

La polientesopatia dell'osteomalacia vitamina D resistente dell'adulto

The enthesopathy of vitamin D-resistant osteomalacia in adults

R. Ramonda, P. Sfriso, M. Podswiadek, F. Oliviero, C. Valvason, L. Punzi

Cattedra ed Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Università di Padova

SUMMARY

A case of an adult patient with vitamin D-resistant osteomalacia or X-linked hypophosphatemic osteomalacia (XLH) with diffuse calcification of entheses was reported. XLH is the most frequent cause of rickets in developed countries. It is characterized by an impaired renal transport of the phosphate and mutation of PHEX (phosphate regulating gene, with homologies to endopeptidase on the X-chromosome). In childhood, the classic clinical presentation includes short stature and bow leg. While at this age the main radiographic features are characterised by rickets, in adult life they are dominated by a generalised calcific enthesopathy. Concerning the pathogenesis of the enthesopathic lesions of XLH, no convincing hypothesis has yet been made. As in our patient, the extension and the severity of enthesopathy seems not related to the severity of the biochemical changes nor to the treatment with calcitriol. The calcified enthesopathy is an integral part of XLH and it is possible that it is found in adult because many years are necessary to produce it.

Reumatismo, 2005; 57(1):52-56

L'osteomalacia vitamina D resistente (OVDR) è la forma di rachitismo più frequente nei Paesi sviluppati. È associata a un difetto del tubulo renale nel trasporto del fosfato e ad una mutazione del PHEX (phosphate regulating gene, with homologies to endopeptidase on the X-chromosome) (1, 2). La trasmissione è legata al sesso in modo dominante e porta ad una forma più severa negli uomini omozigoti che nelle donne eterozigote (3). Nei bambini si presenta classicamente con statura bassa e gambe ricurve. Un marker di laboratorio diagnostico è l'ipofosfemia, di solito associata a calcemia normale. Mentre nei bambini le principali manifestazioni radiologiche sono caratterizzate dal rachitismo, nell'adulto invece peculiari sono le calcificazioni entesopatiche diffuse (1, 4, 5). Questi aspetti, descritti per la prima volta da Steinback et al. (6) e successivamente confermati da altri autori (1, 4, 5), risultano molto frequenti. Reid et al. (7),

evidenziarono che l'entesopatia calcifica era presente in 33% dei soggetti con OVDR al di sotto dei 30 anni e in tutti quelli con età superiore. In alcuni casi l'entesopatia potrebbe essere la sola manifestazione osservabile di OVDR (8). In rari casi si può manifestare una sintomatologia di tipo neurologico, come la paraplegia, dovuta all'ossificazione dei legamenti gialli, che provoca una compressione del tessuto neurale nella spina caudale (9). Alla nostra osservazione sono finora pervenuti due casi di OVDR, uno con una presentazione piuttosto inconsueta di entesopatia infiammatoria ed un altro con la più comune entesopatia non infiammatoria. Il primo caso è stato da noi già segnalato su Clin Exp Rheumatol (10), data la sua singolarità, caratterizzata appunto dalle inconsuete caratteristiche infiammatorie dell'entesopatia. Abbiamo invece ritenuto utile presentare il secondo sotto forma di vignetta radiologica, dato il suo interesse illustrativo, spesso poco conosciuto.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Roberta Ramonda
Cattedra ed Unità Operativa di Reumatologia
Università di Padova
Via Giustiniani 2,
35128 Padova
E-mail: roberta.ramonda@unipd.it

CASO CLINICO

Un uomo di 34 anni si era presentato a noi per artralgie diffuse, localizzate prevalentemente agli ar-

ti inferiori, di tipo sordo e prevalentemente meccanico, e da un progressivo impaccio al movimento, soprattutto dopo inattività. Il dolore durava da 3-4 anni, non era di entità tale da compromettere le comuni attività di vita ed era ben controllato dagli analgesici o dagli antinfiammatori non steroidei a basso dosaggio. Il paziente era seguito da molti anni da un chirurgo Ortopedico e da un Endocrinologo per una forma di OVDR legata al sesso riscontrata all'età di 2 anni e curata con vitamina D a basse dosi e fosfati. Per la sua malattia aveva subito varie osteotomie agli arti, in particolare due alle tibie e tre ai femori, fino all'età di 18 anni. È poi stato bene fino a qualche anno fa, epoca in cui aveva cominciato ad avvertire i sintomi che lo avevano condotto alla nostra osservazione. L'esame obiettivo rivelava una bassa statura (157 cm), arti ricurvi, soprattutto quelli inferiori e superiori, modesta riduzione del movimento di anche e spalle. Non si riscontrava alcuna tumefazione articolare né si evocavano dolorabilità localizzate. Gli esami di laboratorio erano nella norma, in particolare nei limiti risultavano calcio, fosforo, vitamina D e fosfatasi alcalina.

ASPETTI RADIOGRAFICI E DIAGNOSI

Sono state richieste delle indagini radiografiche (Rx). Le immagini ottenute deponevano inequivocabilmente per una forma osteomalacica grave as-

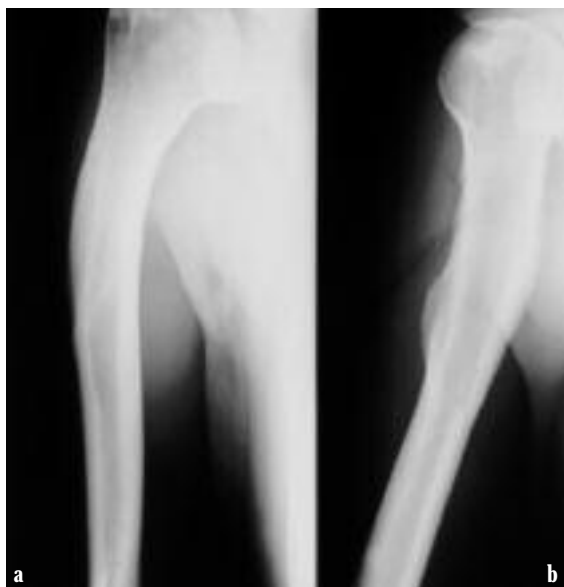


Figura 1 - Rx dell'omero, con l'aspetto caratteristicamente arcuato (Fig. 1a) ed esuberante reazione periostale metafisaria (Fig. 1b).



Figura 2 - Rx dei femori, con aspetto arcuato diafisario. Notare al femore di destra una stria di Looser-Milkman (freccia).

sociata ad una imponente entesopatia calcifica diffusa. Le ossa omerali apparivano caratteristicamente arcuate, con aspetti di esuberante reazione periostale metafisaria (Fig. 1). Anche i femori risultavano marcatamente arcuati, con la presenza di una caratteristica stria di Looser-Milkman a livello metafisario (Figg. 2, 3). Le Rx del ginocchio dx, oltre ai segni dell'osteotomia tibiale con i fissato-



Figura 3 - Ingrandimento della figura 2, con la stria di Looser-Milkman e le reazioni periostali.



Figura 4 - Rx dei ginocchi, con marcate reazioni periostitiche sia femorali che peroneali. Nel ginocchio destro sono presenti i segni dell'osteotomia tibiale con i fissatori.

ri, mostravano alcuni esuberanti entesofiti femorali e peroneali; da notare la marcata riduzione dello spazio femoro-rotuleo (Fig. 4). Immagini dello stesso tipo, con esiti di osteotomia ma senza fissatori, si rilevavano al ginocchio sinistro. L'esuberante entesofitosi è bene evidenziabile anche a livello della colonna cervicale (Fig. 5). È poi stata eseguita una scintigrafia ossea "total body" con tecnezio 99m difosfonato che ha rivelato un'intensa



Figura 5 - Rx colonna cervicale con aspetti di grossolana entesopatia calcifica anteriore.

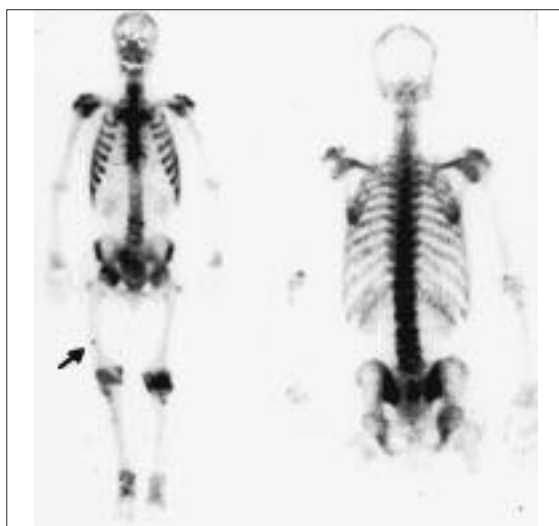


Figura 6 - La scintigrafia ossea con tecnezio 99m difosfonato ha rivelato un'intensa ipercaptazione al ginocchio di sinistra e nella regione coxofemorale di destra. Notare l'area di iperattività nella zona corrispondente alla stria di Looser-Milkman (freccia).

ipercaptazione al ginocchio di sinistra e nella regione coxofemorale di destra, con un'area di iperattività nella zona corrispondente alla stria di Looser-Milkman (Fig. 6).

Data la persistenza delle lesioni osteomalaciche, abbiamo interpretato che le algie riferite dal paziente fossero essenzialmente secondarie alla patologia ossea, ancora parzialmente persistente, come osservabile dalle strie osteomalaciche.

DISCUSSIONE

Nel 1985, Polisson et al. (1) riportarono che il 69% dei 26 pazienti con OVDR erano affetti da una varietà di entesopatia generalizzata. Gli autori, attraverso un'attenta analisi di tutte le possibili altre cause di entesopatia, esclusero la possibilità che potesse trattarsi di un'associazione con un'altra malattia e data anche l'elevata frequenza di questo riscontro, suggerirono che l'entesopatia ritrovata nei soggetti con OVDR dovesse considerarsi un evento atteso in questa malattia, quale parte integrante del suo quadro clinico. Inoltre, questi autori (1) esclusero anche l'eventualità che l'entesopatia associata ad OVDR potesse essere attribuita a due note e comuni cause di entesopatia generalizzata, quali la spondilite anchilosante e la DISH (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis). Infatti, a differenza della DISH, nella OVDR non si ritrovano le caratteristiche iperostosi dei ligamenti ver-

tebrali e l'entesopatia relativamente simmetrica (1, 5). A differenza della spondilite anchilosante, non si ritrovano alterazioni articolari, erosioni dell'osso subcondrale, edema osseo o sindesmofiti. Le analisi istologiche eseguite da Polisson et al. (1) in alcuni pazienti, sono state ritrovati aspetti di osso lamellare intratendineo, ma non cellule infiammatorie. Inoltre, nei pazienti con OVDR i segni sistemici di infiammazione sono generalmente nella norma. Evidentemente quindi, il caso da noi segnalato con aspetti infiammatori simil-spondilitici sia dal punto di vista clinico, che da quello scintigrafico o bioumorale (10) rappresenta una curiosa eccezione o una fortuita coincidenza. Sebbene nei nostri pazienti non furono trovati sintomi o segni di interessamento delle sacro-iliache, nello studio di Polisson (1) questo tipo di coinvolgimento fu osservato nelle immagini radiografiche di 62% dei soggetti esaminati, anche se non mostravano aspetti erosivi. In un altro studio (3), il coinvolgimento radiologico delle sacro-iliache fu osservato in 40% dei 38 pazienti ed in 23% di questi era presente la fusione, sia sinoviale che ligamentosa, delle sacro-iliache. Come suggerito da alcuni autori (5), questi cambiamenti possono riflettere uno stadio precoce o tardivo di sinovite infiammatoria.

La patogenesi delle lesioni entesopatiche di OVDR non è ancora del tutto chiara. La gravità dell'entesopatia nei nostri pazienti non era correlata all'entità delle modificazioni bioumorali, come osservato da altri autori (1, 7, 8). Riguardo l'effetto iatrogeno del calcitriolo, il farmaco più frequentemente usato per il trattamento di OVDR, Hardy et al. (4) hanno escluso una relazione tra entesopatia associata a OVDR e terapia. Il calcitriolo da solo o combinato con il fosforo per via orale viene considerato efficace solo durante la fase di crescita (11). Pertanto il trattamento dovrebbe essere continuato solo fino a crescita avvenuta, ovvero fino alla fine dell'adolescenza. Nei nostri casi, il periodo di trattamento è stato probabilmente troppo breve per produrre l'entesopatia calcifica, dato che il calcitriolo fu somministrato per soli 5-6 anni, fino ai 19-20 anni. Inoltre, c'era un eccessivo ritardo tra la sospensione del calcitriolo somministrato e l'inizio della sintomatologia.

In conclusione, i nostri casi confermano l'alta probabilità di trovare un'entesopatia calcifica generalizzata in un paziente con OVDR e suggeriscono che il dolore muscoloscheletrico che si manifesta nell'adulto con OVDR dovrebbe essere attentamente interpretato, per evitare di confondere l'impegno entesopatico con i sintomi legati alla OVDR.

RIASSUNTO

Il caso da noi riportato riguarda un paziente con osteomalacia vitamina D resistente (OVDR) dell'adulto che presenta immagini di entesopatia calcifica diffusa e periostiti associate a strie di Losser-Milkman. L'OVDR, che è la forma di rachitismo più frequente nei Paesi sviluppati, viene trasmessa come carattere dominante legata al sesso, caratterizzata da un difetto del tubulo renale nel trasporto del fosfato e ad una mutazione del PFEX (phosphate regulating gene, with homologies to endopeptidase on the X-chromosome). Nei bambini si presenta con rachitismo, nell'adulto con calcificazioni entesopatiche diffuse. Solitamente l'entesopatia è non infiammatoria e la sua patogenesi non è del tutto chiara. La OVDR differisce dalla DISH (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis) per la mancanza dell'iperostosi dei legamenti vertebrali e la calcificazione simmetrica, dalla spondilite anchilosante per l'assenza di lesioni articolari, erosioni ossee e sindesmofiti. Inoltre, un'associazione tra OVDR e l'utilizzo di calcitriolo e di fosforo è stata esclusa, farmaci che vengono somministrati soprattutto durante le fasi di crescita. Le calcificazioni entesopatiche della OVDR impiegano solitamente molti anni per manifestarsi.

Parole chiave - Osteomalacia vitamina D resistente, rachitismo, entesopatia calcifica, entesi, vitamina D.

Key words - Vitamin D-resistant osteomalacia, X-linked hypophosphatemic osteomalacia (XLH) rickets, enthesopathy, enthesis.

REFERENCES

1. Polisson RP, Martinez S, Khoury M, Mack Harrell R, Lyles KW, Friedman N, et al. Calcification of entheses associated with X-linked hypophosphatemic osteomalacia. *N Engl J Med* 1985; 313: 1-6.
2. Dixon PH, Christie PT, Wooding C, Trump D, Grieff M, Holm I, et al. Mutational analysis of PHEX gene in X-linked hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3615-23.
3. Arnstein AR, Frame B. Primary hypophosphatemic rickets and osteomalacia: a review. *Clin Orthop* 1966; 49: 109-118.
4. Hardy DC, William AM, Siegel BA, Reid IR, Whyte

- MP. X-linked hypophosphatemia in adults: prevalence of skeletal radiographic and scintigraphic features. *Radiology* 1989; 171: 403-14.
5. Burnstein MI, Lawson JP, Kottamasu SR, Ellis BI, Micho J. The enthesopathic changes of hypophosphatemic osteomalacia in adults: radiological findings. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 153: 785-90.
 6. Steinbach HL, Noetzi M. Roentgen appearance of the skeleton in osteomalacia and rickets. *AJR Am J Roentgenol* 1964; 91: 955-72.
 7. Reid IR, Hardy DC, Murphy WA, Teitelbaum SL, Bergfeld MA, Whyte MP. X-linked hypophosphatemia: a clinical, biochemical, and histopathologic assessment of morbidity in adults. *Medicine* 1989; 68: 336-52.
 8. Chalmers J. Enthesopathy as the presenting feature of X-linked hypophosphatemia. A case report. *Acta Orthop Scand* 1993; 64: 221-3.
 9. Vera CL, Cure JK, Naso WB, Gelven PL, Worsham F, Roof BF, et al. Paraplegia due to ossification of ligamenta flava in X-linked hypophosphatemia. *Spine* 1997; 22: 710-5.
 10. Punzi L, Zucchetta P, Stramare R, Podswiadek M, Ramonda R, Todesco S. Inflammatory polyenthesopathy in a patient with X-linked osteomalacia. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 274.
 11. Verge CF, Lam A, Simpson JM, Cowell CT, Howard NJ, Silink M. Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets. *N Engl J Med* 1991; 325: 1843.