

Caso Clínico Sesión Interhospitalaria Cataluña

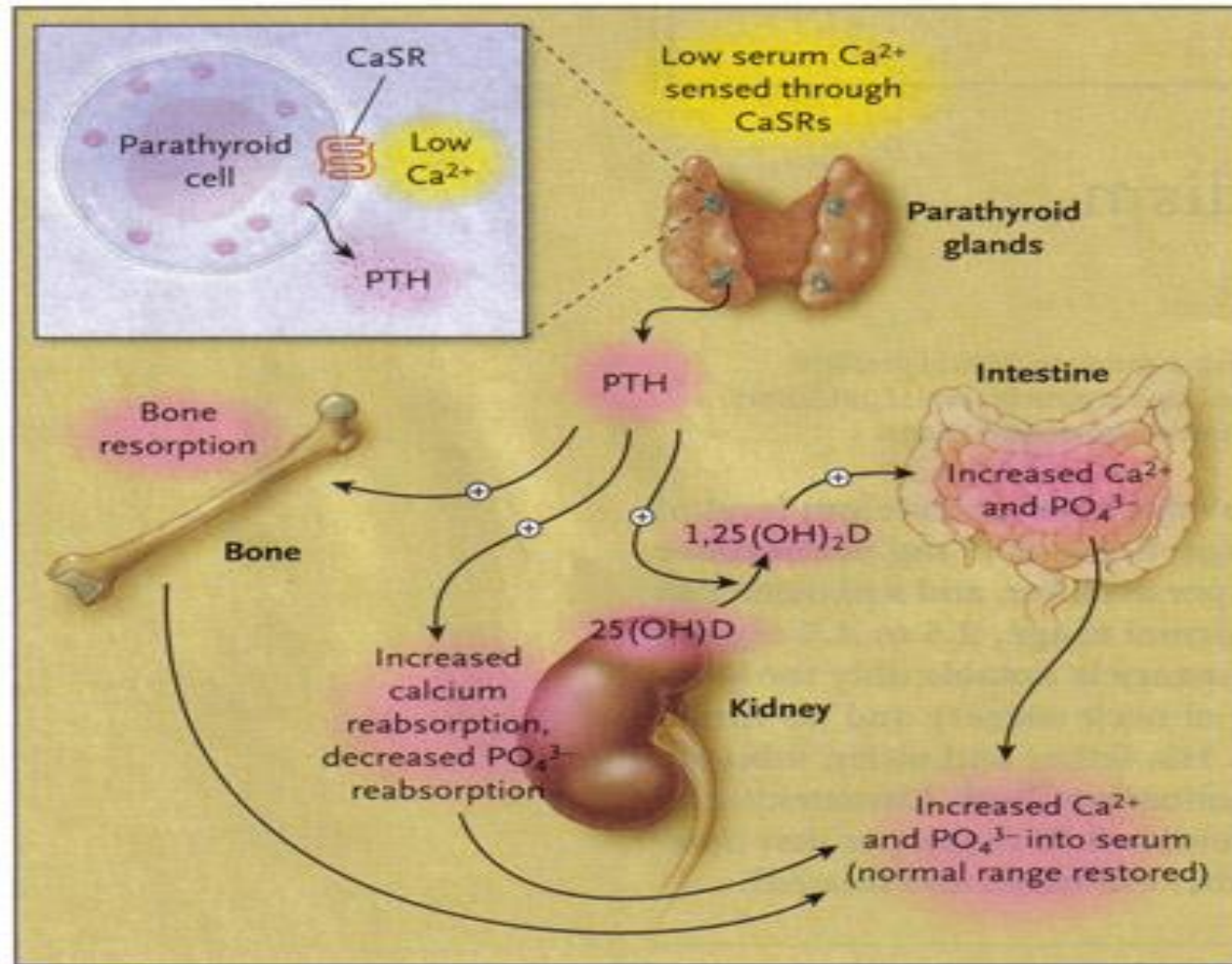
Luz María Reyes Céspedes
Residente 4^o año

Servicio Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Dr. Josep Trueta.

Fósforo. Introducción

- Representa 1% del peso corporal total
- Reserva corporal en hueso (85%), fosfatos intracelulares (14%); ATP, 2,3-DPG, fosfolípidos de membrana, ADN, ARN
- Concentración sérica normal: 2.5 y 4.5 mg/dl (0.81-1.45mmol/l) en adultos
- Niveles aumentados en infancia, adolescencia y gestación
- La homeostasis del fosfato se encuentra regulada por:
 - Absorción intestinal
 - Redistribución entre compartimentos (intracelular, extracelular y óseo)
 - Reabsorción tubular renal
- Proteínas transportadoras de fosfato-dependiente de sodio (NTP) involucradas en absorción y reabsorción del fósforo:
 - ✓ NTP2a, NTP2c (túbulo proximal)
 - ✓ NTP2b (intestino delgado)
- Principales hormonas reguladoras: PTH, FGF23 y 1,25 (OH) 2D

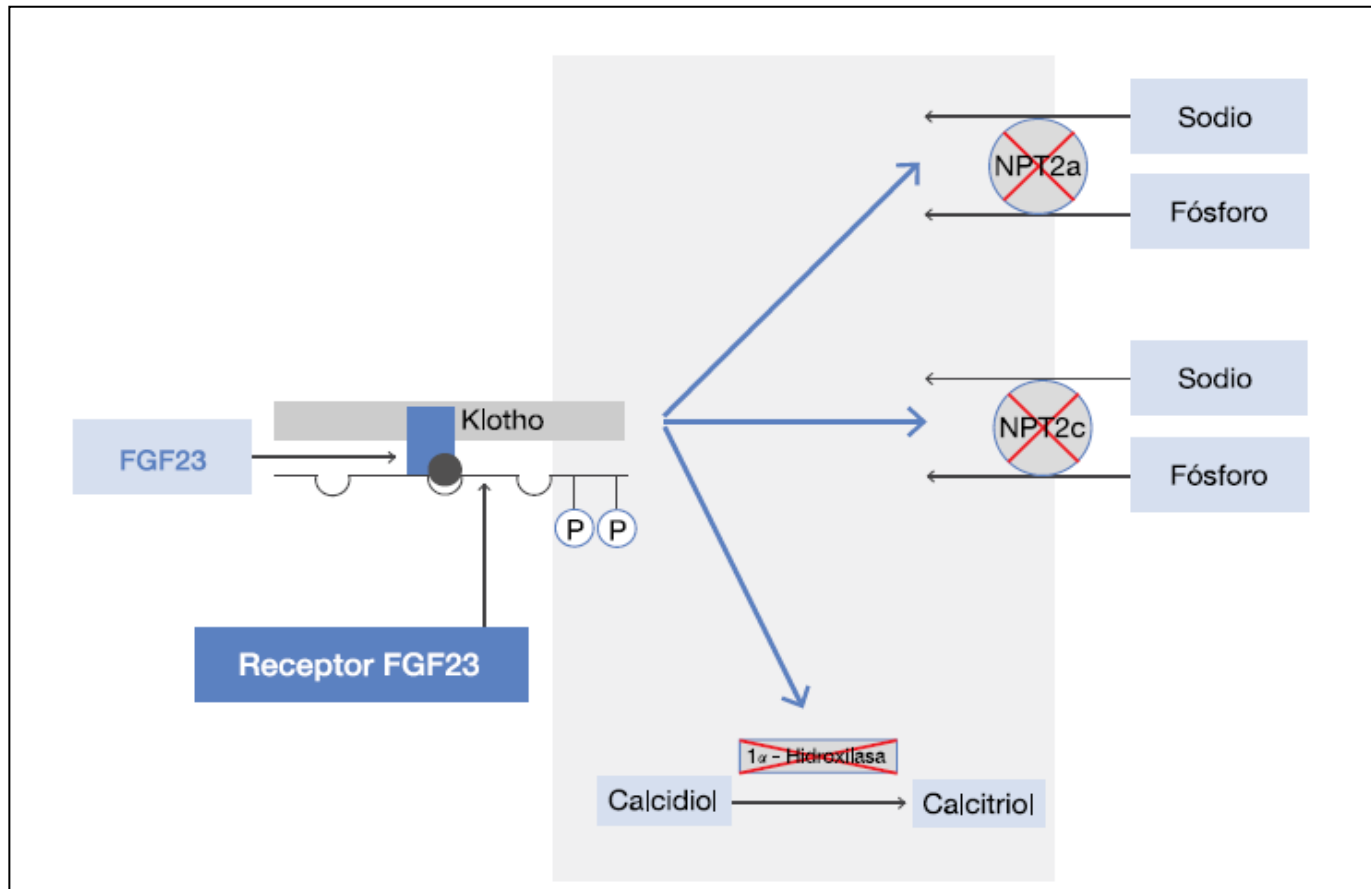
Fósforo. Homeostasis



Factor de crecimiento fibroblástico 23

- Hormona 251 aa, gen FGF23 (Cromosoma 12)
- Síntesis ppal hueso
- Actúa a nivel renal regulando homeostasis del P y el metab de vitD
 - Inhibe expresión NPT2a y NPT2c (causando fosfaturia)
 - Inhibe la producción de calcitriol
- Estimulado por ↑P y calcitriol
- Phex y DMP1 son genes reguladores de expresión de FGF23
- Mutación inactivadora gen Phex impide degradación de FGF23:
↑fosfaturia, ↓calcitriol, ↓calcemia, mineralización ósea defectuosa.

FGF-23-Klotho.

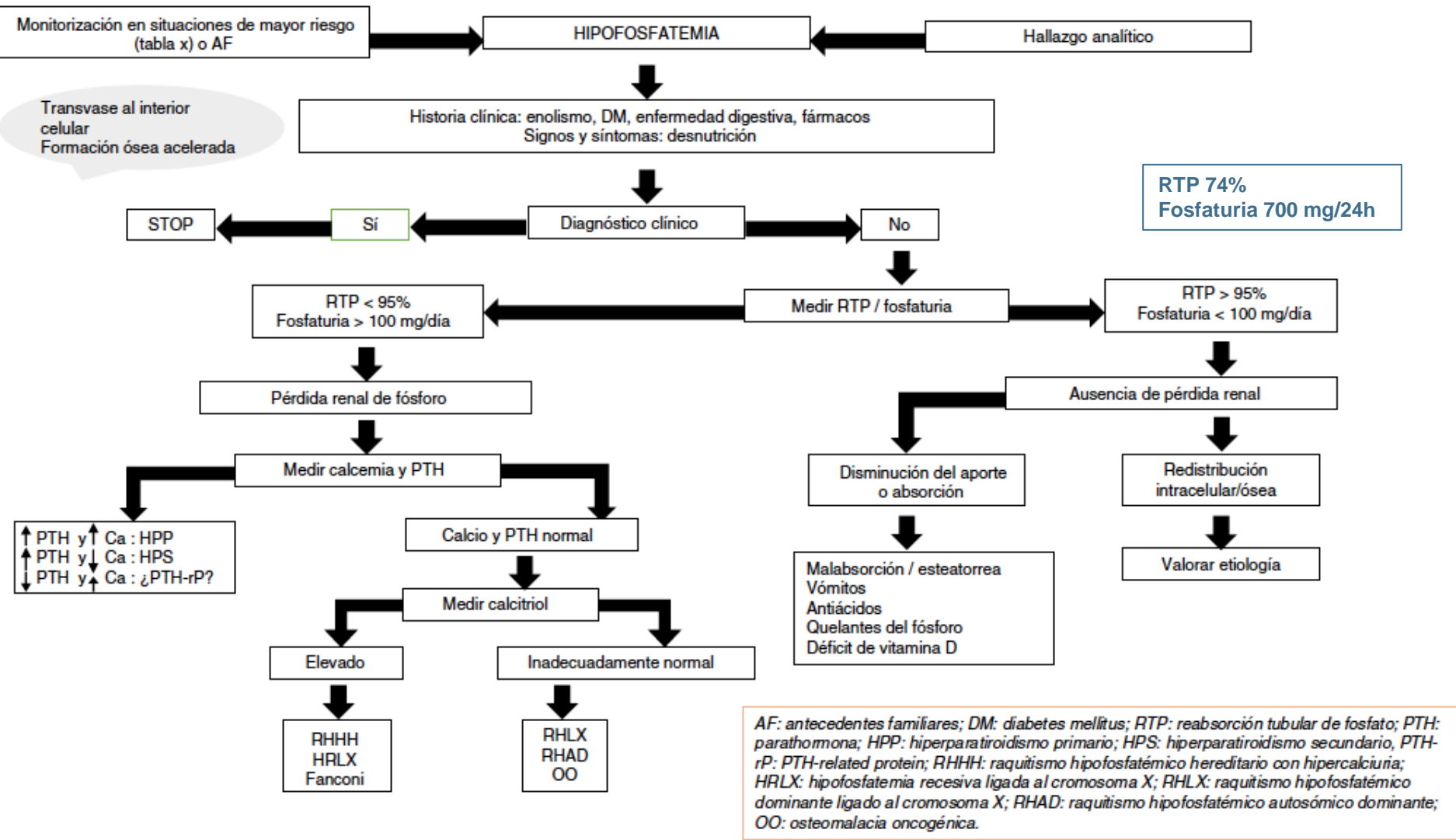


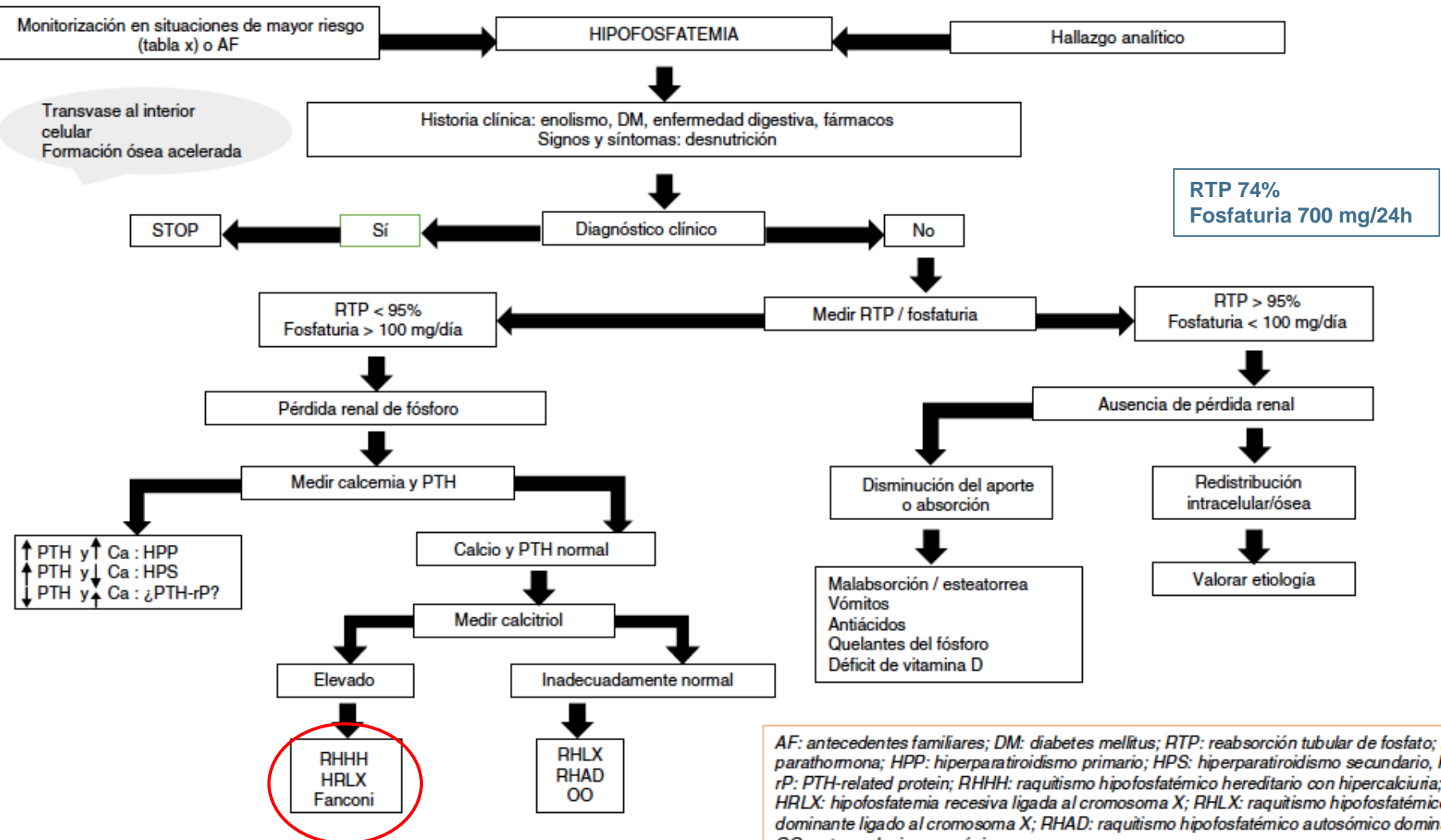
Hipofosfatemia. Clínica

- Concentración de fósforo sérico < 2.5 mg/dl
 - ✓ leve 2.0-2.5 mg/dl
 - ✓ moderada 1.0-2.0 mg/dl
 - ✓ grave < 1.0 mg/dl
- Signos y síntomas inespecíficos
 - ✓ Debilidad muscular generalizada y fatiga
- Hipofosfatemia aguda
 - ✓ puede causar alteraciones de conciencia, confusión o alucinaciones, hemólisis y rabiomiólisis
- Hipofosfatemia crónica no presenta clínica específica
 - ✓ Osteomalacia con dolor óseo. El dolor puede ocurrir con o sin pseudofracturas.

Hipofosfatemia. Etiología

Disminución absorción intestinal	Redistribución del espacio extra al intracelular	Incremento de la excreción renal
Fármacos: Sucralfato, antiácidos	Síndrome de realimentación	Exceso de FGF23 genético o adquirido
Diarrea crónica	Corrección de acidosis y cetoacidosis diabética	Hiperparatiroidismo
Síndrome de malabsorción	Terapia insulínica	Defectos tubulares renales
Vómitos severos	Alcalosis respiratoria	Trastornos del metabolismo de vit D
Aspiración nasogástrica	Intoxicación por salicilatos	Alcoholismo
Trastornos metab vit D	Catecolaminas y agonistas beta-adrenérgicos	Fármacos: corticoesteroides, diuréticos, bicarbonato, Fe ev.
	Crisis blástica	Expansión vol extracelular
	Síndrome de hueso hambriento	Trastornos ácido base: cetoacidosis, alcalosis respiratoria

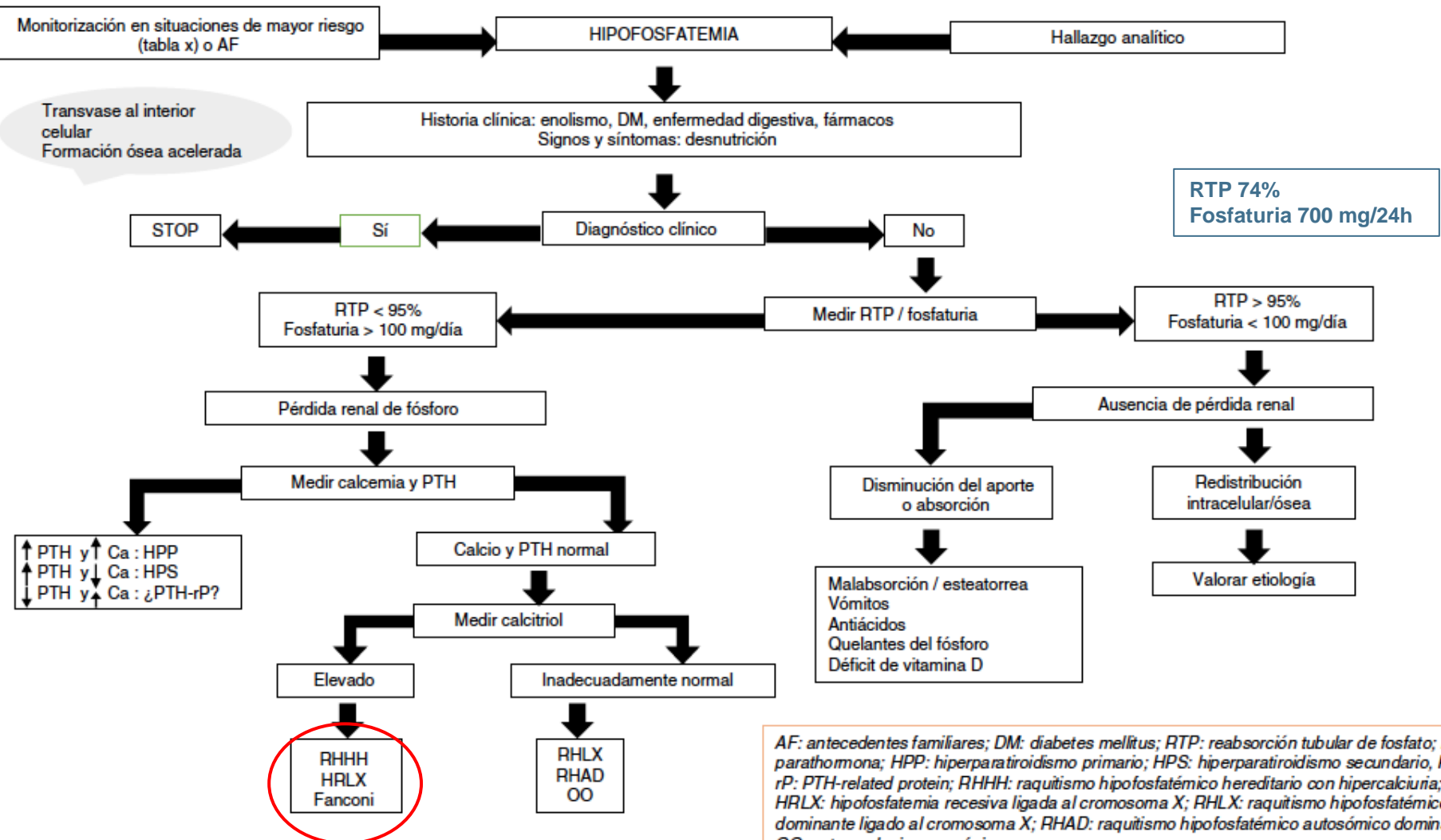




AF: antecedentes familiares; DM: diabetes mellitus; RTP: reabsorción tubular de fosfato; PTH: parathormona; HPP: hiperparatiroidismo primario; HPS: hiperparatiroidismo secundario, PTH-rP: PTH-related protein; RHHH: raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia; HRLX: hipofosfatemia recesiva ligada al cromosoma X; RHLX: raquitismo hipofosfatémico dominante ligado al cromosoma X; RHAD: raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante; OO: osteomalacia oncogénica.

Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria (RHHH)

- Mutación inactivamente de SLC34A3 que codifica a NPT2c
- Pérdida de función de NPT2c, disminuyendo reabsorción a nivel renal de P
- Presenta:
 - Calcitriol elevado ¿?
 - Hipercalcemia ✘
 - Hipercalciuria ✘ (tendencia nefrolitiasis)
 - PTH baja ✘



AF: antecedentes familiares; DM: diabetes mellitus; RTP: reabsorción tubular de fosfato; PTH: parathormona; HPP: hiperparatiroidismo primario; HPS: hiperparatiroidismo secundario, PTH-rP: PTH-related protein; RHHH: raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia; HRLX: hipofosfatemia recesiva ligada al cromosoma X; RHLX: raquitismo hipofosfatémico dominante ligado al cromosoma X; RHAD: raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante; OO: osteomalacia oncogénica.

Síndrome Fanconi

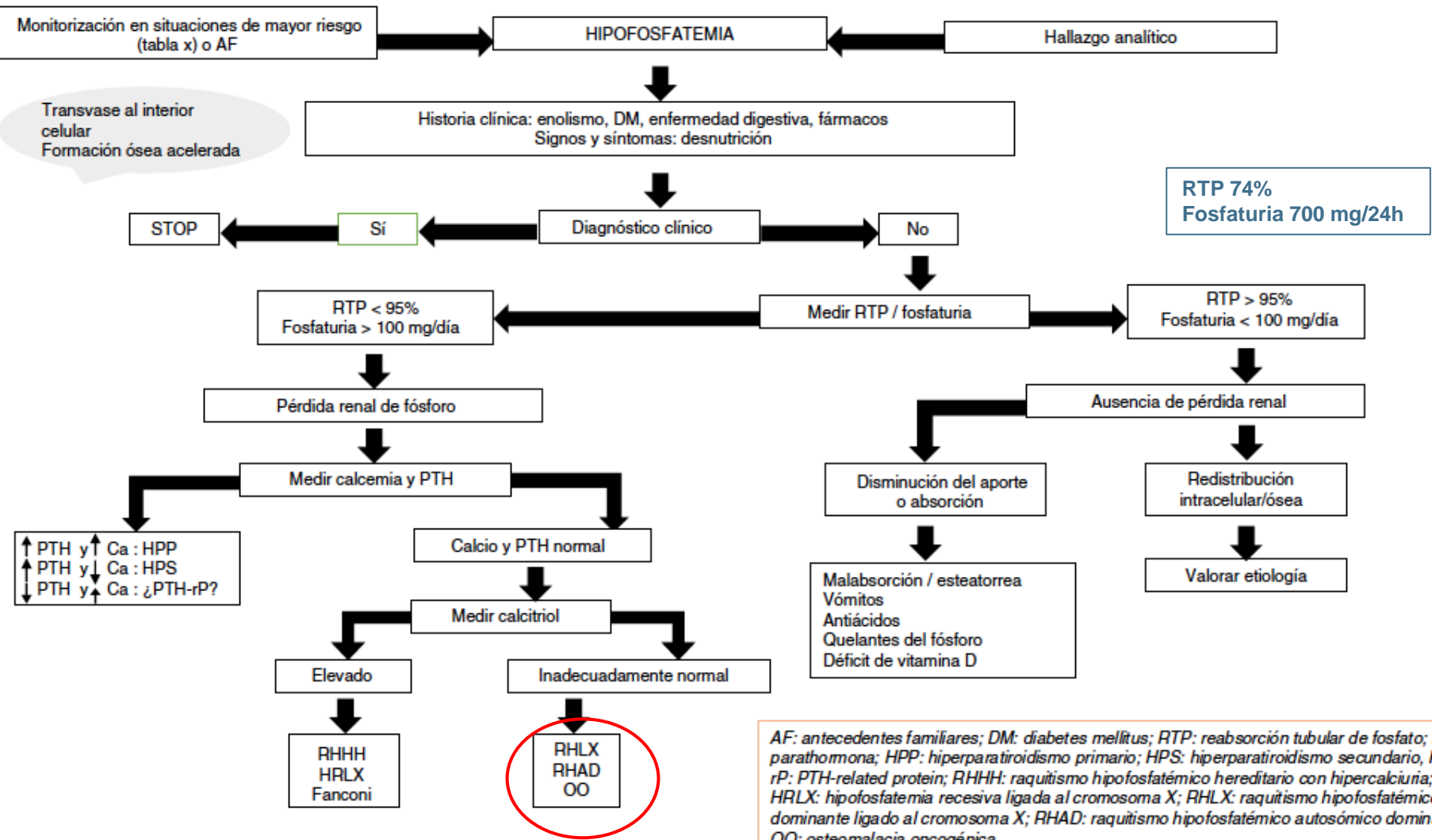
- Defecto generalizado del transporte de aminoácidos, glucosa, fosfato, ácido úrico, sodio, potasio, bicarbonato y proteínas del túbulo proximal

- Presenta:**

Acidosis tubular proximal
Glucosuria con glucosa sérica normal
Hipofosfatemia
Hipouricemia
Hipopotasemia,
Aminoaciduria generalizada y proteinuria.

No compatible con caso clínico

- El raquitismo y la osteomalacia son frecuentes debido a la hipofosfatemia



AF: antecedentes familiares; DM: diabetes mellitus; RTP: reabsorción tubular de fosfato; PTH: parathormona; HPP: hiperparatiroidismo primario; HPS: hiperparatiroidismo secundario, PTH-rP: PTH-related protein; RHHH: raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia; HRLX: hipofosfatemia recesiva ligada al cromosoma X; RHLX: raquitismo hipofosfatémico dominante ligado al cromosoma X; RHAD: raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante; OO: osteomalacia oncogénica.

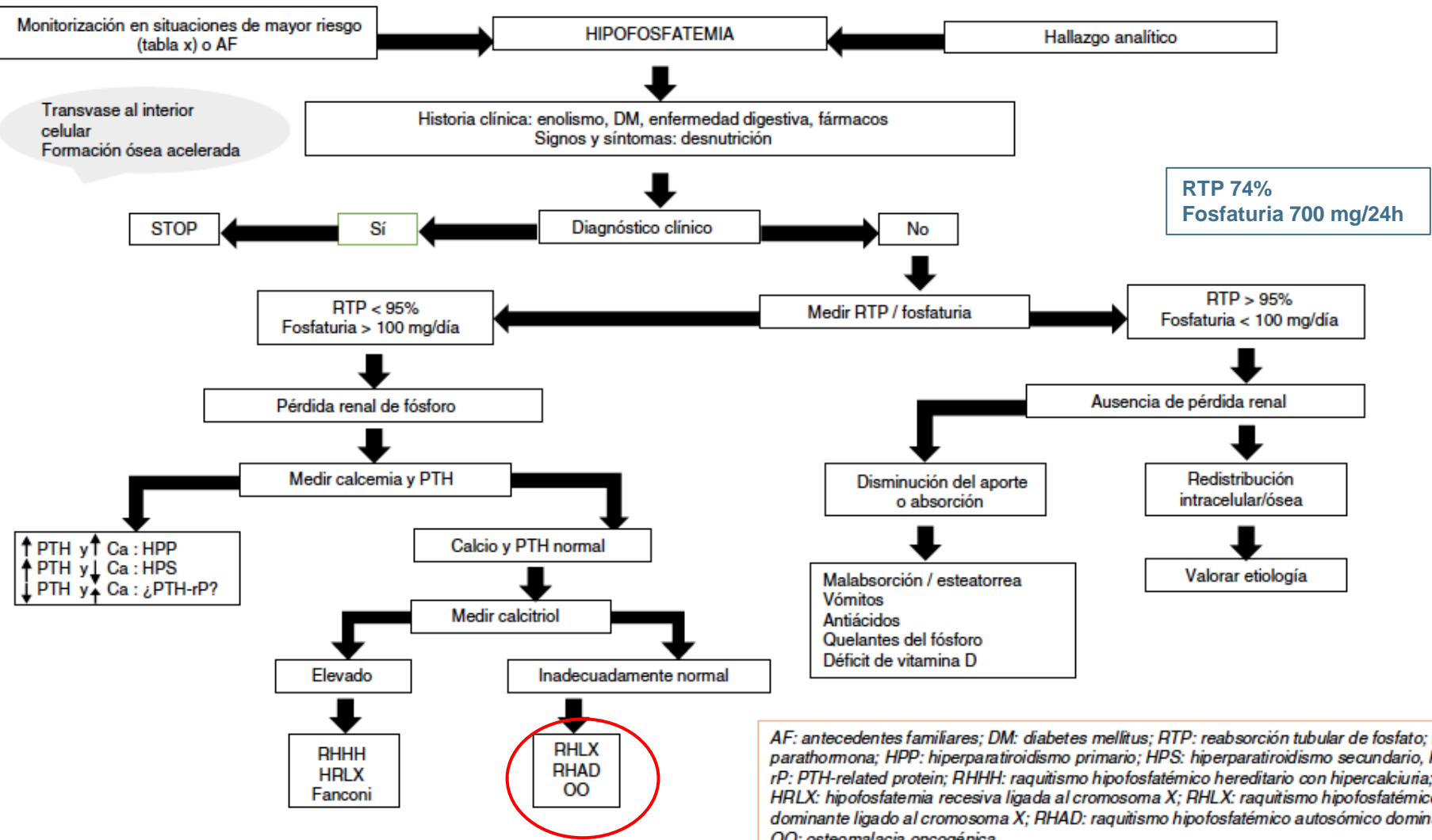
- Raquitismo Hipofosfatémico ligado Cromosoma X (RHLX):

- Penetrancia completa después 1r año edad.
- Mutación Xp22.1 gen PHEX codifica metaloproteinasas zinc M13 evitando así degradación FGF23 en fragmentos inactivos.
- Presentación en primeros años de vida: talla baja, deformidad EEII, tórax, maxilofacial, abscesos dentales, pérdida dental...

No compatible con caso clínico

- Raquitismo Hipofosfatémico Autosómico Recesiva (RHAR):

- Forma rara. Se conocen 3 variantes en función mutación
- Presentación infancia similar RHLX.
- Raquitismo, retraso aprendizaje, deformidad EEII, talla baja...



AF: antecedentes familiares; DM: diabetes mellitus; RTP: reabsorción tubular de fosfato; PTH: parathormona; HPP: hiperparatiroidismo primario; HPS: hiperparatiroidismo secundario, PTH-rP: PTH-related protein; RHHH: raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia; HRLX: hipofosfatemia recesiva ligada al cromosoma X; RHLX: raquitismo hipofosfatémico dominante ligado al cromosoma X; RHAD: raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante; OO: osteomalacia oncogénica.

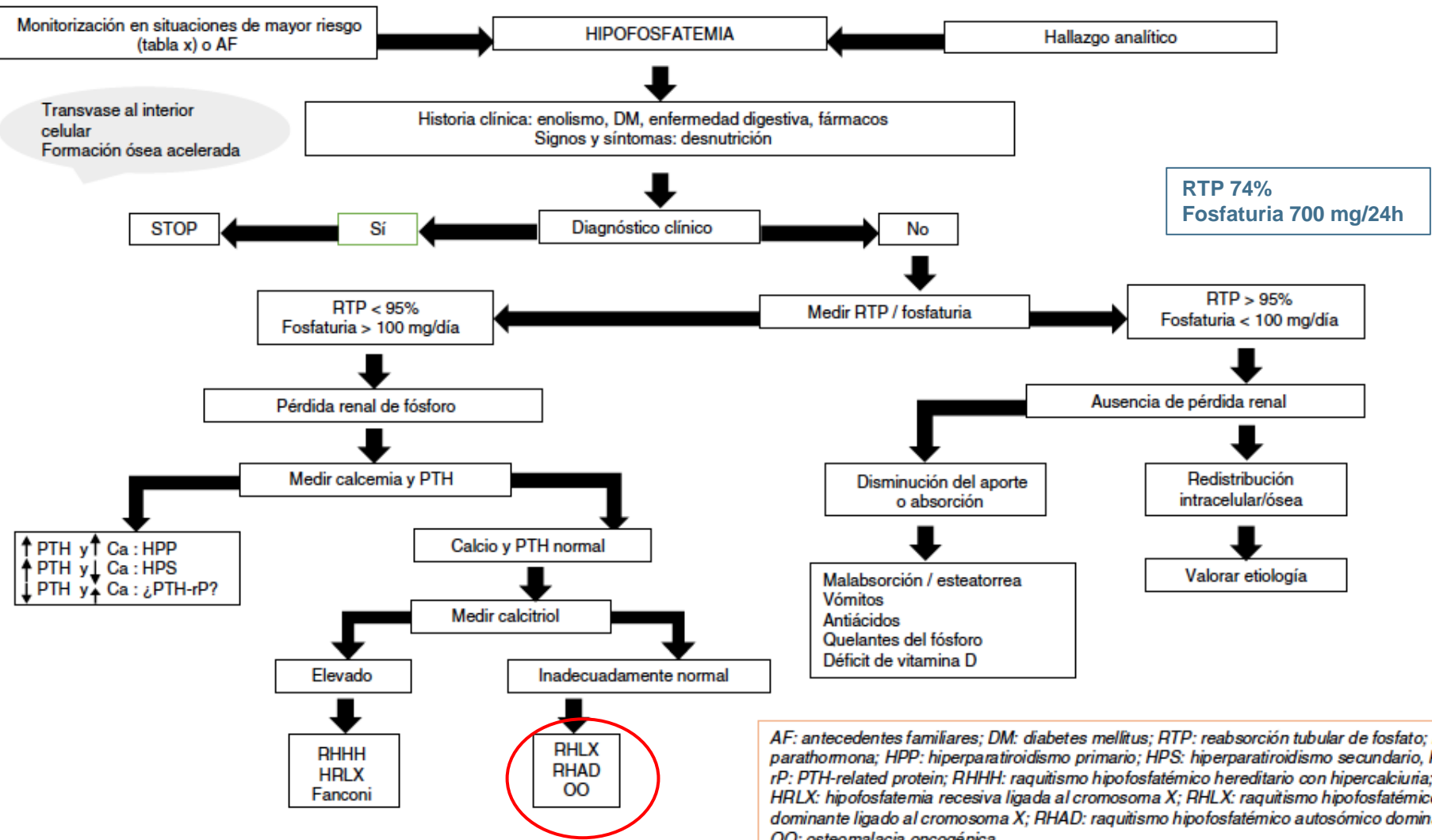
Raquitismo Hipofosfatémico Autosómico Dominante (RHAD)

- Presencia pérdida renal de fosfatos con desarrollo de hipofosfatemia
- Herencia autosómica dominante. Penetrancia incompleta puede presentarse en la niñez, adolescencia y edad adulta.
- Diversas mutaciones que previenen degradación FGF23 aumentando así los niveles FGF23 circulante.
- Las concentraciones FGF23 son normales durante periodos de inactividad y se eleva durante las fases de actividad/hipofosfatemia.
- El embarazo y el déficit hierro son desencadenantes que estimulan la expresión del mRNA de FGF23 en el hueso. Aumentando así los niveles de FGF23 en los pacientes con RHAD.
- Asociación de déficit de Fe con niveles altos de FGF23 en RHAD

Clínica:

-**Niñez:** retraso crecimiento, raquitismo, deformidad EEII.
-**Adultos:** Dolor óseo, debilidad muscular, fracturas. **NO alteraciones fenotípicas**

- Hipofosfatemia
- Calcio, Bicarbonato, Cr, PTH normales
- 1.25(OH)₂D₃ inadecuadamente normal
- Reabsorción tubular fosfato reducida.



AF: antecedentes familiares; DM: diabetes mellitus; RTP: reabsorción tubular de fosfato; PTH: parathormona; HPP: hiperparatiroidismo primario; HPS: hiperparatiroidismo secundario, PTH-rP: PTH-related protein; RHHH: raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia; HRLX: hipofosfatemia recesiva ligada al cromosoma X; RHLX: raquitismo hipofosfatémico dominante ligado al cromosoma X; RHAD: raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante; OO: osteomalacia oncogénica.

Osteomalacia oncogénica (OO) o (TIO)

- Sd Paraneoplásico poco frec.
- Producción FGF23 por células tumorales (tu mesenquimales).
- Presenta {
 - Calcitriol N
 - FGF23 elevado
- A favor: Tu pequeños y de crecimiento lento, excepcionalmente malignos, clínica similar a formas hereditarias, adultos, difícil localización, retraso dg (2,5 años)
- En contra: [hipofosfatemia intermitente](#).
- Realización escalonada de PET / CT con 68Ga-DOTATATE muestreo venoso sistémico y RMN nuclear de 3 teslas

Sd. de hipofosfatemia esquelética cutánea

- Enfermedad poco frecuente
- Presentación en infancia- adolescencia temprana
- Clínica: lesiones cutáneas (NE, PPK)+ displasia ósea con escoliosis, fracturas, asimetría EEII +Hipofosfatemia FGF23 mediada.
- Mutaciones del gen RAS (piel y hueso) aumentarían actividad de FGF23
- Hueso displásico sería la fuente de exceso de secreción de FGF23

• Presenta

Calcitriol ↓
FGF23 elevado

Se realizó una prueba diagnóstica y una acción terapéutica para llegar al dg

- Prueba Dg: FGF23/estudio genético
- Acción terapéutica: Burosumab
 - Anticuerpo monoclonal recombinante (IgG1) totalmente humano.
 - Se une y bloquea al FGF23 e inhibe su actividad metabólica.
 - Restablece la reabsorción tubular de fosfato del riñón y aumenta la producción de calcitriol que incrementa la absorción intestinal de calcio y fosfato

Caso Clínico Sesión Interhospitalaria Cataluña

Servicio Endocrinología y
Nutrición Hospital Universitario
Dr. Josep Trueta.

Resumen caso clínico

- Mujer 58 años sin AMC. Fumadora 10-20 cig/día.
- Antecedentes patológicos:
 - 1981 Enfermedad de Darier asociada a acné nódulo quístitico e hidrosadenitis supurativa tratada con retinoides orales y ATB orales con escasa respuesta. Actualmente cremas hidratantes, emolientes y ATB tópicos y orales.
 - Anemia ferropénica crónica no filiada tratada con hierro oral y ev. FGC, colonoscopia y cápsula endoscópica sin hallazgos. Ac antitransglutaminasa, Ac anti células parietales e IgA negativos.
 - 2011 HDA secundaria a lesión Dieulafoy en yeyuno. Recibe omeprazol mensual y folato.
 - 2010 Sd. Sjögren tratado con ciclosporina oftálmica
 - 2011 Cx Sd tunel carpiano ESD
 - Tiroiditis crónica Ac TPO+ y normofunción tiroidal
 - 2018 Dolor osteomuscular, artralgias en estudio por Medicina Interna tratado con paracetamol, hidroxiclороquina y prednisona.
 - Hipofosfatemia intermitente

Historia actual

- Tratamiento actual: Ciclosporina 0,05% colirio, Sandostatin Lar 20 mg/ 28d, Ferinject 500/1000 mg iv/mes, Acfol 5 mg/d, Pantecta 20 mg/dia, Zaldiar 37,5/325 mg, Prednisona 20 mg/dia, Dolquine 200 mg 1,5 comp/día, Paracetamol y Nolotil si precisa.
- Ingresó en Servicio de Medicina Interna por dolor osteomuscular crónico agravado hace 2 meses de predominio en tórax, columna, caderas y piernas.
- Ex. Física destaca sequedad de mucosa oral, Lesiones hiperqueratósicas en cara, tronco y espalda ya conocidas, dolor a la movilización de ambas caderas con limitación importante de la movilización de la cadera derecha.

Analíticas sanguínea

Glucosa. 84 mg/dl
Urat: 3,35 mg/dl (2,6-6)
Creatinina: 0,58 mg/dl (0,5-1,1)
Sodi 141 mEq/L (136-145)
Potassi 4.1 mEq/L (3,5-5,1)
Calci 8.5 mg/dL (8,6-10)
Fosfat 1.7 mg/dL (2,4-5,1)
Magnesi 2.1 mg/dL (1,3-2,7)
Clorur 108 mEq/L (99-109)
Albúmina 3.49 g/dL (3,2-4,8)
Proteïna 5,69 g/dL (5,7-8,2)
Colesterol: 140 mg/dl
Triglicèrids: 111 mg/dl (<150)
AST: 13 UI/l (5-34)
ALT: 10 UI/L (10-49)
GGT: 13 UI/L (5-40)
Fosfatasa Alc.: 80 UI/L (46-116)

VSG: 9 mm (3-12)
Hb 9.9 g/dL (12-15)
Eritròcits: 3,33 x10¹²/L (3,8-4,98)
Hematòcrit 33.2% (37-47)
VCM 100 fL (76-98)
HCM 29.8 pg (27-32)
Folato 2.7 ng/mL (3,3-19)
VitB12 556 pg/mL (211-911)
Ferro 242 ug/dL (50-170)
Transferrina 139 mg/dL (250-380)
Ferritina 153 ng/mL (10-291)
IST 138% (20-50)
25 hidroxi-colecal 23.55 ng/mL (>20)
PTH 81.20 pg/mL (18,5-88)
TSH 0.98 uUI/mL (0,55-4,78)
T4L 0.95 ng/dL (0,8-1,76)

Alfa-fetoproteïna: 8,5 UI/ml (0-8)
Ca125: 6,6 UI/ml (0-30)
Ca15-3: 24,1 UI/ml (0-32)
Ca 19-9: 20,65 UI/ml (0-37)
CEA: 2,64 ng/ml (0-4)
PCR < 0,4 mg/dl (0-1)
Factor reumatoide < 8 UI/ml (0-14),
Anti-pètid citrulinat negatiu
ANA i anti-ENA: negatiu

Analítica de orina

- Creatinina 92.3 mg/dL
- Calci 6.0 mg/dL
- Fosfat 69.8 mg/dL
- Creatinina 0.92 g/24h (0,6-1,8)
- Volum 1 L/24h
- Calci 0.06 g/24h (0,1-0,3)
- Clorur 69.0 mEq/24h (110-250)
- Fosfat 0.70 g/24h (0,4-1,3)
- Magnesio 5.55 mg/dL (0,5-25)

Pruebas de Imágen

- **Gammagrafía ósea con SPECT-TC:** lesiones compatibles con patología inflamatoria/artrodegenerativa en extremidades, a nivel de hombros, de cadera izquierda, rodillas y tarsos. **Focos hipercaptantes en varios arcos costales de las dos parrillas y en cuello femoral derecho** (más intenso) sin una clara traducción morfológica en las imágenes del TC, sin poder descartar totalmente una **afectación osteoblástica** en estas localizaciones.
- **RMN:** Imágenes sugestivas de **múltiples fracturas de estrés** en zonas de carga de ambas articulaciones **coxo-femorales**, pero también en margen antero-superior de la **cabeza humeral** y **ambos techos acetabulares**.
- **PET:** leve aumento de captación difusa en **cuello femoral derecho**. Depósitos focales de leve intensidad en **3º, 4º y 5º arcos costales laterales derechos** y en **3º arco costal lateral izquierdo**, en probable relación con patología benigna (fracturas / fisuras costales). **Engrosamiento nodular cutáneo con captación de FDG a nivel facial, torácico anterior y pélvico anterior**, en probable relación con su patología dermatológica de base.

Se realizó una prueba diagnóstica y una acción terapéutica para llegar al dg