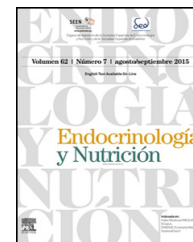




Endocrinología y Nutrición

www.elsevier.es/endo



REVISIÓN

Osteomalacia tumoral: un síndrome paraneoplásico emergente



Guillermo Alonso^a y Mariela Varsavsky^{b,*}

^a Endocrinología, «Humane Especialidades Médicas», Río Cuarto, Argentina

^b Endocrinología, «Hospital Italiano de Buenos Aires», Buenos Aires, Argentina

Recibido el 13 de septiembre de 2015; aceptado el 26 de octubre de 2015

Disponible en Internet el 21 de diciembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Osteomalacia tumoral;
Osteomalacia oncogénica;
Hipofosfatemia;
Factor de crecimiento fibroblástico 23;
Tumor mesenquimal fosfatúrico

KEYWORDS

Tumour-induced osteomalacia;
Oncogenic osteomalacia;
Hypophosphatemia;
Fibroblast growth factor 23;
Phosphaturic mesenchymal tumour

Resumen Los síndromes paraneoplásicos endocrinos constituyen manifestaciones a distancia de algunas neoplasias. Una forma infrecuente, pero cada vez más descrita, es la osteomalacia tumoral (OT), un trastorno hipofosfatémico secundario a la pérdida renal de fosfatos inducida por la secreción tumoral del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23). Sus principales manifestaciones bioquímicas son la hipofosfatemia, la reabsorción tubular de fosfatos inadecuadamente normal o baja, los niveles bajos de calcitriol, la fosfatasa alcalina elevada y el FGF-23 sérico elevado o normal. Los tumores asociados a la OT suelen ser pequeños, benignos, de lento crecimiento, de difícil localización y con predominio en las partes blandas de los miembros. La histología más frecuente son los tumores mesenquimales fosfatúricos tipo tejido conectivo mixto. Se han propuesto varias técnicas de imagen para su identificación con resultados variables. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica completa de la lesión. Otras alternativas terapéuticas son las sales de fósforo, el calcitriol, la octreótida, el cinacalcet y los anticuerpos monoclonales.

© 2015 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Tumour-induced osteomalacia: An emergent paraneoplastic syndrome

Abstract Endocrine paraneoplastic syndromes are distant manifestations of some tumours. An uncommon but increasingly reported form is tumour-induced osteomalacia, a hypophosphatemic disorder associated to fibroblast growth factor 23 (FGF-23) secretion by tumours. The main biochemical manifestations of this disorder include hypophosphatemia, inappropriately low or normal tubular reabsorption of phosphate, low serum calcitriol levels, increased serum alkaline phosphatase levels, and elevated or normal serum FGF-23 levels. These tumours, usually small, benign, slow growing and difficult to discover, are mainly localized in soft tissues of the limbs. Histologically, phosphaturic mesenchymal tumours of the mixed connective tissue type are most

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marie-varsa@hotmail.com (M. Varsavsky).

common. Various imaging techniques have been suggested with variable results. Treatment of choice is total surgical resection of the tumour. Medical treatment includes oral phosphorus and calcitriol supplements, octreotide, cinacalcet, and monoclonal antibodies.

© 2015 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los síndromes paraneoplásicos representan una constelación de signos y síntomas como consecuencia de los efectos a distancia de un tumor sobre diferentes órganos y sistemas. Estos efectos pueden estar mediados por moléculas con acción hormonal, factores de crecimiento, citocinas, desarrollo de autoinmunidad y otros factores desconocidos. El término ectópico significa secreción de una hormona por tejidos que fisiológicamente no lo hacen; sin embargo, las hormonas secretadas por tumores están generalmente presentes en las células precursoras no malignas, habitualmente en pequeñas cantidades. Así, la mayoría de las manifestaciones endocrinas tumorales están causadas por la secreción eutópica de hormonas por células previamente programadas para segregarlas.

La secreción hormonal inapropiada de las neoplasias se caracteriza por ser raramente suprimible; también es frecuente la generación de moléculas anómalas o incompletamente procesadas, con limitada actividad biológica y, en ocasiones, péptidos relacionados con determinadas hormonas (por ejemplo, el factor de crecimiento similar a insulina tipo II [IGF-II], péptido relacionado con la paratohormona). En la [tabla 1](#) se enumeran las principales hormonas implicadas en síndromes paraneoplásicos.

Tabla 1 Principales moléculas implicadas en síndromes paraneoplásicos endocrinos

Factores de hipercalcemia

Péptido relacionado a hormona paratiroidea (PTHrp)

1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol)

Factor de necrosis tumoral (TNF)

Prostaglandinas

Hormona paratiroidea (PTH)

Corticotropina (ACTH)

Vasopresina

Gonadotropina coriónica humana (hCG)

Eritropoyetina

Calcitonina

Factor de crecimiento similar a insulina tipo II (IGF-II)

Hormona liberadora de somatotropina (GHRH)

Lactógeno placentario humano (hPL)

Hormona de crecimiento (GH)

Hormona liberadora de corticotropina (CRH)

Péptido natriurético auricular (ANP)

Endotelina

Renina

Hormonas gastrointestinales (somatostatina, péptido liberador de gastrina, etc.)

Factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23)

La osteomalacia es una enfermedad ósea metabólica que se caracteriza por un defecto en la mineralización de la matriz ósea. En la infancia, este trastorno se denomina raquitismo y en este caso se altera, además, el cartílago de crecimiento. El proceso de mineralización requiere concentraciones de calcio y fósforo suficientes, y que la función celular y la estructura de la matriz ósea estén conservadas. Así, las 2 principales causas de osteomalacia son las alteraciones del metabolismo de la vitamina D y del fósforo. Existen otros procesos poco frecuentes que pueden interferir con la mineralización ósea, entre los que se incluyen: alteraciones de la fosfatasa alcalina, algunos fármacos y trastornos de la propia matriz ósea ([tabla 2](#)). Dentro de las osteomalacias hipofosfatémicas, una etiología poco frecuente es la osteomalacia tumoral (OT), también llamada osteomalacia oncogénica o inducida por tumores (*tumor-induced osteomalacia* [TIO])^{1,2}. Se trata de un síndrome paraneoplásico causado por la pérdida renal de fósforo, descrita inicialmente por McCance en 1947³, aunque su vinculación con un factor humoral se atribuye a Prader en 1959. Más adelante, se empleó el término fosfatoninas en referencia a los factores humorales fosfatúricos, y a principios de este siglo, se identificó el rol central del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) en cuadros de osteomalacia hipofosfatémica⁴. En la literatura médica se han comunicado menos de 400 casos, lo cual refleja su baja incidencia, las dificultades en su identificación y, probablemente, su infradiagnóstico⁵. La OT puede presentarse a cualquier edad, siendo más frecuente en adultos de 50-70 años⁶.

Fisiopatología

Las variantes crónicas de hipofosfatemia se asocian a manifestaciones clínicas musculares (mialgias, debilidad, miopatía proximal) y óseas (raquitismo en niños y osteomalacia en adultos). Se describen 3 mecanismos fisiopatológicos principales: la redistribución del fósforo (paso del medio interno al interior de las células), la disminución de su absorción intestinal, o el aumento de su excreción renal. Los principales reguladores del metabolismo del fósforo son la hormona paratiroidea (PTH), la 1-25 dihidroxivitamina D o calcitriol (1-25[OH]₂D) y el FGF-23. Este último es normalmente expresado por los osteocitos y regula el metabolismo del fósforo y la vitamina D mediante su unión al complejo receptor Klotho-FGF⁷. A nivel renal, actúa disminuyendo la reabsorción tubular de fosfatos mediante la inhibición de la expresión de los cotransportadores de sodio/fósforo tipo 2a y 2c (NaPi-2a/2c) e inhibiendo la actividad de la 1 α -hidroxilasa renal; da lugar así a hipofosfatemia, hiperfosfatemia y niveles bajos de calcitriol. El FGF-23 está implicado en la fisiopatología de varios trastornos

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2773288>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2773288>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)