lamenta dolore alle articolazioni e vive una vita serena: è in grado di svolgere quasi tutte le attività adatte alla sua età anagrafica anche se, qualcuna però, con qualche difficoltà, come ad esempio il vestirsi da sola, o eseguire l'igiene giornaliera.

Ad I.M. non è stato sconsigliato alcun tipo di attività sportiva, pertanto viene iscritta in piscina; tuttavia, la madre riferisce che la piccola dopo ogni lezione di nuoto necessita di circa una settimana per potersi rimettere in salute, per la comparsa di ipertermia e sintomi simil influenzali; per tale motivo I.M. abbandona il nuoto dopo circa 3 mesi.

Successivamente, I.M. viene iscritta in una scuola di danza, nella quale però frequenta solo poche lezioni, ma non per motivi di salute.

Nell'ultimo follow up effettuato in data 23/06/2020, i parametri auxologici risultano in miglioramento dalla prima valutazione effettuata alla diagnosi: l'accrescimento ponderale si è mantenuto pressoché stabile nel suo percentile di crescita, 10°-25° percentile, mentre si è assistito ad un netto miglioramento della curva di crescita con un percentile che è passato dal 38° al 75° (*Allegato 1*).

Le viene inoltre aumentato, sulla base dei parametri auxologici, il dosaggio di Asfotase Alfa a 0,7 mg/kg/die.

I valori ematochimici di I.M. caratterizzanti per la patologia sono stati sintetizzati di seguito (*Tab.1*), specificando che i valori del 12/12/2017 sono al momento della diagnosi, prima dell'inizio della terapia enzimatica sostitutiva.

	<i>19/12/2017</i>	<i>28/11/2018</i>	<i>23/07/2019</i>	<i>24/06/2020</i>
<i>Fosfatasi alcalina (U/L)</i>	20	19.917	5.677	2.933
<i>Paratormone (pg/ml)</i>	23,7	36,10	/	19,80
<i>Calcio (mmol/L)</i>	2,6	2,5	9,7	10,1
<i>Fosforo (mmol/L)</i>	2.3	2,1	6	5,6
<i>Vitamina D (ng/ml)</i>	35,7	22,8	20,1	28
<i>AST (U/L)</i>	42	49	23	37
<i>ALT (U/L)</i>	36	57	37	27
<i>Creatinina (mg/dl)</i>	0,3	0,24	/	0,46

(Tab. 1) Valori ematici di I.M. dalla diagnosi ad oggi



## **CAPITOLO 2: CONFRONTO CON LA LETTERATURA**

### **Premessa**

In questo capitolo si confronta il percorso diagnostico-terapeutico attuato su I.M. con la letteratura scientifica disponibile al fine di valutare l'appropriatezza degli interventi svolti rispetto al caso trattato.

### **CAPITOLO 2.1 Diagnosi di Ipofosfatasia**

L'eziologia della HPP consiste in mutazioni con perdita di funzione del gene ALPL sul cromosoma uno, che codifica per l'isoenzima fosfatasi alcalina tessuto non-specifica (TNSALP). Sottotipi a esordio precoce hanno maggiori probabilità di avere un pattern ereditario autosomico recessivo, mentre i sottotipi a esordio successivo possono essere ereditati sia in un pattern autosomico recessivo che autosomico dominante.

Il TNSALP funziona principalmente nelle ossa, nel fegato e nei reni, ma può essere identificato anche in altri tessuti. Finora sono state descritte e raccolte più di 300 mutazioni di tutti i tipi (missenso, nonsense, mutazioni nel sito di splicing, delezioni di frame shift o inserzioni) nel database delle mutazioni del gene ALPL. La diagnosi della malattia si ottiene quindi sequenziando il DNA del gene ALPL e l'identificazione di una variante viene successivamente

confermata attraverso studi funzionali per dimostrare l'effetto deleterio della mutazione sull'attività enzimatica di TNSALP.

Si stima che le attuali tecniche genetiche consentano la rilevazione di circa il 95% delle mutazioni nei pazienti affetti da Ipofosfatasia. Tuttavia, i geni non identificati potrebbero presentarsi come un fenotipo simile all'Ipofosfatasia. (3)

La TNSALP è una fosfatasi alcalina (ALP), pertanto i pazienti affetti da HPP avranno bassi livelli di ALP plasmatico. È importante inoltre notare che anche in altre patologie si riducono i livelli plasmatici di ALP, pertanto, l'HPP viene diagnosticata principalmente mediante l'esclusione di altre malattie.

La TNSALP è presente sia ancorata alla superficie esterna delle cellule come gli osteoblasti sia nella circolazione.

Altre due isoforme contribuiscono ai livelli circolanti misurati di fosfatasi alcalina totale: l'ALP placentare che è trascurabile e l'ALP intestinale che rappresenta circa il 20% dell'ALP sierica dell'adulto. Nei bambini, specialmente nei neonati e negli adolescenti che crescono rapidamente, l'isoforma ossea è predominante quando misurata nel siero; negli adulti, sia il TNSALP epatico che quello osseo sono presenti in quantità approssimativamente equivalenti. Inoltre, i livelli plasmatici di ALP cambiano con l'età. La crescita ossea è maggiore nei bambini che negli adulti; pertanto il range normale di ALP plasmatico per i bambini è superiore al range normale per gli adulti.

Oltre alla diminuzione dei livelli plasmatici di ALP, a causa della compromissione del TNSALP, i pazienti con HPP avranno biomarcatori diagnostici correlati al TNSALP e ai suoi substrati. I pazienti affetti da HPP possono infatti avere un aumento dei livelli plasmatici di pirofosfato inorganico (PPi), nella matrice ossea è la causa del rachitismo e dell'osteomalacia e provoca Ipofosfatasia, un aumento dei livelli plasmatici di piridossal-5-fosfato (PLP) il cui accumulo contribuisce probabilmente alle crisi epilettiche, sperimentate principalmente da pazienti con Ipofosfatasia con sottotipi a esordio precoce, e un aumento dei livelli di fosfoetanolamina (PEA) nelle urine, il cui ruolo non è del tutto chiarito, ma rimane un marker di malattia.

Per quanto riguarda la fisiopatologia, la maggior parte degli studi si è concentrata su ossa e denti, i principali organi bersaglio di TNSALP. È ormai ovvio però, che la malattia non è effettivamente limitata a questi tessuti duri, il che rende difficile il suo riconoscimento clinico per i medici.(4)

Oltre alle manifestazioni ossee e neurologiche, i pazienti affetti da HPP possono sperimentare complicanze legate all'accrescimento auxologico e a molti sistemi, inclusi muscolare, respiratorio, renale e reumatologico.

Le manifestazioni cliniche sono variabili ed alcuni pazienti, soprattutto adulti, possono essere del tutto asintomatici. Sebbene le varie forme di HPP siano

principalmente caratterizzate dalla loro età di insorgenza, è noto che i vari sottotipi hanno segni, sintomi e complicanze sovrapposti.

I reperti radiografici dell'osso più comuni, anche se molto variabili a seconda dell'età e della gravità dell'HPP, possono includere: ridotta mineralizzazione ossea, alterazioni simili al rachitismo, deformità ossee, ossa lunghe arcuate, lucenze epifisarie, osteofiti specificamente nell'ulna e nel perone, craniosinostosi, fratture e pseudofratture.

In epoca prenatale l'ecografia fetale può mostrare mineralizzazione ossea ridotta e osso lungo accorciato e/o deformato come segni sospetti di malattia perinatale letale e perinatale benigna.

A causa dell'effetto osseo e multisistemico dell'HPP, i pazienti vengono comunemente diagnosticati erroneamente a favore di malattie ossee e reumatologiche più comuni come il rachitismo, l'osteomalacia, l'osteogenesi imperfetta, l'osteoporosi, l'osteoartrite, la malattia parodontale e la condrodiplasia con mineralizzazione ossea anormale.

Una diagnosi errata può peggiorare la prognosi a causa del trattamento ritardato e controindicato: molti dei farmaci utilizzati per la maggior parte dei disturbi ossei, come i bifosfonati, possono peggiorare i sintomi nei pazienti con HPP.

Uno studio longitudinale, prospettico e globale pubblicato nel giugno del 2018, ha mostrato che solitamente c'è un ritardo diagnostico nei pazienti con HPP uguale o superiore a 12 mesi nei bambini e di circa 10 anni negli adulti.

Sebbene non sia stato ancora stabilito un comune iter diagnostico, molti studi supportano che le manifestazioni cliniche, i reperti radiografici e/o i livelli di biomarcatori dell'HPP dovrebbero porre il sospetto diagnostico di HPP includendola nella diagnosi differenziale con malattie con simile pattern clinico.

I biomarcatori contribuiscono notevolmente alla diagnosi anche se per la diagnosi definitiva il gold standard rimane il test del gene ALPL. (Tab.2)

Clinical symptoms	
Laboratory testing	
<i>Decreased</i>	
AP in serum (37 °C, IFCC method)	
Infants	110–590 IU/l
Toddlers	110–550 IU/l
Pupils	130–700 IU/l
Women	55–147 IU/l
Men	62–176 IU/l
TNAP in leukocytes: 2–18 nmol/min mg protein	
<i>Increased</i>	
PLP in plasma: 5–30 ng/ml	
PEA in serum/plasma: 0–60 µmol/l	
PEA/creatinine in urine: 9–25 mmol/mol creatinine	
<i>Possible disturbance</i>	
Calcium and phosphate metabolism	
Zinc and magnesium deficiency	
Renal function tests	
Radiological imaging: X-ray, MRI/whole-body MRI	
Sonography of kidneys (nephrocalcinosis)	
Bone mineral density: pQCT, DEXA	
Dentist/orthodontist examination	
Neurological examination	
Ophthalmoscopic examination (papilledema, ectopic calcifications)	
Genetic testing and counseling (database: <a href="http://www.sesep.uvsq.fr/03_hypo-mutations.php">http://www.sesep.uvsq.fr/03_hypo-mutations.php</a> )	

(Tab.2) Iter diagnostico per l'Ipofosfatasia (5)

*“Nel caso descritto il sospetto diagnostico di HPP è stato posto sulla base delle manifestazioni cliniche di I.M. e degli esami di laboratorio e strumentali, confermato successivamente dal test genetico.*

*La piccola al momento della diagnosi mostrava infatti valgismo bilaterale, maggiore a sinistra, con evidenza di aree osteolitiche a margini sclerotici a carico della testa peroneale e metaepifisi prossimale tibiale bilateralmente all’Rx degli arti inferiori.*

*I test di laboratorio evidenziavano bassi livelli di fosfatasi alcalina, 20 U/L. La diagnosi di HPP viene poi confermata dall’analisi genetica effettuata su entrambi i genitori per il gene ALP con tecnica Polymerase Chain Reaction su linfociti da sangue periferico, con esito positivo.”*

## **Capitolo 2.2: Diagnosi di Odontoipofosfatasi**

L’Odontoipofosfatasi è un sottotipo dell’HPP, nel quale si manifestano solo segni e sintomi odontoiatrici.

L’età di esordio è ignota, può presentarsi a qualunque età; può essere associata a qualche forma di Ipofosfatasi o essere l’unica manifestazione della malattia.

La diagnosi si basa sulla presentazione clinica, sul panorex dentale, una metodica molto più accurata della semplice ortopantomica, sui risultati di laboratorio e può essere confermata da test genetici.

Il primo segno della perdita precoce dei denti è spesso la loro mobilità, che porta il paziente e la sua famiglia a chiedere consiglio. La perdita precoce dei denti primari, prima dei 3 anni, può interessare tutti i denti o solo quelli nella regione incisivo-canina e vengono liberati con le radici intatte. La perdita precoce dei denti decidui esiste in tutte le forme di HPP e dovrebbe far parte del questionario di storia dentale dei pazienti affetti di tutte le età e dei loro membri familiari.

Il quadro clinico nei bambini più grandi e negli adulti con HPP generalmente include la perdita precoce di tutti o alcuni dei denti permanenti. Tuttavia, potrebbero non esserci deformità scheletriche associate, come nell'OdontoHPP.

I pazienti con altre forme di HPP hanno spesso manifestazioni dentali, ma queste sono sempre associate ad anomalie scheletriche e altre manifestazioni.

(5).

La patogenesi della precoce caduta dei denti è legata alla disregolazione del pirofosfato che causa anomalie che influenzano la formazione del cemento che ricopre la radice del dente, essenziale per la struttura del dente e dell'attaccamento all'osso alveolare. Si verificano anche problemi con la formazione di dentina e amelogenesi.

Nei bambini con HPP, l'ipercalcemia può provocare uno scarso appetito e problemi alimentari oltre ad una grave carie dentale. Pertanto, il chirurgo dentale è spesso uno dei primi professionisti sanitari in grado di porre sospetto

diagnostico di HPP, in particolare nei bambini più grandi e negli adulti con problemi orodentali precoci inspiegabili.

La diagnosi di OdontoHPP si avvale principalmente delle manifestazioni cliniche: la perdita dei denti è un segno diagnostico sospetto molto importante e deve essere indagato così come la distruzione precoce del parodonto, il movimento dei denti o la perdita precoce dei denti negli adulti. La mobilità dei denti rimanenti dovrebbe essere valutata insieme alla salute del parodonto. Un esame del capanno dei denti, se sono stati conservati, può essere utile per determinare se la radice è quasi intatta. Gli esami di laboratorio mostreranno valori di ALP in genere al limite inferiore della norma rispetto alle forme gravi perinatali e infantili, mentre la valutazione radiologica varierà in base all'età del paziente, valutando i rischi-benefici connessi alla metodica utilizzata. (6)

In ogni caso i raggi X riveleranno un osso alveolare ridotto, uno spessore ridotto della dentina e camere pulpari e canali radicolari ingranditi.

I pazienti affetti da OdontoHPP necessitano di cure orali e odontoiatriche specializzate in coordinamento con i centri di riferimento ed esperti in quanto i segni orali e dentali e il loro trattamento rimangono poco conosciuti. (2)



## **Capitolo 2.3 Terapia Farmacologica**

### **ASFOTASE ALFA**

Poiché l'Ipofosfatasia è una malattia rara, il piano terapeutico viene prescritto e avviato presso un centro specializzato e accreditato per tale patologia.

I trattamenti utilizzati per altre osteoporosi non funzionano nell'HPP e possono anche essere pericolosi.

Il farmaco, l'Asfotase Alfa (Strensiq), denominato anche ENB-0040, è un TNSALP umano ricombinante, mirato all'osso, ed è stato sviluppato per il trattamento di persone con HPP che hanno mostrato riduzione della calcificazione dello scheletro prima dei 18 anni. Il farmaco è stato approvato come farmaco orfano (medicinale potenzialmente utile per trattare una malattia rara) dal 2008. Viene somministrato per iniezione sottocutanea 3 o 6 volte a settimana e sostituisce l'enzima (fosfatasi alcalina) mancante o con attività ridotta, necessario per la normale formazione ossea.

I risultati degli studi condotti finora mostrano che nelle persone con la forma perinatale o infantile di HPP vi è un miglioramento in termini di sopravvivenza dei soggetti affetti e nei pazienti affetti dalla forma giovanile si è visto una migliore crescita della lunghezza e della struttura scheletrica.

Trattandosi di una strategia terapeutica recente, nei prossimi anni si avrà una maggiore conoscenza dei benefici, degli effetti collaterali e degli eventi avversi

di questo farmaco a breve e lungo termine nel trattamento di persone con varie forme di Ipofosfatasia. (7)

In letteratura sono presenti undici studi clinici sperimentali, sull'utilizzo dell'Asfotase Alfa nel trattamento dell'HPP.

Il trials sperimentale più idoneo al caso clinico citato in questo elaborato, è quello pubblicato su "The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism" nel 2019. Si tratta di uno studio aperto, multicentrico e multinazionale, a braccio singolo, della durata di circa 6 anni, a cui ha preso parte anche il centro che segue tutt'oggi la piccola I.M..

Come per gli altri studi sperimentali, lo scopo principale era testare la sicurezza e l'efficacia della terapia enzimatica sostitutiva chiamata Asfotase Alfa, in 69 pazienti affetti da HPP con età inferiore a 5 anni.

Purtroppo, la piccola I.M. non è rientrata nello studio in quanto terminato prima della sua nascita.

Ai bambini arruolati con diagnosi sierologica, radiologica e clinica documentata di HPP è stata somministrata Asfotase Alfa al dosaggio di 6 mg/kg/settimana mediante iniezione SC (1 mg/kg 6 volte a settimana oppure 2 mg/kg per 3 volte a settimana) per circa 2 anni e 6 mesi (1 settimana – 5,8 anni).

L'efficacia del trattamento è stata valutata, in follow-up seriat, su reperti radiografici, sui test di laboratorio e sulle manifestazioni cliniche dei pazienti.

Un significativo miglioramento della qualità scheletrica, in termini di aumento della mineralizzazione ossea, rigenerazione delle fratture e riduzione delle deformità ossee, è stato rilevato nella maggior parte dei pazienti (65%) già dopo pochi mesi di trattamento, così come una riduzione del supporto ventilatorio (45%). L' accrescimento staturale-ponderale dei soggetti trattati è migliorato nel tempo.

I biomarkers hanno mostrato nella maggior parte dei pazienti trattati un aumento dei livelli sierici dell'ALP e del paratormone, e una riduzione progressiva dei livelli di Ppi, mentre i livelli di calcio e magnesio sono rimasti generalmente entro il range normale per tutta la durata dello studio e le alterazioni ematologiche riscontrate come anemia, leucocitosi e neutropenia, per la maggior parte dei pazienti si sono normalizzate nel corso del trattamento.

Un cospicuo numero di pazienti (88%) ha sviluppato anticorpi anti-asfotase alfa senza però una differenza statisticamente significativa tra i responder e non-responder al trattamento.

Tutti i pazienti hanno manifestato almeno un evento avverso di gravità lieve o moderata; il rialzo termico è risultato quello più comune, mentre quelli di particolare interesse includevano calcificazioni ectopiche, lipodistrofia, craniosinostosi ed epatite cronica.

Nove pazienti (13%) sono morti, ma solo in un caso la morte è stata imputata al trattamento con Asfotase Alfa.(8)

Sulla base di questo e di altri trials clinici, sono stati stabiliti tempi e modalità di follow up nei pazienti sottoposti al trattamento con Asfotase Alfa.

Il follow-up iniziale deve essere condotto entro due settimane dall'inizio del trattamento per ottenere informazioni sugli eventi avversi, incluse le reazioni al sito di iniezione (ISR) (*Fig.6*), la conservazione del farmaco e per valutare le preoccupazioni del paziente o dei genitori riguardanti la terapia. Ciò consentirà anche di istruire i pazienti, i genitori e gli operatori sanitari sulla tecnica di iniezione appropriata (*allegato 2*) e sull'importanza del monitoraggio di routine continuo.

Poiché i pazienti con HPP sono a maggior rischio di sviluppare calcificazioni ectopiche dell'occhio (cornea e congiuntiva), dei reni e craniosinostosi anche indipendentemente dal trattamento con Asfotase Alfa, è raccomandata l'esecuzione di esami oftalmologici, inclusa la fundoscopia per i segni precoci di papilledema nella craniosinostosi nei bambini con età inferiore a 5 anni e nei pazienti affetti dalla forma perinatale e infantile di HPP.

Inoltre si consiglia l'esecuzione di ecografie renali durante il trattamento per monitorare segni e sintomi di calcificazioni ectopiche, di cambiamenti nella visione e nella funzionalità renale.

La restrizione del calcio è spesso raccomandata nei neonati e bambini con HPP per gestire l' ipercalcemia.

Una volta iniziato il trattamento con Asfotase Alfa, le restrizioni possono essere revocate e può essere necessaria un'integrazione con calcio aggiuntivo per mantenere il paratormone (PTH) entro il range normale. Pertanto, i livelli sierici di calcio, fosforo, vitamina D e PTH devono essere monitorati molto attentamente dopo l'inizio dell'Asfotase Alfa in questi pazienti. (Tab. 3)

<i>Valutazione</i>	<i>Frequenza</i>	<i>Considerazioni speciali</i>
<b><i>Radiologica</i></b>	Basale, 3, 6 e 12 mesi, quindi una volta all'anno per i polsi e ogni 2 anni per le ginocchia o come clinicamente indicato	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fondamentale per la diagnosi</li> <li>- Indagine scheletrica completa</li> <li>- Radiografie di ginocchia, polsi e torace utilizzate per monitorare il trattamento</li> <li>- Considerare un aggiustamento della dose dopo 6 mesi di trattamento senza alcun miglioramento e se non vengono identificate altre cause di fallimento del farmaco</li> <li>- I dati dello studio supportano 3 mesi sul programma di valutazione</li> </ul>
<b><i>Respiratoria</i></b>	Basale e poi come clinicamente indicato	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Valutazione / consultazione estremamente importante per questa fascia di età</li> <li>- Modalità di ventilazione: saturazione aria ambiente O<sub>2</sub>, ventilazione non invasiva, CPAP, BiPAP, ventilatore, tracheotomia</li> <li>- Studio del sonno prima della dimissione e per consultazione polmonare fino alla normalità</li> <li>- Consultazione polmonare prima del volo aereo: considerare un test di simulazione dell'ipossia dell'altitudine</li> </ul>
<b><i>Crescita</i></b>	Basale, ogni 3 mesi fino all'età di 4 anni e poi ogni 6 mesi	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lunghezza (prima di 2 anni), altezza (dopo 2 anni), peso e circonferenza della testa</li> <li>- Deve essere eseguito di routine dal medico di base</li> </ul>

<i>Funzione motoria</i>	Basale, 3, 6 e 12 mesi e poi ogni anno	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Da eseguire da PT / OT (consigliato BSID-III)</li> <li>- Possono essere utilizzati anche AIMS e GMFM</li> <li>- Valuta i cambiamenti attraverso discussioni informali durante gli appuntamenti</li> </ul>
<i>Dolore</i>	Baseline, ogni mese per i primi 6 mesi e poi ogni 3 mesi	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monitorare ad ogni visita</li> <li>- Considera uno strumento come NIPS</li> </ul>
<i>QOL</i>	Baseline e poi annualmente	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Può essere difficile da valutare; prendere in considerazione uno strumento come PedsQL Infant Scales o EQ-5D-5L (sondaggio di 2 pagine per i genitori)</li> </ul>

(Tab. 3) Raccomandazioni per il monitoraggio dei pazienti affetti da HPP perinatale / infantile con HPP e trattati con Asfotase Alfa. (9)

*“Edotti sui benefici del trattamento con Asfotase Alfa, così come su eventuali effetti collaterali o eventi avversi, i genitori di I.M. hanno prestato il loro consenso al trattamento terapeutico, hanno scrupolosamente eseguito la terapia prescritta a domicilio, nonostante le difficoltà iniziali, e regolarmente condotto I.M. alle visite di follow up programmate a cadenza regolare ogni tre mesi, con valutazioni periodiche dei parametri auxologici anche presso il Pediatra di Libera Scelta.*

*La terapia ha avuto diversi benefici sulle manifestazioni cliniche dell’HPP in I.M. sull’accrescimento, sulle deformità ossee e sulla caduta dei denti.*

*Il valgismo bilaterale è in continuo miglioramento così come la dismetria agli arti inferiori. Le radiografie di controllo hanno mostrato in generale un*

*significativo miglioramento della mineralizzazione ossea con scomparsa quasi completa delle aree di rarefazione a carattere osteolitico presenti prima della terapia. Per quanto riguarda i polsi invece, le radiografie mostrano ossa in via di sviluppo, ma con marcati segni di osteopenia.”(Fig.3-4)*



(Fig. 4) Rx arti superiori e inferiori di I.M. Giugno 2018

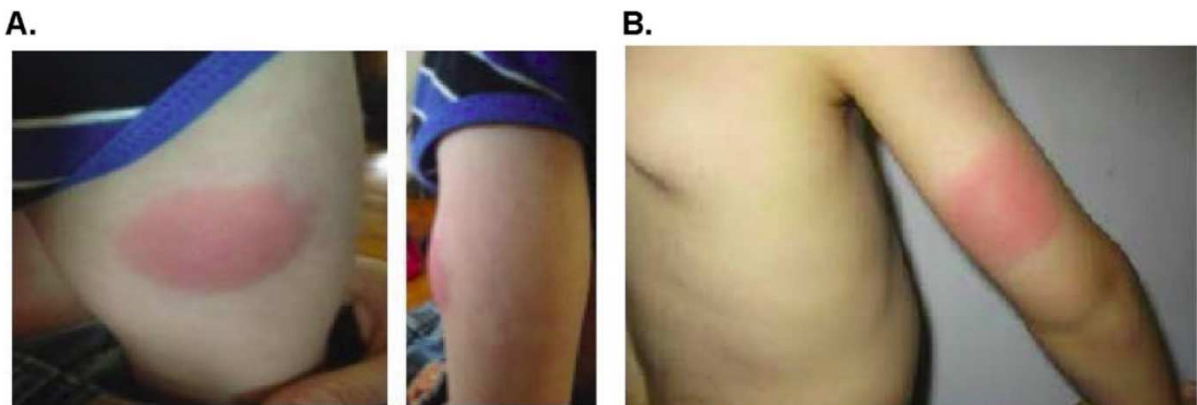


(Fig. 5) Rx arti superiori e inferiori di I.M. Aprile 2019



*“I.M. non ha più avuto ulteriori perdite dei denti decidui.*

*Fortunatamente la piccola ha avuto come unico effetto collaterale alla terapia e l’irritazione cutanea localizzata nel luogo di iniezione, coerentemente con quanto riportato nello studio sperimentale descritto.”*



*(Fig. 6) Immagini di reazioni tipiche al sito di iniezione osservate dopo somministrazione sottocutanea di Asfotase Alfa*

*(A) eritema transitorio con calore e noduli;*

*(B) reazione eritematosa che si verifica nei primi mesi di iniezioni con scomparsa successiva.*

*Retrieved from*

*<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719216303742?via%3Dihub#t0005>*

## **Altri Trattamenti**

Le persone affette da Ipofosfatasia che presentano epilessia si giovano anche del trattamento con piridossina (vitamina B6).

In caso di HPP, il trattamento con calcio e vitamina D non deve essere somministrato, poiché porta ad un aumento dell'escrezione di calcio nelle urine con potenziale rischio di danno renale.

Tuttavia, l'assunzione di calcio e fosfato può essere regolata in base all'assunzione raccomandata per l'età del paziente (500 mg all'età di 5 anni, 700 mg all'età di 7 anni, 900 mg all'età di 9 anni, etc.), inoltre spesso è necessaria una terapia antireflusso, secondo prescrizione medica.

Il trattamento chirurgico è spesso necessario in casi selezionati per ridurre le fratture, per correggere le malformazioni articolari e le deformità scheletriche che si sono verificate a seguito di fratture ripetute.

In caso di dolore osseo acuto, invece, si raccomanda l'utilizzo di FANS (farmaci anti-infiammatori non steroidei), sempre con un corretto monitoraggio della funzionalità renale; non devono essere somministrati continuamente, ma piuttosto su richiesta o attraverso cicli regolari con pause per prevenire la tossicità renale.

Nelle forme gravi di HPP, potrebbe essere necessario un supporto ventilatorio, che può variare dagli occhialini nasali a basse concentrazioni di ossigeno, a

sistemi più complessi e invasivi come il supporto della ventilazione meccanica (10).

*“Fortunatamente, nel caso di I.M. non sono stati necessari trattamenti aggiuntivi invasivi come la ventilazione meccanica o il trattamento chirurgico in quanto I.M. presenta una forma meno grave di HPP. In seguito a una diminuzione dei livelli ematici della vitamina D per un breve lasso di tempo si è reso necessario un apporto aggiuntivo con ripristino dei valori normali.”*

### **CAPITOLO 3 : DISCUSSIONE E CONCLUSIONE**

La gestione diagnostica-terapeutica di I.M. non è stata semplice inizialmente in quanto la patologia essendo così rara e poco conosciuta in Italia, ha richiesto di un lasso di tempo maggiore per l'individualizzazione del giusto iter diagnostico e soprattutto di gestione del caso.

I genitori di I.M. hanno dovuto superare diversi ostacoli fin'ora: l'accettare la rarità del caso della propria figlia, il somministrare tutti i giorni autonomamente a domicilio una terapia ancora sperimentale e il non aver risposte o rassicurazioni certe alle preoccupazioni che ogni genitore in questa situazione avrebbe.

Il recupero della qualità di vita della piccola è andato ogni oltre aspettativa e questo si spera possa essere di supporto a tutti coloro che si troveranno in una situazione simile.

La mancanza di linee guida certificate e la vastità delle forme in cui l'HPP può manifestarsi necessita di un iter terapeutico personalizzato e sperimentale; spetta quindi ai professionisti, in base alle loro capacità, il saper adattare nel miglior modo possibile, la buona pratica prodotta dalla ricerca scientifica al caso specifico, nonostante la mancanza di studi e conoscenze sulle complicanze del farmaco Asfotase Alfa a lungo termine.

L'iter diagnostico e terapeutico proposto è stato seguito scrupolosamente in tutti i suoi punti fondamentali, sono stati effettuati tutti gli esami di laboratorio e strumentali necessari, ed anche l'analisi genetica per la conferma diagnostica.

Sono state rispettate, e lo sono tuttora, le tempistiche previste dei follow up sia da parte della piccola paziente che da parte del personale sanitario, valutando accuratamente tutto ciò che circonda I.M., compreso l'aspetto emotivo della piccola e della sua famiglia, e le eventuali problematiche di vita quotidiana.

Si spera che in futuro vengano commercializzati anche i test per la valutazione degli anticorpi anti-asfotase alfa, ad oggi disponibili solo per scopi sperimentali, per individuare precocemente i soggetti non-responder alla terapia, e che la ricerca scientifica porti anche a trattamenti specifici dell'Odontoipofosfatasia al fine di garantire a I.M. la miglior qualità di vita possibile più simile a quella dei suoi coetanei sani.

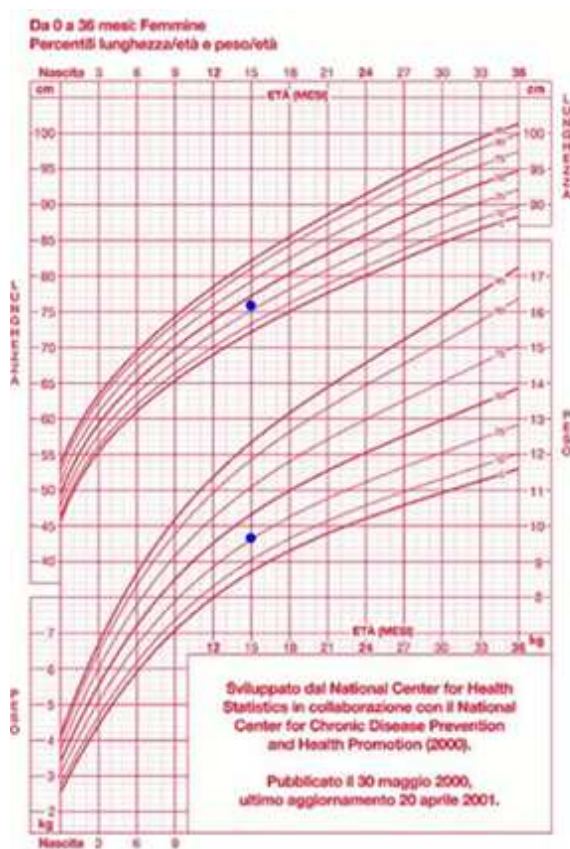
## BIBLIOGRAFIA

1. Di Rocco, M., Madeo, A. (2016). L'ipofosfatasia. *Area Pediatrica*, 17 (4), 165-72.
2. Bloch-Zupan A., Vaysse F. (2017). Hypophosphatasia: oral cavity and dental disorders. *Archives of Pediatrics*, 24(5S2), 5S80-5S84.
3. Choida V. Bubbear J., S. (2019). Update on the management of hypophosphatasia *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 11, 1-8
4. Bangura, A., Wright, L., Shuler, T. (2020). Hypophosphatasia: Current Literature for Pathophysiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment. *Cureus* , 12 (6), e8594
5. Hofmann, C., Girschick, H., Mentrup, B., Graser, S., Seefried, L., Liese, J., & Jakob, F. (2013). Clinical Aspects of Hypophosphatasia: An Update. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*, 11, 60-70.
6. Mornet, E., Nunes, M., E. (2007). Hypophosphatasia. *GeneReviews*® [Internet]. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1150/>
7. Ljunggren, O., Gustafsson, J. (2019). Hypofosfatasi. Retrieved from <https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/sallsynta-halsotillstand/hypofosfatasi/>

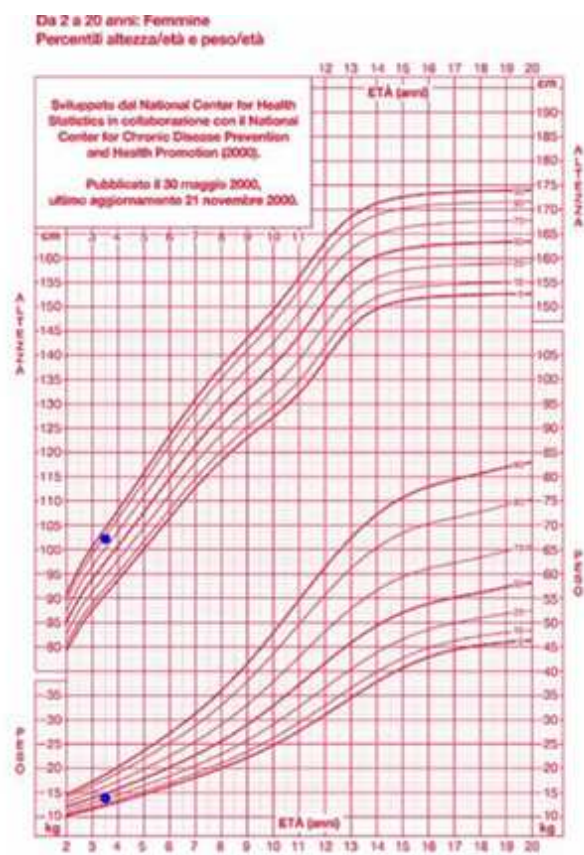
8. Hofmann, C., E., Harmatz, P., Vockley, J., Högler, W., Nakayama, H., Bishop, N., Martos-Moreno, G., A., Moseley, S., Fujita, K., P., Liese, J., Rockman-Greenberg, C., ENB-010-10 Study Group, (2019). Efficacy and Safety of Asfotase Alfa in Infants and Young Children With Hypophosphatasia: A Phase 2 Open-Label Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104, (7), 2735–2747.
9. Priya, S., Kishnani, Rush, E., T., Arundel, P., Bishop, N., Dahir, K., Fraser, W., Harmatz, P., Linglart, A., Munns, C., F., Nunes, M., E., Saal, H., M., Seefried, L., Ozono, K. (2017). Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. *Molecular Genetics and Metabolism*, 122, (1–2), 4-17.
10. Linglart, A., Bioso-Duplan, M. (2016). Hypophosphatasia. *Current Osteoporosis Reports* 14, 95-105.

## ALLEGATI

(Allegato 1) Percentili di crescita di I.M. relativi al momento della diagnosi (A) e all'ultimo follow up (B)



(A)



(B)



**(Allegato 2) Raccomandazioni per la preparazione e la somministrazione di Asfotase Alfa**

---

**Preparazione  
pre- iniezione**

- Lasciare che Asfotase Alfa raggiunga la temperatura ambiente prima dell'iniezione (rimuovere dal frigorifero  $\geq 15$  min prima dell'iniezione)
- Iniettare entro 1 ora dalla rimozione dalla refrigerazione
- Utilizzare una buona tecnica sterile (pulire il sito con una salvietta imbevuta di alcol prima dell'iniezione; utilizzare sempre una siringa e un ago nuovi)
- Preparazione della pelle: glicole etilenico o spray alla lidocaina possono ridurre il bruciore
- Pizzicare la pelle prima dell'iniezione

**Uso / iniezione  
della siringa**

- Utilizzare un ago di grosso calibro (p. Es., Calibro 21–27) per estrarre il farmaco dalla fiala
- Passare a un ago di piccolo calibro (ad es. 29-31 gauge) per la somministrazione

---

**Tecnica di  
iniezione**

- Iniettare sempre nel tessuto sottocutaneo e non nella pelle
- Introdurre l'ago con un angolo di 45° o 90° (angolo di 45° per i pazienti con poco grasso)
- Asfotase Alfa può essere iniettato in 3 punti del corpo: zona addominale, coscia o deltoide
- Addome: iniettare sempre a  $\geq 2$  pollici di distanza dal cordone ombelicale
- Cosce: utilizzare la parte anteriore o esterna di entrambe le cosce  $\geq 4$  pollici sopra le ginocchia e 4 pollici sotto la parte superiore delle cosce; evitare a tutti i costi l'aspetto interno delle cosce
- Aspetto superiore o esterno di entrambe le braccia: può essere più difficile iniettare qui poiché potrebbe non esserci abbastanza tessuto sottocutaneo per consentire un buon pizzicotto

---

**Frequenza  
di  
iniezione**

- La somministrazione di Asfotase Alfa 2 mg / kg 3 volte alla settimana può aiutare a ridurre la frequenza delle ISR rispetto alla somministrazione 6 volte alla settimana
- Dividere un volume superiore a 1 ml in 2 siringhe per 2 iniezioni in siti separati

**Rotazione  
del  
sito**

- Non somministrare iniezioni in aree calde, arrossate, infiammate, ispessite, indurite o gonfie
- Ruotare i siti di iniezione; utilizzare uno schema di rotazione per garantire la coerenza nella rotazione.
- Tenere sempre un registro per assicurarsi di tenere traccia del programma di rotazione
- Iniettare in punti diversi anche nello stesso quadrante per evitare di iniettare nello stesso punto esatto (l'uso di uno stencil potrebbe aiutare)

**(Allegato 3)**

<b>Banche dati</b>	<b>Parole chiave</b>	<b>N° documenti trovati</b>	<b>N° documenti selezionati</b>	<b>Titolo, Anno, Autori e Link</b>
<i>PubMed</i>	Hypo phosphatasia	1.193	3	<p>Hypophosphatasia, (2016) <u>Agnès Linglart &amp; Martin Biosse-Duplan</u>  <a href="https://link.springer.com/article/10.1007/s11914-016-0309-0">https://link.springer.com/article/10.1007/s11914-016-0309-0</a></p> <p>Hypophosphatasia: Current Literature for Pathophysiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment, (2020) <u>Abdulai Bangura, Lisa Wright, Thomas Shuler</u>  <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7362651/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7362651/</a></p> <p>Hypophosphatasia, (2016) Etienne Mornet , PhD e Mark E Nunes , MD.  <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1150/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1150/</a></p>
<i>PubMed</i>	Asfotase Alfa	99	2	<p>Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa, (2017), Priya S. Kishnani et al  <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719216303742?via%3Dihub#0005">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719216303742?via%3Dihub#0005</a></p> <p>Efficacy and Safety of Asfotase Alfa in Infants and Young Children With Hypophosphatasia: A Phase 2 Open-Label Study (2019) Christine E Hofmann et al  <a href="https://academic.oup.com/jcem/article/104/7/2735/5364747?searchresult=1">https://academic.oup.com/jcem/article/104/7/2735/5364747?searchresult=1</a></p>
<i>PubMed</i>	Odonto-Hypo phosphatasia	33	2	<p>Hypophosphatasia: diagnosis and clinical signs – a dental surgeon perspective (2016), Agnès Bloch- Zupan  <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ipd.12232">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ipd.12232</a></p> <p>Hypophosphatasia: oral cavity and dental disorders. (2017) Bloch-Zupan A, Vaysse F.  <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29405938/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29405938/</a></p>
<i>PubMed</i>	ENB-0040	101	0	
<i>Clinical trials</i>	Asfotase Alfa	17	0	

