Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia
2016;42:4-10

Umberto Tarantino
Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia, Università Tor Vergata, Fondazione Policlinico Tor Vergata, Roma

Presentazione Focus

Il progresso scientifico degli ultimi anni, soprattutto in ambito genetico, ha portato alla conoscenza di nuove entità nosologiche, fino a qualche anno fa sconosciute. Relativamente alle malattie genetiche del metabolismo osseo c'è sicuramente oggi bisogno di chiarezza nella classificazione per poter facilitare il processo diagnostico dei vari specialisti ed avere una migliore conoscenza prognostica e terapeutica. È pertanto con vero piacere che ho accettato l'incarico di presentare questo Focus su una tematica così importante, che porta la firma di una ricercatrice di fama internazionale che da tempo si occupa di metabolismo osseo, la prof.ssa Maria Luisa Brandi, coordinatrice delle attività scientifiche su Malattie Rare dell'Osso per la Regione Toscana e per la International Osteoporosis Foundation. Endocrinologa, docente universitaria, ma soprattutto carissima amica con cui condivido la passione per le malattie metaboliche dell'osso che si è concretizzata in questi anni con i numerosi progetti di ricerca che abbiamo realizzato e che tuttora portiamo avanti insieme. Maria Luisa Brandi, che per la sua formazione clinica e per il PhD in Biologia Cellulare può definirsi un medico scienziato, è professore ordinario di Endocrinologia all'Università di Firenze e presidente della F.I.R.M.O., Fondazione Italiana Ricerca sulle Malattie dell'Osso. È responsabile del "Centro Regionale di Riferimento su Tumori Endocrini Ereditari" presso l'università di Firenze. Dirige inoltre l'Unità Operativa di Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Careggi a Firenze e collabora con i principali istituti di ricerca mondiali con un interesse particolare all'osteoporosi, alle sue cause, alle strategie per prevenirla e ai provvedimenti terapeutici per curarla. Da alcuni anni collabora con la Società Italiana di Medicina Generale per la definizione del rischio di fratture da fragilità e per la prevenzione delle stesse. È stata membro della Commissione Osteoporosi del Ministero della Salute e attualmente ricopre la carica di Segretario Generale della European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis. Ha steso le linee guida internazionali sulla gestione clinica delle Neoplasie Endocrine Multiple, della Osteoartrosi, della Sarcopenia e dell'Osteoporosi.
Questo Focus, che ci dà certamente maggiore chiarezza non solo nella classificazione, ma anche nel trattamento delle patologie genetiche rare del tessuto osseo, è quindi frutto del lavoro di un gruppo di ricerca che la prof.ssa Brandi coordina da diversi anni e che pone il suo impegno nell'approfondire le conoscenze della fisiologia e della fisiopatologia del tessuto muscolo scheletrico.

FOCUS

Malattie genetiche rare del metabolismo osseo

Rare genetic metabolic bone disorders

Gemma Marcucci
Maria Luisa Brandi *(foto)*

SOD Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo, Dipartimento di Chirurgia e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Firenze

Riassunto

Una malattia è definita "rara" quando colpisce meno di 5/10.000 individui o ha una prevalenza inferiore a 7.5/100.000. Le malattie rare, per lo più, non sono ancora completamente caratterizzate, richiedono spesso una diagnosi precoce, una gestione medica multidisciplinare e in molti casi sono prive di terapie specifiche. La cooperazione scientifica tra clinici (medici e chirurghi) e ricercatori è fondamentale per incrementare e diffondere le conoscenze sulle malattie rare e per portare avanti piani di screening e protocolli condivisi di gestione terapeutica. Le malattie rare genetiche, coinvolgenti in primis il sistema scheletrico, rappresentano una parte considerevole delle malattie rare attualmente riconosciute. Il gruppo di medici specialisti dedicato alle Malattie Rare Scheletriche, all'interno della IOF (*International Osteoporosis Foundation*), ha recentemente pubblicato la Tassonomia delle malattie rare genetiche metaboliche dell'osso. Tale classificazione è rivolta, soprattutto, a tutti gli specialisti, medici e chirurghi, che si occupano prevalentemente di malattie del metabolismo osseo, per fornire loro un quadro delle numerose patologie rare che potrebbero arrivare alla loro attenzione. Sia il medico interno, endocrinologo o di altra specializzazione che il chirurgo, soprattutto ortopedico, debbono saper porre in diagnosi differenziale le numerose cause rare delle alterazioni del tessuto osseo, al fine di evitare il più possibile ritardi nella diagnosi. Tale valutazione può essere di rilevanza clinica fondamentale in termini di trattamento appropriato e di precocità della terapia, qualora essa fosse disponibile.

Parole chiave: malattia rara, metabolismo osseo, osso

Summary

A disease is defined as "rare" when it affects less than 5/10.000 individuals and has a prevalence of 7.5/100.000. Rare diseases, frequently, are not yet fully characterized, often require an early diagnosis, a multidisciplinary medical management and in many cases they have no specific therapies. Scientific cooperation between clinicians (physicians and surgeons) and researchers is essential to increase and diffuse knowledge on rare diseases and to develop screening plans and shared protocols of therapeutic management. Rare genetic diseases, involving primarily the skeleton, represent a large portion of recognized rare diseases. The group of specialists dedicated to Rare Skeletal Diseases, within the IOF (International Osteoporosis Foundation), has recently published the Taxonomy of rare genetic metabolic bone disorders. This classification is aimed, above all, to all specialists, physicians and surgeons, who mainly take care of metabolic bone disease, showing them an overview of the rare bone diseases. Both clinicians (internal medicine, endocrinology or other medical specialization) that orthopaedic surgeons, have to take into consideration also rare causes of bone tissue changes in the differential diagnosis, in order to avoid as much as possible delays in diagnosis. This assessment may be of fundamental clinical relevance in terms of appropriate treatment and precocity of treatment, if it was available.

Key words: *rare disease, metabolic bone, bone*

Indirizzo per la corrispondenza:
Maria Luisa Brandi
SOD Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo, Dipartimento di Chirurgia e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Firenze
E-mail: marialuisa.brandi@unifi.it

Una malattia è definita "rara" quando colpisce meno di 5 su 10.000 individui o ha una prevalenza inferiore a 7.5/100.000 [1]. Più di 6000 malattie rare sono state descritte, che colpiscono circa 30 milioni di persone negli Stati Uniti e 27-36.000.000 in Europa. L'Organizzazione Europea per le Malattie Rare (EURORDIS) stima che almeno l'80% delle malattie rare abbia una causa genetica. Le malattie rare richiedono una diagnosi precoce e, spesso, una gestione medica multidisciplinare. Molte di queste malattie risultano essere complesse, croniche, gravi, invalidanti e con conseguente peggioramento della qualità di vita del soggetto interessato. Inoltre, questi pazienti sono spesso particolarmente isolati e vulnerabili. La mancanza di politiche sanitarie specifiche per le malattie rare e la scarsità di competenze si può tradurre in diagnosi ritardate e difficoltà di accesso alle cure. In questo campo, un approccio traslazionale caratterizzato dalla cooperazione scientifica tra clinici e ricercatori è necessario per incrementare e diffondere le conoscenze sulle malattie rare e per portare avanti piani di screening e protocolli condivisi di gestione terapeutica. In molti casi, il trattamento delle malattie rare rappresenta una "sfida" a causa di limitati dati scientifici e scarso interesse commerciale da parte delle industrie farmaceutiche. Per queste ragioni, oggi le malattie rare sono un settore d'azione prioritario nei programmi di salute pubblica. In Europa e nel Nord America, sono in corso diversi progetti sul tale argomento.

Le malattie genetiche che coinvolgono in primo luogo il sistema scheletrico rappresentano una parte considerevole delle malattie rare riconosciute. A tal proposito, più di 400 diverse forme di displasia scheletrica sono state descritte fino ad ora [2]. In generale, data l'eterogeneità clinica e genetica delle malattie scheletriche, sono state create diverse classificazioni basate sulle loro caratteristiche cliniche, radiologiche e, successivamente, sui loro meccanismi molecolari ed embriologici. Come sappiamo, il tessuto osseo è costituito da due componenti: cellulare (osteoblasti, osteociti e osteoclasti) e extracellulare (matrice organica ossea e minerale) [3]. La componente cellulare garantisce il corretto processo di turnover osseo, e quella extracellulare, è deputata alla funzione meccanica e di deposito. La matrice organica è costituita quasi interamente dal collageno di tipo 1, e in minor parte da glicoproteine non collageniche, acido ialuronico, e proteoglicani; quella minerale è formata per lo più da idrossiapatite, fosfato di calcio in forma cristallina, e da fosfato di calcio amorfo (nelle sedi di neoformazione ossea e nel bambino). Durante lo sviluppo embrionale, le ossa si formano attraverso due processi principali: encondrale e intramembranoso. Questo processo inizia durante la gestazione in utero e continua fino alla maturità scheletrica. Per tutta la vita, il tessuto osseo è caratterizzato da un continuo processo di rimodellamento, dovuto all'attività coordinata degli osteoblasti e degli osteoclasti. Nel soggetto adulto, in assenza di patologie, il processo di formazione ossea risulta essere in equilibrio con quello di riassorbimento. Il rimodellamento osseo ha la funzione di controllo dell'omeostasi minerale e di mantenimento della funzione biomeccanica dello scheletro. L'attività metabolica dell'osso è controllata e modulata da diversi fattori sistemici e locali e da segnali meccanici [4-11]. Recentemente, la maggior conoscenza dei meccanismi che regolano il metabolismo osseo ha permesso la creazione di una classificazione delle malattie rare scheletriche basata sul loro meccanismo patogenetico metabolico. Inoltre, la maggior consapevolezza dei processi patogenetici di base ci avvicina sempre di più all'identificazione di nuovi bersagli terapeutici per le malattie rare, per le quali ad oggi spesso non esistono terapie. Il gruppo di specialisti dedicato alle Malattie Rare Scheletriche, all'interno della IOF (*International Osteoporosis Foundation*), ha recentemente pubblicato la Tassonomia delle malattie rare genetiche metaboliche dell'osso [12]. Tali patologie sono state classificate in quattro gruppi principali in base al loro meccanismo patogenetico primario: alterazione della funzione degli osteoblasti, osteoclasti, o osteociti; alterazione delle proteine della matrice ossea; alterazioni dei regolatori del microambiente osseo; e infine alterazione dell'attività degli ormoni calciotropi. Sono state classificate 116 malattie (correlate a fenotipi OMIM) con 86 geni coinvolti, includendo cause genetiche quali: mutazioni della linea germinale, mutazioni somatiche post-zigotiche, e DNA mitocondriale, se conosciute, così come caratteristiche cliniche generali e specifiche del tessuto osseo e relative alterazioni biochimiche. Il primo gruppo racchiude tutte le patologie ossee dovute ad alterazioni dell'attività delle cellule ossee (osteoblasti, osteoclasti, e osteociti) con conseguente aumento o diminuzione sia della formazione ossea che del riassorbimento osseo (Tab. I). Le patologie caratterizzate da un elevato riassorbimento osseo e quelle associate a basso riassorbimento osseo sono generalmente causate da mutazioni di geni che codificano proteine importanti per la funzionalità degli osteoclasti. Le patologie caratterizzate da elevata formazione ossea, usualmente, sono causate da mutazioni di geni che codificano proteine coinvolte nella osteoblastogenesi e nella funzione degli osteoblasti maturi o proteine prodotte da osteociti coinvolte nella differenziazione e sopravvivenza degli osteoblasti stessi. Infine, le malattie caratterizzate da formazione ossea ridotta sono causate da mutazioni di geni che codificano per proteine coinvolte nella formazione e funzione degli osteoblasti. La Tabella II mostra le malattie caratterizzate da alterazioni delle proteine della matrice. La Tabella III racchiude, invece, le patologie causate da mutazioni di geni codificanti per proteine coinvolte nella regolazione del turnover os-

Tabella I. Alterata attività degli osteoblasti, osteoclasti e osteociti.

Basso riassorbimento osseo
Osteopetrosi dovuta ad alterata funzione osteoclastica: Autosomica dominante 2 / Malattia di Albers-Schonberg; Autosomica recessiva, tipo 1-8
Displasia ectodermica anidrotica - immunodeficienza - osteopetrosi - linfedema
Osteopetrosi con distrofia neuroassonale, forma infantile
Osteopetrosi dovuta ad alterazioni del numero degli osteoclasti: Disostosclerosi; Picnodisostosi
Elevato riassorbimento osseo
Angiomatosi cistica diffusa delle ossa/Malattia di Gorham-Stout
Angiomatosi cistica
Iperfosfatasia idiopatica familiare / Malattia di Paget, forma giovanile
Osteolisi espansiva familiare
Elevata formazione ossea
Osteopetrosi autosomica dominante, tipo 1
Malattia di Van Buchem, autosomica dominante
Osteosclerosi/iperostosi endostale autosomica dominante
Iperostosi corticale generalizzata/Malattia di Van Buchen
Sclerosteosi tipo 1, autosomica recessiva
Sclerosteosi tipo 2, autosomica dominante/recessiva
Displasia craniodiafisaria, autosomica dominante
Osteopatia striata, con e senza sclerosi craniale
Ipoplasia focale del derma / Sindrome di Goltz
Osteopoichilosi / Sindrome di Buschke-Ollendorff
Meloreostosi (associata con osteopoichilosi)
Displasia craniometafisaria, autosomica dominante
Displasia craniometafisaria, autosomica recessiva
Malattia di Camurati - Engelmann
Malattia di Camurati - Engelmann tipo 2
Bassa formazione ossea
Osteoporosi - pseudoglioma, sindrome autosomica recessiva
Vitroretinopatia essudativa familiare
Osteogenesi imperfetta tipo IV, con sclere normali
Osteogenesi imperfetta tipo V, con calcificazione nelle membrane intraossee
Displasia cleidocraniale: forma frusta con brachidattilia, o soltanto anomalia dentale
Sindrome di Hajdu-Cheney
Sindrome di Winchester-Torg

Tabella II. Alterazioni delle proteine della matrice ossea.

Alterazioni delle proteine della matrice ossea: alterazioni del metabolismo del collageno
Osteogenesi imperfetta tipo I, II (II-A, II-B), III, IV e V
Osteoporosi-pseudoglioma
Sindrome Cole-Carpenter tipo 1
Sindrome Cole-Carpenter tipo 2
Alterazioni della fosfatasi alcalina
Ipofosfatasia (perinatale, neonatale, infantile, dell'età adulta, odontoipofosfatasia)
Iperfosfatasia:
Iperfosfatasia idiopatica familiare / Malattia di Paget, forma giovanile
Sindrome iperfosfatasia - deficit cognitivo, tipo 1-4

Tabella III. Alterazioni delle proteine coinvolte nella regolazione del turn over osseo.

Alterazioni del sistema RANK/RANKL/OPG
Osteolisi espansiva, forma familiare
Osteopetrosi severa
Malattia di Paget, forma giovanile
Alterazioni della via metabolica del glicosilfosfatidilinositolo
Sindrome iperfosfatasia-deficit cognitivo, tipo 1-4
Alterazioni del LRP5 (Low-density lipoprotein receptor-related protein 5)
Malattia di Van Buchem tipo 2, autosomica dominante
Osteopetrosi autosomica dominante tipo 1
Osteoporosi - pseudoglioma
Osteogenesi imperfetta tipo III
Alterazione di BMPPR (bone morphogenetic protein receptor)
Fibrodisplasia ossificante progressiva

seo. Infine, la Tabella IV descrive le malattie dovute ad alterazione congenita della funzionalità di ormoni coinvolti nella regolazione degli ormoni calciotropi.
Tale classificazione è rivolta, soprattutto, a tutti gli specialisti, medici e chirurghi, che si occupano prevalentemente di malattie del metabolismo osseo, per fornire loro un quadro delle numerose patologie rare che potrebbero arrivare alla loro attenzione. Sia il medico interno, endocrinologo o di altra specializzazione, che il chirurgo ortopedico debbono saper porre in diagnosi differenziale anche eventualmente

Tabella IV. Alterazioni congenite della funzionalità di ormoni coinvolti nella regolazione degli ormoni calciotropi.

Elevati livelli o deficit di Paratormone
– Iperparatiroidismo primario:
– Neoplasia endocrina multipla tipo I (MEN 1), tipo II (MEN 2), tipo IV (MEN4)
– Sindrome iperparatiroidismo-tumore della mandibola
– Iperparatiroidismo primario familiare isolato
– Iperparatiroidismo severo neonatale
– Ipercalcemia, ipocalciurica familiare tipo 1-3
– Ipoparatiroidismo isolato:
– Ipocalcemia autosomica dominante con ipercalciuria tipo I / Sindrome di Bartter sottotipo V
– Ipocalcemia autosomica dominante con ipercalciuria tipo 2
– Ipoparatiroidismo familiare isolato, autosomico dominante/autosomico recessivo
– Ipoparatiroidismo familiare isolato, X - linked recessivo
– Ipoparatiroidismo in disordini complessi:
– Sindrome DiGeorge, tipo 1-2
– Ipoparatiroidismo - sordità - malattia renale
– Sindrome Kenny - Caffey, tipo 1-2
– Sindrome di Sanjad-Sakati (Ipoparatiroidismo - deficit cognitivo - dismorfismi)
– Osteocraniostenosi (Displasia con ossa gracili)
– Ipoparatiroidismo autoimmune, sindrome poliendocrina tipo 1-2
– Malattie mitocondriali:
– Sindrome Kearns - Sayre
– Sindrome MELAS (Encefalomiopatia mitocondriale - acidosi lattica - episodi ictus-simili)
– Deficit della proteina trifunzionale mitocondriale
– Deficit di acil - CoA deidrogenasi a catena media
Alterazioni del recettore del PTH
– Alterazioni Gsα (alpha subunit of the G protein)
– Pseudoipoparatiroidismo, tipo Ia-b-c e tipo II
– Pseudo-pseudoipoparatiroidismo
– Acrodisostosi tipo 1-2
– Eteroplasia ossea progressiva
– Sindrome McCune-Albright
– Alterazioni recettore del PTH / PTHrP:
– Condrodisplasie con alterazioni degli ioni minerali
– Condrodisplasia metafisaria, tipo Jansen
– Condrodisplasia, tipo Blomstrand
– Sindrome di Eiken
– Encondromatosi multipla, tipo Ollier
Alterazioni del metabolismo e dell'azione della vitamina D
– Disordini del metabolismo della vitamina D:
– Rachitismo ipocalcemico dipendente dalla vitamina D, tipo 1A-B
– Disordini dell'azione della vitamina D:
– Rachitismo ipocalcemico resistente alla vitamina D, tipo 2A-B
Alterazioni dell'omeostasi del fosfato
– Disordini ipofosfatemici
– Disordini correlati con le fosfatonine:
– Rachitismo ipofosfatemico autosomico dominante
– Rachitismo ipofosfatemico X - linked
– Displasia osteoglofonica
– Rachitismo ipofosfatemico autosomico recessivo, tipo 1 e 2
– Calcificazione arteriosa generalizzata dell'infanzia
– Rachitismo ipofosfatemico con iperparatiroidismo
– Disordini non correlati alle fosfatonine:
– Rachitismo ipofosfatemico ereditario con ipercalciuria
– Ipofosfatemia con osteoporosi o nefrolitiasi, tipo 1-2
– Disordini iperfosfatemici:
– Calcinosi tumorale
– Calcinosi tumorale familiare iperfosfatemica
– Disordini normofosfatemici simili a disordini iperfosfatemici:
– Calcinosi tumorale familiare normofosfatemica

cause rare delle alterazioni del tessuto osseo, al fine di evitare il più possibile ritardi nella diagnosi. Ad oggi, la diagnosi delle malattie rare scheletriche si basa principalmente sul fenotipo clinico e le caratteristiche radiografiche. Dato che, per la maggioranza delle patologie sopra-elencate, le caratteristiche biochimiche non sono disponibili, si evidenzia la necessità di una migliore caratterizzazione metabolica. A tal riguardo, una stretta collaborazione tra gli specialisti del metabolismo osseo ed i chirurghi ortopedici sarebbe alquanto auspicabile, al fine di collaborare nell'analisi dei biomarcatori correlati al metabolismo minerale così come nella valutazione sistematica della BMD e della qualità del tessuto osseo con strumentazioni diagnostiche avanzate. In casi selezionati, la biopsia ossea e studi in vitro potrebbero contribuire a comprendere le alterazioni metaboliche. La definizione di una malattia metabolica scheletrica rara è di fondamentale importanza per la terapia e può guidare il clinico nella scelta dell'intervento farmacologico più appropriato. Infatti, la caratterizzazione di una patologia determinata da alterazioni della formazione ossea o del riassorbimento osseo indirizzerà il medico a diversi approcci terapeutici, l'uso per esempio di anabolizzanti o antiriassorbitivi. A questo proposito, un importante esempio è l'ipofosfatasia. L'ipofosfatasia è una rara malattia dell'osso, ereditaria ed eterogenea, caratterizzata da difetti di mineralizzazione ossea e dei denti, dovuti all'attività alterata dell'enzima fosfatasi alcalina tessuto non specifica (fegato/ossa/rene) (TNSALP) [13 14]. Esistono diverse forme di ipofosfatasia, che variano da forme lievi fino a letali. Tale patologia si suddivide, infatti, in cinque tipi: perinatale, neonatale, infantile, dell'età adulta, e l'odontoipofosfatasia. La diagnosi di ipofosfatasia si basa sul riscontro di bassi livelli di ALP e attività TNSALP, associati a caratteristiche radiologiche, valutazione della densità minerale ossea, e storia clinica del paziente. Le principali alterazioni biochimiche comprendono oltre ai bassi livelli di ALP e attività TNSALP, elevati livelli dei substrati di ALP, piridossal-5'-fosfato (PLP, il metabolita attivo della vitamina B6), e fosfoetanolamina (PEA). Le forme perinatale, neonatale ed infantile rappresentano le forme più gravi, ed i principali segni clinici includono: rachitismo, osteomalacia, fratture, e perdita di denti. Altre manifestazioni sistemiche, nel caso di forme gravi, includono: convulsioni, alterazione della funzionalità respiratoria e renale, dolore cronico, ecc. L'ipofosfatasia nell'adulto compare dopo la mezza età, e può manifestarsi con osteomalacia, pseudofratture, fratture patologiche dopo traumi minimi, condrocalcinosi, osteoartropatia, problemi dentali, nonché con dolori muscolari e articolari, oppure talvolta la malattia può essere asintomatica. La presentazione clinica nell'adulto è, pertanto, molto eterogenea e poco specifica, e per tale motivo difficilmente viene correttamente diagnosticata. Recentemente, per tale patologia è stata sviluppata una terapia mirata (asfotase alfa), mentre l'uso di bisfosfonati o alte dosi di vitamina D è controindicato e potenzialmente pericoloso dato il meccanismo patogenetico che sta alla base della malattia. In generale, come abbiamo già detto, per la maggior parte di queste patologie non esiste una terapia mirata, e la scelta terapeutica è limitata tra agenti anabolici e anti-riassorbitivi. Pertanto, molte malattie genetiche rare del metabolismo osseo sono spesso trattate con farmaci attualmente in commercio per l'osteoporosi, in assenza di una indicazione approvata per la malattia in questione (prescrizione off-label). Quindi, la conoscenza del metabolismo osseo e delle caratteristiche strutturali del tessuto osseo potrebbero in futuro aiutare nella scelta della terapia più idonea per ciascuna patologia.

Bibliografia

1 *Report on the state of the art of rare disease activities in Europe; European Union Committee of Expert on Rare Disease. Overview of rare disease activities in Europe.* 2013, Part I pp. 1-78 http://www.eucerd. eu/upload/file/Reports/2013Report StateofArtRDActivities.pdf.

2 Mäkitie O. *Molecular defects causing skeletal dysplasias.* In: Camacho-Hübner C, Nilsson O, SŠvendahl L, eds. *Cartilage and bone development and its disorders*. Vol. 21. Basel: Karger 2011, pp. 78-84.

3 Boyce BF, Zuscik MJ, Xing L. *Biology of bone and cartilage.* In: Thakker RV, Whyte MP, Eisman JA, et al., eds. *Genetics of bone biology and skeletal diseases*. 1st Edition. London, Waltham, San Diego: Elservier 2013, pp. 3-24.

4 Pagani F, Francucci CM, Moro L. *Markers of bone turnover: biochemical and clinical perspectives*. J Endocrinol Invest 2005;28:8-13.

5 Berndt TJ, Schiavi S, Kumar R. *"Phosphatonins" and the regulation of phosphorus homeostasis.* Am J Physiol Renal Physiol 2005;289:F1170-82.

6 Alfadda TI, Saleh AM, Houllier P, et al. *Calcium-sensing receptor 20 years later.* Am J Physiol 2014;307:C221-C231.

7 Kumar R. *Vitamin D metabolism and mechanisms of calcium transport.* J Am Soc Nephrol 1990;1:30-42.

8 Brown EM, MacLeod RJ. *Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling.* Physiol Rev 2001;81:239-97.

9 Burtis WJ, Wu T, Bunch C, et al. *Identification of a novel 17,000-dalton parathyroid hormone-like adenylate cyclase-stimulating protein from a tumor associated with humoral hypercalcemia of malignancy.* J Biol Chem 1987;262:7151-6.

10 Qin C, Baba O, Butler WT. *Post-translational modifications of sibling proteins and their roles in osteogenesis and dentinogenesis.* Crit Rev Oral Biol Med 2004;15:126-36.

11 Econs MJ, Drezner MK. *Tumor induced osteomalacia unveiling a new hormone.* N Engl J Med 1994;330:1679-81.

[12] Masi L, Agnusdei D, Bilezikian J, et al. *Taxonomy of rare genetic metabolic bone disorders.* Osteoporos Int 2015;26:2529-58. Erratum in: Osteoporos Int 2015;26:2717-8.

[13] Bianchi ML. *Hypophosphatasia: an overview of the disease and its treatment.* Osteoporos Int 2015;26:2743-57.

[14] Moulin P, Vaysse F, Bieth E, et al. *Hypophosphatasia may lead to bone fragility: don't miss it.* Eur J Pediatr 2009;168:783-8.