

**Alonso G<sup>1</sup>, Varsavsky M<sup>2</sup>**

1 Servicio de Endocrinología - "Humane Especialidades Médicas" - Río Cuarto (Argentina)

2 Servicio de Endocrinología - Hospital Italiano de Buenos Aires - Buenos Aires (Argentina)

## Osteomalacia en un adulto joven

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2016000200006>

Correspondencia: Mariela Varsavsky - Juan D. Perón 4190 - C1181ACH - Buenos Aires (Argentina)

Correo electrónico: [mariela.varsavsky@hospitalitaliano.org.ar](mailto:mariela.varsavsky@hospitalitaliano.org.ar)

Fecha de recepción: 17/05/2016

Fecha de aceptación: 14/07/2016

### Resumen

Los cuadros de osteomalacia hipofosfatémica responden a diversas causas genéticas y adquiridas. Algunas variantes de tumores mesenquimales producen cantidades inapropiadas de factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23), un mediador que induce una pérdida renal de fosfatos. El cuadro bioquímico se caracteriza por hipofosfatemia, disminución de la reabsorción tubular de fosfatos, niveles bajos o inapropiadamente normales de calcitriol sérico y niveles altos o inapropiadamente normales de FGF-23 plasmático. Este síndrome paraneoplásico es denominado osteomalacia tumoral u oncogénica. Existen limitadas series de casos publicadas, pero su reconocimiento es creciente en los últimos años. El diagnóstico puede ser complejo por su baja incidencia, la dificultosa localización de los tumores y la heterogeneidad en la interpretación histopatológica. La exéresis quirúrgica completa es curativa, pero puede haber recidivas y los suplementos orales de fósforo y calcitriol son alternativas de tratamiento médico.

**Palabras clave:** *hipofosfatemia, osteomalacia oncogénica, factor de crecimiento fibroblástico 23, tumor mesenquimal fosfatúrico.*

## Osteomalacia in a young adult

### Summary

Cases of hypophosphatemic osteomalacia respond to various causes, both genetic and acquired. Some variants of mesenchymal tumors produce inappropriate amounts of fibroblast growth factor 23 (FGF-23), a mediator which induces renal phosphate loss. The biochemical picture is characterized by hypophosphatemia, decreased tubular reabsorption of phosphates, low or inappropriately normal serum calcitriol and high or unusually normal levels of FGF-23 plasma. This paraneoplastic syndrome is called tumor-induced or oncogenic osteomalacia.

There are a limited series of published cases, although it has been increasingly accepted in recent years. Diagnosis may be complex given its low incidence, the difficulties in localizing the tumors and heterogeneity in histopathologic interpretation. Complete surgical removal has healed, but there may be recurrences whereas phosphorus and calcitriol oral supplements offer alternative medical treatment.

**Key words:** *hypophosphatemia, oncogenic osteomalacia, fibroblast growth factor 23, phosphaturic mesenchymal tumor.*

## Introducción

Los síndromes paraneoplásicos representan un conjunto de efectos a distancia de un tumor sobre diferentes órganos y sistemas. Éstos son mediados por moléculas con acción hormonal, factores de crecimiento, citocinas, mecanismos de autoinmunidad y otros factores desconocidos. Un síndrome paraneoplásico poco frecuente es causado por la pérdida renal de fósforo inducida por la secreción tumoral inapropiada de factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23). El cuadro se caracteriza por una osteomalacia hipofosfatémica generalmente severa, y en la literatura se denomina osteomalacia tumoral (OT), osteomalacia oncogénica o inducida por tumores (*Tumor-Induced Osteomalacia*). Se describe un caso clínico que ilustra las dificultades diagnósticas y terapéuticas de este síndrome.

## Caso Clínico

Se trata de un varón de 41 años al momento de la primera consulta, con un cuadro iniciado 9 años antes con fracturas ante traumatismos menores en manos y miembros inferiores, dolores óseos difusos y debilidad muscular proximal progresiva.

En diversos centros médicos se plantearon varias posibilidades diagnósticas, tales como espondilitis anquilosante, carcinoma de próstata metastásico, hiperparatiroidismo primario y enfermedad de Paget ósea. Recibió tratamientos en varios ciclos con pamidronato, zoledronato e ibandronato endovenosos, suplementos orales de calcio y vitamina D, y analgésicos.

La respuesta a dichas terapias no fue eficaz, con progresión de las manifestaciones clínicas y radiológicas e importante limitación funcional. No presentaba otros antecedentes personales patológicos de relevancia ni antecedentes familiares de enfermedades óseas metabólicas.

Al momento de la primera consulta, una revisión de los estudios previos evidenció varias determinaciones bioquímicas con hipofosfatemia y valores elevados de fosfatúria, hormona paratiroidea (PTH) y fosfatasa alcalina total (FAT). El resto de los parámetros del metabolismo fosfocálcico eran normales. Las radiografías simples mostraban lesiones compatibles con pseudofracturas en metatarsianos, metacarpianos, pelvis y extremo proximal de tibia y peroné. Las gammagrafías óseas evidenciaban múltiples focos de hipercaptación en huesos largos de los miembros, pelvis, vértebras y arcos costales. Las densitometrías óseas mostraron una baja masa ósea en columna lumbar y cuello femoral ( $T\text{-score} = -1,4$  y  $-1,3$ , respectivamente). Se le habían efectuado 2 biopsias de cresta ilíaca dirigidas por tomografía axial computada (TAC), sin marcación previa con tetraciclinas, con hallazgos inespecíficos e insuficientes para el diagnóstico de enfermedad de Paget ósea.

También se le habían realizado resonancia nuclear magnética (RNM) de cuello y columna lumbosacra, TAC de abdomen y pelvis, gammagrafía de paratiroides con sestamibi y endoscopia digestiva alta con biopsias de mucosa gástrica y duodenal, todos sin hallazgos relevantes. En la tabla 1 se resumen los resultados iniciales en nuestro laboratorio.

No pudo realizarse mediciones de calcitriol y factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) séricos.

Con estos antecedentes se replanteó el diagnóstico hacia una osteomalacia hipofosfatémica y se inició tratamiento con suplementos orales de sales de fósforo (equivalentes a 1.000 mg diarios de fósforo elemental) y calcitriol (0,50 g diarios). Se observó una mejoría clínica y bioquímica parcial (Tabla 1). Se solicitó una tomografía por emisión de positrones con fluoro-desoxiglucosa (FDG-PET/TC), evidenciándose focos hipermetabólicos múltiples de localización ósea y un área de captación moderada entre el 2° y 3° metatarsianos derechos (Figura 1).

La RNM en dicha localización demostró una lesión tumoral hipointensa, heterogénea, de bordes lobulados, de 3 por 2 cm aproximadamente. A continuación se efectuó una primera cirugía con exéresis de la lesión. El examen anatomopatológico informó de presencia de células osteoclastoides y mesenquimales de variada morfología dispuestas en sábanas irregulares, con estroma pseudocartilaginoso y vascularización prominente con patrón hemangiopericitoides focal, interpretado inicialmente como encondroma y, en una segunda revisión, como fibroma condromixoide. El laboratorio posterior a la cirugía evidenció persistencia de las anomalías bioquímicas (Tabla 1), y una nueva RNM demostró la presencia de restos tumorales. Se procedió a una segunda intervención con exéresis de la lesión residual, se remitió la pieza a otro anatomopatólogo recibiendo un informe de tumor mesenquimático fosfatúrico variante tejido conectivo mixto. Se efectuó inmunohistoquímica por técnica de inmunoperoxidasa evidenciándose una expresión de FGF-23 en amplias áreas del tumor (Figura 2).

El paciente experimentó una paulatina mejoría clínica, con recuperación de la fuerza muscular y resolución progresiva de los dolores óseos. En el control posoperatorio tras suspender los suplementos orales de fósforo y calcitriol los parámetros de laboratorio se mantuvieron en límites normales (Tabla 1).

## Discusión

Los síntomas y signos de la OT son similares a los de la osteomalacia hipofosfatémica familiar. Las principales manifestaciones clínicas en el adulto son el dolor óseo, la debilidad muscular proximal y las fracturas. El cuadro clínico puede confundirse con enfermedades reumáticas, oncológicas, psiquiátricas y otras, derivando en un retraso variable en el diagnóstico correcto.

En nuestro paciente el cuadro presentó las primeras manifestaciones a los 32 años de edad, derivando en múltiples consultas a diferentes especialistas con varios diagnósticos distintos y tratamientos con antirresortivos óseos durante años sin mejoría clínica. El diagnóstico bioquímico se fundamenta en el hallazgo de hipofosfatemia, hiperfosfatúria, disminución de la reabsorción tubular de fosfatos (RTP), niveles bajos o inapropiadamente normales de calcitriol sérico y niveles altos o inapropiadamente normales de FGF-23 plasmático<sup>1</sup>.

Tabla 1. Parámetros bioquímicos del paciente antes y después de los distintos tratamientos

Parámetro	VR	Inicial	P/vit D	Post 1ª Cx	Post 2ª Cx
Fosfatemia	2,6-4,7 mg/dl	1,3	2,9	2,1	3,5
Fosfatúria	400-1.000 mg/24 h	661	848	722	560
RTP	85-95%	73	77	71	89
TmP/GFR	3,09-4,18 mg/dl	1,32	1,61	2,25	3,70
FAT	60-280 U/ml	669	445	482	156
FAO	31-95 U/l	112	101	115	77
PTHi	10-65 pg/ml	157	91	102	57
Calcemia	8,6-10,2 mg/dl	9,3	8,8	9,5	9,1
Calciuria	80-250 mg/24 hs	40	60	73	172
25(OH)vitD	30-60 ng/ml	34	41	39	46
Creatinina	0,6-1,3 mg/dl	0,9	1,1	0,8	0,9

VR: valores de referencia; P/vit D: suplementos orales de sales de fósforo y calcitriol; Cx: cirugía; RTP: reabsorción tubular de fosfatos; TmP/GFR: umbral tubular de fósforo corregido por filtrado glomerular; FAT: fosfatasa alcalina sérica total; FAO: fosfatasa alcalina isoenzima ósea; PTHi: hormona paratiroidea molécula intacta; 25(OH)vitD: 25-hidroxi-vitamina D.

Algunos autores recomiendan la determinación del umbral tubular de fosfatos ajustado por filtrado glomerular (TmP/GFR), ya que sus valores son independientes del nivel de fósforo plasmático y la función renal, aunque varía según edad y sexo y no ha sido validado en poblaciones amplias<sup>2</sup>. Es frecuente un hiperparatiroidismo secundario como respuesta fisiológica a los niveles bajos de calcitriol. La FAT y la isoenzima ósea (FAO) pueden estar elevadas debido a un aumento de la actividad osteoblástica.

En el caso expuesto, la revisión de los análisis previos y nuestro laboratorio inicial evidenció hipofosfatemia, RTP inapropiadamente baja, valores elevados de PTH y FAT. La determinación de FGF-23 sérico mediante ELISA puede confirmar el diagnóstico clínico, aunque hay cuadros de OT con FGF-23 sérico normal<sup>3</sup>. El FGF-23 es normalmente expresado por los osteocitos, regula el metabolismo del fósforo y vitamina D mediante su unión al complejo receptor Klotho-FGF<sup>4</sup> y se ha vinculado a la fisiopatología de varias entidades (Tabla 2). A nivel renal actúa disminuyendo la reabsorción tubular de fosfatos mediante una disminución de la expresión de los cotransportadores de sodio/fosfato tipo 2a y 2c (NaPi-2a 2c) e inhibiendo la actividad de la 1 $\alpha$ -hidroxilasa renal. Estos mecanismos derivan en hipofosfatemia, hiperfosfatúria y niveles bajos de calcitriol.

Los tumores vinculados a OT suelen ser pequeños, benignos, de crecimiento lento y se localizan frecuentemente en las extremidades, tanto en los huesos como en tejidos blandos. En

el caso expuesto la lesión se localizó en partes blandas de la zona plantar de un pie. También se han comunicado casos en senos paranasales, nasofaringe, cerebro, ovario, columna y pelvis<sup>5-7</sup>.

En ocasiones no se localiza el tumor, y algunos autores refieren a esta situación como síndrome similar a OT (*TIO-like*). Éste se ha vinculado a sarcomas, carcinomas de próstata y mama, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica y carcinomas de células pequeñas<sup>1</sup>. El síndrome paraneoplásico que hoy se reconoce como OT se asocia a tumores de origen mesenquimal en general benignos descritos anteriormente como tumores de células gigantes, fibromas osificantes, osteoblastomas, granulomas, hemangiopericitomas y otras denominaciones.

Weidner y cols. propusieron el término tumores mesenquimales fosfátúricos y una subdivisión en categorías: tejidos conectivos mixtos, tumores símil-osteoblastoma, tumores símil-fibroma no osificante, tumores símil-fibroma osificante y tumores metastásicos<sup>8</sup>. La primera variante representa el 75% de los casos y en la literatura inglesa se identifican como PMT-MCT (*phosphaturic mesenchymal tumor mixed connective tissue*). Se caracterizan por presentar células gigantes similares a osteoclastos, estroma mixoide o condromixoide, actividad mitótica baja o ausente, áreas osificadas e importante vascularización, con vasos de diferentes tamaño y patrón morfológico. Si bien en general se trata de tumores benignos también se han reportado presentaciones malignas y con metástasis<sup>9</sup>.

En el caso presentado hubo discrepancias en la interpretación de 3 anatomopatólogos, y finalmente se caracterizó como PMT-MCT. Como métodos de localización se han propuesto la TAC de senos paranasales, la RNM corporal total, el FDG-PET/CT, la gammagrafía con octreotide marcado con  $^{111}\text{In}$  y la gammagrafía con  $^{99}\text{Tc}$  o  $^{201}\text{Th}$  sestamibi.

En los últimos años se ha incorporado el Ga68-DOTA-NOC PET/CT y el muestreo venoso con dosaje de FGF-23 en zonas donde los estudios funcionales sugieren lesiones sospechosas<sup>10</sup>. El FDG-PET/CT es un método de alta sensibilidad aunque con baja especificidad, sobre todo en pacientes que tienen muchas áreas de pseudofracturas, fracturas en curación o zonas líticas<sup>11</sup>.

En el presente caso el tumor fosfatúrico era pequeño, benigno, de lento crecimiento, fue localizado por FDG-PET/CT y confirmado con RNM. El tratamiento de elección consiste en la resección quirúrgica completa del tumor con amplio margen, ya que se han descrito recurrencias posquirúrgicas<sup>12</sup>. Cuando la intervención es exitosa el cuadro clínico y bioquímico se resuelve progresivamente, aunque algunas de sus manifestaciones pueden persistir varios meses. La recurrencia tardía por metástasis es posible aunque infrecuente, y el compromiso pulmonar ha sido el más reportado<sup>1</sup>. En tanto se concreta la cirugía, ante un exéresis incompleta o recurrencia tumoral, se indica un tratamiento médico con suplementos orales de sales de fósforo (15-60 mg/kg diarios de fósforo elemental) y calcitriol (0,50-1,0  $\mu\text{g}/\text{día}$ ) en dosis separadas (4-6 veces por día).

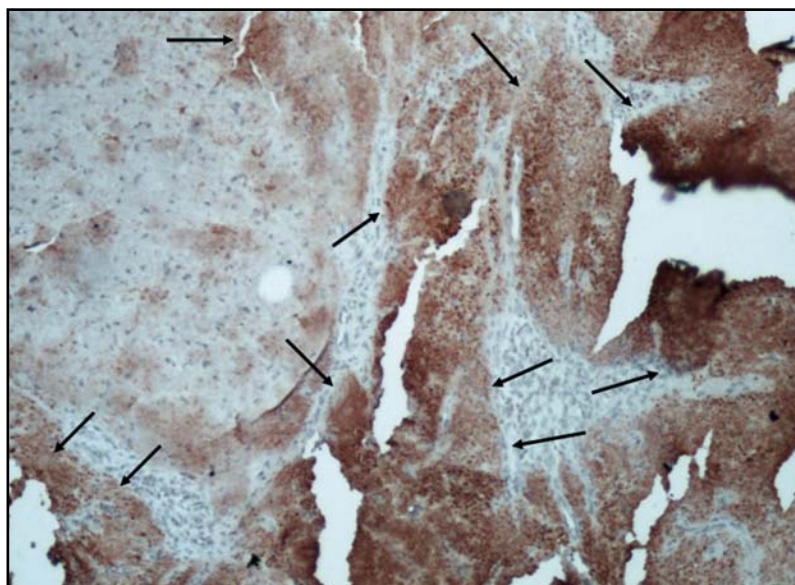
Nuestro paciente recibió suplementación mientras se concretaba la localización y exéresis tumoral, logrando una mejoría parcial del cuadro. Se han comunicado resultados variables con octreotide, cinacalcet, ablación por radiofrecuencia e inyección intratumoral de etanol.

Un enfoque novedoso es la utilización de anticuerpos monoclonales que interrumpen la interacción del FGF-23 con su receptor<sup>13</sup>. Las series de

Figura 1. FDG-PET/CT. Se observan múltiples focos hipermetabólicos óseos y un área de captación elevada en partes blandas de la planta del pie derecho



Figura 2. Histopatología de la pieza quirúrgica: tumor mesenquimal fosfatúrico variante tejido conectivo mixto. Tinción hematoxilina-eosina, campo 200x. Se efectuó inmunohistoquímica con marcación para FGF-23 mediante ELISA. Las áreas con marcación positiva se observan en color rojo (flechas)



casos publicados destacan las principales características de la OT: la demora diagnóstica, la difícil localización de los tumores, el predominio en miembros inferiores, la curación tras su extirpación completa y la posibilidad de recidivas<sup>14</sup>. Se han comunicado menos de 400 casos de OT, la mayoría en los últimos años, lo cual refleja su baja incidencia y las dificultades en su identificación.

El caso expuesto ilustra la dificultad y retardo en el diagnóstico, la persistencia ante la resección incompleta del tumor fosfatúrico y las discrepancias en la interpretación anatomopatológica.

Tabla 2. Trastornos hipofosfatémicos mediados por FGF-23

Patología	Gen implicado
Raquitismo hipofosfatémico familiar ligado al X	PHEX
Raquitismo hipofosfatémico familiar autosómico dominante	FGF23
Raquitismo hipofosfatémico familiar autosómico recesivo tipo 1	DMP1
Raquitismo hipofosfatémico familiar autosómico recesivo tipo 2	ENPP1
Trastorno hipofosfatémico con anomalías dentales y calcificación ectópica	FAM20C
Síndrome de <i>nevus</i> sebáceo linear	—
Osteomalacia/raquitismo por sacarato o polimaltosato de hierro	—
Síndrome McCune-Albright/displasia fibrosa	—
Osteomalacia inducida por tumores	—

**Agradecimientos:** A la Dra. Beatriz Oliveri por su contribución fundamental en la resolución del caso, y a la Dra. Rosa Moysés por hacer posible la inmunotinción para FGF-23 en la biopsia.

### Bibliografía

- Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18:R53-77.
- Barth JH, Jones RG, Payne RB. Calculation of renal tubular reabsorption of phosphate: the algorithm performs better than the nomogram. *Ann Clin Biochem*. 2000;37:79-81.
- Amblee A, Uy J, Senseng C, Hart P. Tumor-induced osteomalacia with normal systemic fibroblast growth factor-23 level. *Clin Kidney J*. 2014;7(2):186-9.
- Razzaque MS. The FGF23-Klotho axis: endocrine regulation of phosphate homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5:611-9.
- Fathalla H, Cusimano M, Di Ieva A, Karamchandani J, Fung R, Kovacs K. Osteomalacia-Inducing Tumors of the Brain: A Case Report, Review and a Hypothesis. *World Neurosurg*. 2015;84(1):189.e1-5.
- Lin HA, Shih SR, Tseng YT, Chen CH, Chiu WY, Hsu CY, et al. Ovarian cancer-related hypophosphatemic osteomalacia. A case report. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4403-7.
- Meng T, Zhou W, Li B, Yin H, Li Z, Zhou L. En bloc resection for treatment of tumor-induced osteomalacia: a case presentation and a systematic review. *World J Surg Oncol*. 2015;13(1):176-82.
- Weidner N. Review and update: oncogenic osteomalacia-rickets. *Ultrastruct Pathol*. 1991;15:317-33.
- Ogose A, Hotta T, Emura I, Hatano H, Inoue Y, Umezumi H, et al. Recurrent malignant variant of phosphaturic mesenchymal tumor with oncogenic osteomalacia. *Skeletal Radiol*. 2001;30:99-103.
- Fukumoto S. Diagnostic Modalities for FGF23-Producing Tumors in Patients with Tumor-Induced Osteomalacia. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2014;29(2):136-43.
- Hesse E, Moessinger E, Rosenthal H, Laenger F, Brabant G, Petrich T, et al. Oncogenic osteomalacia: exact tumor localization by co-registration of positron emission and computed tomography. *J Bone Miner Res*. 2007;22:158-62.
- Sun ZJ, Jin J, Qiu GX, Gao P, Liu Y. Surgical treatment of tumor-induced osteomalacia: a retrospective review of 40 cases with extremity tumors. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;26:16-23.
- Kinoshita Y, Fukumoto S. Anti-FGF23 antibody therapy for patients with tumor-induced osteomalacia. *Clin Calcium*. 2014;24(8):1217-22.
- Mastaglia S, Somoza J, González D, Oliveri B. Osteomalacia tumoral. Actualizaciones en Osteología. 2013;9:194-202.