

Osteomalacia inducida por tumor: Evolución temporal de su manejo en un hospital nacional peruano.

Tumor-induced osteomalacia: Temporal evolution of its management in a Peruvian national hospital.

Autores:

José Paz-Ibarra ^{1,2}
Sofía Sáenz-Bustamante ^{2,3}
Gerson Siura-Trevejo ^{1,2}
Víctor García-Ruíz ^{1,2}
Fernando Quinto-Reyes ^{1,2}
Manuel Inostroza-Fernández ^{1,4}
Ada Chávez-Gil ^{1,4}
Alfredo Adolfo Reza Albarrán ³

Filiación:

1. Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins; Lima, Perú.
2. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; Lima, Perú.
3. Clínica de Metabolismo Mineral Óseo – Departamento de Endocrinología y Metabolismo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; Ciudad de México.
4. Departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins; Lima, Perú.

Contribución de los autores:

JPI, SSB, GST, VGR, FQR, MIF, ACG y AARA han contribuido de igual manera con aportaciones importantes a la idea y diseño del estudio, la recolección de datos, el análisis e interpretación de datos, la redacción del borrador del artículo y la revisión crítica de su contenido intelectual sustancial, así como la revisión y aprobación final de la versión que se pretende publicar.

Conflicto de intereses: Ninguno

Financiamiento: Recursos propios.

Aspectos éticos:

Se contó con la autorización escrita de los pacientes que obra en poder de los autores; así mismo, se ha guardado la confidencialidad de los mismos en el manuscrito.

Osteomalacia inducida por tumor: Evolución temporal de su manejo en un hospital nacional peruano.

Resumen:

Objetivo: Presentar la evolución temporal del manejo de la osteomalacia inducida por tumor en un hospital nacional peruano desde el año 1999 hasta la actualidad.

Material y métodos: Se revisaron las historias clínicas y se presentan las características clínicas y para-clínicas de los pacientes atendidos en un hospital nacional de referencia con el diagnóstico de osteomalacia inducida por tumor desde el año 1999 hasta la actualidad.

Resultados: Se encontraron cuatro pacientes en el período de estudio (año 1999, 2011, 2018 y 2020). En el primer caso no se encontró el tumor, el paciente falleció por complicaciones respiratorias producto de la postración; en el segundo y tercer caso se logró ubicar el tumor en la pierna derecha y hemitórax derecho, respectivamente, con la resolución del cuadro tras la resección total de ambos tumores; en el cuarto caso a pesar de realizarse todos los exámenes e imágenes actualmente disponibles en Perú, no se logró ubicar el tumor; está recibiendo tratamiento médico con sales de fósforo y calcitriol con mejoría del dolor y la fuerza, pudiendo deambular sin apoyo.

Conclusiones: El diagnóstico de osteomalacia inducida por tumor en nuestro medio es difícil; una vez que se plantea como alternativa diagnóstica, la confirmación bioquímica de este tipo de osteomalacia y la ubicación topográfica del tumor fosfatúrico dependen de la disponibilidad de los exámenes de laboratorio y equipos de imágenes en el medio. La resolución de los casos dependerá de la capacidad del equipo de cirujanos cuando el tumor es ubicado.

Palabras clave: Osteomalacia; Hipofosfatemia; Osteomalacia inducida por tumor; FGF23; Tumores mesenquimales fosfatúricos, Perú (DeCS-BIREME).

Tumor-induced osteomalacia: Temporal evolution of its management in a Peruvian national hospital.

Abstract:

Objective: To present the temporal evolution of the management of tumor-induced osteomalacia in a Peruvian national hospital from 1999 to the present.

Methods: The medical records were reviewed and the clinical and para-clinical characteristics of the patients treated in a national referral hospital with the diagnosis of tumor-induced osteomalacia from 1999 to the present are presented.

Results: Four patients were found in the study period (1999, 2011, 2018, and 2020). In the first case the tumor was not found; the patient died due to respiratory complications resulting from prostration. In the second and third cases, the tumor was located in the right leg and right hemithorax, respectively, with resolution of the condition after total resection of both tumors. In the fourth case, despite all the examinations and images currently available in Peru, the tumor could not be located; he is receiving medical treatment with phosphate salts and calcitriol, with improvement in pain and strength, being able to walk without support.

Conclusions: The diagnosis of tumor-induced osteomalacia in our environment is difficult. Once the diagnosis is suspected, biochemical confirmation of this type of osteomalacia and the topographic location of the phosphaturic tumor depend on the availability of laboratory tests and imaging equipment in the environment. The resolution of the cases is determined by the capacity of the team of surgeons when the tumor is located.

Keywords: Osteomalacia; Hypophosphatemia; Tumor-induced osteomalacia; FGF23; Phosphaturic mesenchymal tumors; Peru (MeSH-NLM).

Introducción

La osteomalacia inducida por tumor (OIT) es una condición rara caracterizada por la pérdida de la arquitectura ósea debida a un defecto en la mineralización causado por la pérdida de fosfato a través de la orina, lo que se debe a la producción del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) por un tumor de origen mesenquimal, generalmente benigno. Por ello, las manifestaciones clínicas de dolor óseo generalizado, debilidad muscular y fracturas patológicas se asocian a hipofosfatemia y niveles bajos de 1,25 dihidroxi-vitamina D (1,25-(OH)₂VitD), independientemente de alguna alteración en los niveles de calcio y hormona paratiroidea (PTH) circulantes¹. El tumor puede localizarse en cualquier parte del organismo, en ocasiones en zonas tan poco comunes como en la palma de la mano o el talón^{2,3}. La baja frecuencia, la distribución heterogénea de los tumores y el costo de los exámenes auxiliares requeridos para llegar a un diagnóstico preciso, hacen de esta entidad un reto diagnóstico para los clínicos. En el conocimiento de los autores, la mayor serie de casos informada incluye 31 pacientes de un mismo centro hospitalario⁴. En Perú, sin embargo, no se cuenta con una serie de casos informada hasta el momento. Presentamos una serie de 4 casos de OIT tratados en un hospital nacional peruano.

Material y métodos:

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes adultos con el diagnóstico de osteomalacia y se seleccionaron los casos que presentaban hipofosfatemia desde el año 1999 hasta la actualidad, se seleccionaron las historias compatibles con el diagnóstico de OIT; se analizaron las características clínicas como edad, sexo y presentación clínica, así como estudios de laboratorio, estudios de imágenes, localización del tumor, características histológicas, tratamiento y seguimiento de los pacientes.

Resultados:

Se encontraron e incluyeron cuatro (04) casos con el diagnóstico de OIT, cuyas características clínicas y paraclínicas, así como, la evolución temporal del diagnóstico y del manejo de la OIT - acorde con la disponibilidad de estudios diagnósticos y tratamientos disponibles en Perú a través de los años - se sintetizan en la tabla 1 y 2, respectivamente. En detalle, los casos se presentan a continuación.

Caso clínico 1

Hombre de 55 años de edad, natural de Lima, con antecedente de asma. Refirió historia de 7 años de disminución de fuerza muscular, limitación de movimientos de miembros superiores e inferiores y dolor en extremidades inferiores; había sido evaluado por neurólogos y posteriormente por reumatólogos por diagnóstico de “osteoporosis” quienes indicaron tratamiento con calcitonina. Dieciocho meses previos a su ingreso, se agregó, dolor en columna vertebral, disminución de talla, deformaciones óseas y acortamiento de extremidades. No tenía antecedentes familiares similares ni de abuso de sustancias tóxicas ni antecedentes quirúrgicos. Al examen (enero de 1999) ingresó en silla de ruedas, se encontraba en decúbito dorsal pasivo con movilidad reducida por dolor intenso, tórax enfisematoso, esternón deformado y marcada deformidad de extremidades de predominio de epífisis proximales y distales (Figura 1); había disminución de la fuerza y tenía sensibilidad conservada. Los exámenes mostraron: Calcio total corregido: 9.19 mg/dl; fósforo: 0.54 mg/dl (valor normal (VN): 3-4.5); fosfatasa alcalina: 5 722 U/L (VN: 42-128); creatinina: 1.02 mg/dl; 25-OHVitD: 30ng/mL (VN: 20-60); osteocalcina: 11.7 ng/mL (VN: 1-25.2); examen de orina normal, calciuria de 96 mg/día, reabsorción tubular de fosfatos de 66.7% y PTH: 332 pg/mL (VN: 12-72); las determinaciones de FGF-23 y 1,25-(OH)₂VitD no estaban disponibles. Un examen radiológico completo óseo mostró luxaciones y fracturas múltiples, deformidades por fracturas en fémur y en columna vertebral dorso-lumbar. Una tomografía axial computarizada

(TAC) c ervico, torácico, abdomino, pélvico no evidenció algún tumor. Una TAC cerebral evidenció osteodistrofia craneal difusa y signos de osteomalacia. Los estudios de gammagrafía con otre tido o tomografía por emisión de positrones asociada a tomografía computarizada (PET-CT) no estaban disponibles. Una biopsia ósea confirmó la osteomalacia. Se indicó dieta rica en calcio, fósforo y colecalciferol o calcitriol vía oral (VO), con lo que se obtuvo discreta mejoría del dolor, pero no se tuvieron estudios bioquímicos de seguimiento. La familia informó que falleció al año por complicaciones respiratorias asociadas a la postración.



Figura 1.- Nótese las deformaciones a nivel de tórax y extremidades de predominio de epífisis.

Caso clínico 2

Mujer de 20 años de edad, natural de Puno, sin antecedentes de importancia. Acudió con historia de enfermedad de 4 años caracterizada por dificultad para la marcha; a los 6 meses apareció dolor punzante en ambas plantas; a pesar de no tener antecedente traumático, se encontraron fracturas patológicas en el segundo metatarsiano del pie izquierdo y cuarto metatarsiano del pie derecho, cuya biopsia no evidenció lesión maligna en hospital de lugar de origen; un año antes de su ingreso a nuestro hospital presentó dificultad para levantar los hombros, mayor dificultad para deambular con necesidad de apoyo para subir escaleras y leve dificultad para levantar objetos pesados; no tenía disfagia ni disnea. Al ingreso usaba muletas, tenía discapacidad para incorporarse sin apoyo

y requería de ayuda para bañarse. Fue evaluada en diferentes centros y especialidades del sur del país y en Lima, siendo referida al servicio de Neurología en julio de 2012, de donde fue transferida a Endocrinología para estudio en marzo de 2013. Al examen físico se encontraron piernas arqueadas, prominencia de cifosis dorsal, uso de muletas y necesidad de apoyo para incorporarse; tenía dientes incisivos superiores en mal estado y una pieza dentaria rota, además de limitación en flexión de la cadera por dolor, cuadriparesia proximal grado 3 de 5, atrofia y debilidad escapular. Una densitometría ósea mostró puntaje Z de -5.5 en cuello femoral. Los exámenes de laboratorio obtenidos mostraron: PTH: 54.4 pg/ml, calcio total corregido: 9.26 mg/dl, fosfatasa alcalina: 415 U/L; fósforo sérico: 1.7 mg/dl, reabsorción tubular de fosfatos: 59.6% y máximo tubular de fosfatos ajustado a la tasa de filtración glomerular (TmP-GFR) en 1.01 (VN para la edad: 3.18-6.41), 25-(OH)VitD: 56 ng/ml; calciuria de 116 mg/día; no estuvo disponible medición de 1,25-(OH)₂VitD. El PET-CT con fluoro-desoxiglucosa (¹⁸FDG) fue negativo y la gammagrafía con octreótido mostró actividad metabólica incrementada a nivel de cabeza de peroné derecho (Figura 2). Una TAC mostró un nódulo que resaltó con el contraste en tejidos blandos, adyacente a la diáfisis proximal del peroné derecho, de 17x12 mm y una angiорresonancia magnética nuclear (angio-RMN) de pierna derecha mostró un nódulo con apariencia de “ovillo” de 20x14 mm de diámetro en la parte proximal de la pierna derecha, dependiente de arteria tibial anterior (Figura 3). Con estos hallazgos, se sometió a intervención quirúrgica, encontrándose un tumor sólido bien vascularizado. La histopatología informó proliferación mesenquimal fuso-celular benigna, asociada a proliferación vascular predominantemente capilar y células gigantes dispersas tipo osteoclasto, compatible con tumor mesenquimal tipo tumor de tejido conectivo mixto. La paciente tuvo evolución favorable desde la primera semana postoperatoria, con disminución del dolor y aumento progresivo de la fuerza muscular; su nivel de fósforo llegó a ser de 4.51 mg/dL y su

reabsorción tubular de fosfatos de 96%. Posteriormente fue sometida a reemplazo total de cadera bilateral; actualmente deambula sin apoyo y ha mejorado su salud dental.

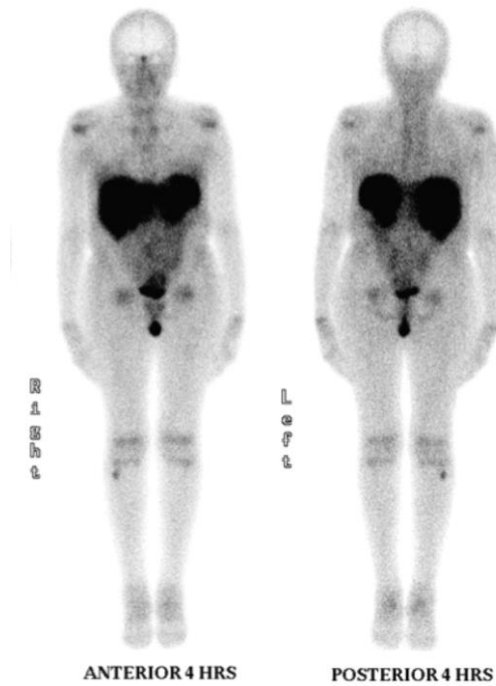


Figura 2.- Gammagrafía con octreótido que muestra hipercaptación a nivel de cabeza de peroné derecho.

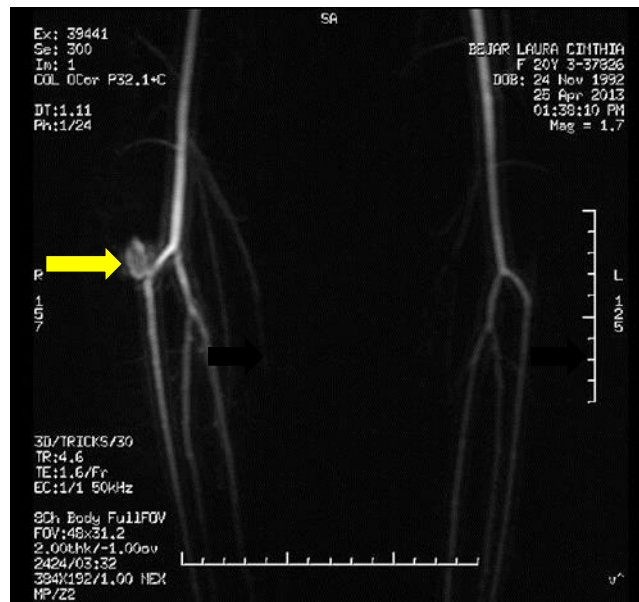


Figura 3.- Angio-RMN que muestra ovillo vascular dependiente de arteria tibial anterior

Caso clínico 3

Hombre de 33 años de edad, natural de Trujillo, procedente de Chile. No tenía antecedentes de importancia ni abuso de sustancias tóxicas. Refirió 4 años de evolución de su enfermedad, que se caracterizó por dificultad para la deambulación, dolor intenso en talón derecho, lumbalgia, poliartralgias, polimialgias y debilidad muscular; refirió que en una ocasión, mientras deambulaba y sin traumatismo previo, presentó dolor intenso en muslo derecho que le impidió continuar la marcha; en un servicio de Urgencias se demostró fractura de fémur derecho. Varios especialistas sugirieron diagnóstico de “enfermedad de Paget”, llegando incluso a realizarse una biopsia ósea; fue tratado con bifosfonatos por VO e intravenosa durante 9 meses; al no mostrar mejoría fue referido a Endocrinología del HNERM por elevación de PTH, calcemia normal y gammagrafía con SESTA-MIBI normal. Al examen físico (diciembre de 2018) se evidenciaba tórax en tonel, sin otros rasgos dismórficos; se incorporaba con dificultad, tenía limitación funcional en la articulación de cadera y rodillas a la movilización activa por dolor; la fuerza estaba disminuida grado 2 de 5; la sensibilidad estaba conservada. Los exámenes de laboratorio mostraron PTH: 115pg/mL, calcio sérico corregido: 8.8 mg/dL, fósforo sérico: 1.08 mg/dL y fosfatasa alcalina: 1 806 U/L. Su reabsorción tubular de fosfatos era de 71.6% y su TmP/GFR de 0.71 (VN: 3.09-4.19); calciuria: 130 mg/día; el nivel de osteocalcina era de 3.56 ng/ml (VN: 2-22); el nivel de 25-(OH)VitD fue de 19ng/mL (VN: >20) y el nivel de 1,25-(OH)₂VitD indetectable; el nivel de FGF-23 sérico (fracción carboxilo-terminal: cFGF-23) fue de >446 RU/mL (VN: 0-145). Un PET-CT con ¹⁸FDG y una gammagrafía con octreótido mostraron hipercaptación a nivel del segmento superior del lóbulo inferior pulmonar derecho, subyacente a la sexta unión costo-vertebral (Figura 4). El estudio de RMN y la TAC mostraron una lesión nodular de aproximadamente 14x9 mm (Figura 5). Fue sometido a resección quirúrgica de un tumor de casi 2 cm, de consistencia blanda y vascularizado; el informe de histopatología fue tumor fosfatúrico mesenquimal de variante mixta de tejido

conectivo (Figura 6). El paciente evolucionó favorablemente; tuvo mejoría de la fuerza y disminución del dolor; el fósforo sérico fue de 3.6 mg/dL y la reabsorción tubular de fosfatos de 93.2%; se confirmó la consolidación de la fractura de fémur y actualmente tiene marcha normal.

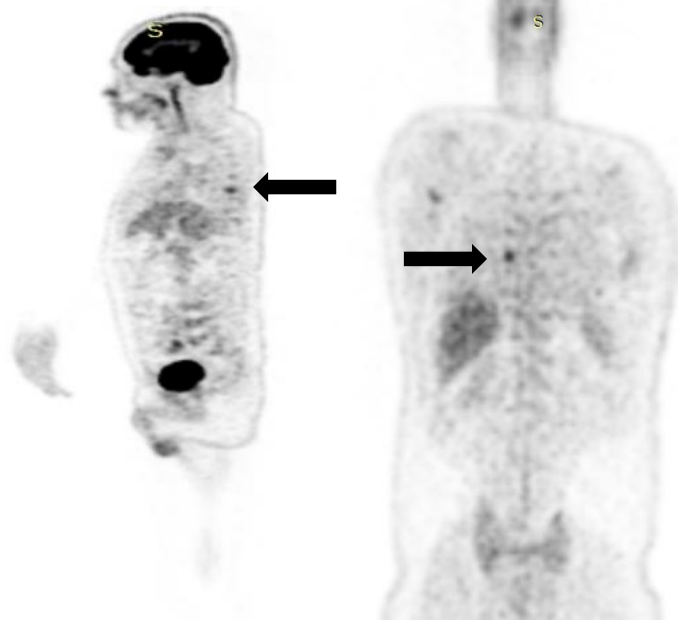


Figura 4.- PET-CT con ^{18}F FDG que muestra una zona focal de hipercaptación de localización paravertebral derecha.

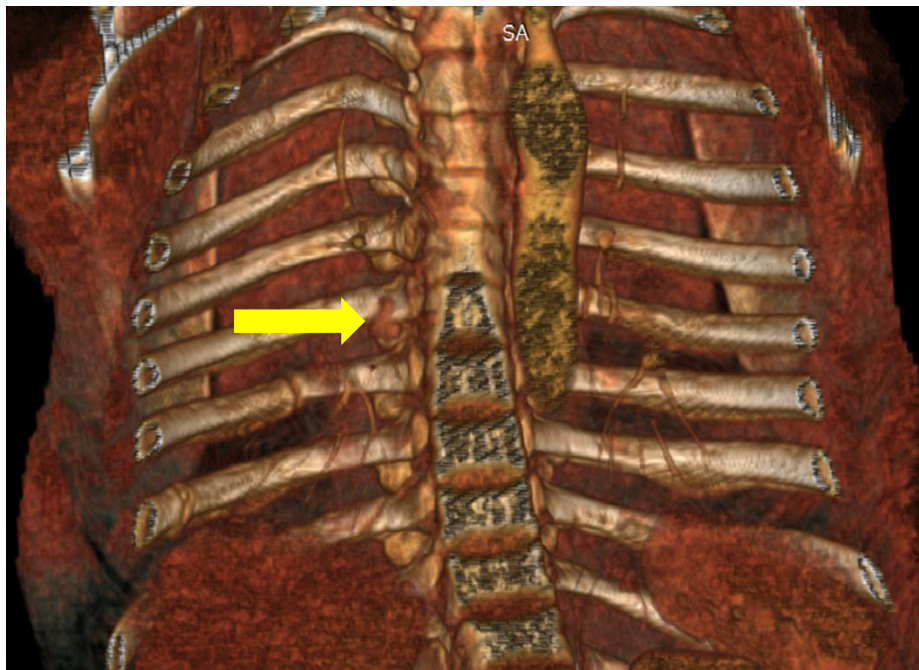


Figura 5.- Reconstrucción tridimensional de una TC multicorte que muestra un tumor paravertebral derecho (flecha).

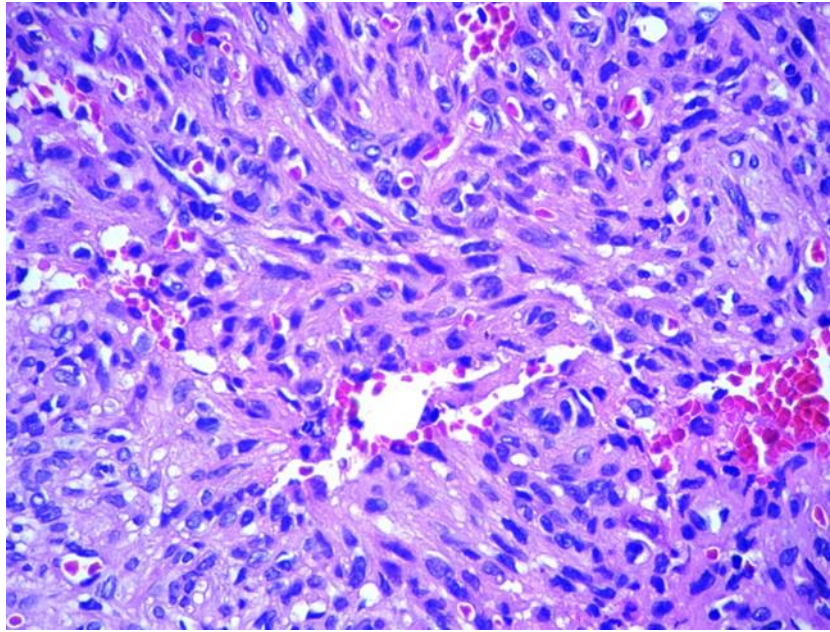


Figura 6.- Tinción de hematoxilina y eosina de un tumor mesenquimatoso mixto asociado a hiperfosfatúria.

Caso clínico 4

Mujer de 54 años de edad, natural de Lima, procedente de Estados Unidos, sin antecedentes de importancia. Refirió 3 años de evolución de dolor generalizado y disminución de fuerza muscular; tuvo una caída desde un tercer escalón, presentando fracturas múltiples a nivel de pelvis, sacro y fémur izquierdo, por lo que fue sometida a múltiples intervenciones (última en octubre 2019). Algunos exámenes realizados en Estados Unidos mostraron fósforo sérico de 2.3 mg/dl, fosfatasa alcalina de 279 U/L y cFGF-23: 123 RU/mL (VN <130). Recibía sales de fósforo y calcitriol, con poca adherencia. Al examen (enero 2020) se encontró que la paciente deambulaba con andador y que la marcha le causaba intenso dolor (escala análoga visual – EVA – de 10/10); tenía también debilidad y limitación funcional de cadera izquierda y la sensibilidad estaba conservada. Los exámenes de laboratorio mostraron: Calcio total corregido: 9.2 mg/dL; fósforo sérico: 2.0 mg/dL (VN: 2.5-4.8); fosfatasa alcalina: 121 U/L (VN: 15-60); creatinina: 0.4 mg/dl, 25-(OH)VitD: 29 ng/mL; osteocalcina: 13.7 ng/mL (VN: 15-46); calcio urinario: 69 mg/día, se obtuvo una

reabsorción tubular de fosfato de 67.7%, TmP-GFR de 1.35 (VN: 2.72-4.39), PTH de 60 pg/ml y cFGF-23 de 190.3 RU/mL (VN: 0-145). La densitometría mineral ósea mostró puntaje T de -4.8 DS en columna lumbar, -3.4 DS en cuello femoral y -3.4 DS en radio ultradistal. Se realizaron gammagrama con octreótido, PET-CT con ¹⁸FDG y RMN de cuerpo entero con cortes finos en secuencia T2, sin encontrarse evidencia de un tumor. Se indicó dieta rica en fósforo, suplementos de fósforo (solución de Joulie) y aumentar la dosis de calcitriol, con lo que hubo mejoría del dolor y de la debilidad muscular, logrando deambular mayores distancias con apoyo. En Perú no se cuenta con ⁶⁸Galio/DOTATATE para uso en PET-CT para completar estudio, por lo cual se ha gestionado el uso compasivo de burosumab a dosis de 1mg/Kg de peso por vía subcutánea cada 4 semanas asociado a colecalciferol VO, previa suspensión de los suplementos de fósforo y calcitriol.

Tabla 1.- Características de los 4 casos con OIT en Perú.

Año de Atención	1999	2013	2018	2020
Sexo	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino
Edad (años)	55	20	33	54
Tiempo de enfermedad (años)	7	4	4	3
Manifestaciones clínicas				
Fracturas	Si	Si	Si	Si
Dolor	Si	Si	Si	Si
Falta de fuerza	Si	Si	Si	Si
Deformación ósea	Si	no	No	No
Situación funcional	Postración	Silla de ruedas	Silla de ruedas	Andador
Especialidades que visitó antes del diagnóstico				
Endocrinología	Si	Si	Si	Si
Traumatología	Si	Si	Si	Si
Reumatología	Si	Si	Si	Si
Neurología	Si	Si	No	No
Neurocirugía	No	Si	No	No
Hematología	No	No	Si	No
Medicina Interna	Si	No	No	Si
Fosfatemia (mg/dL)	0.54	1.7	1.08	2.0
Fosfatasa Alcalina (U/L)	5 722	415	1 806	121
	(VN: 42-128)	(VN: 45-129)	(VN: 44-147)	(VN: 15-60)
Calcemia (mg/dL)	9.19	9.26	8.8	9.2
PTH (pg/ml)	332	54.4	115	60
25-OHVitD (ng/mL)	30	56	19	29
Calciuria (mg/día)	96	116	130	69
TRP (%)	66.7	59.6	71.6	67.7

VN: valor normal

TRP: Reabsorción tubular de fosfatos

Tabla 2.- Evolución en el tiempo del diagnóstico y el tratamiento de 4 casos con OIT en Perú.

Año de Atención	1999	2013	2018	2020
Servicio tratante	Medicina interna	Endocrinología	Endocrinología	Endocrinología
Diagnóstico de osteomalacia				
Radiológico	Si	Si	Si	Si
Bioquímico	Si	Si	Si	Si
Biopsia de hueso	Si	No	No	No
Octreoscan	No disponible	Positivo	Positivo	Negativo
PET-CT ¹⁸FDG	No disponible	Negativo	Positivo	Negativo
Determinación de FGF-23	No disponible	No disponible	Elevado	Elevado
Tumor fosfatúrico	No encontrado en TAC	Confirmado	Confirmado	No encontrado en RMN de cuerpo entero
Tratamiento	Ergocalciferol Calcitriol Suplementos de fosforo y calcio	Resección quirúrgica	Resección quirúrgica	Sales de Fósforo Calcitriol
Estado actual	Fallecido	Curada	Curado	Menos dolor Deambula con apoyo mayores distancias Disminución de FA

PET-CT: tomografía por emisión de positrones asociada a tomografía computarizada

¹⁸FDG: 18 fluoro-desoxiglucosa

FGF-23: Factor de crecimiento fibroblástico 23

TAC: Tomografía axial computarizada

RMN: Resonancia magnética nuclear

FA: Fosfatasa alcalina

Discusión

Desde su primera descripción en 1947, se han informado aproximadamente 500 casos de OIT en la literatura⁵. Esta entidad abarca un grupo de tumores de rara presentación causantes de osteomalacia debido a la producción tumoral excesiva de FGF-23, proteína producida normalmente por los osteocitos. Muchos pacientes afectados aquejan solamente fatiga generalizada y debilidad de larga evolución, además de dolor musculoesquelético, como se describen en los pacientes de la presente serie, hasta que la osteomalacia deviene en su historia natural en fracturas patológicas características¹, y en casos más excepcionales, trastornos hematológicos y compromiso respiratorio⁶. Debido a lo inespecífico de los síntomas, esta entidad nosológica se presenta como un desafío diagnóstico *per se*, principalmente porque su identificación consiste en la exclusión de

otras causas, además del hecho de que la localización de estos tumores a menudo es difícil debido a que suelen ser pequeños⁷.

En estos casos, una vez sospechado el diagnóstico de osteomalacia, se debe revisar la fosfatemia y los niveles séricos de 25-(OH)VitD y, sobre todo de 1,25-(OH)₂VitD, además de la calcemia, fosfatasa alcalina, PTH y mediciones de calcio, fósforo y creatinina en orina al azar y en orina de 24 horas para determinar el máximo tubular de fosfatos ajustado por la tasa de filtración glomerular, un reflejo de la capacidad tubular de reabsorber fósforo. La falta de inclusión de la determinación de fosfatemia en la evaluación de “rutina” de pacientes con sospecha de osteomalacia podría conducir a un mayor retraso en el diagnóstico de esta afección, o incluso un diagnóstico erróneo, como ocurrió con el tercer caso de nuestra serie⁸.

Aunque se describe en la literatura que los tumores mesenquimales fosfatúricos pueden ocurrir en sitios inusuales³, se puede mencionar que los lugares de mayor frecuencia incluyen las extremidades y la región de la cabeza y el cuello⁹. La localización torácica suele ser infrecuente, pero se han informado casos con tumores de tamaño desde 10 milímetros hasta grandes masas de 14 centímetros¹⁰. En general, suelen ser solitarios, sin embargo se han descrito casos de tumores múltiples, de hasta 3 tumores a lo largo de una extremidad¹¹.

La patogénesis de la OIT se basa en la producción tumoral de FGF-23, lo cual genera una fosfaturia marcada y un metabolismo alterado de la vitamina D¹². La principal proteína de transporte responsable de la reabsorción de fosfatos en el riñón son los co-transportadores de sodio-fosfato tipo II (NaPi2a y NaPi2c), ubicados en el túbulo proximal. Se genera, por tanto, una inhibición de la expresión de los co-transportadores NaPi2a y NaPi2c en dicha zona debido a los niveles elevados de FGF-23, el cual a su vez causa hipofosfatemia e hiperfosfaturia¹³. A su vez, el FGF-23 inhibe la actividad de la 1 α -hidroxilasa e incrementa la producción de la 24-hidroxilasa, lo que a su vez conduce a una disminución de la 1,25-(OH)₂VitD y una consecuente elevación de

la fosfatasa alcalina por mineralización inadecuada¹⁴; este último hallazgo fue notorio en los 4 pacientes de esta serie. Por tanto, las alteraciones bioquímicas típicas observadas incluyen hipofosfatemia, disminución de la reabsorción tubular de fosfato y baja tasa de reabsorción tubular renal de fosfato relacionada a la tasa de filtración glomerular (TmP/GFR). Ambos cálculos permiten confirmar el desgaste renal de fosfato característico de esta enfermedad¹⁵. La determinación de FGF-23 en nuestro medio está recientemente disponible y supone un alto costo, si bien es cierto la mayoría de casos de OIT presentan niveles elevados de esta hormona como el caso 3 de nuestra serie, algunos casos presentan niveles de FGF-23 inapropiadamente normales para los niveles bajos de fósforo existentes como ocurrió con el caso 4 de nuestra serie; por lo tanto para interpretar adecuadamente los resultados de FGF-23 debemos tener en consideración el método de laboratorio y la hormona que se está detectando: cFGF-23 o la FGF-23 intacta, así como, su interpretación considerando los niveles de fósforo sérico.

Cuando se considera un diagnóstico de OIT, es de suma importancia localizar el tumor con bastante precisión. Esto a menudo puede ser un desafío, ya que estos tumores, como ya se mencionó, suelen ser de un tamaño pequeño y, además, pertenecer al tejido conectivo, ya que deriva de tejidos mesenquimales¹⁶, por lo que su ubicación anatómica *in situ* puede verse dificultada por su no muy buena diferenciación del tejido adyacente. Por tanto, se requiere una imagen funcional corporal total para la ubicación exacta de la lesión, como el ¹⁸FDG PET-CT, ⁶⁸Ga-DOTA-SST PET-CT y el octreoscan/^{99m}Tc-HYNIC-TOC-SPECT/CT. La eficacia en la detección de TIO de estas modalidades se evaluaron en una revisión sistemática con meta-análisis, donde se demuestra una mejor detección del tumor fosfatúrico con los dos últimos métodos, superando a ¹⁸FDG PET-CT, con una sensibilidad de 0.90 (IC95% 0.82-0.95) y 0.83 (IC95% 0.75-0.89) versus 0.67 (IC95% 0.53-0.80), respectivamente¹⁷.

Así, un estudio de PET-CT con análogos de somatostatina que se marcan con galio (^{68}Ga) permite localizar el tumor causante de la osteomalacia; la razón para usar este marcador es que los tumores implicados en la OIT expresan de manera variable los receptores de somatostatina (SSTR1– SSTR5), lo que permite obtener imágenes funcionales de la neoplasia¹⁸. También resulta de utilidad un estudio gammagráfico con octreótido acoplado a tomografía computarizada de fotón único (SPECT). En presencia de más de una lesión, el muestreo venoso selectivo con medición de FGF-23 puede estar indicado para una localización precisa¹⁹. En Perú no se dispone de ^{68}Ga , pero el uso de ^{18}F FDG permitió la localización del tumor en el caso 3. El rastreo con octreótido marcado con tecnecio (octeoscan / $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC) permitió localizar el tumor en los casos 2 y 3. Algunos estudios han informado la utilidad de estas modalidades de diagnóstico en la localización de estos tumores y en casos de recurrencia²⁰.

La OIT suele ser un diagnóstico que no se considera por el clínico. Los diagnósticos erróneos que frecuentemente reciben los pacientes inicialmente son hiperparatiroidismo primario, deficiencia de vitamina D, espondilitis anquilosante, miopatía inflamatoria y artritis reumatoide. En algunos no se tuvo en cuenta el diagnóstico de OIT a pesar de tener hipofosfatemia en los estudios de laboratorio iniciales²¹, lo que pone en evidencia la falta de conocimiento de esta enfermedad en nuestro medio. En otros casos la falta de respuesta a tratamiento incentivó la búsqueda de otras causas, por lo que el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico definitivo generalmente es de varios años. Diferenciar esta entidad de la enfermedad de Paget es importante, dada la similitud de características clínicas (dolor óseo, deformidades óseas, dificultad para la deambulacion) y elevación de fosfatasa alcalina que se presenta, lo que puede llevar a confusión, como sucedió en el caso 3, el cual recibió tratamiento con bifosfonatos, sin mejoría. La hipofosfatemia y una cifra baja de $1,25\text{-(OH)}_2\text{VitD}$ son elementos importantes para diferenciar la OIT de otras entidades.

El tratamiento de elección de la OIT es la resección del tumor con un amplio margen para asegurar la resección completa del mismo. Aunque hay informes de recurrencias locales, la mayoría de ellos se deben a una intervención incompleta, con persistencia de las alteraciones bioquímicas tras el primer intento quirúrgico. Además, independientemente del tamaño tumoral, el acceso quirúrgico puede ser difícil. Por dichas razones, se prefiere recurrir a la cirugía abierta²². A pesar de lo antes dicho, el tiempo de remisión de la enfermedad suele ser muy variable (desde algunos meses hasta 21 años). Sin embargo, se puede ver una mejora rápida post-operatoria de los síntomas y una reversión de las anomalías electrolíticas en los primeros días después de la operación, con una recuperación gradual de la masa ósea. Esta mejoría es, a menudo, diagnóstica y el sello distintivo de esta enfermedad.

Otra posibilidad ante una falta de remisión o recurrencia de enfermedad puede ser la existencia de múltiples lesiones tumorales, secundarias a una naturaleza maligna. En dichos casos, el uso de radioterapia o quimioterapia puede servir como coadyuvantes, más no como resolución definitiva de la enfermedad²³. Generalmente, el tratamiento médico con suplementos de fósforo y calcitriol se brinda sólo como antelación a la cirugía, para facilitar la mejora de los síntomas del paciente. Ocasionalmente, estos tumores no pueden ser localizados y, en raras ocasiones, la cirugía puede no dar lugar a una curación clínica. En tales circunstancias, la terapia médica con suplementos de fosfato y calcitriol puede continuarse para el alivio de los síntomas, pero solamente constituye un tratamiento paliativo. Recientemente la Administración de Fármacos y Alimentos (FDA) de Estados Unidos ha aprobado el uso de burosumab, un anticuerpo monoclonal contra FGF-23, en OIT, a dosis de 0.3-2.0 mg/kg cada 4 semanas²⁴. Los datos que respaldan la aprobación provienen de 2 estudios en los que 27 pacientes adultos con OIT recibieron burosumab cada 4 semanas; ambos estudios analizaron la tasa de pacientes cuyos niveles de fosfato se normalizaron. En el primer estudio, en la semana 24, el 50% de los pacientes habían alcanzado niveles normales de fosfato,

que se mantuvieron hasta la semana 144; en el segundo estudio, el 69% de los pacientes alcanzaron niveles normales de fosfato en la semana 24 y los mantuvieron hasta la semana 88. Además, en el primer estudio, los estudios óseos mostraron evidencia de curación de las lesiones óseas resultantes de la osteomalacia²⁵. Un ensayo clínico de fase 2 con 14 pacientes con TIO en tratamiento con burosumab (a dosis media de 1 mg/kg de peso) evidencia una mejoría de los valores de TmP/GFR y fósforo sérico a las semanas 4 y 8 de tratamiento, respectivamente, con mejoría clínica significativa al caminar y en el dolor óseo, con mejoría de las lesiones óseas resultantes de la osteomalacia, tolerándose sin efectos adversos serios²⁶. Por todo lo antes mencionado, se considera actualmente como una alternativa terapéutica importante para pacientes con tumores irreseccables o en quienes no se puede detectar la tumoración en sí como es el caso 4 de nuestra serie.

Conclusiones:

La OIT es un síndrome paraneoplásico cuyo diagnóstico debe considerarse en pacientes con historia de dolor generalizado, debilidad muscular y fracturas patológicas de meses o años de evolución. Para el adecuado manejo debe contarse con la participación de varios especialistas dirigidos por el endocrinólogo y la disponibilidad de exámenes de laboratorio y estudios de imágenes funcionales y de alta resolución. Un retraso en el diagnóstico y manejo trae como consecuencias un deterioro de la calidad de vida, así como casos fatales secundarios a la postración que conlleva.

Referencias bibliográficas

1. Jan de Beur SM. Tumor-induced osteomalacia. *JAMA*. 2005;294(10):1260-1267. doi:10.1001/jama.294.10.1260
2. Qian Y, Dai Z, Zhu C, Ruan L, Thapa S, Wu C. Tumor-induced osteomalacia with the culprit lesion located in the palm: a case report. *J Int Med Res*. 2019;47(5):2240-2247. doi:10.1177/0300060519833476
3. Aziz KT, McCarthy EF, Morris CD. Oncogenic Osteomalacia Secondary to a Metastatic Phosphaturic Mesenchymal Tumor in the Talus: A Case Report and Review of the Literature. *JBJS Case Connector*. 2017 Apr-Jun;7(2):e40. doi:10.2106/jbjs.cc.16.00172
4. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(3):R53-R77. Published 2011 Jun 8. doi:10.1530/ERC-11-0006
5. Florenzano P, Gafni RI, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Bone Rep*. 2017;7:90-97. Published 2017 Sep 20. doi:10.1016/j.bonr.2017.09.002
6. Christov M, Jüppner H. Phosphate homeostasis disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(5):685-706. doi:10.1016/j.beem.2018.06.004
7. Minisola S, Peacock M, Fukumoto S, et al. Tumour-induced osteomalacia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17044. Published 2017 Jul 13. doi:10.1038/nrdp.2017.44
8. Halperin F, Anderson RJ, Mulder JE. Tumor-induced osteomalacia: the importance of measuring serum phosphorus levels. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3(10):721-725. doi:10.1038/ncpendmet0639

9. Satyaraddi A, Cherian KE, Shetty S, et al. Musculoskeletal oncogenic osteomalacia-An experience from a single centre in South India. *J Orthop.* 2017;14(1):184-188. Published 2017 Jan 6. doi:10.1016/j.jor.2016.12.010
10. Okiror L, Khalil H, Vaiyapuri S, Kalkat M. Complete resection of a large phosphaturic mesenchymal tumour by chest wall resection and reconstruction. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2016 Jun;64(6):355-358. doi: 10.1007/s11748-014-0505-8
11. Zuo QY, Wang H, Li W, et al. Treatment and outcomes of tumor-induced osteomalacia associated with phosphaturic mesenchymal tumors: retrospective review of 12 patients. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):403. Published 2017 Sep 21. doi:10.1186/s12891-017-1756-1
12. Drezner, M.K. Tumor-Induced Osteomalacia. *Rev Endocr Metab Disord* 2001; 2, 175–186. <https://doi.org/10.1023/A:1010006811394>
13. Bacchetta J, Bardet C, Prié D. Physiology of FGF23 and overview of genetic diseases associated with renal phosphate wasting. *Metabolism* 2020;103:153865. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.01.006>.
14. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res.* 2004;19(3):429-435. doi:10.1359/JBMR.0301264
15. Kurien R, Rupa V, Thomas M. Varied presentation of sinonasal phosphaturic mesenchymal tumour: report of a case series with follow-up. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019;276(6):1677-1684. doi:10.1007/s00405-019-05341-8
16. Farrow EG, White KE. Tumor-induced osteomalacia. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2009;4(5):435-442. doi:10.1586/eem.09.27

17. Jiang Y, Hou G, Cheng W. Performance of ⁶⁸Ga-DOTA-SST PET/CT, octreoscan SPECT/CT and ¹⁸F-FDG PET/CT in the detection of culprit tumors causing osteomalacia: a meta-analysis. *Nuclear Medicine Communications* 2020;41:370–6. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000001163>.
18. Jan de Beur SM, Streeten EA, Civelek AC, et al. Localisation of mesenchymal tumours by somatostatin receptor imaging. *Lancet*. 2002;359(9308):761-763. doi:10.1016/s0140-6736(02)07846-7
19. Mumford E, Marks J, Wagner T, Gallimore A, Gane S, Walsh SB. Oncogenic osteomalacia: diagnosis, localisation, and cure. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):e365. doi:10.1016/S1470-2045(18)30276-6
20. Shi X, Jing H, Li F, Zhao Y, Wang Z, Huo L. ^{99m}Tc-HYNIC-TOC in the Evaluation of Recurrent Tumor-Induced Osteomalacia. *Clin Nucl Med*. 2019;44(3):209-213. doi:10.1097/RLU.0000000000002458
21. Colangelo L, Cipriani C, Pepe J, et al. A Challenging Case of Tumor-Induced Osteomalacia: Pathophysiological and Clinical Implications. *Calcif Tissue Int*. 2018;103(4):465-468. doi:10.1007/s00223-018-0429-x
22. Clunie GP, Fox PE, Stamp TC. Four cases of acquired hypophosphataemic ('oncogenic') osteomalacia. Problems of diagnosis, treatment and long-term management. *Rheumatology* (Oxford). 2000;39(12):1415-1421. doi:10.1093/rheumatology/39.12.1415
23. Qari H, Hamao-Sakamoto A, Fuselier C, Cheng YS, Kessler H, Wright J. Phosphaturic Mesenchymal Tumor: 2 New Oral Cases and Review of 53 Cases in the Head and Neck. *Head Neck Pathol*. 2016;10(2):192-200. doi:10.1007/s12105-015-0668-3

24. Florenzano P, Hartley IR, Jimenez M, Roszko K, Gafni RI, Collins MT. Tumor-Induced Osteomalacia [published online ahead of print, 2020 Jun 5]. *Calcif Tissue Int.* 2020;10.1007/s00223-020-00691-6. doi:10.1007/s00223-020-00691-6
25. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-therapy-rare-disease-causes-low-phosphate-blood-levels-bone-softening>
26. Imanishi Y, Ito N, Rhee Y, Takeuchi Y, Shin CS, Takahashi Y, et al. Interim Analysis of a Phase 2 Open-Label Trial Assessing Burosumab Efficacy and Safety in Patients with Tumor-Induced Osteomalacia. *J Bone Miner Res* 2020;jbmr.4184. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4184>.