UNIDA Salud
health journal
e-ISSN: 2791-2728

Publicación periódica de acceso abierto, financiada y editada por la Universidad de la Integración de las Américas

https://doi.org/10.69940/sld.20260405

Caso clínico

Osteomalacia paraneoplásica secundaria a tumor neuroendocrino panceático

Paraneoplastic Osteomalacia Secondary to a Pancreatic Neuroendocrine Tumor

Víctor Raúl Luraschi Centurión[1], Mercedes Gardenia González Centurión[1], Roun Kim[1], Leticia Noemi Santacruz Benitez[1]

[1] Hospital General de Luque, Servicio de Cirugía General. Luque, Paraguay.

RESUMEN

Introducción: La osteomalacia inducida por tumor (TIO) es una entidad poco frecuente, generalmente relacionada con tumores mesenquimales productores de FGF23. **Caso clínico:** Paciente de sexo masculino de 46 años de edad, con dolor óseo difuso, debilidad muscular, fatiga progresiva y fractura patológica. En los estudios de laboratorio se mostraron hipofosfatemia, hipocalcemia, deficiencia de vitamina D, elevación de la fosfatasa alcalina y PTH elevada. Tras descartarse causas secundarias comunes, las imágenes revelaron una lesión nodular en la cola del páncreas sugestiva de tumor neuroendocrino. El paciente fue sometido a pancreatectomía distal laparoscópica con preservación del bazo. La anatomía patológica confirmó un tumor neuroendocrino bien diferenciado grado 2. En el seguimiento posoperatorio, se observó normalización progresiva del calcio y fósforo séricos, así como mejoría significativa en la densidad mineral ósea. **Discusión:** Este caso respalda la posibilidad, escasamente documentada, de que un tumor neuroendocrino pancreático actúe como fuente de FGF23 y cause TIO, destaca la importancia de considerar esta etiología en pacientes con osteomalacia sin causa aparente.

Palabras clave: Osteomalacia tumoral, tumor neuroendocrino de páncreas, hipofosfatemia, metabolismo óseo.

ABSTRACT

Introduction: Tumor-induced osteomalacia (TIO) is a rare condition, usually associated with mesenchymal tumors that produce fibroblast growth factor 23 (FGF23). **Clinical case:** We present the case of a 46-year-old man with diffuse bone pain, muscle weakness, progressive fatigue, and a pathological fracture. Laboratory studies revealed hypophosphatemia, hypocalcemia, vitamin D deficiency, elevated alkaline phosphatase, and increased parathyroid hormone levels. After excluding common secondary causes, imaging studies identified a nodular lesion in the pancreatic tail suggestive of a neuroendocrine tumor. The patient underwent a laparoscopic distal pancreatectomy with spleen preservation. Histopathological analysis confirmed a well-differentiated grade 2 neuroendocrine tumor. During postoperative follow-up, progressive normalization of serum calcium and phosphate levels was observed, along with significant improvement in bone mineral density. **Discussion:** This case supports the rarely documented possibility that a pancreatic neuroendocrine tumor can serve as a source of FGF23 and cause TIO, emphasizing the importance of considering this etiology in patients with unexplained osteomalacia.

Keywords: Tumor-induced osteomalacia, pancreatic neuroendocrine tumor, hypophosphatemia, bone metabolism.

INTRODUCCIÓN

La osteomalacia inducida por tumor (*tumor-induced osteomalacia*, TIO) es un síndrome paraneoplásico infrecuente caracterizado por hipofosfatemia persistente secundario al aumento de la excreción renal de fosfato, generalmente mediado por una producción tumoral de *fibroblast growth factor* 23 (FGF23) (1-3). Los tumores implicados son habitualmente mesenquimales, especialmente los denominados *phosphaturic mesenchymal tumors* (PMT), que secretan fosfatoninas como

Para correspondencia dirigirse a: luracho@gmail.com
Recibido: 14 de julio de 2025. **Aceptado:** 2 de noviembre de 2025.
Conflictos de interes: Ninguna que declarar. **Fuente de financiamiento:** Ninguno. **Editor responsable:** Christian Noldin Cáceres

Este es un artículo publicado en Acceso Abierto bajo Licencia Creative Commons CC-BY, que permite el uso sin restricciones, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que se cite debidamente la obra original.

FGF23, que inhiben la reabsorción tubular proximal de fosfato y reducen la síntesis de 1,25-dihidroxivitamina D por inhibición de la 1α-hidroxilasa renal (2,4-6).

El diagnóstico suele retrasarse debido al carácter insidioso de los síntomas, como el dolor óseo difuso, la debilidad muscular y las fracturas de insuficiencia. Por lo general, se investiga primero las causas más comunes de osteomalacia, como el déficit de vitamina D, la enfermedad renal crónica y los trastornos nutricionales (3,6). La confirmación bioquímica incluye fosfato sérico bajo, exceso de fosfato urinario (excreción elevada o fracción de excreción de fosfato alta), niveles inadecuados de 1,25-dihidroxivitamina D e incremento de FGF23, cuando disponible (2,4,7). La localización del tumor productor representa el mayor desafío, pues muchas veces estos tumores son de pequeño tamaño, crecimiento lento, eclécticos en localización; las modalidades de imagen funcional junto con resonancia magnética o TAC son herramientas fundamentales (8-10).

Aunque la literatura está dominada por tumores mesenquimales, casos raros han asociado TIO con tumores endocrinos no clásicos, incluidos carcinomas y neoplasias neuroendocrinas de pulmón, tiroides o páncreas (11,12). Sin embargo, hay escasos reportes confiables de tumores neuroendocrinos pancreáticos como origen de TIO. Este reporte contribuye a esa literatura al documentar un paciente con osteomalacia de un año de evolución cuya resolución parcial y bioquímica normalizada tras resección de un tumor neuroendocrino pancreático sugieren relación causal.

PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

Varón de 46 años, sin antecedentes relevantes (niega cirugía digestiva previa, dietas estrictas, déficit nutricional, poca exposición solar, enfermedad renal crónica o uso de fármacos como anticonvulsivantes o antivirales). Consultó por un cuadro de aproximadamente un año de evolución caracterizado por dolor óseo difuso persistente en miembros, debilidad muscular progresiva, fatiga y astenia, con empeoramiento tras la actividad física. También sufrió una fractura patológica durante ese periodo.

En la evaluación bioquímica inicial, se identifican alteraciones significativas en varios parámetros, lo que sugiere un estado de disfunción ósea. En la tabla 1 se presenta los hallazgos más relevantes.

Tabla 1. Evaluación bioquímica inicial

Parámetro	Valor inicial	Interpretación
Calcio sérico total	7,3 mg/dL	Disminuido
Fosforo sérico	2,2 mg/dL	Disminuido
25-OH-Vit.D	21,5 ng/mL	Bajo
Fosfatasa alcalina	190 U/L	Elevada
PTH intacta	67 pg/mL	Elevada – Respuesta 2ria

Con estos hallazgos (hipocalcemia, hipofosfatemia, elevación de fosfatasa alcalina y PTH), y descartadas causas comunes (insuficiencia renal, malabsorción, déficit nutricional, fármacos, antecedentes familiares), se diagnosticó osteomalacia de causa no determinada.

Se realizó la ecografía abdominal que reveló una lesión nodular hipoecoica sólida con pequeña zona quística en la cola pancreática, bien delimitada, con vascularización periférica, de dimensiones 12 × 13 × 11 mm.

La tomografía axial computarizada (TAC) con contraste en fases arterial y venosa confirmó una formación nodular quística bien delineada en la cola pancreática, con realce periférico y un componente quístico central, con tamaño de 17 × 14 mm. La componente quística central medía aproximadamente 8 mm. (Figura 1).

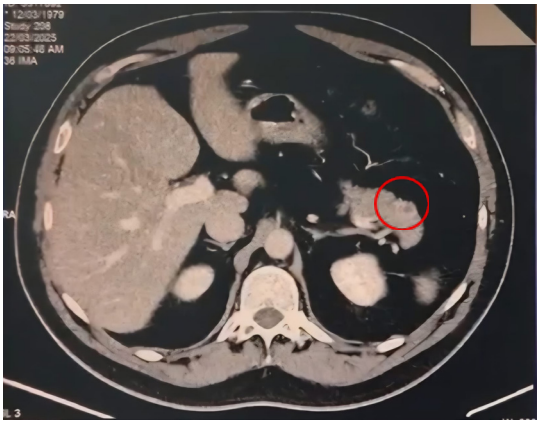


Figura 1. TAC CC EV Abdomen y Pelvis: Formación Nodular Quística Bien delimitada en cola del páncreas con realce periférico en fase arterial y venosa que mide 17x14mm con un componente quístico central de 8mm.

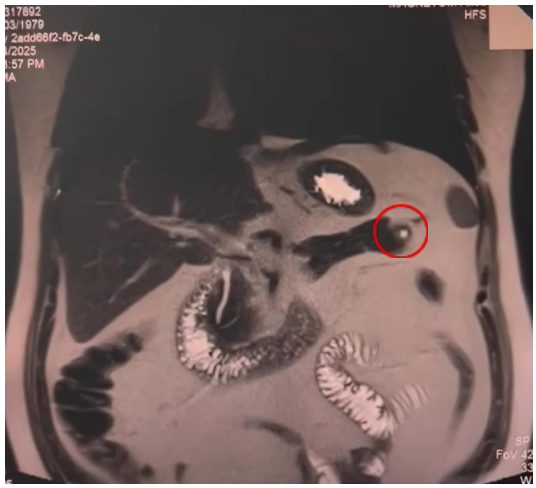


Figura 2. RMN de Abdomen y Pelvis: En la cola pancreática una lesión nodular heterogénea, sólida con centro líquido, que mide 11x9x11mm, sin relación con el conducto pancreático principal.

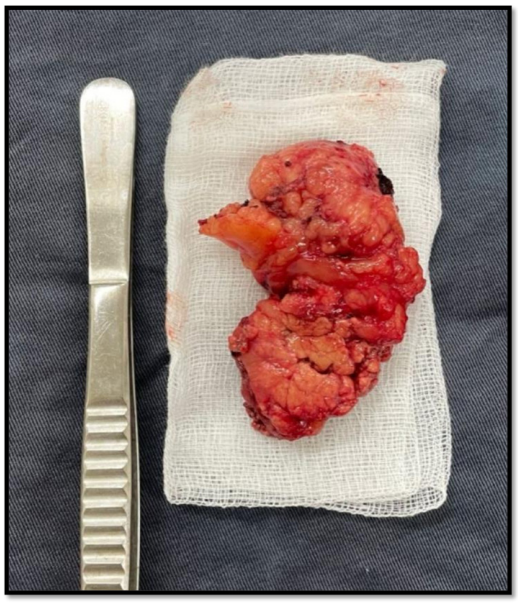


Figura 3. Tumoración a nivel de cola de páncreas.

La resonancia magnética demostró una lesión nodular heterogénea en la cola pancreática, con componente sólido y centro líquido, de dimensiones 11 × 9 × 11 mm, sin relación evidente con el conducto pancreático principal (Figura 2). Estos hallazgos fueron interpretados como altamente sugestivos de un tumor neuroendocrino pancreático como probable causa del trastorno.

Se realiza una pancreatectomía distal laparoscópica con preservación esplénica. Durante la cirugía se constató una masa en la cola del páncreas de aproximadamente 3 cm de diámetro, de consistencia dura pétrea, bordes regulares (Figura 3). No se constató adenopatías visibles ni signos de invasión macroscópica a órganos vecinos.

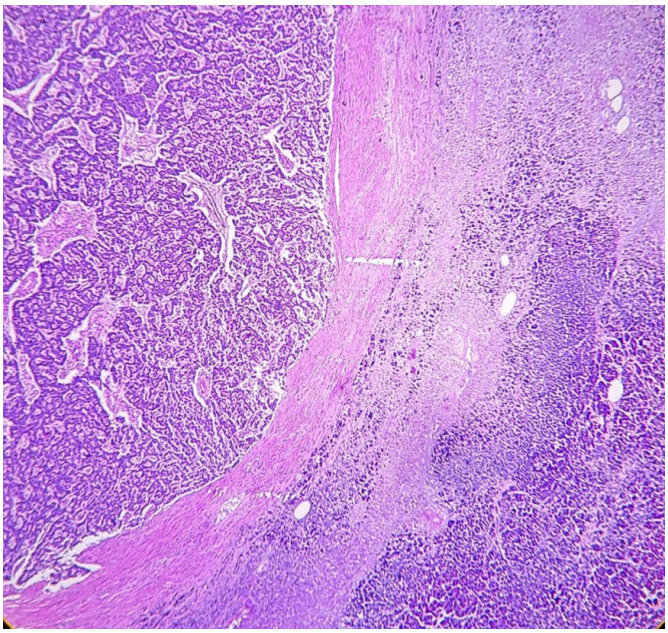


Figura 4. Tumor neuroendocrino bien diferenciado de páncreas. **Nota:** Flecha azul: Tumor neuroendocrino. Flecha roja: Pseudocapsula fibrosa. Flecha naranja: Páncreas.

	Pre-OP		3 M - PO	
Región Realizada	Densidad Mineral Ósea Gr/cm²	Desviación St. Respecto al Joven (Z)	Densidad Mineral Ósea Gr/cm²	Desviación St. Respecto al Joven (Z)
Columna Lumbar	0,726	-3,3	0,821	-2,2
Cuello de Fémur	0,470	-3,9	0,515	-2,8
Trocánter	0,293	-4,9	0.469	-2,6
Intertrocantérea	0,730	-3,0	0,737	-2,9
Total Fémur Prox. Der.	0,595	-3,5	0,613	-3,1
Triangulo de Ward	0,254	-4,2	0,371	-2,1
1/3 U.D Antebrazo	0,373	-2,4	0,445	-0,7

Figura 5. Tabla de comparación de Densitometría ósea.

El examen histopatológico reveló un tumor neuroendocrino bien diferenciado, grado 2 (Figura 4). Los hallazgos de inmunohistoquímica fueron: AE1/AE3 focalmente positivo, cromogranina positivo, sinaptofisina positivo, índice Ki-67 de 5 %. No se encontraron características de agresividad mayor (invasión vascular o perineural significativa, márgenes libres).

El paciente evolucionó favorablemente y fue dado de alta en buen estado general. En su control a 3 meses posoperatorios densitometría ósea mostró mejoría significativa de la densidad mineral ósea en columna lumbar respecto a los estudios previos (Figura 5).

En los análisis bioquímicos posoperatorios se observó normalización del calcio sérico a 10,7 mg/dL (rango normal: 8,1-10,4 mg/dL), y del fósforo sérico a 3,5 mg/dL (rango normal: 2,5-5,6 mg/dL), valores que antes se encontraban bajos. Esta recuperación concuerda con la hipótesis de que el tumor fue el origen de su osteomalacia.

DISCUSIÓN

Este caso representa una manifestación infrecuente pero paradigmática de osteomalacia inducida por tumor (TIO), originada en un tumor neuroendocrino pancreático.

El mecanismo fisiopatológico de osteomalacia inducida por tumor (TIO, por sus siglas en inglés) se basa en la producción excesiva de factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) por parte del tumor, aunque en algunos casos también pueden intervenir otras fosfatoninas. Este exceso de FGF23 genera una disminución de la reabsorción tubular proximal de fosfato, debido a la supresión de los cotransportadores sodio-fosfato tipo IIa (NaPi-2a) y IIc (NaPi-2c), lo que provoca fosfaturia e hipofosfatemia persistente.

Además, FGF23 inhibe la actividad de la 1α-hidroxilasa renal, lo que reduce la conversión de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] en su forma activa, la 1,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)$_2$D]. Esta disminución conlleva una menor absorción intestinal de calcio y fosfato. El resultado de estas alteraciones es una mineralización ósea deficiente, que se traduce clínicamente en osteomalacia, con manifestaciones como dolor óseo, debilidad muscular y fracturas por fragilidad (2,4,5).

Aunque la mayoría de los casos provienen de tumores mesenquimales, este caso sustenta que un tumor endocrino pancreático puede, en circunstancias raras, secretar factor(es) fosfatizantes, posiblemente FGF23 o moléculas similares. En otros reportes, aunque escasos, se ha sugerido esta posibilidad

en tumores neuroendocrinos pancreáticos (12).

Uno de los desafíos mayores en TIO es el retraso diagnóstico. En muchos casos los pacientes son tratados inicialmente por osteoporosis o padecimientos musculoesqueléticos sin evaluar el fosfato sérico ni considerar etiologías raras (3,6). En nuestro paciente, la evolución durante un año antes del diagnóstico es consistente con esta demora.

La localización tumoral también es difícil pues estos tumores pueden ser pequeños, con crecimiento lento y localizaciones poco frecuentes. En este caso, las modalidades combinadas de ecografía, TAC con contraste y RMN permitieron identificar la lesión en la cola pancreática. En muchos casos se requiere utilización de imágenes funcionales (PET/CT), SPECT-octreótido) para captarla (8-10).

La confirmación del origen tumoral es apoyada clínicamente por la normalización bioquímica tras resección. En muchos casos, la caída abrupta de FGF23 tras la cirugía confirma el vínculo (7,10). En este reporte no se cuenta con mediciones de FGF23 en distintos momentos, lo cual es una limitación.

La resección completa del tumor es la estrategia de elección y en muchos pacientes se logra la remisión bioquímica completa con mejoría de síntomas musculoesqueléticos (5,11,13). En este caso, al cabo de 3 meses ya se observó normalización del calcio y fósforo, y una mejora en la densidad ósea lumbar. Esto sugiere una reversión parcial rápida del daño óseo residual.

El pronóstico depende de la completa extirpación y la ausencia de recidiva. En casos en que no es posible localizar o resecar completamente el tumor, el manejo médico con suplementos de fosfato oral e $1,25(OH)_2D$ (calcitriol) puede ser una estrategia paliativa (5,7). El seguimiento prolongado con monitoreo bioquímico (fosfato, calcio, PTH, y FGF23 si es viable) es indispensable para detectar recurrencia temprana.

Aunque muchos reportes de TIO provienen de tumores mesenquimales, hay algunos casos aislados de tumores endocrinos pancreáticos implicados en hipofosfatemia paraneoplásica. Por ejemplo, un caso reciente presentado por Pickering et al., describen hipofosfatemia en una paciente con tumor neuroendocrino pancreático y normalización tras resección (12). Este caso amplía la experiencia al mostrar la recuperación de densidad ósea y valores bioquímicos en un paciente masculino de mediana edad con un tumor relativamente pequeño.

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos pueden, aunque de forma excepcional, producir osteomalacia inducida por tumor mediante la secreción de factores fosfatizante. En pacientes con osteomalacia sin causa aparente e hipofosfatemia persistente, debe considerarse esta etiología en el diagnóstico diferencial. La resección completa del tumor puede conducir a la normalización de los parámetros bioquímicos y a la recuperación del metabolismo óseo. El seguimiento prolongado con monitoreo de fosfato, calcio, PTH y, cuando sea posible, FGF23 es esencial para detectar recurrencias tempranas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Minisola S, Peacock M, Fukumoto S, Cipriani C, Pepe J, Tella SH, Collins MT. Tumour-induced osteomalacia. Nat Rev Dis Primers. 2017(3):17044. https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.44
2. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. Endocrine-Related Cancer. 2011;18(3):R53–R77.
3. Florenzano P, Hartley IR, Jimenez M, Roszko K, Gafni RI, Collins MT. Tumor-Induced osteomalacia. Calcif Tissue Int. 2021;108(1):128-142.
4. Lewiecki EM, Urig EJ Jr, Williams RC Jr. Tumor-induced osteomalacia: lessons learned. Arthritis Rheum. 2008;58(3):773–777.
5. De Beur SMJ. Tumor-induced osteomalacia. JAMA. 2005;294(10): 1260-1267.
6. Tang D, Wang XM, Zhang YS, Mi XX. Oncogenic osteomalacia caused by a phosphaturic mesenchymal tumor of the femur: a case report. World J Clin Cases. 2019 Aug 6;7(15):20812086. doi:10.12998/wjcc.v7.i15.2081
7. Ledford CK, Zelenski NA, Cardona DM, Brigman BE, Eward WC. The phosphaturic mesenchymal tumor: why is definitive diagnosis and curative surgery often delayed? Clin Orthop Relat Res. 2013 Nov;471(11):361825. doi:10.1007/s11999-013-3178-1
8. Pang Q, Zhou R, Ni X, Liu Y, Jin J, Wu H, Huo L, Yu W, Chi Y, Li X, Wang O, Li M, Xing X, Jiang Y, Jiajue R, Xia W. Clinical characteristics and surgical outcomes of vertebral lesions associated with tumor-induced osteomalacia: report of 16 patients and review of the literature. Osteoporos Int. 2024;35(11):1951–1962.
9. Satjanon C, Kitpermkiat R. Tumor-induced osteomalacia with proximal tubulopathy: a case report. J Nephrol Soc Thailand. 2024;30(4):295–304.
10. Mancini AJ, Sabet A, Nielsen GP, Parker JA, Schwab JH, Ward A, Wu JS, Malabanan AO. Tumor-induced osteomalacia treated with T12 tumor resection. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2022;22:0344.
11. Kothandaraman S, Yadav V, Chandrasekhar NH, Sunil HV, Kumar SDG, Kannan S. Oncogenic osteomalacia: challenges in diagnosis. Indian J Surg Oncol. 2023;14(3):583–588.
12. Pickering ME, Bouvier D, Puravet A, Soubrier M, Sapin V, Oris C. Hypophosphatemia related to a neuroendocrine tumor of the pancreas: a case report. Clin Biochem. 2022 Jun;104:6265. doi:10.1016/j.clinbiochem.2022.03.006.
13. Zuo QY, Wang H, Li W, Niu XH, Huang YH, Chen J, You YH, Liu BY, Cui AM, Deng W. Treatment and outcomes of tumor-induced osteomalacia associated with phosphaturic mesenchymal tumors: retrospective review of 12 patients. BMC Musculoskelet Disord. 2017;18(1):403.