

OSTEOMALACIA POR TUMOR SECRETOR DE FGF-23

ARIEL SÁNCHEZ¹, ALEJANDRO CASTIGLIONI², NICOLÁS CÓCCARO³, ROBERTO SILVA⁴,
EDUARDO BOBROVSKY⁵, ROSA M.A. MOYSÉS⁶, FABIANA GRACIOLLI⁶

¹Centro de Endocrinología, Rosario, ²Servicio de Ortopedia y Traumatología, Sanatorio Británico, Rosario, ³Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Sanatorio Británico, Rosario, ⁴Diagnóstico por Imágenes, Centro de Imágenes Médicas, Rosario, ⁵Servicio de Cirugía, Hospital Escuela Eva Perón, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Santa Fe, ⁶Laboratorio de Fisiopatología Renal (Disciplina de Nefrología), Facultad de Medicina, Universidad de São Paulo, Brasil

Resumen Se presenta un caso de osteomalacia oncogénica en un varón de 50 años, con fuertes dolores óseos y gran debilidad muscular durante 4 años. Tenía varias deformidades vertebrales dorsales en cuña, fracturas en ambas ramas iliopúbicas y en una rama isquiopúbica, y una zona de Looser en la meseta tibial derecha. Se localizó un tumor de 2 cm de diámetro en el hueso poplíteo derecho mediante centellograma con otreótido marcado con tecnecio. El tumor fue extirpado quirúrgicamente. La microscopía mostró un tumor mesenquimático fosfatúrico, de tejido conectivo mixto. La inmunotinción demostró FGF-23. Hubo rápida mejoría, con consolidación de las fracturas pelvianas y de la pseudofractura tibial y normalización de las alteraciones bioquímicas.

Palabras clave: osteomalacia oncogénica, osteomalacia inducida por tumor, hipofosfatemia, tumores mesenquimáticos fosfatúricos, FGF-23

Abstract *Osteomalacia due to a tumor secreting FGF-23.* A case of oncogenic osteomalacia in a 50-year-old male is here presented. He suffered severe bone pain and marked muscular weakness of 4 years' duration. There were several vertebral deformities in the thoracic spine, bilateral fractures of the iliopubic branches, another fracture in the left ischiopubic branch, and a Looser's zone in the right proximal tibia. An otreotide-Tc scan allowed to identify a small tumor in the posterior aspect of the right knee. It was surgically removed. Microscopically, it was a phosphaturic mesenchymal tumor-mixed connective tissue (PMT-MCT). Expression of FGF-23 was documented by immune-peroxidase staining. There was rapid improvement, with consolidation of the pelvic fractures and the tibial pseudo-fracture. The laboratory values returned to normal.

Key words: oncogenic osteomalacia, tumor-induced osteomalacia, hypophosphatemia, phosphaturic mesenchymal tumors, FGF-23

La osteomalacia oncogénica o tumoral es un síndrome paraneoplásico adquirido causado por pérdida renal de fósforo. Descripto por McCance en 1947¹, es raro: en la literatura médica había alrededor de 200 comunicaciones en 2008². Puede presentarse a cualquier edad³; es más frecuente en adultos de 50-70 años. Las neoplasias causantes se identifican anatomopatológicamente como tumores mesenquimáticos fosfatúricos, de tejido conectivo mixto. La naturaleza oculta de estos tumores determina que haya demora entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico correcto (promedio, 2-3 años); una vez hecho el diagnóstico, la ubicación del tumor demora en promedio otros 5 años el tratamiento quirúrgico².

Caso clínico

Varón de 50 años con cuadro progresivo de cuatro años de evolución, caracterizado por dolor óseo generalizado, limitación funcional en los miembros y cifosis. Había sido tratado con varios antiinflamatorios no esteroideos, glucosamina, y durante un año con oxicodona y etanercept, sin mejoría. En los últimos meses el dolor y la limitación funcional eran incapacitantes y causaban alteración del sueño. La compresión ósea intensificaba el dolor. El único antecedente personal era diabetes tipo 2, diagnosticada 18 años antes y tratada con glibeprida y metformina. No se registraron antecedentes familiares de enfermedades osteoarticulares.

Las radiografías evidenciaban tres fracturas pélvicas sin consolidación y una zona de Looser (líneas claras transversales, más o menos simétricas sobre la diáfisis de los huesos largos, las ramas isquiopúbicas, las costillas, que corresponden a tejido osteoide) en la meseta tibial derecha (Fig. 1), y acúñamientos y osteopenia en los cuerpos vertebrales.

Resultados de exámenes de laboratorio iniciales: glucemia en ayunas 172 mg/dl, hemoglobina glucosilada 7.2%, creatinemia 0.76 mg/dl, hemograma y hepatograma normales, velocidad de eritrosedimentación 4 y 11 mm, proteinograma por electroforesis normal, TSH sérica normal, calcemia corre-

Recibido: 4-V-2012

Aceptado: 16-VII-2012

Dirección postal: Dr. Ariel Sánchez, Centro de Endocrinología, San Lorenzo 876, 2000 Rosario, Santa Fe, Argentina
Fax (54-341) 421-2929 e-mail: asanchez@cimero.org.ar

gida normal (10 mg/dl), fosfatemia baja (1.6 mg/dl), fosfatasa alcalina sérica elevada en 1 283 U/ml (rango normal 60-279), hormona paratiroidea (PTH) sérica normal (58 pg/ml; rango de referencia 7-65), 25-hidroxivitamina D sérica baja (16 ng/ml; valor deseable > 30), osteocalcina sérica normal (3.4 ng/ml; rango de referencia 2-23), y telopéptido N-terminal (NTX) urinario elevado (2 256 µg/mmol creatinina; rango normal 80-800). El umbral tubular de fósforo $-Tm_{P_{O_4}}/GFR-$ era bajo (1 mg/dl; rango normal en adultos 2.5-4.2)⁴.

La densidad mineral ósea femoral por absorciometría dual de rayos X (DXA) era muy baja en ambas caderas (T-score: -5.0). El centellograma óseo mostraba hipercaptación en columna vertebral, grandes articulaciones y pelvis.

Se hizo el diagnóstico clínico de osteomalacia hipofosfatémica. Ante la sospecha de la existencia de un tumor productor de factor fosfatúrico, se solicitó una centellografía de cuerpo entero con octreótido marcado con ^{99m}Tc (Tecnuclear, Argentina), la que mostró un foco captante en hueso poplíteo derecho (Fig. 2).

Una resonancia magnética nuclear (RMN) de la rodilla evidenció una lesión de partes blandas redondeada en el hueso poplíteo, adyacente a la arteria, de 25 mm de diámetro, homogénea e hipointensa en todas las secuencias. Se realizó una biopsia por punción de la lesión con asistencia tomográfica, cuyo análisis patológico mostró la presencia de tejido mixocondroide con áreas densamente celulares de



Fig. 1.- Fracturas en ambas ramas iliopúbicas e isquiopúbica izquierda (flechas) y área de Looser en la extremidad superior de la tibia.

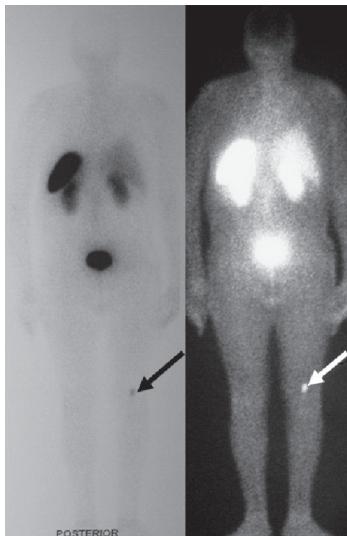


Fig. 2.- Centellograma con octreótido marcado con ^{99m}Tc; captación localizada en rodilla derecha (flecha).

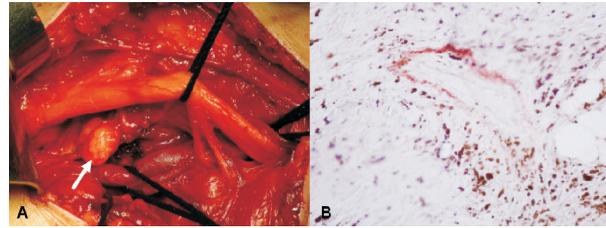


Fig. 3.- A) Cirugía: abordaje posterior, identificación y reparación de estructuras neurovasculares; la flecha señala la lesión. B) Inmunomarcación del tumor; a gran aumento se ven las células pardas productoras de FGF-23.

tejido conectivo y células osteoclastoides. No había signos de malignidad.

Se indicó la resección quirúrgica del tumor para eliminar el tejido productor de factor fosfatúrico y revertir la osteomalacia. Se administraron dos dosis orales de 100 000 UI de colecalciferol antes de la cirugía. La intervención consistió en la resección oncológica de la lesión mediante abordaje posterior (Fig. 3A). En la mañana siguiente a la cirugía, la reabsorción tubular de fósforo (RTP) fue de 99%.

La anatomía patológica mostró una neoplasia circunscrita, constituida por lóbulos de tejido con células mesenquimales pequeñas, fusiformes o redondas, dispuestas en sábanas, con sectores ricos en células osteoclastoides y prominente vascularización. El diagnóstico fue tumor mesenquimático fosfatúrico, de tejido conectivo mixto. Un taco del tumor incluido en parafina fue estudiado con inmunotinción para factor fibroblástico 23 (FGF-23) por la técnica de inmunoperoxidasa. El FGF-23 fue encontrado en extensas zonas del tumor (Fig. 3B).

Los dolores óseos se exacerbaron luego de la cirugía durante un período de 2-3 semanas. Se indicó tratamiento con suplementos orales de fósforo (1 g de P elemental) y calcitriol (0.5 µg) por día. Luego los dolores y la debilidad muscular disminuyeron progresivamente.

Los controles alejados de laboratorio mostraron normocalcemia, normofosfatemia, función renal normal, calciuria baja (30 mg/día), RTP de 89%, y persistencia de la hiperfosfatemia alcalina. Dos meses más tarde la tasa sérica de esta enzima empezó a descender hasta normalizarse. Se suspendió el suplemento oral de fósforo.

A los 6 meses el paciente caminaba sin dolor y sin limitación funcional, con buena fuerza en brazos y piernas. En el control radiológico alejado se evidenció la consolidación de las fracturas de pelvis y tibia. La cifosis —que no progresó— ya no era dolorosa. Quedó solamente con 1 000 UI/día de colecalciferol y dieta láctea.

Discusión

La hipofosfatemia es común; está presente en 5% de los pacientes hospitalizados. La prevalencia asciende a 30-50% de los pacientes alcohólicos y los que sufren sepsis grave. En pacientes ambulatorios, la hipofosfatemia moderada (entre 1 y 2.5 mg/dl) generalmente es asintomática, pero cuando es crónica, trae consecuencias clínicas en el músculo (mialgias, debilidad muscular,

miopatía proximal) y el hueso (aumento en la resorción como efecto temprano, y alteración en la mineralización: raquitismo en niños y osteomalacia en adultos)².

Este trastorno metabólico mineral puede provenir de tres mecanismos principales: redistribución del fósforo (paso del medio interno al interior de las células), disminución de su absorción intestinal, o aumento de su excreción renal.

Los principales reguladores del metabolismo del fósforo son la PTH, el calcitriol y el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23). Éste es producido por células óseas (osteoblastos y osteoclastos) y cartilaginosas, y es un poderoso agente fosfatúrico. Cuando está sobreexpresado por algún tejido causa hipofosfatemia severa y sostenida⁵. El mecanismo de la pérdida renal de fósforo es la disminución—por internalización— de los cotransportadores de sodio y fósforo IIa y IIc en el ribete en cepillo de las células del túbulo renal proximal⁵. Recientemente, estudios en cultivos de hueso murino han demostrado que, independientemente de su efecto renal, el FGF-23 puede retardar la diferenciación de osteoblastos y afectar la mineralización del osteoide de modo directo⁶. Se han identificado otros factores fosfatúricos o “fosfatóninas”, como el FGF-7, la MEPE (*matrix extracelular phosphoglycoprotein*) y sFRP4 (*secreted frizzled related protein 4*), pero su papel en el desarrollo de la osteomalacia oncogénica es oscuro².

El diagnóstico diferencial de la osteomalacia oncogénica se hace con cuadros genéticos (hipofosfatemia ligada al cromosoma X—XLH— o las formas autosómicas dominante o recesiva de raquitismo hipofosfatémico), el síndrome de Fanconi, la displasia fibrosa poliostótica, el síndrome de McCune-Albright y algunos tipos de metástasis óseas (próstata, p. ej.). En un adulto joven hipofosfatémico sintomático, sin antecedentes familiares de raquitismo, la oncomalacia oncogénica debe ser considerada en primer lugar, y adecuados estudios diagnósticos (de laboratorio y por imágenes) deben ser rápidamente ordenados y evaluados para proceder cuanto antes a remover el tumor productor del humor fosfatúrico, lo que generalmente resulta curativo del síndrome⁷⁻¹⁰.

El cuadro humoral típico es: a) hipofosfatemia; b) hiperfosfatemia; c) disminución de la RTP; d) niveles bajos de calcitriol sérico. Nuestro paciente tenía normocalcemia y niveles normales de hormona paratiroidea, con elevación marcada de la fosfatasa alcalina sérica. No se dosó calcitriol sérico en nuestro caso. Si bien su nivel de 25-hidroxivitamina D sérica era bajo, no tenía una hipovitaminosis D severa. El defecto tubular proximal en la reabsorción de fósforo se evidenció determinando el bajo umbral renal de transporte de fosfatos mediante el nomograma de Walton y Bijvoet⁴. El rango normal de fosfatemia es amplio, y en adultos promedia 1 g/día, pero

en presencia de hipofosfatemia valores superiores a 100 mg/día (o tasas de RTP inferiores a 95%) indican una pérdida urinaria excesiva².

El paciente tenía osteoporosis densitométrica, como se describe en la osteomalacia hipofosfatémica¹¹.

Los tumores causantes de la osteomalacia oncogénica son pequeños, y se ubican de preferencia en las extremidades (tanto en los huesos como en tejidos blandos), aunque también se han encontrado en senos paranasales y nasofaringe. Un completo examen semiológico del paciente afectado es mandatorio, y a veces permite descubrir clínicamente el tumor^{9, 12}.

Los tumores fosfatúricos son complejos y de crecimiento lento. En la literatura inglesa se conocen como PMT-MCT (*Phosphaturic Mesenchymal Tumors, Mixed Connective Tissue type*), y como lo propone una revisión, constituyen una entidad histopatológica distintiva¹³. La previa falta de criterios uniformes para su reconocimiento sería responsable de algunos errores diagnósticos.

Los métodos de diagnóstico por imágenes útiles en esta entidad son la tomografía computarizada⁸, la RMN¹⁰, la tomografía por emisión de positrones (PET-CT scan)⁷, y la centellografía con análogos de la somatostatina como el pentreótido o el octreótido, marcados con ¹¹¹In o con ^{99m}Tc³. Esto se debe a que los tumores productores de FGF-23 generalmente expresan receptores para somatostatina. En nuestro caso se usó este último método.

El dosaje de FGF-23 sérico puede confirmar el diagnóstico clínico, y se ha utilizado para ubicar la localización del tumor productor mediante cateterismo venoso selectivo¹⁴. Sin embargo, no se realiza rutinariamente en nuestro país, y su determinación es costosa. En un caso estudiado en la ciudad de La Plata se dosó FGF-23 sérico, que estaba elevado (1 700 pg/ml; valor máximo normal 110 pg/ml); descendió a la mitad 2 semanas después de la ablación del tumor y se mantenía normal un año después de la cirugía (Dr. José Luis Mansur, comunicación personal).

En los casos en que no se puede realizar la exéresis quirúrgica completa del tumor, se indica un tratamiento médico con suplemento oral de fosfatos (1-2 g/día de P elemental) y de calcitriol (1 µg/día) en dosis separadas, con lo que se puede conseguir una mejoría clínica y bioquímica. Se han ensayado los agonistas de receptores de somatostatina (octreótido de acción prolongada por vía parenteral), con respuestas variables^{12, 15}.

Agradecimientos: Al Dr. Alberto Gentiletti, quien sospechó una osteopatía metabólica en el paciente y lo derivó para su estudio; a las patólogas Dras. Amalia Proske y Rosalía Rodríguez por sus detallados informes; y a la Dra. Sara Feldman, que gentilmente llevó un taco del tumor a San Pablo para consulta.

Conflictos de interés: Ninguno a declarar.

Bibliografía

1. McCrance RA. Osteomalacia with Looser's nodes (Milkman's syndrome) due to a raised resistance to vitamin D acquired about the age of 15 years. *Quart J Med* 1947; 16: 33-46.
2. Ruppe MD, Jan de Beur SM. Disorders of phosphate homeostasis. En: Rosen C, ed., *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 7th ed. Washington: American Society for Bone and Mineral Research, 2008, pp 317-21.
3. Haeusler G, Freilinger M, Dominkus M, et al. Tumor-induced hypophosphatemic rickets in an adolescent boy—clinical presentation, diagnosis, and histological findings in growth plate and muscle tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4511-7.
4. Walton RJ, Bijvoet OL. Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet* 1975; 2: 309-10.
5. Razzaque MS. The FGF23-Klotho axis: endocrine regulation of phosphate homeostasis. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 611-9.
6. Wang H, Yoshiko Y, Yamamoto R, et al. Overexpression of fibroblast growth factor 23 suppresses osteoblast differentiation and matrix mineralization in vitro. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 939-48.
7. Parisi MS, Oliveri B. Osteomalacia tumoral. *Actual Osteol* 2008; 4: 14-21.
8. Radaideh ARM, Jaradat D, Abu-Kalaf MM, Nusier MK. Resolution of severe oncogenic hypophosphatemic osteomalacia after resection of a deeply located soft-tissue tumor. *Curr Oncol* 2009; 16: 87-90.
9. Dutra Romualdo-Silva D, Carvalho-Silva BC, Vasconcelos Caetano C, et al. Tumor-induced osteomalacia: a case report. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53: 378-82.
10. Bee YM, Chan LP, Goh CHK. A man with persistent, enigmatic bone pain and hypophosphatemia. *The Endocrinologist* 2010; 20: 33-7.
11. Negri AL, Bogado CE, Zanchetta JR. Bone densitometry in a patient with hypophosphatemic osteomalacia. *J Bone Miner Metab* 2004; 22: 514-7.
12. Mékinian A, Ladsous M, Balavoine AS, et al. Curative surgical treatment after inefficient long-acting somatostatin analogues of a tumor-induced osteomalacia. *Presse Med* 2011, 40: 309-13.
13. Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Billings SD, et al. Most osteomalacia-associated mesenchymal tumors are a single histopathologic entity. An analysis of 32 cases and a comprehensive review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1-30.
14. Endo I, Fukumoto S, Ozono S, et al. Clinical usefulness of measurement of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in hypophosphatemic patients. Proposal of diagnostic criteria using FGF23 measurement. *Bone* 2008; 42: 1235-9.
15. Seufert J, Ebert K, Müller J, et al. Octreotide therapy for tumor-induced osteomalacia. *N Engl J Med* 2001; 345: 1883-8.

L'époque moderne a commencé quand l'homme, avec l'aide du télescope, tourna ses yeux corporels vers l'univers, sur lequel il avait spéculé pendant longtemps- voyant avec les yeux de l'esprit, écoutant avec les oreilles du coeur, et guidé par la lumière intérieure de la raison- et apprit que ses sens n'étaient pas ajustés a l'univers, que son expérience quotidienne, loin de pouvoir constituer le modèle de la réception de la vérité et de l'acquisition du savoir, était une source constante d'erreur et d'illusion. [...] Désormais convaincue de l'insuffisance de la simple observation, les sciences de la nature se tournèrent vers l'expérience qui, en intervenant directement sur la nature, assura ce développement dont la progression a depuis lors semble sans limites.

La época moderna comenzó cuando el hombre, con ayuda del telescopio, tornó sus ojos corporales hacia el universo, sobre el que había especulado durante mucho tiempo, viendo con los ojos del espíritu, escuchando con los oídos del corazón, y guiado por la luz interior de la razón, y aprendió que sus sentidos no estaban ajustados al universo, que su experiencia cotidiana, lejos de constituir el modelo de la recepción de la verdad y de la adquisición del saber, eran una fuente constante de error y de ilusión. [...] Desde entonces, convencido de la insuficiencia de la simple observación, las ciencias de la naturaleza se tornaron hacia la experiencia que, interviniendo directamente sobre la naturaleza, asegura ese desarrollo del que la progresión, desde entonces, parece sin límites.

Anna Arendt (1906- 1975)

La crise de la culture. Paris: Gallimard, 2009, p 75