



Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

Calcinosi Tumorale / RC0230

(Denominazione/codice di esenzione come da DGR 962/ 2017 (DPCM del 12 gennaio 2017)
vedi www.malattiarare.toscana.it)

1. Definizione

La calcinosi tumorale (CT) è da tempo una controversa entità clinico-patologica che nella forma familiare rara è caratterizzata da masse periarticolari che interessano in particolar modo l'articolazione della spalla, del gomito e del bacino.

2. Popolazione a cui rivolgersi (criteri di ingresso)

Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure diagnostico-terapeutiche previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi. Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99.

La diagnosi di CT prevede una valutazione completa delle caratteristiche delle tumefazioni extra-scheletriche e della loro localizzazione. Nella CT possono essere evidenziate alterazioni del fosfato e no. La diagnosi genetica è di fondamentale importanza per un corretto inquadramento.

Inoltre la CT deve essere posta in diagnosi differenziale con altre forme:

- calcificazioni associate ad alterazioni di natura metabolica che solitamente sono caratterizzate da deposizione di minerali generalizzata, inclusi organi viscerali. Tali forme sono associate a livelli anormali di calcio e / o fosfato.
- calcificazioni distrofiche, che sono circoscritte o generalizzate conseguenti ad un processo infiammatorio sottostante. In tali casi sono necessari esami per escludere una malattia su base reumatica.

Gli esami strumentali radiologici Radiografia (RX) o Tomografia Computerizzata (TC) sono utili per caratterizzare l'entità di tali masse e per una diagnosi differenziale con altre lesioni.

La risonanza magnetica (RM) può essere utile in casi difficili e la scintigrafia può evidenziare il grado di attività di malattia.

La **Tabella 1** indica le patologie che possono determinare la formazione di calcinosi e che devono essere poste in diagnosi differenziale con la CT.

3. Criteri diagnostici

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

PREMESSA/INTRODUZIONE

La CT è da tempo una controversa entità clinico-patologica che nella forma familiare rara è caratterizzata da masse periarticolari che interessano in particolar modo l'articolazione della spalla del gomito e del bacino. Le classiche lesioni presenti nella CT sono state caratterizzate come masse lobulari e densamente calcificate confinate al tessuto molle, generalmente alla superficie dove si possono creare fistole che si aprono all'esterno. La CT può essere la conseguenza di una mutazione che può coinvolgere i geni FGF23, GALNT3 o KLOTHO che sono responsabili della regolazione di un fattore (FGF23) presente nel siero che regola il metabolismo del fosfato. Pertanto il quadro di CT che ne deriva è caratterizzato da iperfosforemia e ipofosfaturia. L'altra forma genetica con evidenze crescenti di una base familiare è conseguenza di mutazioni nel gene SAMD9 e non si accompagna ad alterazioni del metabolismo del fosfato. Ci sono anche calcinosi che si associano a malattie metaboliche di vario tipo (calcinose distrofiche) e che devono essere messe in diagnosi differenziale con la CT. La diagnosi di CT si basa su caratteristiche radiografiche tipiche (su radiografie semplici e tomografia computerizzata) e sul profilo biochimico. Le immagini di risonanza magnetica possono essere eseguite in casi difficili e la scintigrafia riflette l'attività della malattia. L'esame ecografico è utile nell'individuazione di aree fluide nel contesto delle masse calcifiche. Il trattamento è principalmente chirurgico. Al tavolo operatorio, queste lesioni sono comunemente cistiche e contengono un materiale gessoso bianco o giallo chiaro che, all'esame istopatologico è identificato come composto da cristalli di idrossiapatite con elementi epiteliali e cellule giganti multinucleate che contengono granuli di calcio.

Tuttavia, considerando l'elevato tasso di ricorrenza dopo l'escissione chirurgica, è opportuno prendere in considerazione un approccio conservativo orientato all'utilizzo di leganti del fosfato, diete con basso introito di fosfato e acetazolamide per aumentare l'eliminazione di fosfato urinario. Anche i bisfosfonati sono utilizzati nel trattamento di tale patologia con una risposta variabile.



Altre condizioni riportate in **tabella I**, devono essere messe in diagnosi differenziale. Ciò può essere risolto combinando le caratteristiche radiologiche tipiche del CT con il profilo biochimico serico e l'anamnesi accurata sulla familiarità. Per affrontare l'ampia variabilità e un approccio di problematiche sistemiche che questa sindrome comporta, si ritiene doveroso un intervento multidisciplinare.

La CT altera non solo il benessere fisico, ma anche quello sociale-emotivo dei pazienti e delle loro famiglie. Per tale motivo, medici e operatori sanitari svolgono un ruolo importante nella gestione di questi pazienti. L'approccio multidisciplinare volto a un'adeguata diagnosi e trattamento dei soggetti che vivono con CT è di fondamentale importanza e gli sforzi coordinati di una squadra multidisciplinare possono aiutare questi pazienti a soddisfare le loro potenzialità, massimizzando la funzione, l'indipendenza, e il benessere.

A livello internazionale un gruppo di lavoro sulle malattie rare dello scheletro dell'Osteoporosis International Foundation (SRD-IOF), ha classificato le malattie rare dello scheletro sulla base degli aspetti metabolici.

L'inquadramento metabolico di una rara malattia scheletrica è di cruciale rilevanza per la terapia e può guidare il medico nella scelta del farmaco più appropriato. Spesso, nei rari disordini metabolici dell'osso, si fa uso di farmaci disponibili nel trattamento dell'osteoporosi senza essere inclusi nelle loro indicazioni approvate (prescrizione off-label). La conoscenza delle malattie rare dello scheletro sotto il profilo metabolico può aiutare nella scelta della terapia più adatta per un dato caso clinico.

- Nella maggior parte dei casi, la diagnosi clinica può essere effettuata con una valutazione delle caratteristiche scheletriche, endocrine e reumatologiche.
- Le forme di CT di natura genetica interessano principalmente le grosse articolazioni.
- Per differenziare la CT da altri quadri clinici che mimano la malattia, è necessaria la competenza specialistica radiologica, endocrinologica e reumatologica.
- Il beneficio dei test genetici che permette una diagnosi clinica è certo. La valutazione genetica può individuare forme genetiche iperfosforemiche o normofosforemiche.

ELEMENTI CLINICI

Elementi clinici che devono far sospettare una CT sono: l'insorgenza **di masse calcifiche prevalentemente alle grosse articolazioni con cute arrossata e tesa**.

Presenza di **iperostosi** (ipermineralizzazione dell'osso corticale) che può essere sintomatica causando: dolore, eritema, edema e calore.

Alterazioni dentali: le radiografie dentali mostrano spesso i tipici reperti di radici bulbose corte, occlusione di camere pulpare e canali radicolari, curvatura anomala delle radici dentali (note come dilatazioni delle radici), polpa dentale a forma di cardo.

Calcificazioni vascolari: la vera frequenza è sconosciuta ma il rischio di calcificazioni vascolari in CT è probabilmente aumentato rispetto a quello della popolazione generale. Le calcificazioni sono spesso scoperte incidentali su studi radiologici e i pazienti sono spesso asintomatici.

Inflammatione peri calcifica: la causa e il ruolo dell'infiammazione nella patogenesi della CT non è chiaro. La microscopia delle lesioni rivela l'inghiottimento da parte dei macrofagi di cristalli d'idrossiapatite, che probabilmente rilasciano citochine infiammatorie, la probabile eziologia dell'infiammazione sistemica osservata.

Alterazioni Oculari: Striature angioide della retina sono state riportate.

DATI LABORATORISTICI

I test di laboratorio per la valutazione del **metabolismo osseo** dovrebbero includere una serie di esami biochimici standard e specifici (A):

- **A. Esame emocromocitometrico e morfologico completo; VES, PCR, Fibrinogeno, Colesterolo totale, Colesterolo HDL, Trigliceridi, Glucosio, HB Glicata (HBA1c), Creatinina, Clearance creatinina, Magnesio, Calcio, Fosforo, Proteine totali, Protidogramma, Calcio urinario (24 ore), Fosfato urinario (24 ore), Magnesio urinario (24 ore), 1-25OH2 vitamina D3, 25 OH vitamina D3, PTH, Fosfatasi alcalina totale, Fosfatasi alcalina ossea, FGF23, β -CTX, P1NP** Esame urine standard.

L'omeostasi del fosfato è importante per la diagnosi poiché le forme genetiche sono conseguenza di mutazioni di geni regolatori del metabolismo del fosfato. Tali mutazioni si accompagnano a un quadro di iperfosforemia e ipofosfaturia con inadeguati livelli di vitamina D. I valori devono essere correlati ai range di riferimento specifici per età. Se il valore del fosfato sierico a digiuno è alto, è utile una conferma con la misurazione accoppiata di fosfato e creatinina a digiuno nel sangue e urine. Ciò consentirà il calcolo del riassorbimento tubulare del fosfato (TmP/GFR) e i valori calcolati devono essere correlati agli intervalli di riferimento per età [http://members.iinet.net.au/~bill/java/tmp_gfr.html]. È importante escludere altre cause di aumento del fosfato quale:

- bassi livelli di ormone paratiroideo (ipoparatiroidismo)
- danno alle cellule
- alti livelli di vitamina D



- chetoacidosi diabetica
- lesioni con danno muscolare
- gravi infezioni

Questo di solito può essere fatto attraverso la storia, l'esame e la valutazione biochimica.

B. Altri esami da eseguire soltanto se dall'anamnesi emerge un sospetto clinico, sono i seguenti dosaggi: Vitamina B6, Vitamina B12, Acido folico, , Ab anti transglutaminasiIgA, Ab anti transglutaminasiIgG, PRL tempo 0', FSH, LH, 17 beta estradiolo, Cortisolo, ACTH, Cortisolo libero urinario, Testosterone,, GH, IGF-1, TSH, FT3, FT4, Autoanticorpi, Citochine

ELEMENTI STRUMENTALI

La CT ha un aspetto tipico nelle radiografie: calcificazioni amorfe, cistiche e multilobulate situate in sede periarticolare. L'esame TC assiale delinea meglio la massa calcifica e le formazioni cistiche. Tuttavia, la lesione può apparire omogenea, suggerendo una riduzione dell'attività metabolica e minore probabilità di crescita. L'erosione o la distruzione ossea da parte delle masse è assente, un altro risultato distintivo della CT. L'imaging RM mostra aspetti disomogenei di segnale. Un aumento della captazione di radionuclidi alla scintigrafia ossea è evidente.

- Radiografia bacino
- Radiografia spalle
- Radiografia gomiti
- Radiografia cranio
- Radiografia colonna vertebrale dorsale
- Radiografia colonna vertebrale lombosacrale
- Tomografia Computerizzata scheletro e/o cranio
- Risonanza Magnetica scheletro e/o cranio
- Scintigrafia Ossea Total Body
- Ecografia tiroidea
- Ecografia Ovarica /Testicolare
- Ecografia Articolare
- Ecodoppler artero-venoso

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

- Analisi genetica su sangue

ELEMENTI ISTOPATOLOGICI

- Biopsia Ossea con Analisi istopatologica

ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)

- MOC DXA lombare
- MOC DXA femorale
- MOC DXA radio
- Morfometria vertebrale dorsale
- Morfometria vertebrale lombare
- MOC ad ultrasuoni della falange
- MOC ad ultrasuoni del calcagno
- pQCT del radio
- pQCT della tibia

CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO (DA NON CERTIFICARE)

- Calcificazioni Vascolari
- Alterazioni Oculari
- Alterazioni Dentali



4. Criteri terapeutici

TERAPIE MEDICHE

PREMESSA/INTRODUZIONE

Ad oggi non ci sono trattamenti specifici per la CT. Nelle forme iperfosforemiche, non essendo disponibile la terapia sostitutiva con FGF23, il trattamento si basa sull'abbassamento del fosforo nel sangue bloccando l'assorbimento dalla dieta (cioè l'uso di una dieta povera di fosfati e leganti di fosfato) e/o aumentando l'escrezione di fosfato renale (cioè l'uso di acetazolamide, probenecid, o niacinamide/nicotinammide); tuttavia, le risposte cliniche variano. Anche i bisfosfonati sono utilizzati nel trattamento di tale patologia.

La resezione chirurgica delle lesioni da CT - generalmente riservata a quei pazienti con dolore rilevante o compromissione funzionale - ha un successo variabile. Il trattamento del dolore associato all'iperostosi è sintomatico. Non sono disponibili dati sulla gestione delle calcificazioni vascolari o della microlitiasi testicolare.

Sorveglianza: nessuna linea guida specifica affronta il problema della sorveglianza nella CT. La frequenza del monitoraggio dipende dai risultati clinici e dal trattamento medico, poiché nessun dato supporta un intervallo di monitoraggio appropriato. È prudente evitare: l'uso di sali di calcio come leganti di fosforo; assunzione eccessiva di calcio nella dieta; assunzione di supplementi eccessivi di vitamina D; cibi ricchi di fosforo.

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
Acetazolamide	Adulto: 1-1/2 cp al die Pediatico: 5mg/kg peso	Iperfosforemia	
calcio acetato magnesio carbonato	Adulto: 3-10 cp al die Pediatico: non raccomandato	Iperfosforemia	
Calcitriolo	0,25-0,5 mcg/die		Ipercalciuria
Colecalciferolo	800 -1000 IU /die		
Calcio carbonato /citrato	Dosaggio da adattare al paziente (250-1000 mg/die)	Insufficiente introito con la dieta	Effetti collaterali
Neridronato	Adulto: 100 mg/3 mesi per via e.v. Pediatico: 2 mg/kg di peso ogni 3 mesi per via e.v.	Presenza di masse calcifiche extrascheletriche	Progressione delle calcificazioni Effetti collaterali
Zoledronato	Adulto: 5 mg /anno per via e.v. Pediatico: 0,025 mg/Kg di peso/ anno per vie e.v.	Presenza di masse calcifiche extrascheletriche	Progressione delle calcificazioni Effetti collaterali
Alendronato	70 mg / settimana per via orale a digiuno stando in posizione eretta	Presenza di masse calcifiche extrascheletriche	Progressione delle calcificazioni Effetti collaterali

INFORMAZIONI AGGIUNTIVE

La sintomatologia dolorosa può richiedere l'intervento di specialisti di terapia del dolore.

Le masse calcifiche possono formare fistole per le quali può essere necessario un trattamento in un ambulatorio dedicato al trattamento delle ulcere.

5. Aspetti assistenziali

Il diagramma di flusso di seguito riportato descrive lo svolgimento del percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale della CT.

Il ruolo iniziale del medico è di identificare correttamente la CT ed escludere altre malattie metaboliche dell'osso. Il medico della struttura di riferimento provvederà all'inquadramento diagnostico con la realizzazione di esami ematochimici e strumentali e la richiesta di interventi specialistici (vedi diagramma).

Il personale infermieristico provvederà alla programmazione della realizzazione degli esami e delle visite specialistiche. Gli specialisti potranno richiedere interventi specifici secondo il quadro clinico.



Gli specialisti della struttura di riferimento eseguiranno la visita medica conclusiva e il paziente verrà avviato alla terapia medica e al follow-up specifico. Accanto alle competenze del personale infermieristico e medico della struttura di riferimento, il paziente avrà accesso a strutture specialistiche coinvolte nel percorso con un expertise per tale malattia. La possibilità di un approccio multidisciplinare complesso è di fondamentale importanza per migliorare il quadro clinico e lo stile di vita del paziente.

Transizione pediatrico/adulto: Indicare modalità operative

La realizzazione di un percorso con step diagnostico terapeutici è importante per una adeguata diagnosi e follow-up del paziente con CT. Inoltre, la presenza di un ambulatorio di transizione permette al paziente di passare da specialisti esperti che l'hanno seguito da vicino in età pediatrica a specialisti dell'adulto che sono tra loro in continua collaborazione. La nascita del PDTA ha lo scopo di supportare il clinico nell'iniziale management e nel follow-up della patologia in questione. Eventuali problematiche nella gestione delle diverse alterazioni della malattia dovrebbero essere discusse fra i centri con esperienza su tale disordine. Descrivere gli standard attraverso il percorso assistenziale consente di verificare i servizi clinici, identificare le aree del percorso del paziente che richiedono un miglioramento del servizio e la condivisione delle migliori pratiche tra i servizi.

L'assistenza a questa patologia richiede attività multi specialistiche e specifiche competenze che si estendono dall'età pediatrica fino alla vita adulta.

La nascita di un ambulatorio di transizione permette al paziente di passare da specialisti che l'hanno seguito da vicino in età pediatrica a specialisti dell'adulto che sono tra loro in continua collaborazione. Tale ambulatorio, localizzato nella struttura pediatrica, ha il compito di connettere specialisti dell'età pediatrica con quelli dell'adulto.

6. Controlli/monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

Esame/procedura

Esami completi del metabolismo fosfo-calcico

valutazione del metabolismo del fosfato (fosforo, fosfaturia, creatinina e creatinuria)

Indicazioni

ogni 12 mesi

Ogni 6 mesi

ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

Visita specialistica

Visita Endocrinologica

Visita ortopedica

Visita oculistica

Visita angiologica /cardiologica

Visita Fisiatrice

Indicazioni

Monitoraggio metabolismo fosfo-calcico

Alterazioni motorie

Alterazioni oculari

Calcificazioni vascolari

Alterazioni motorie e sintomatologia dolorosa

SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI

Dati anamnestici e di base

Storia familiare con soggetti affetti da calcificazioni

Sede di calcificazione



ELENCODI PROCESSO E DI ESITO

- Valutazione efficacia della terapia medica con bisfosfonati sul metabolismo osseo, sul dolore e sul volume delle masse calcifiche e sulle complicanze viscerali
- Controllo ormonale specifico nel caso vi siano endocrinopatie associate
- Valutazione della forza e mobilità mediante ROM (Range of Motion), VAS (vedi sopra) e Valutazione biomeccanica – posturale

7. Algoritmo

Tabella I

Insufficienza Cronica	Renale	<i>Calcinosi tumorale uremica o calcinosi tumorale secondaria.</i> E' la più frequente calcinosi. Prevalenza 0,5% -1,2%. Causa non nota. Sebbene sia più frequentemente attribuito all'iperparatiroidismo, vi sono prove che può verificarsi indipendentemente da esso. Non esistono differenze radiologiche o istologiche tra queste lesioni e le lesioni della calcinosi tumorale. La diagnosi è basata esclusivamente sulla storia, sui livelli di chimica del siero compresi la vitamina D e la velocità di filtrazione glomerulare.
Malattie del Connettivo (Dermatomiosite, Sistemica, LES, Polimiosite)	Sclerosi	<i>Calcinosis Universalis</i> Deposito di calcio che coinvolge muscoli i tessuti sottocutanei aree fasciali. La caratteristica distribuzione con il coinvolgimento di muscoli e di piani fasciali rende questa condizione distinta dalla calcinosi tumorale all'esame radiologico.
		<i>Calcinosis Circumscripta</i> Papula dermica dura e bianca, noduli sottocutanei con distribuzione variabile. Frequentemente si ulcerano con la espulsione di materiale bianco gessoso più spesso identificato come idrossiapatite.
Tendinite calcifica		Si verifica fino al 3% degli adulti ed è la causa fino al 40% delle sindromi dolorose sulle spalle. Le aree interessate in ordine decrescente di frequenza includono la spalla, l'anca, il gomito, il polso e il ginocchio.. La posizione all'interno di un tendine, la mancanza di sedimentazione e la presentazione clinica rendono la tendinite calcifica distinta dalla calcinosi tumorale.
Condromatosi sinoviale		Noduli intrasinoviali della cartilagine o dell'osso. Di solito si verifica all'interno di una guaina o di un tendine. Alla radiografia, le singole lesioni appaiono come molteplici calcificazioni con una morfologia caratteristica della cartilagine.
Neoplasie		<i>Osteosarcoma</i> Gli osteosarcoma extrascheletrici possono manifestarsi come masse tissutali calcificate .
		<i>Condrosarcoma</i>
		<i>Sarcoma Sinoviale</i> Neoplasia mesenchimale con componenti dell'epitelio . Le aree di ialinizzazione all'interno possono formare calcificazioni punteggiate e lobulari. Il coinvolgimento osseo ha una gravità variabile con possibile osteoporosi, erosioni superficiali e reazione periostale all'invasione da parte del neoplasia. La massa dei tessuti molli rende il sarcoma sinoviale diverso dalla calcinosi tumorale durante l'imaging



Miosite Ossificante	Massa composta da tessuto osseo eterotopico
Mionecrosi Calcifica	Si verifica più spesso a seguito della necrosi ischemica del muscolo,. Può essere evidente come lesione perifericamente calcificata che sostituisce il muscolo necrotico. La posizione intramuscolare la distingue dalla calcinosi tumorale.
Gotta	Depositi dei cristalli di urato che formano masse periarticolari e possono causare erosioni focali dell'osso sottostante. Quando grandi, i depositi possono apparire come masse periarticolari calcificate.



Diagramma PDTA Calcinosi Tumorale





