

Patologie ipofosfatemiche nell'adulto: una consensus sui percorsi di cura

Roma, 3 luglio 2023

Sommario

Sommario	2
Credits.....	4
Abbreviazioni	5
1. Premessa	6
2. Descrizione della condizione clinica	7
2.1. Ipopofatemie	7
3. Gestione della condizione clinica	9
3.1. Linee guida cliniche – panoramica sulle linee guida esistenti.....	9
3.2. Sospetto diagnostico.....	10
3.3. Percorso diagnostico.....	11
3.3.1. Esami diagnostici	12
3.3.2. Esami differenziali.....	13
3.3.3. Esami radiologici e altri esami.....	13
3.4. Percorsi terapeutici.....	14
3.4.1. Terapia farmacologica convenzionale	14
3.4.2. Trattamento con burosumab	15
3.4.3. Raccomandazioni per il trattamento muscolo-scheletrico.....	16
3.4.4. Ipopofatemia FGF23-indipendente	16
3.5. <i>Follow-up</i>	17
3.5.1. Definizione degli intervalli di <i>follow-up</i>	17
3.5.2. Definizione degli esami ematici.....	18
3.5.3. Definizione degli esami clinici	18
3.6. Misure di <i>outcome</i> soggettive (PROM)	19
3.7. Aree di incertezza	20
4. Consensus sui percorsi di cura.....	21
4.1. Metodologia	21
4.2. Risultati	23
4.3. Discussione	27
5. Conclusioni	29

6. Bibliografia.....	31
Allegati	34

Credits

Team CREA Sanità

Daniela d'Angela, CREA Sanità, Roma
Antonio Migliore, CREA Sanità, Roma
Massimiliano Orso, CREA Sanità, Roma
Barbara Polistena, CREA Sanità, Roma
Federico Spandonaro, CREA Sanità, Roma

Advisory Board

Iacopo Chiodini, Ospedale Niguarda, Milano
Alberto Falchetti, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano
Luigi Gennari, Università degli Studi di Siena, Siena
Nazzarena Malavolta, S.Orsola Malpighi Hospital, Bologna
Laura Masi, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze
Domenico Rendina, Università degli Studi di Napoli
Alfredo Scillitani, Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza
Fabio Vescini, Presidio Ospedaliero Universitario "Santa Maria della
Misericordia", Udine
Giuseppe Vezzoli, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Con il patrocinio di:



Il lavoro è stato reso possibile grazie a un *grant* non condizionato di Kyowa Kyrin

Abbreviazioni

XLH	X-Linked Hypophosphataemia
ADHR	Autosomal Dominant Hypophosphatemic Rickets
ARHR	Autosomal-Recessive Hypophosphatemic Rickets
TIO	Tumor Induced Osteomalacia
TmPO ₄ /GFR	Rapporto tra il riassorbimento tubulare massimo del fosfato e la velocità di filtrazione glomerulare
PROM	Patient-reported outcome measures
IMC	Indice di massa corporea
DXA	Assorbimetria a raggi X a doppia energia
pQCT	Tomografia computerizzata quantitativa periferica
6MWT	Test del cammino di 6 minuti

1. Premessa

Il progetto di ricerca “Patologie ipofosfatemiche nell’adulto: una consensus sui percorsi di cura”, ha voluto approfondire la caratterizzazione del paziente ipofosfatemico, i processi di diagnosi della condizione clinica, le relative terapie ed il suo successivo *follow-up*, promuovendo una consensus tra i partecipanti ad un *panel* di clinici esperti delle patologie ipofosfatemiche.

Entrando nello specifico, è stato propedeuticamente costituito un *advisory board* composto da 9 clinici, portatori di una dimostrata esperienza nella presa in carico e gestione del paziente ipofosfatemico.

Il *team* di ricerca di C.R.E.A. Sanità ha parallelamente condotto una ricerca *desk* finalizzata all’identificazione delle linee guida disponibili, che è stata messa a disposizione dell’*advisory board*.

All’*advisory board*, supportato dal *team* di C.R.E.A. Sanità, è stato, quindi, affidato il compito di identificare gli *statement* da sottoporre al processo di consensus.

Lo stesso *advisory board* ha, altresì, identificato il *panel* di esperti da invitare per partecipare al processo di consensus sugli *statements*.

Per la ricerca del consenso si è utilizzato il metodo Delphi.
Il presente *report* riassume i risultati raggiunti dal progetto.

2. Descrizione della condizione clinica

2.1. Ipofosfatemie

Il mantenimento dei livelli di fosfato extracellulare e intracellulare all'interno di un determinato intervallo è di vitale importanza per la salute dell'intero organismo e ha un valore biologico cruciale per la salute delle ossa.

L'ipofosfatemia cronica può essere causata da diverse condizioni, tra cui il ridotto assorbimento di fosfato (dovuto a carenza o resistenza alla vitamina D), la sua aumentata escrezione urinaria (dovuta a iperparatiroidismo primario o secondario o a deficit primitivo del riassorbimento), nonché l'ipofosfatemia FGF23-dipendente, che può essere genetica o acquisita.

Tra le forme di ipofosfatemia FGF23-dipendente di origine genetica, quella più comune è sicuramente l'ipofosfatemia legata al cromosoma X (*X-Linked Hypophosphataemia, XLH*) che può essere considerata il prototipo di disturbo ereditario da perdita di fosfato a livello renale. L'XLH è caratterizzata da anomalie scheletriche di varia gravità, ritardo nella crescita, rachitismo e/o osteomalacia, dolore osseo, entesopatia, osteoartrite, ascessi dentali spontanei, problemi di udito e disfunzioni muscolari [1].

Dato che la condizione dura tutta la vita, la gamma di sintomi presentati dai pazienti è tale da richiedere un approccio interdisciplinare finalizzato a massimizzare la qualità della vita dei pazienti [2].

Tuttavia, esistono altre forme meno comuni, di ipofosfatemie FGF23-dipendenti ereditarie, come il rachitismo ipofosfatemico autosomico dominante (*Autosomal Dominant Hypophosphatemic Rickets, ADHR*) e recessivo (*Autosomal-Recessive Hypophosphatemic Rickets, ARHR*), la displasia fibrosa poliostotica, il rachitismo ipofosfatemico con iperparatiroidismo e la sindrome di Raine non letale.

Tra le forme di ipofosfatemia FGF23-dipendente acquisite, si cita l'osteomalacia oncogenica (*Tumor Induced Osteomalacia, TIO*), condizione paraneoplastica rara a prevalenza non nota (un documento EMA del 2018 riporta una stima inferiore a 0,01 casi su

10.000 abitanti in Europa), caratterizzata dalla perdita attraverso il rene di fosfati e dalla demineralizzazione ossea, a causa di un tumore mesenchimale fosfaturico del tessuto connettivo misto. Negli adulti produce una osteomalacia associata a dolore osseo, fratture patologiche e debolezza muscolare.

3. Gestione della condizione clinica

3.1. Linee guida cliniche – panoramica sulle linee guida esistenti

Allo scopo di individuare le migliori evidenze disponibili sulla diagnosi, terapia e *follow-up* dell'ipofosfatemia è stata condotta una revisione sistematica della letteratura, ad oggetto la produzione di linee guida, consensus, revisioni sistematiche nazionali e internazionali, oltre che definizione di percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) nazionali, sulla gestione dell'ipofosfatemia.

Per la revisione sono stati interrogati i seguenti *database* elettronici: PubMed, Embase, Web of Science, Google Scholar e Google. Le ricerche sono state effettuate nel mese di luglio 2022, senza fissare limiti temporali o di lingua.

Le stringhe di ricerca utilizzate per la revisione sistematica sono riportate in dettaglio nell'Allegato 1.

Sono state incluse linee guida, consensus, revisioni sistematiche nazionali e internazionali e, solo in ambito nazionale, anche i PDTA, purché riguardassero la diagnosi, il trattamento e il *follow-up* dei pazienti adulti o in età di transizione con ipofosfatemia.

Il processo di selezione degli studi è stato eseguito in modo indipendente da due ricercatori. I disaccordi nelle valutazioni sono stati risolti tramite discussione e raggiungimento del consenso; in caso di ulteriori divergenze irrisolte, è stato coinvolto un terzo ricercatore. La selezione degli studi è stata condotta in due fasi. Inizialmente sono stati valutati i *record* attraverso lo *screening* dei titoli e degli *abstract*, tenendo conto dei criteri di inclusione predefiniti. Nella seconda fase, sono stati valutati gli articoli in *full-text* dei potenziali studi ammissibili. Il processo di selezione della letteratura viene raffigurato nell'Allegato 2 (PRISMA 2020 Flow Diagram).

La revisione della letteratura ha inizialmente identificato 555 lavori potenzialmente eleggibili. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati esaminati per titolo e *abstract* 416 *record* e, di questi, 17 sono stati esaminati in *full-text* per valutarne l'inclusione.

L'analisi degli studi in *full-text* ha portato ad includere un totale di 7 studi: 1 linea guida [3], 5 consensus [4-8] e 1 PDTA aziendale italiano [9].

Le caratteristiche principali degli studi inclusi sono descritte nella Tabella 1.1, mentre gli studi valutati in *full-text* ed esclusi sono descritti nell'Allegato 3.

Degli studi inclusi sono state analizzate, e descritte nei seguenti paragrafi, le raccomandazioni per la gestione (identificazione, diagnosi, terapia e *follow-up*) dei pazienti con ipofosfatemia.

Tabella 3.1 – Caratteristiche degli studi inclusi

Studio	Disegno	Area geografica	Popolazione target	Area clinica
Haffner 2019 [3]	Linea guida	Europa	Bambini e adulti con XLH	Diagnosi, terapia e follow-up
Laurent 2021 [7]	Consensus	Belgio	Bambini e adulti con XLH	Diagnosi, terapia e follow-up
Martin 2020 [6]	Consensus	Spagna	Pazienti con ipofosfatemia e iperfosfatemia	Gestione
Trombetti 2022 [8]	Consensus	Internazionale	Bambini e adulti con XLH	Diagnosi, terapia e follow-up
Carpenter 2011 [4]	Consensus	USA	Bambini e adulti con XLH	Terapia
Dahir 2022 [5]	Consensus	USA	Adolescenti e giovani adulti (età di transizione) con XLH	Gestione dei pazienti in età di transizione
Baroncelli 2020 [9]	PDTA	Italia - Azienda Osp. – Univ. Pisana	Pazienti con rachitismo ipofosfatemico	Diagnosi, terapia e follow-up

Fonte: elaborazione C.R.E.A. Sanità

3.2. Sospetto diagnostico

I seguenti segni clinici e sintomi sono comunemente riconosciuti come associati a ipofosfatemia [3, 5, 7, 8]:

- storia di rachitismo, ritardo di crescita o deformità degli arti inferiori, deformità craniche o altre deformità fisiche
- segni clinici e/o radiologici di osteomalacia (incluse pseudofratture, artrosi precoce ed entesopatie)
- livelli sierici di fosfato al di sotto dell'intervallo di riferimento correlato all'età
- deplezione renale di fosfato
- ascessi dentali, parodontopatia
- *fatigue*/debolezza/astenia e/o dolore muscolare
- dolore osteo-articolare
- andatura anserina e/o altri disturbi dell'andatura
- rigidità articolare.

3.3. Percorso diagnostico

Per definire la diagnosi, dopo l'anamnesi e l'esame clinico, appare necessario escludere cause legate a diluizione ematica (ad es. per rianimazione fluida massiccia, dialisi, plasmaferesi), ipofosfatemia spuria (ad es. interferenza di farmaci come l'amfotericina B, interferenza da parte della bilirubina o paraproteine specifiche), effetti di farmaci (ad es. chelanti del fosfato, niacina) o abuso di alcol [7].

Dal punto di vista diagnostico è, altresì, fondamentale discriminare tra cause renali e non renali di ipofosfatemia, misurando il rapporto tra il riassorbimento tubulare massimo del fosfato e la velocità di filtrazione glomerulare ($TmPO_4/GFR$) che va calcolato da campioni di plasma a digiuno e urina della seconda minzione mattutina (ottenuti 2 ore dopo la prima urina minzionale) per la misurazione del fosfato e della creatinina. Questo parametro può essere ottenuto utilizzando il nomogramma di Walton e Bijvoet o utilizzando l'algoritmo di Kenny e Glen [8].

Se viene documentata una perdita renale di fosfato, occorre distinguere tra le condizioni ereditarie ed acquisite FGF23-dipendenti oppure FGF23-indipendenti.

Come già accennato, l'XLH è tra le forme ereditarie sicuramente più comuni avendo un'incidenza stimata di 3,9 per

100.000 nati vivi e una prevalenza che varia da 1,7 per 100.000 bambini a 4,8 per 100.000 persone (bambini e adulti) [1].

Per quanto riguarda la familiarità, linee guida internazionali [3] raccomandano che qualsiasi membro della famiglia di primo grado di un paziente con XLH dovrebbe essere indagato per XLH (grado D, raccomandazione debole); soggetti di sesso maschile, figli di maschi affetti da XLH, non sono a rischio. Se l'analisi del gene *PHEX* produce un risultato negativo per XLH, è consigliato valutare anche altre cause di ipofosfatemia ereditaria o acquisita (grado B, raccomandazione moderata). Inoltre, è raccomandata la consulenza genetica ai pazienti con XLH, in particolare nella transizione dall'età pediatrica a quella adulta e alle famiglie che pianificano una gravidanza (grado C, raccomandazione moderata).

Se l'analisi genetica non è disponibile, livelli plasmatici elevati o inappropriatamente normali di FGF23 intatto e/o una storia familiare positiva per XLH supportano la diagnosi (grado C, raccomandazione moderata).

3.3.1. Esami diagnostici

Per quanto riguarda l'XLH, i seguenti esami di chimica-clinica sono indicati per la valutazione diagnostica del paziente [3, 5, 7, 8]:

- fosfato sierico
- calcio sierico
- fosfatasi alcalina specifica per l'osso (ALP)
- ormone paratiroideo (PTH)
- 25(OH) vitamina D
- 1,25(OH)₂ vitamina D
- FGF23
- creatinina sierica
- rapporto calcio urinario: creatinina
- livelli urinari di fosfato e creatinina da utilizzare per il calcolo del TmPO₄/GFR.

La presenza di ipofosfatemia e perdita di fosfati attraverso le urine, in assenza della sindrome di Fanconi e di rachitismo

ipofosfatemico ereditario, suggerisce la necessità di cercare la presenza di una neoplasia. Dato che questi tumori mesenchimali di solito esprimono i recettori della somatostatina, la loro presenza può essere accertata mediante Scintigrafia con octreotide marcato con Indio-111 (Octreoscan TM) . Tutte le immagini diagnostiche dovranno essere *total body* (cioè, dalla testa ai piedi). La diagnosi differenziale si pone con le altre forme di osteomalacia ipofosfatemica (rachitismo ipofosfatemico legato all'X, autosomico dominante o recessivo) e con la sindrome renale di Fanconi primaria o acquisita.

3.3.2. Esami differenziali

Ai fini di una corretta diagnosi differenziale, possono essere considerati una serie di ulteriori esami, tra i quali livelli urinari di [3, 7] (grado B, raccomandazione moderata):

- pH urinario
- bicarbonato plasmatico
- aminoacidi urinari
- glucosio urinario
- acido urico nelle urine
- proteinuria a basso peso molecolare.

3.3.3. Esami radiologici e altri esami

È opportuno effettuare Raggi X degli arti inferiori e del polso (compresa l'età ossea) da eseguire tramite tecniche di indagine a bassa dose di radiazioni). La DXA non è consigliata in pazienti con XLH [5, 7].

Le linee guida internazionali [3] raccomandano, inoltre, di effettuare ultrasonografia renale, per valutare l'eventuale presenza di calcolosi, e l'esame neurologico, per valutare le conseguenze di craniosinostosi e stenosi spinale (grado C, raccomandazione moderata).

3.4. Percorsi terapeutici

3.4.1. Terapia farmacologica convenzionale

Le linee guida e consensus internazionali [3, 4, 7], negli adulti sintomatici con XLH, raccomandano il trattamento con vitamina D attiva (calcitriolo o alfacalcidolo) insieme a fosforo orale (sali di fosfato) per ridurre l'osteomalacia e le sue conseguenze e per migliorare la salute orale (grado B, raccomandazione moderata). Il dosaggio raccomandato è di 750–1.600 mg al giorno (basato sul fosforo elementare) per il fosfato e di 0,50–0,75 e 0,75–1,5 µg al giorno rispettivamente per calcitriolo e alfacalcidolo (grado C, raccomandazione debole) [3].

Il trattamento di *routine* degli adulti asintomatici con XLH viene, invece, non sconsigliato (grado C, raccomandazione moderata) [3]. Gli integratori di fosfato non dovrebbero essere prescritti senza analoghi della vitamina D, poiché il fosfato da solo promuove l'iperparatiroidismo secondario e quindi la perdita renale di fosfato [7].

Si consiglia di trattare le donne in gravidanza e in allattamento con vitamina D attiva in combinazione con integratori di fosfato, se necessario (grado D, raccomandazione debole) [3].

Le dosi di vitamina D attiva dovrebbero essere ridotte nei pazienti che sviluppano ipercalciuria e ipercalcemia (grado D, raccomandazione debole) [3].

Gli integratori di fosfato andrebbero interrotti nei pazienti con livelli di ormone paratiroideo notevolmente aumentati (grado C, raccomandazione moderata) [3].

La vitamina D attiva può essere somministrata senza supplementi di fosfato a pazienti adulti con iperparatiroidismo secondario, se viene effettuato un attento follow-up (grado D, raccomandazione debole) [3].

Si suggerisce di integrare i pazienti con vitamina D nativa (colecalfiferolo o ergocalciferolo) in caso di carenza di vitamina D e di garantire il normale apporto di calcio (grado C, raccomandazione debole) [3].

Nei pazienti sottoposti a terapia medica, il monitoraggio e l'adeguamento delle dosi di trattamento devono basarsi sulle misurazioni di calcio e fosfato nel plasma e nelle urine, creatinina, ALP e PTH ad ogni visita [3, 7].

3.4.2. Trattamento con burosumab

Nel 2018, l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata all'anticorpo monoclonale anti-FGF23 burosumab per il trattamento della XLH nei bambini di età ≥ 1 anno con scheletro in crescita ed evidenza radiografica di malattie ossee [10]. Alla fine del 2020, l'autorizzazione è stata estesa agli adolescenti e agli adulti con evidenza radiografica di malattia ossea, indipendentemente dallo stato di crescita. Nel marzo 2023 l'AIFA ha approvato l'indicazione del medicinale per i pazienti adolescenti e adulti con XLH in regime di rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale [11]. In base alla determina 13 marzo 2023 dell'AIFA, il burosumab "è indicato per il trattamento dell'ipofosfatemia X- linked (XLH) nei pazienti di età superiore a 12 anni, con evidenza di malattia attiva (Rickets Severity Score ≥ 1.5 e fino al raggiungimento della maturità scheletrica nei soggetti in cui non sia già intervenuta la saldatura delle epifisi; dolore scheletrico attribuibile a XLH + almeno una frattura/pseudofrattura attiva nei soggetti adulti) e già sottoposti a terapia convenzionale con fosfato e/o analoghi della vitamina D".

Già nel 2019, le linee guida internazionali consigliavano di considerare il trattamento con burosumab negli adulti con XLH con le seguenti caratteristiche: dolore osseo e/o articolare persistente dovuto a XLH e/o osteomalacia che limita le attività quotidiane; pseudofratture o fratture correlate all'osteomalacia; risposta insufficiente o refrattaria alla terapia convenzionale (grado B, raccomandazione moderata) [3]. Il trattamento con burosumab veniva inoltre raccomandato se i pazienti manifestano complicazioni legate alla terapia convenzionale (grado D, raccomandazione debole) [3, 8].

La dose iniziale di burosumab è di 1,0 mg/kg di peso corporeo (dose massima di 90 mg), somministrata per via sottocutanea ogni 4 settimane (grado B, raccomandazione moderata) [3].

La dose deve essere interrotta se il livello di fosfato sierico a digiuno è superiore al limite superiore della norma per età. Burosumab può essere ripreso a circa la metà della dose precedente quando la concentrazione sierica di fosfato è inferiore al range normale (grado C, raccomandazione moderata) [3].

Si raccomanda di non somministrare burosumab in concomitanza alla terapia convenzionale, inoltre quando i livelli di fosfato sierico rientrano nell'intervallo di normalità per età ed in presenza di insufficienza renale grave [3].

3.4.3. Raccomandazioni per il trattamento muscolo-scheletrico

Sono consigliati interventi volti a ridurre dolori ossei e articolari, deformità, rigidità, debolezza muscolare e migliorare la distanza percorsa e la funzione fisica. Questi interventi comprendono misure non specifiche tra cui l'uso di analgesici (ad esempio, brevi periodi di utilizzo di farmaci antinfiammatori non steroidei), infiltrazioni intra-articolari (in presenza di alterazioni degenerative), fisioterapia, riabilitazione, attività fisica e trattamento non farmacologico del dolore (grado D, raccomandazione debole) [3].

3.4.4. Ipofosfemia FGF23-indipendente

Come anticipato nell'introduzione, oltre alle forme di ipofosfemia FGF23-dipendenti, esistono altre forme FGF23-indipendenti, ad esempio quelle legate al malassorbimento o al primitivo iporiassorbimento tubulare del fosfato.

La terapia da usare per tali forme è differente da quella usata per l'ipofosfemia FGF23-dipendente. Ad esempio, il trattamento per il rachitismo ipofosfemico ereditario con ipercalciuria [hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria (HHRH; OMIM: 241530)] e l'ipofosforemia secondaria a sindrome di Fanconi

e di Dent e consiste nella terapia medica a lungo termine con supplementi di fosfato, senza integrazione con vitamina D [12].

3.5. Follow-up

3.5.1. Definizione degli intervalli di follow-up

I pazienti con XLH che dimostrano una risposta positiva al trattamento e/o in condizioni stabili dovrebbero essere visitati da un *team* multidisciplinare almeno ogni 6 mesi (grado C, raccomandazione debole) [3, 8].

I pazienti adulti con XLH dovrebbero essere visitati ogni 6 mesi se ricevono terapia, o una volta all'anno se non trattati con farmaci (grado C, raccomandazione debole) [3].

Si raccomandano visite dentistiche due volte l'anno dopo l'eruzione del dente, per prevenire e curare le infezioni dentali e la parodontite (grado C, raccomandazione moderata) [3].

Nei pazienti in trattamento con burosumab, si raccomanda di monitorare i livelli sierici di fosfato a digiuno (grado B, raccomandazione moderata) insieme al massimo riassorbimento tubulare di fosfato per velocità di filtrazione glomerulare (TmP/GFR) (grado B, raccomandazione debole) ogni 2 settimane durante il primo mese di trattamento e ogni 4 settimane per i 2 mesi successivi e successivamente, a seconda dei casi; si consiglia inoltre di misurare il livello sierico di fosfato a digiuno 4 settimane dopo l'aggiustamento della dose (grado B, raccomandazione moderata) e si suggerisce di misurare i livelli sierici di 1,25(OH)₂ vitamina D ogni 6 mesi analizzati insieme all'escrezione urinaria di calcio come parametri di sicurezza (grado B, raccomandazione debole) [3, 8].

Nei pazienti in trattamento convenzionale o con burosumab, si raccomanda l'ecografia renale almeno ogni 2 anni nei pazienti senza nefrocalcinosi e ad intervalli annuali nei pazienti con nefrocalcinosi e/o ipercalciuria persistente (grado C, raccomandazione moderata) [3, 8].

Si consiglia un'ortopantomografia dentale (radiografia della mascella superiore e inferiore e dei denti) a 5 anni di età e negli

adulti con manifestazioni orali recenti. Le radiografie dovrebbero essere ripetute sulla base delle esigenze individuali; le radiografie retrocoronali e periapicali e la tomografia computerizzata *cone beam* possono essere utilizzate per rilevare e monitorare infezioni endodontiche, parodontali o peri-implantari (grado D, raccomandazione debole) [3].

L'intervallo di *follow-up* deve essere personalizzato in base al paziente, con un *follow-up* più regolare nei bambini piccoli o in crescita (in media ogni 3 mesi) rispetto agli adulti (che possono essere seguiti ogni 6-12 mesi, a seconda del trattamento, dei sintomi e bisogni) [3, 7].

Nei pazienti adulti asintomatici che non ricevono terapia medica, c'è poca necessità di ripetere test biochimici o radiologici più di una volta all'anno. Tuttavia, si consiglia di monitorare la 25(OH)D almeno ogni dodici mesi, soprattutto durante il periodo invernale, indipendentemente dal fatto che il paziente riceva o meno cure mediche [7].

3.5.2. Definizione degli esami ematici

Si raccomanda il monitoraggio dei livelli ematici di fosfatasi alcalina (ALP; livelli sierici totali di ALP nei bambini e ALP specifica per le ossa negli adulti), calcio, fosfato, creatinina, ormone paratiroideo (PTH) e 25(OH) vitamina D (grado B, raccomandazione moderata) [3, 8]. Si raccomanda di monitorare anche 1,25(OH)2D nei pazienti in terapia con burosumab [3].

Si consiglia di misurare la calciuria di 24 ore oppure i livelli di calcio e creatinina nelle urine per calcolare il rapporto calcio urinario: creatinina nei pazienti in trattamento convenzionale o burosumab (grado B, raccomandazione moderata) [3, 8].

3.5.3. Definizione degli esami clinici

È consigliato di misurare altezza, peso e pressione sanguigna e calcolare l'indice di massa corporea (IMC) [3].

È consigliato anche di registrare l'anamnesi di mal di testa, manifestazioni orali (incluse malattie parodontali, ascessi dentali o

cellulite maxillo-facciale), dolore muscoloscheletrico, pseudofratture, affaticamento e livello di funzionalità fisica [3].

È, inoltre, consigliato di ricercare evidenze di sordità, entesopatie, artrosi, deformità della colonna vertebrale e scoliosi, deficit muscolare, range di movimento, manifestazioni legate alla malformazione di Chiari 1 e/o ipertensione endocranica [3].

Si raccomanda la risonanza magnetica cranica (se possibile includendo una sequenza "black bone" per l'immagine del cranio) in caso di morfologia del cranio che suggerisca craniosinostosi o segni clinici di ipertensione endocranica (grado C, raccomandazione moderata) [3, 8].

Non si raccomanda l'assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA) di routine o la tomografia computerizzata quantitativa periferica (pQCT) nei pazienti con XLH per la valutazione della salute delle ossa (grado C, raccomandazione moderata) [3, 8].

Si suggerisce di effettuare il test del cammino dei 6 minuti (6MWT) e di valutare la qualità della vita nei pazienti dai 5 anni in poi a intervalli annuali o biennali (grado D, raccomandazione debole) [3, 8].

Nella consensus di Laurent et al. [7] vengono inoltre raccomandati i seguenti esami clinici:

- altezza e velocità di crescita, segni o rachitismo (curvatura degli arti, torace, ...), distanza intermalleolare e intercondiloidea
- caratteristiche dismorfiche, circonferenza e forma della testa, craniosinostosi, segni di ipertensione endocranica (fondoscopia se possibile sintomatica)
- dolorabilità ossea, mobilità articolare, esame della colonna vertebrale, entesi
- valutazione dell'udito
- pelle (nevi, macchie caffè-latte).

3.6. Misure di outcome soggettive (PROM)

Per la valutazione della qualità della vita dovrebbero essere utilizzate scale appropriate all'età e alla malattia [3].

Sebbene le misure specifiche degli esiti riferiti dai pazienti (patient-reported outcome measures - PROMs) non siano disponibili per l'XLH, è possibile, ad esempio, utilizzare strumenti che misurano il dolore, l'affaticamento e la funzione fisica, quali il *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System measures* (PROMIS) [5, 8].

3.7. Aree di incertezza

L'analisi delle linee guida e *consensus* individuate ha messo in evidenza alcuni aspetti inerenti l'identificazione del paziente ipofosfatemico, la diagnosi della condizione clinica, le relative terapie ed il suo successivo *follow-up*, su cui il *team* di ricerca, con il supporto dell'*advisory board*, ha deciso di concentrarsi. In particolare, sono stati individuati come meritori di approfondimento, i seguenti temi:

- definizione delle soglie dei livelli sierici di fosfato
- definizione della soglia del TmPO₄/GFR
- accuratezza della misurazione di FGF23
- definizione dei valori di riferimento di FGF23
- definizione del deficit di vitamina D
- definizione dei valori normali di calciuria
- valutazione dell'apporto di fosforo nella dieta vegetariana/vegana
- valutazione dei livelli di vitamina D e del trattamento con burosumab
- valutazione della *performance* fisica nell'ambito della valutazione dell'efficacia delle terapie
- necessità di *imaging* radiografico per la valutazione di segni clinici sfuggenti
- utilizzo di PROMs per le valutazioni funzionali.

Per ciascuno di questi temi, è stata sviluppata una premessa ed uno *statement* sul quale si è ricercato un consenso mediante il processo Delphi descritto di seguito.

4. Consensus sui percorsi di cura

4.1. Metodologia

Come anticipato in premessa, per testare la possibilità di raggiungere un consenso sugli *statement* definiti, è stato utilizzato il metodo Delphi, implementato attraverso una *survey online* tra il *panel* di esperti clinici. L'*advisory board* congiuntamente al *team* di ricerca C.R.E.A. Sanità ha, a priori, convenuto che due *round* fossero sufficienti per raggiungere il consenso.

In totale, 11 *statement*, riportati in Tabella 4.1, sono stati sottoposti al processo di ricerca del consenso.

Tabella 4.1: *Statement* proposti al *panel* di esperti clinici al primo round

S1	<p>PREMESSA: L'ipofosfatemia nell'adulto è definita come un livello sierico di fosfato inferiore a 2,5 milligrammi per decilitro (mg/dL).</p> <p>STATEMENT: Livelli sierici di fosfato inferiori a 2,7 mg/dL costituiscono un campanello d'allarme in presenza di sintomi/segni potenzialmente legati all'ipofosfatemia.</p>
S2	<p>PREMESSA: Il rapporto tra il riassorbimento tubulare massimo del fosfato e la velocità di filtrazione glomerulare (TmPO₄/GFR) è un parametro fondamentale per stimare il riassorbimento tubulare del fosfato in un individuo. Nell'adulto, il punteggio TmPO₄/GFR ha valori di riferimento pari a 3,3 ± 0.3 mg/dL (limite inferiore di normalità: 2,7 mg/dL).</p> <p>STATEMENT: Punteggi di TmPO₄/GFR inferiori a 2,7 mg/dL in presenza di livelli sierici di fosfato inferiori a 2,7 mg/dL suggeriscono l'inizio del percorso diagnostico del paziente ipofosfatemico.</p>
S3	<p>PREMESSA: Il fattore di crescita fibroblastico 23 (FGF23) regola principalmente la concentrazione dei fosfati nel plasma riducendo il loro riassorbimento tubulare ed aumentandone l'escrezione urinaria.</p> <p>STATEMENT: La misurazione di FGF23 è ritenuta necessaria per la diagnosi e l'avvio del trattamento dell'ipofosfatemia.</p>
S4	<p>PREMESSA: I valori di riferimento di FGF23 variano anche in relazione al kit diagnostico utilizzato e alla variabile misurata (FGF23 intatto o porzione C-terminale).</p> <p>STATEMENT: I valori di FGF23 non vanno mai considerati come parametro isolato ma vanno sempre letti in relazione alla fosfatemia.</p>
S5	<p>PREMESSA: Il deficit di vitamina D, se non trattato, potrebbe portare all'insorgenza di iperparatiroidismo secondario. La correzione del deficit di vitamina D è raccomandata.</p>

	<p>STATEMENT: Un livello di vitamina D < 30 ng/mL costituisce indicazione alla sua correzione.</p>
S6	<p><i>PREMESSA: La definizione della terapia con fosfato e/o vitamina D o suoi analoghi va fatta in base ai valori della calciuria. Tali valori costituiscono un limite per la somministrazione del calcitriolo.</i></p> <p>STATEMENT: I valori normali di calciuria sono inferiori a 250 mg/24h per le donne e 300 mg/24h negli uomini, oppure 4 mg/kg di peso corporeo nelle 24 ore.</p>
S7	<p><i>PREMESSA: Il fosforo è principalmente presente in alimenti di origine animale (es. pesce, latte, formaggi).</i></p> <p>STATEMENT: Nell'ambito di una dieta vegetariana/vegana, è necessario aumentare l'assunzione di vegetali che apportano un sufficiente livello di fosforo, quali ad esempio crusca, germe di grano, soia.</p>
S8	<p><i>PREMESSA: Valori ridotti di vitamina D sono stati osservati in una parte (28%) dei pazienti trattati con burosumab.</i></p> <p>STATEMENT: È necessario mantenere adeguati livelli di vitamina D per tutta la durata del trattamento con burosumab.</p>
S9	<p><i>PREMESSA: La valutazione della performance fisica è importante per rilevare l'efficacia delle terapie che potrebbe non essere necessariamente associata a variazioni di parametri chimico-clinici ma da miglioramenti nella sfera funzionale.</i></p> <p>STATEMENT: Si ritiene utile l'utilizzo dell'<i>hand grip</i> (o altri test) per la misurazione della forza muscolare.</p>
S10	<p><i>PREMESSA: Entesopatie, osteoartrite precoce, pseudo-fratture e fratture indotte da osteomalacia sono segni tipici del soggetto ipofosfatemico e passano spesso inosservate alle valutazioni cliniche e biochimiche.</i></p> <p>STATEMENT: L'<i>imaging</i> radiografico è utile nel corso del follow-up clinico/terapeutico per la diagnosi delle alterazioni ossee, articolari e tendinee che il soggetto ipofosfatemico può sviluppare.</p>
S11	<p><i>PREMESSA: I Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) vengono spesso utilizzati nei trial clinici per le valutazioni funzionali e per misurare gli esiti terapeutici.</i></p> <p>STATEMENT: La scala "Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC®)" e il questionario "Brief Pain Inventory (BPI)" possono essere utili per valutare lo stato di salute e gli esiti del trattamento in termini di miglioramento della rigidità, della funzione fisica e di riduzione del dolore.</p>

Con il supporto dell'*advisory board*, è stato individuato un *panel* composto da clinici esperti della patologia, afferenti a Centri variamente dislocati sul territorio nazionale (campionamento di convenienza).

Sono stati invitati a far parte del *panel* 25 professionisti operanti in Centri dislocati in 13 Regioni italiane.

Il processo di consenso è stato effettuato tra l'1/2/2023 e il 23/4/2023. Due cicli di sollecito sono stati effettuati per stimolare il maggior numero possibile di risposte.

Nella *survey* è stato inserito un quesito che ha permesso di censire la specializzazione dell'esperto clinico rispondente (endocrinologo o altro).

A ciascun partecipante è stato chiesto di esprimere il suo grado di accordo/disaccordo ai singoli (11) *statement* proposti, assegnando loro un punteggio da 1 a 9, secondo lo schema seguente:

- punteggi da 1 a 3: poco o per nulla d'accordo
- punteggi da 4 a 6: moderatamente d'accordo
- punteggi da 7 a 9: decisamente d'accordo.

Al fine di stabilire il raggiungimento di un sufficiente accordo o disaccordo tra i partecipanti, è stata fissata una soglia minima del 70% [13]: vale a dire che si è ritenuto che ci fosse una forte convergenza di opinione su un determinato *statement* nel caso in cui almeno il 70% dei rispondenti avesse assegnato un punteggio appartenente al gruppo di punteggi 1–3 (vale a dire, “poco o per nulla d'accordo”) o al gruppo 7–9 (ovvero, “decisamente d'accordo”). Le opinioni convergenti sul gruppo di giudizi intermedi, nell'intervallo 4–6 (corrispondenti a “moderatamente d'accordo”), non sono stati assunti come indicativi di una convergenza forte in termini di accordo/disaccordo.

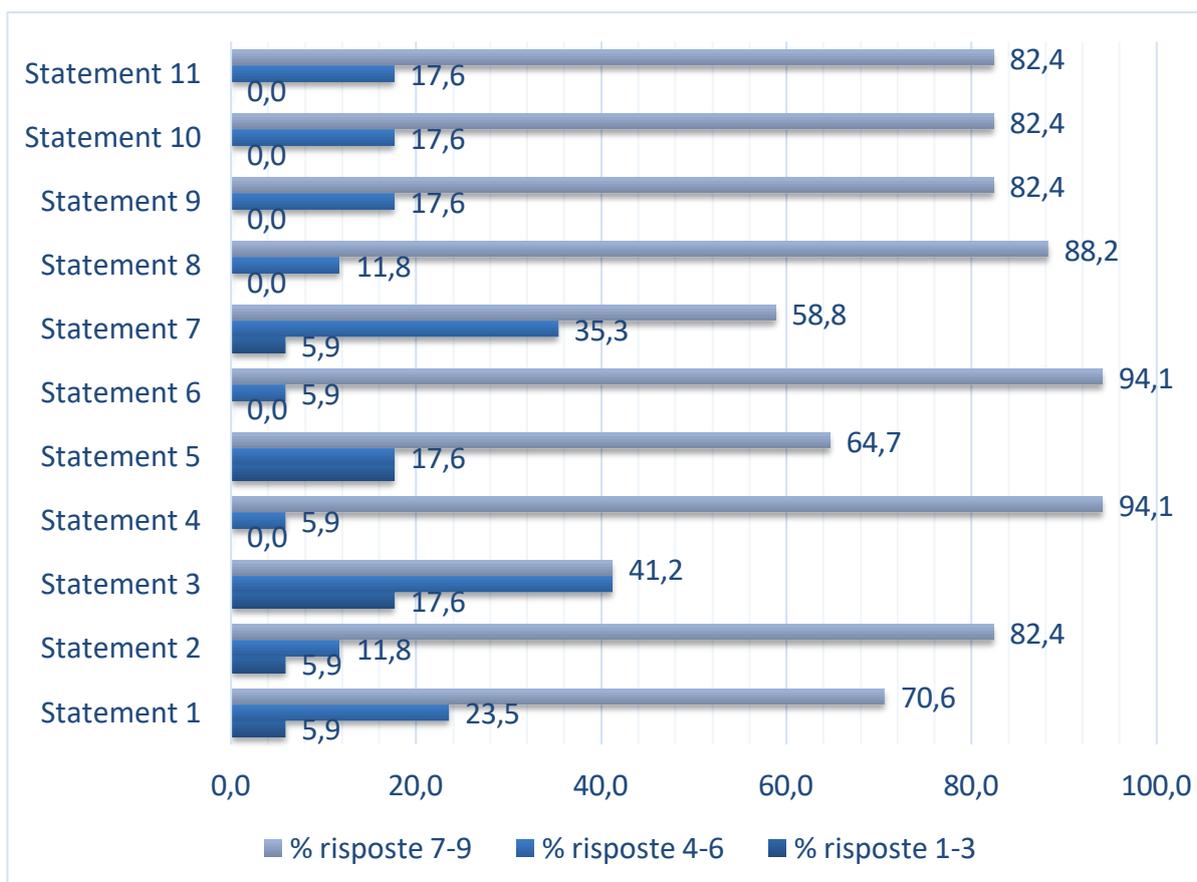
Come da protocollo Delphi, gli *statement* per i quali non è stato raggiunto un livello di accordo/disaccordo oltre soglia, sono stati oggetto di un secondo *round* al quale sono stati invitati a partecipare solo i rispondenti al primo *round*, a seguito della condivisione dei risultati ottenuti nel primo *round*.

4.2. Risultati

Nel primo *round* del processo Delphi, sono pervenute risposte da parte di 17 dei 25 esperti clinici invitati (tasso di risposta 68%). Tra i rispondenti, la maggior parte erano endocrinologi (n=11), il resto internisti (n=4), un nefrologo e un reumatologo. La convergenza

forte (consenso superiore al 70%) è stata registrata per 8 degli 11 (73%) *statement* proposti. La Figura 4.1 mostra la distribuzione dei punteggi relativamente a tutti gli 11 *statement*.

Figura 4.1: Distribuzione dei punteggi relativamente agli *statement* proposti (primo round Delphi)



Fonte: elaborazione C.R.E.A. Sanità

Gli 8 *statement* su cui è stata raggiunta una convergenza forte sono riportati per esteso in Tabella 4.2.: si noti che per tutti si tratta di un accordo; per nessuno *statement* si è giunti a individuare il consenso in termini di disaccordo.

Tabella 4.2: Statement per i quali è stato registrato un consenso forte al primo round Delphi (n=8).

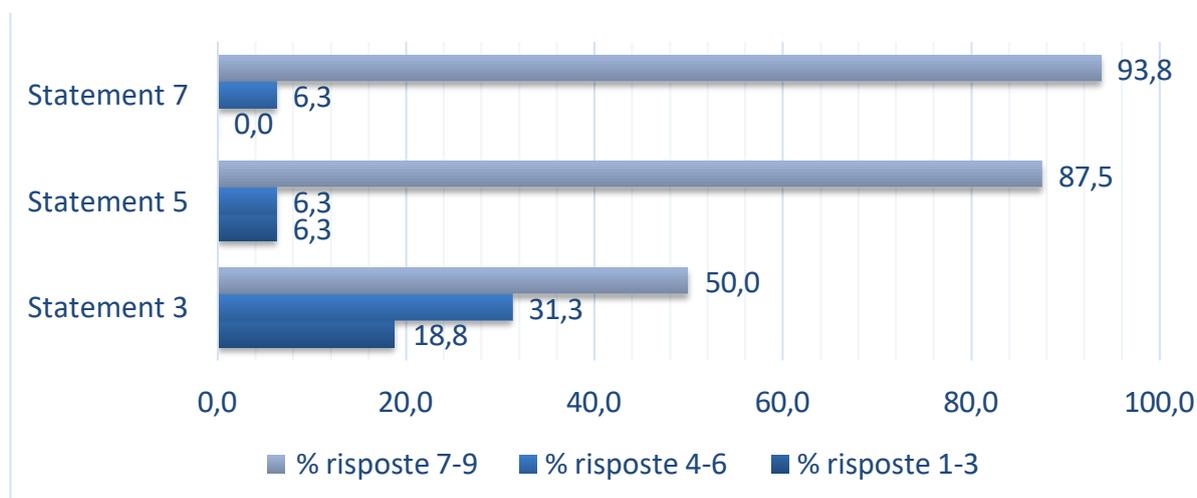
S1	<p><i>PREMESSA: L'ipofosfatemia nell'adulto è definita come un livello sierico di fosfato inferiore a 2,5 milligrammi per decilitro (mg/dL).</i></p> <p>STATEMENT: Livelli sierici di fosfato inferiori a 2,7 mg/dL costituiscono un campanello d'allarme in presenza di sintomi/segni potenzialmente legati all'ipofosfatemia.</p>
S2	<p><i>PREMESSA: Il rapporto tra il riassorbimento tubulare massimo del fosfato e la velocità di filtrazione glomerulare (TmPO₄/GFR) è un parametro fondamentale per stimare il riassorbimento tubulare del fosfato in un individuo. Nell'adulto, il punteggio TmPO₄/GFR ha valori di riferimento pari a 3,3 ± 0.3 mg/dL (limite inferiore di normalità: 2,7 mg/dL).</i></p> <p>STATEMENT: Punteggi di TmPO₄/GFR inferiori a 2,7 mg/dL in presenza di livelli sierici di fosfato inferiori a 2,7 mg/dL suggeriscono l'inizio del percorso diagnostico del paziente ipofosfatemico.</p>
S4	<p><i>PREMESSA: I valori di riferimento di FGF23 variano anche in relazione al kit diagnostico utilizzato e alla variabile misurata (FGF23 intatto o porzione C-terminale).</i></p> <p>STATEMENT: I valori di FGF23 non vanno mai considerati come parametro isolato ma vanno sempre letti in relazione alla fosfatemia.</p>
S6	<p><i>PREMESSA: La definizione della terapia con fosfato e/o vitamina D o suoi analoghi va fatta in base ai valori della calciuria. Tali valori costituiscono un limite per la somministrazione del calcitriolo.</i></p> <p>STATEMENT: I valori normali di calciuria sono inferiori a 250 mg/24h per le donne e 300 mg/24h negli uomini, oppure 4 mg/kg di peso corporeo nelle 24 ore.</p>
S8	<p><i>PREMESSA: Valori ridotti di vitamina D sono stati osservati in una parte (28%) dei pazienti trattati con burosumab.</i></p> <p>STATEMENT: È necessario mantenere adeguati livelli di vitamina D per tutta la durata del trattamento con burosumab.</p>
S9	<p><i>PREMESSA: La valutazione della performance fisica è importante per rilevare l'efficacia delle terapie che potrebbe non essere necessariamente associata a variazioni di parametri chimico-clinici ma da miglioramenti nella sfera funzionale.</i></p> <p>STATEMENT: Si ritiene utile l'utilizzo dell'<i>hand grip</i> (o altri test) per la misurazione della forza muscolare.</p>
S10	<p><i>PREMESSA: Entesopatie, osteoartrite precoce, pseudo-fratture e fratture indotte da osteomalacia sono segni tipici del soggetto ipofosfatemico e passano spesso inosservate alle valutazioni cliniche e biochimiche.</i></p> <p>STATEMENT: L'<i>imaging</i> radiografico è utile nel corso del follow-up clinico/terapeutico per la diagnosi delle alterazioni ossee, articolari e tendinee che il soggetto ipofosfatemico può sviluppare.</p>
S11	<p><i>PREMESSA: I Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) vengono spesso utilizzati nei trial clinici per le valutazioni funzionali e per misurare gli esiti terapeutici.</i></p> <p>STATEMENT: La scala "Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC®)" e il questionario "Brief Pain Inventory (BPI)" possono essere utili per valutare lo stato di salute e gli esiti del trattamento in termini di miglioramento della rigidità, della funzione fisica e di riduzione del dolore.</p>

Come prestabilito, i rimanenti 3 *statement* sono stati oggetto di un secondo *round*, al termine del quale sono pervenute risposte da parte di 16 dei 17 esperti clinici che avevano risposto al primo *round* (tasso di risposta 94%).

Nel secondo *round* è stato altresì chiesto di esplicitare le motivazioni di un eventuale disaccordo. In particolare, al fine di facilitare l'analisi e la discussione sulle risposte pervenute, ai rispondenti al secondo *round* è stata data la possibilità di motivare testualmente un eventuale punteggio che esprimesse un disaccordo con lo *statement* proposto, vale a dire un punteggio inferiore a 7.

Per quanto concerne il risultato del secondo *round*, la convergenza forte è stata registrata per 2 dei 3 (67% di risposte tra 7 e 9) *statement* riproposti. La Figura 4.2 mostra la distribuzione dei punteggi relativamente ai 3 *statement* al secondo *round* Delphi.

Figura 4.2: Distribuzione dei punteggi relativamente agli *statement* proposti (secondo *round* Delphi)



Fonte: elaborazione C.R.E.A. Sanità

I 2 *statement* su cui è stato raggiunto un consenso forte sono riportati in esteso in Tabella 4.3.

Tabella 4.3: *Statement* per i quali è stato registrato un consenso forte al secondo round Delphi (n=2).

S5	<p><i>PREMESSA: Il deficit di vitamina D, se non trattato, potrebbe portare all'insorgenza di iperparatiroidismo secondario. La correzione del deficit di vitamina D è raccomandata.</i></p> <p>STATEMENT: Un livello di vitamina D < 30 ng/mL costituisce indicazione alla sua correzione.</p>
S7	<p><i>PREMESSA: Il fosforo è principalmente presente in alimenti di origine animale (es. pesce, latte, formaggi).</i></p> <p>STATEMENT: Nell'ambito di una dieta vegetariana/vegana, è necessario aumentare l'assunzione di vegetali che apportano un sufficiente livello di fosforo, quali ad esempio crusca, germe di grano, soia.</p>

In definitiva, su un solo *statement* non è stato possibile raggiungere la soglia di consenso predefinita: quello relativo alla misurazione di FGF23 a scopo diagnostico (Tabella 4.4).

Tabella 4.4: *Statement* per il quale non è stato raggiunto il consenso forte al secondo round Delphi (n=1).

S3	<p><i>PREMESSA: Il fattore di crescita fibroblastico 23 (FGF23) regola principalmente la concentrazione dei fosfati nel plasma riducendo il loro il riassorbimento tubulare ed aumentandone l'escrezione urinaria.</i></p> <p>STATEMENT: La misurazione di FGF23 è ritenuta necessaria per la diagnosi e l'avvio del trattamento dell'ipofosfatemia.</p>
-----------	---

4.3. Discussione

I risultati del processo di consenso sono stati condivisi con l'*advisory board*, che li ha valutati durante un incontro in teleconferenza. In termini generali, si è osservato come sulla stragrande maggioranza degli *statement* siano stati raggiunti livelli di accordo con percentuali molto alte (spesso superiori all'80%). Questo sta ad indicare un generale allineamento dei partecipanti al *panel* con le affermazioni proposte dall'*advisory board*. Ulteriormente, ci si è particolarmente concentrati sullo *statement* per il quale non è risultato possibile raggiungere il consenso nei due

round, ovvero quello etichettato come S3, relativo alla misurazione di FGF23 a scopo diagnostico.

Tale *statement* ha diviso l'opinione dei 16 rispondenti con un leggero consenso a favore: il 50% dei rispondenti ha infatti espresso un livello di accordo alto (punteggi da 7 a 9) sull'affermazione per cui la misurazione di FGF23 è necessaria per la diagnosi e l'avvio del trattamento dell'ipofosfatemia. Rispettivamente, il 31% e il 19% dei rispondenti si sono dichiarati in "moderato accordo" o "poco o per nulla d'accordo" su tale affermazione.

Dall'analisi delle motivazioni fornite dai rispondenti, è emerso che lo *statement* S3 potrebbe avere offerto margine ad un fraintendimento: questo perché si è omesso di specificare che la sua importanza è assunta solo ed esclusivamente nella valutazione delle forme di ipofosfatemia di natura ereditaria. I componenti dell'*advisory board* hanno convenuto che gli esami di chimica clinica e laboratorio possono sicuramente, nelle prime fasi del percorso diagnostico, indirizzare verso l'esclusione di forme di ipofosfatemia non dipendenti da FGF23. Si è quindi ragionevolmente assunto che, una riformulazione dello *statement* S3 che includesse una specifica sulla natura della condizione avrebbe mostrato livelli di accordo sostanzialmente diversi e potenzialmente opinioni favorevoli allo *statement*.

Un elemento emerso con una certa frequenza, estremamente importante da considerare in un'ottica di ottimizzazione ed erogazione dei servizi sanitari, è quello relativo alla disponibilità dell'esame di misurazione di FGF23: infatti essa appare scarsa in molti contesti. Alla base di questa carenza potrebbe esserci il quadro epidemiologico della condizione, che fa sì che la misurazione di FGF23 sia effettuata solo in alcuni centri ad alta specializzazione – che tuttavia non gestiscono tutti i pazienti.

Infine, si è messo in luce che, in alcuni dei Centri dove l'esame per la misurazione di FGF23 è disponibile, lo stesso è considerato a carico del paziente assistito (e quindi non rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale) mentre, in alcune Regioni, viene erogato e fornito senza alcun costo ulteriore per il paziente.

5. Conclusioni

Nel presente *report* sono stati riassunti i risultati di un lavoro di ricerca *desk* sulle linee guida e raccomandazioni nazionali e internazionali che riguardano il percorso di cura dei pazienti adulti e in transizione, affetti da patologie ipofosfatemiche, e quelli di un susseguente lavoro di ricerca di consenso su alcuni *statement* aggiuntivi ritenuti rilevanti da un punto di vista clinico, ma caratterizzanti aree di incertezza per quanto riguarda il loro ruolo nella diagnosi, terapia o *follow-up*.

Per quanto riguarda la prima parte, la non disponibilità di linee guida aggiornate per la condizione clinica in oggetto ha fatto emergere la necessità di sviluppare un processo per raggiungere un consenso su alcuni particolari aspetti del percorso di cura. La scelta di avere un *advisory board* di esperti clinici che si limitasse a definire gli *statement* (senza prendere parte alla *survey*) è stata dettata da necessità di robustezza metodologica mentre la selezione del *panel* di esperti clinici è stata fatta sì opportunisticamente, ma tenendo conto anche dell'appartenenza a reti di eccellenza a livello nazionale.

Sono stati individuati 11 *statement*: dopo due *round* Delphi, per 10 di essi si è raggiunto un consenso in senso positivo (accordo con lo *statement*); rimane escluso lo *statement* relativo alla necessità di misurare FGF23 per la diagnosi e l'avvio del trattamento dell'ipofosfatemica, per il quale, successive analisi sui commenti dei rispondenti, svolte dall'*advisory board*, hanno mostrato che, con molta probabilità, una sua leggera riformulazione allo scopo di includere un dettaglio relativo alla natura della condizione clinica, avrebbe mostrato livelli di accordo sostanzialmente diversi e potenzialmente in accordo.

Il lavoro svolto offre importanti spunti per la gestione del paziente ipofosfatemico. Innanzitutto, evidenzia la presenza di una comunità di esperti clinici informata e generalmente in accordo. Inoltre, fa emergere la necessità di produrre dei documenti di *guidance* a livello nazionale (es., *consensus*, linee guida) che non siano di solo supporto al clinico (o al team) nella gestione del paziente, ma anche a coloro i quali, a vari livelli, definiscono i relativi

percorsi e servizi in associazione agli stessi a vantaggio di una più precisa gestione del paziente ipofosfatemico.

6. Bibliografia

1. Giannini S, Bianchi ML, Rendina D, Massoletti P, Lazzerini D, Brandi ML. Burden of disease and clinical targets in adult patients with X-linked hypophosphatemia. A comprehensive review. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.* 2021;32(10):1937-49.
2. Raimann A, Mindler GT, Kocijan R, Bekes K, Zwerina J, Haeusler G, et al. Multidisciplinary patient care in X-linked hypophosphatemic rickets: one challenge, many perspectives. *Wien Med Wochenschr.* 2020;170(5-6):116-23.
3. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nature reviews Nephrology.* 2019;15(7):435-55.
4. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research.* 2011;26(7):1381-8.
5. Dahir K, Dhaliwal R, Simmons J, Imel EA, Gottesman GS, Mahan JD, et al. Health Care Transition From Pediatric- to Adult-Focused Care in X-linked Hypophosphatemia: Expert Consensus. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2022;107(3):599-613.
6. Garcia Martin A, Varsavsky M, Cortes Berdonces M, Avila Rubio V, Alhambra Exposito MR, Novo Rodriguez C, et al. Phosphate disorders and clinical management of hypophosphatemia and hyperphosphatemia. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2020;67(3):205-15.
7. Laurent MR, De Schepper J, Trouet D, Godefroid N, Boros E, Heinrichs C, et al. Consensus Recommendations for the Diagnosis and Management of X-Linked Hypophosphatemia in Belgium. *Frontiers in endocrinology.* 2021;12:641543.
8. Trombetti A, Al-Daghri N, Brandi ML, Cannata-Andia JB, Cavalier E, Chandran M, et al. Interdisciplinary management of FGF23-related phosphate wasting syndromes: a Consensus

Statement on the evaluation, diagnosis and care of patients with X-linked hypophosphataemia. *Nature Reviews Endocrinology*. 2022;18(6):366-84.

9. Baroncelli, G., et al. (2020). PDTAA18 RACHITISMO IPOFOSFATEMICO: DIAGNOSI, TERAPIA E FOLLOW-UP. Available at: https://www.ao-pisa.toscana.it/index.php?option=com_attachments&task=download&id=8097 (last access: 29/05/2023).

10. Padidela R, Cheung MS, Saraff V, Dharmaraj P. Clinical guidelines for burosumab in the treatment of XLH in children and adolescents: British paediatric and adolescent bone group recommendations. *Endocrine connections*. 2020;9(10):1051-6.

11. Gazzetta Ufficiale Serie Generale n.71 del 24-03-2023, Determina n. 210/2023 (available at: www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2023/03/24/23A01737/sgj).

12. Bergwitz C, Miyamoto KI. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and therapy. *Pflugers Arch*. 2019;471(1):149-63.

13. Nasa P, Jain R, Juneja D. Delphi methodology in healthcare research: How to decide its appropriateness. *World journal of methodology*. 2021;11(4):116-29.

14. Al Juraibah F, Al Amiri E, Al Dubayee M, Al Jubeh J, Al Kandari H, Al Sagheir A, et al. Diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia in children and adolescent in the Gulf Cooperation Council countries. *Arch Osteoporos*. 2021;16(1):52.

15. Sandy JL, Simm PJ, Biggin A, Rodda CP, Wall CL, Siafarikas A, et al. Clinical practice guidelines for paediatric X-linked hypophosphataemia in the era of burosumab. *Journal of paediatrics and child health*. 2022;58(5):762-8.

16. Smith S, Remington T. Recombinant growth hormone therapy for X-linked hypophosphatemia in children. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2021;10(10):Cd004447.

17. Blaser AR, Gunst J, Ichai C, Casaer MP, Benstoem C, Besch G, et al. Hypophosphatemia in critically ill adults and children-A systematic review. *Clinical Nutrition*. 2021;40(4):1744-54.

18. González-Lamuño D, Lorente Rodríguez A, Luis Yanes MI, Marín-Del Barrio S, Martínez Díaz-Guerra G, Peris P. Clinical practice

recommendations for the diagnosis and treatment of X-linked hypophosphatemia: A consensus based on the ADAPTE method. *Medicina clinica*. 2021.

19. McDermott M, Twomey P, Van Der Kamp S, Crowley RK. X-linked hypophosphatemia patient work-up at St. Vincent's University Hospital is managed to European consensus guidelines. *Irish Journal of Medical Science*. 2021;190(SUPPL 3):S94-S5.

20. Padelli M, Leven C, Sakka M, Plee-Gautier E, Carre JL. Causes, consequences and treatment of hypophosphatemia: A systematic review. *Presse Medicale*. 2017;46(11):987-99.

21. Seefried L, Smyth M, Keen R, Harvengt P. Burden of disease associated with X-linked hypophosphatemia in adults: a systematic literature review. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2021;32(1):7-22.

22. Turan S. GUIDELINES ON THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF X-LINKED HYPOPHOSPHATEMIA. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine-Istanbul Tıp Fakultesi Dergisi*. 2020;83:S1-S16.

Allegati

Allegato 1. Strategie di ricerca della letteratura

PubMed, 13/07/2022		
Search	Query	Results
#1	hypophosphatemia OR hypophosphatemic OR hypophosphataemia OR hypophosphataemic	7.643
#2	guideline[Title] OR guidelines[Title] OR consensus[Title] OR systematic review[Title] OR meta-analysis[Title]	373.619
#3	#1 AND #2	63
#4	hypophosphatemia OR hypophosphatemic Filters: Consensus Development Conference, Consensus Development Conference, NIH, Guideline, Meta-Analysis, Systematic Review	63
#5	#3 OR #4	81

Embase, 13/07/2022		
Search	Query	Results
#1	'hypophosphatemia'/exp OR 'hypophosphatemia' OR hypophosphataemia OR hypophosphatemic OR hypophosphataemic	16.817
#2	guideline:ti OR guidelines:ti OR consensus:ti OR 'systematic review':ti OR 'meta-analysis':ti	458.800
#3	#1 AND #2	177

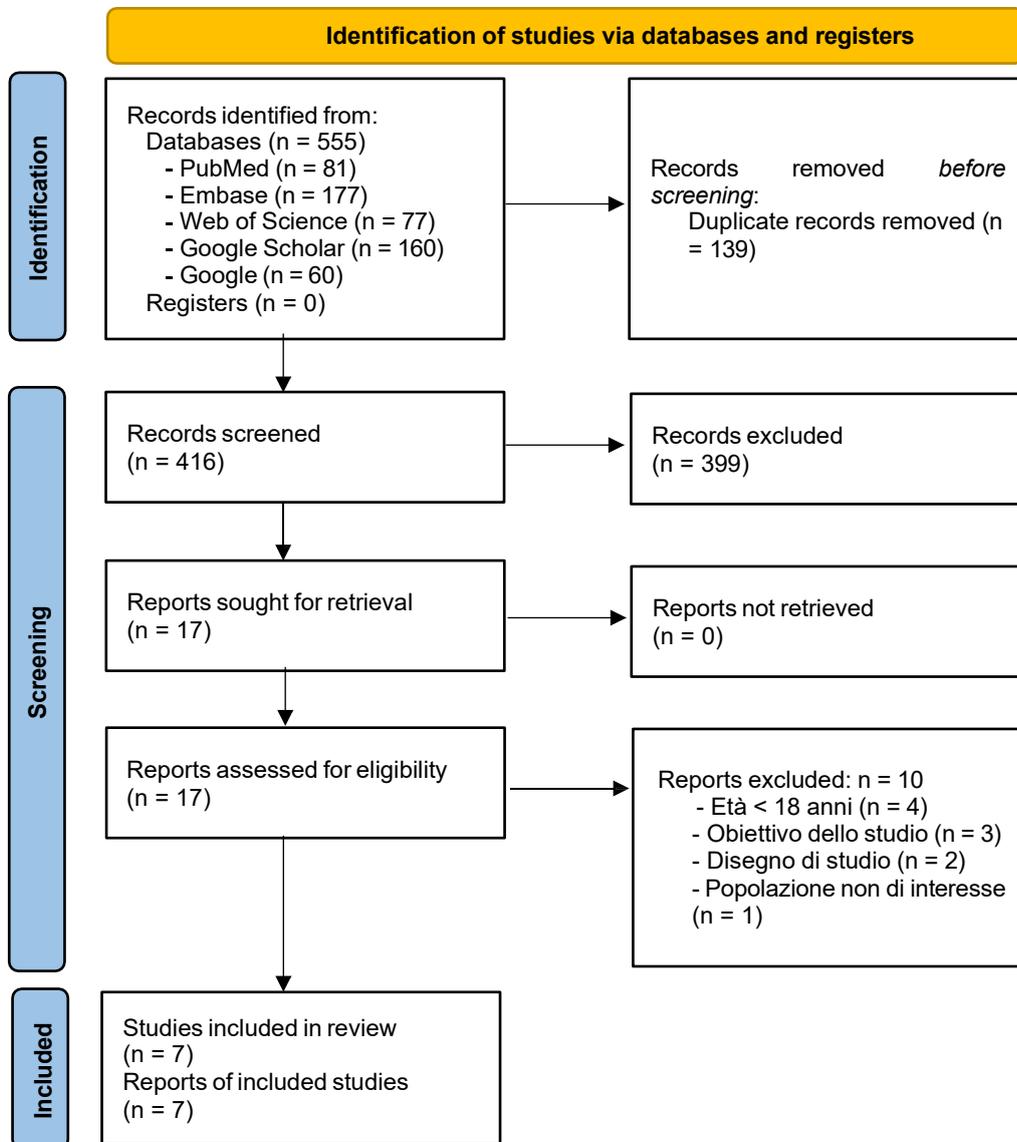
Web of Science, 13/07/2022		
Search	Query	Results
#1	TS=(hypophosphatemia OR hypophosphataemia OR hypophosphatemic OR hypophosphataemic)	7.052
#2	TI=(guideline OR guidelines OR consensus OR "systematic review" OR "meta-analysis")	454.524
#3	#1 AND #2	77

Google Scholar, 13/07/2022		
Ricerca per Linee guida, consensus e revisioni sistematiche internazionali		
Search	Query	Results
#1	(hypophosphatemia OR hypophosphatemic OR hypophosphataemia OR hypophosphataemic) AND (guideline OR guidelines OR consensus OR systematic review OR meta-analysis)	esaminati i primi 100 risultati

	Google Scholar e Google, 13/07/2022	
	Ricerca per Linee guida e consensus nazionali (ITALIA)	
Search	Query	Results
#1	(ipofosfatemia OR ipofosfatemico OR ipofosfatemica OR ipofosfatemici OR ipofosfatemiche OR ipofosforemia OR ipofosforemie OR ipofosforemico OR ipofosforemica OR ipofosforemici OR ipofosforemiche) AND (linea guida OR linee guida OR consensus)	esaminati i primi 30 records di Google Scholar e i primi 30 records di Google

	Google Scholar e Google, 13/07/2022	
	Ricerca per PDTA nazionali (ITALIA)	
Search	Query	Results
#1	(ipofosfatemia OR ipofosfatemico OR ipofosfatemica OR ipofosfatemici OR ipofosfatemiche OR ipofosforemia OR ipofosforemie OR ipofosforemico OR ipofosforemica OR ipofosforemici OR ipofosforemiche) AND (PDTA OR percorso diagnostico terapeutico assistenziale)	esaminati i primi 30 records di Google Scholar e i primi 30 records di Google

Allegato 2. PRISMA 2020 Flow Diagram



Allegato 3. Elenco degli studi esclusi e motivi di esclusione

Studio	Disegno	Area geografica	Popolazione target	Area clinica	Motivo di esclusione
Al Juraibah 2021 [14]	Consensus	Paesi del Consiglio di cooperazione e del Golfo	Bambini e adolescenti con XLH	Diagnosi e terapia	Popolazione: bambini e adolescenti con XLH
Padidela 2020 [10]	Consensus	UK	Bambini e adolescenti con XLH	Trattamento con burosumab	Popolazione: bambini e adolescenti con XLH
Sandy 2022 [15]	Linea guida / position paper	Australia	Bambini con XLH	Trattamento con burosumab	Popolazione: linea guida su burosumab nei bambini
Smith and Remington 2021 [16]	Revisione sistematica	Non applicabile	Bambini con XLH	Terapia	Popolazione: bambini
Blaser 2021 [17]	Revisione sistematica	Non applicabile	Bambini e adulti ricoverati in terapia intensiva con ipofosfatemica	Terapia	Popolazione: sottogruppo della popolazione target
González-Lamuño 2021 [18]	Adattamento di linea guida (Haffner 2019 [3])	Spagna	Bambini e adulti con XLH	Diagnosi, terapia e follow-up	Obiettivo dello studio (adattamento di linea guida)
McDermott 2021 [19]	Audit (conference proceeding)	Irlanda	Pazienti con XLH	Audit	Tipo di pubblicazione (conference abstract)
Padelli 2017 [20]	Revisione narrativa	Non applicabile	Pazienti con XLH	Cause, conseguenze e trattamento	Tipo di pubblicazione (revisione narrativa)
Seefried 2021 [21]	Revisione sistematica	Non applicabile	Adulti con XLH	Manifestazioni e procedure legate alla XLH; gestione clinica e consapevolezza; qualità della vita	Obiettivo dello studio (burden of disease)

Turan 2020 [22]	Adattamenti di linea guida (Haffner 2019 [3])	Turchia	Bambini e adulti con XLH	Diagnosi, terapia e follow-up	Obiettivo dello studio (adattamento di linea guida)
-----------------	---	---------	--------------------------	-------------------------------	---

Fonte: elaborazione C.R.E.A. Sanità