

Nephrology Center of The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou University Institute of Nephrology, Zhengzhou, Henan, China

* Corresponding author.

E-mail addresses: 13938525666@139.com, zhaozhazheng2014@126.com (Z. Zhao).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.06.002>

0211-6995/© 2015 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Nefrología. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Respuesta a acetazolamida en paciente con calcinosis tumoral

Response to acetazolamide in a patient with tumoral calcinosis

Sr. Director:

La calcinosis tumoral (CT) es un raro trastorno del metabolismo del fósforo que se caracteriza por la formación de tumores periarticulares de fosfato de calcio¹. La enfermedad es resultado de un defecto en la excreción renal de fósforo, debido a mutaciones en el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23), Klotho y N-acetilgalactosaminiltransferasa-3 (GALNT3). La pérdida de función de FGF23 trae como resultado el aumento de la reabsorción tubular del fósforo, seguido del depósito en los tejidos subcutáneos².

Paciente varón de 23 años de edad, sin antecedentes importantes, inició su padecimiento a la edad de 18 años, con la presencia de una masa en la región dorsal y externa del glúteo y muslo derecho. El paciente informó del aumento progresivo del tamaño de la masa relacionado con actividad física, así como limitación de la función y dolor de la extremidad afectada. Seis meses antes de su ingreso a nuestra institución, se le realizó la escisión del tumor con las siguientes medidas: 18 × 7 cm del muslo derecho y 20 × 10 cm del glúteo derecho, con características amorfas.

A su ingreso presentó una masa sólida indolora en la región de escisión en la superficie exterior del muslo derecho, con dimensiones de 10 × 4 × 6 cm. Los análisis de laboratorio reportaron niveles séricos normales de calcio, PA, creatinina, albúmina y PTH. La radiografía reveló una masa multinodular calcificada alrededor de la articulación de la cadera derecha.

La biopsia de la lesión reportó nódulos calcificados amorfos, algunos rodeados por proliferación de macrófagos y células gigantes tipo osteoclasto, separados por tejido fibroso denso, consistente con CT (fig. 1). Se realizó un seguimiento de 2 años, con acetazolamida (agosto de 2008 a octubre de 2011). La terapia demostró mejoría clínica y cese del crecimiento de las lesiones en el paciente. No se reportaron desordenes ácido-base durante su uso. Se realizó radiografía de control 7 años después del inicio del tratamiento, y es muy importante notar que no se observa incremento del tamaño de las lesiones (fig. 2).

La fisiopatología de la CT se centra en la anormalidad del metabolismo del fósforo³. La concentración sérica de fosfato se regula por la comunicación endocrina entre el esqueleto, el riñón y el intestino⁴. Los factores endocrinos implicados en el metabolismo del fósforo son la 1,25-hidroxivitamina D3, la hormona paratiroidea (PTH) y el FGF23. Este último sinergiza la acción de la PTH, reduciendo la expresión de los cotransportadores NaP(i)-IIa y NaP(i)-IIc en el borde en cepillo del túbulo proximal renal, aumentando la excreción renal de fósforo⁵.

El FGF23 es una glicoproteína, formada por 251 aminoácidos con una región N-terminal y una C-terminal hecha de 71 aminoácidos⁶. Promueve la excreción de fósforo mediante la reducción de la expresión de los cotransportadores NaP(i) en el cepillo de la célula tubular proximal³. La unión de FGF23 a su receptor FGFR1c necesita ineludiblemente de Klotho para formar un heterodímero funcional⁷. El FGF23 es glucosilada por GALNT3⁸. Solo la proteína completa de FGF23 tiene actividad biológica. Cualquier alteración en estos puntos daría lugar a un aumento de la reabsorción tubular de fósforo, que es lo que ocurre en la CT³.

La enfermedad se manifiesta con hiperfosfatemia y depósito masivo de calcio en tejido subcutáneo, siendo los principales síntomas que afectaban al paciente³. Esta enfermedad es más frecuente en mujeres y en afroamericanos, con un inicio de presentación en la infancia o la adolescencia temprana².

El tratamiento de CT se divide en la extirpación quirúrgica y el tratamiento médico. La extirpación quirúrgica de la lesión es un tratamiento bien documentado, sin embargo la recurrencia es común. Además, el paciente demostró recidiva tras su extirpación quirúrgica, debido probablemente a pobre circunscripción⁹. El tratamiento médico es preferible debido a la naturaleza metabólica de la enfermedad. Las terapias descritas incluyen la restricción de fosfato de la dieta, antiácidos, fármacos fosfáticos y aglutinantes de fosfato. Sin embargo, la extirpación quirúrgica combinada con la privación de fosfato y el uso de acetazolamida, ha demostrado ser la terapia más eficaz¹⁰.

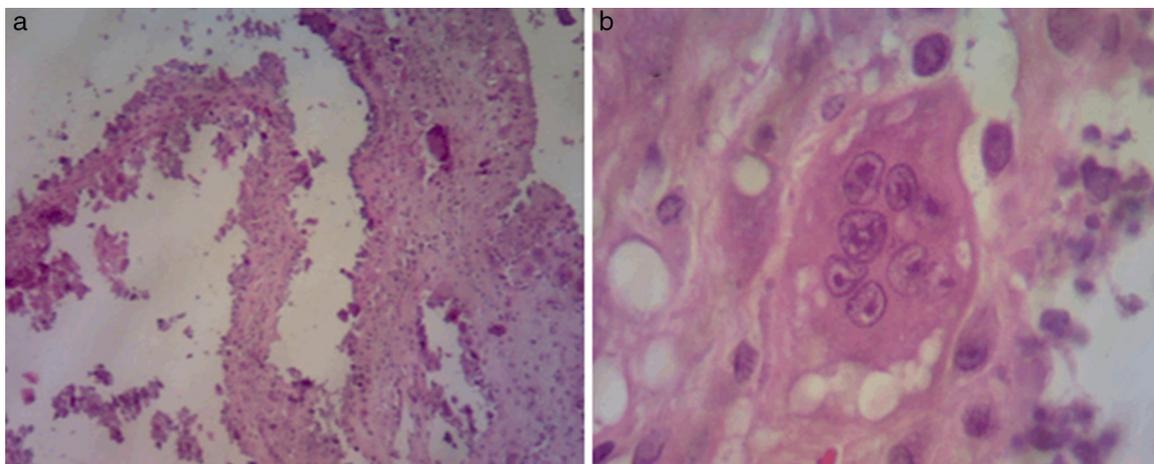


Figura 1 – Cortes histológicos de las lesiones en el glúteo y muslo derecho de un paciente de 23 años: 1a) Zonas de aspecto quístico con depósito de calcio y células epitelioides. 1b) Presencia de células gigantes multinucleadas.



Figura 2 – Imagen radiográfica comparativa de un paciente con CT después de 7 años de tratamiento con acetazolamida: 2a) Inicio del tratamiento (agosto 2008). 2b) Seguimiento del paciente (febrero 2015).

Estudios previos han demostrado resultados positivos al utilizar acetazolamida como tratamiento fosfatúrico para la CT, causando en estos pacientes acidosis metabólica leve como resultado adverso. La acetazolamida es un derivado de las sulfamidas, inhibidor de la anhidrasa carbónica, en las membrana apical y basolateral de la luz del túbulo proximal. Induce natriuresis, kaliuresis, fosfatúria y bicarbonaturia. Lo que conlleva a disminución de estos iones en el organismo, causando mejoría clínica y bioquímica en los pacientes con hiperfosfatemia¹⁰.

Tras el inicio de la terapia con acetazolamida, experimentó una mejoría clínica, con disminución del dolor, cese de la formación de tumores, sin recurrencia del tumor. La cual se había presentado anteriormente posterior a la cirugía, de

extirpación de la lesión, en el paciente. Los niveles de fósforo disminuyeron sin alcanzar niveles normales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zhang C, Gu J, Cheng X, Xiong K. Familial tumoral calcinosis in two Chinese patients: A case series. *J Med Case Rep.* 2011;5:394.
2. Sprecher E. Familial tumoral calcinosis: From characterization of a rare phenotype to the pathogenesis of ectopic calcification. *J Invest Dermatol.* 2010;130:652-60.
3. Raina R, Garg G, Sethi SK, Schreiber MJ, Simon JF, Thomas G. Phosphorus metabolism. *J Nephrol Therapeutic.* 2012; Suppl. 3:8.

4. Chang M, Shiizaki KW, Moe O. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: Physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annu Rev Physiol.* 2013;75:503-33.
5. Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. *Annu Rev Med.* 2010;61:91-104.
6. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem.* 2006;281:6120-3.
7. Saito T, Fukumoto S. Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) and disorders of phosphate metabolism. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2009;2009:496514.
8. Li N, Wang X, Jiang Y, Wang W, Huang W, Zheng X, et al. Association of GALNT3 gene polymorphisms with bone mineral density in Chinese postmenopausal women: The Peking Vertebral Fracture study. *Menopause.* 2014;21:515-21.
9. Slavov RE, Wen J, Kumar D, Evans EB. Familial tumoral calcinosis. A clinical, histopathologic, and ultrastructural study with an analysis of its calcifying process and pathogenesis. *Am J Surg Pathol.* 1993;17:788-802.
10. Finer G, Price HE, Shore RM, White KE, Langman CB. Hyperphosphatemic familial tumoral calcinosis: Response to

acetazolamide and postulated mechanisms. *Am J Med Genet A.* 2014;164A:1545-9.

Venecia Landini-Enríquez^a, Marco Antonio Escamilla^b, Elena Soto-Vega^{a,*} y Karen Chamizo-Aguilar^a

^a *Unidad de Investigación, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Puebla, Puebla, México*

^b *Unidad de Investigación, Hospital de especialidades Manuel Ávila Camacho IMSS/Hospital Ángeles Puebla, Puebla, Puebla, México*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elena.soto01@upaep.mx (E. Soto-Vega).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.07.002>

0211-6995/© 2015 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).