

Hiperparatireoidismo Associado à Osteomalacia Hipofosfatêmica do Adulto: Relato de Caso e Revisão da Literatura

*Rodrigo O. Moreira
Christianne T.S. Leal
Paulo Gustavo S. Lacativa
João Guilherme Figueiredo
Maurício B. Lima
Maria Lucia F. Farias*

Serviço de Endocrinologia (ROM, MBL) e Serviço de Patologia (JGF), Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia do Rio de Janeiro, e Serviço de Endocrinologia (ROM, PGGL, CTSL, MLFF), Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ.

*Recebido em 30/11/04
Revisado em 15/08/05
Aceito em 05/12/05*

RESUMO

A osteomalacia hipofosfatêmica é uma doença rara caracterizada por hipofosfatemia, níveis elevados de fosfatase alcalina e diminuição da densidade óssea. O tratamento é realizado com suplementação oral com fosfato e vitamina D e, nos casos de osteomalacia oncogênica, com a ressecção do tumor. Relatamos o caso de uma paciente que apresentou quadro de osteomalácia hipofosfatêmica de causa indeterminada. Apesar de extensivamente procurado, nenhum tumor produtor de substância hipofosfatêmica foi localizado. A paciente foi tratada como suplementação de fosfato e vitamina D por longo período, evoluindo com quadro de hiperparatireoidismo terciário. A retirada de três paratireóides não normalizou os níveis de PTH e a paciente recusou-se a continuar a investigação e o tratamento. Após dez anos de tratamento irregular, foi internada por insuficiência respiratória causada por colapamento do arcabouço costal e múltiplas fraturas, evoluindo para o óbito. Os autores discutem a relação entre osteomalácia e hiperparatireoidismo e o curso agressivo da doença. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/1:150-155**)

Descritores: Osteomalácia; Hipofosfatemia; Hiperparatireoidismo; Osteomalacia oncogênica; Hiperparatireoidismo

ABSTRACT

Hyperparathyroidism Associated With Hypophosphatemic Osteomalacia: Case Report and Review of the Literature.

Adult-onset hypophosphatemic osteomalacia is a rare disease characterized by hypophosphatemia, increased levels of alkaline phosphatase and decreased bone mass. Oral supplementation with phosphate and vitamin D is the main treatment and, in cases of oncogenic osteomalacia, tumor resection is mandatory. We report the case of a patient with hypophosphatemic osteomalacia of an unknown cause. Despite extensive search, no tumor was found. The patient was treated with phosphate for a long period and developed tertiary hyperparathyroidism. Serum PTH levels did not return to normal after surgical excision of three parathyroids and the patient refused to continue clinical investigation and treatment. After ten years absent from the hospital, during which medications were used irregularly, she was admitted with multiple fractures and respiratory insufficiency caused by severe thoracic deformities, and died. The authors discuss the relationship between osteomalacia and hyperparathyroidism and the aggressive course of the disease. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/1:150-155**)

Keywords: Osteomalacia; Hypophosphatemia; Oncogenic osteomalacia; Hyperparathyroidism

AOSTEOMALÁCIA HIPOFOSFATÊMICA do adulto é uma doença rara, causada por defeito na reabsorção de fosfato pelos túbulos proximais dos rins (1). Ela caracteriza-se por um *clearance* de fosfato aumentado, hipofosfatemia e elevação da fosfatase alcalina. A produção de 1,25 dihidroxicolecalciferol [1,25 (OH)₂ vitamina D] pelos túbulos proximais também pode estar reduzida, acarretando menor absorção de cálcio e fósforo no intestino. A deficiência de 1,25 (OH)₂ vitamina D e a tendência à hipocalcemia podem causar elevação secundária do paratormônio (PTH) sérico (hiperparatireoidismo secundário).

Embora alguns casos possam ser atribuídos a doenças genéticas, níveis baixos de fosfato séricos podem também estar associados a outras condições, incluindo diversos tumores benignos (1-4). O tratamento da osteomalacia hipofosfatêmica baseia-se na suplementação oral com fosfato e vitamina D, mantidas por toda a vida quando a origem é genética. Nos casos de osteomalacia oncogênica, a ressecção do tumor está associada à normalização dos níveis de fosfato e à melhora da doença óssea, devendo-se manter a suplementação de fosfato durante a investigação clínica (5). Por outro lado, o uso de fosfato já foi associado ao desenvolvimento de hiperparatireoidismo, que pode adquirir autonomia tornando-se hipercalcêmico (6). Nestes casos, os níveis elevados de PTH estão associados a uma rápida e devastadora piora da perda de massa óssea.

Nosso objetivo é relatar o caso de uma paciente com osteomalacia hipofosfatêmica de causa indeterminada, que desenvolveu hiperparatireoidismo hipercalcêmico e, devido à gravidade da perda de massa óssea, evoluiu para o óbito.

RELATO DE CASO

Paciente A., sexo feminino, 49 anos, foi encaminhada ao Serviço de Endocrinologia do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia em novembro de 1986 devido à queixa de artralgiias iniciadas em 1983. A paciente queixava-se de dor em ambas as articulações coxo-femorais, ombros, dedos e coluna lombar, além de poliúria, fraturas espontâneas dos metacarpos, deformidades ósseas, queda de 3 a 4 dentes e grande diminuição na altura (aproximadamente 10 cm nos últimos 9 anos). Ao exame físico, apresentava marcha escarvante, cifoescoliose importante, tórax com deformidade do tipo "peito de pombo" e dor à compressão de eminências ósseas.

Os exames laboratoriais demonstravam hipofosfatemia, fosfatase alcalina (FA) elevada e um *clearance* urinário de fosfato elevado. Os níveis de cálcio encontravam-se no limite superior da normalidade (tabela 1). Os exames foram repetidos e confirmados, exceto o cálcio sérico, que se mostrou normal. Foi instituído diurético tiazídico (100 mg/dia de hidroclorotiazida por 10 dias) para testar o desencadeamento de franca hipercalcemia (7), porém o resultado foi negativo (Cálcio: pré-teste: 10,0 mg/dL; pós-teste: 9,7 mg/dL). Foi então iniciada 1,25 (OH)₂ vitamina D₃ em doses crescentes (calcitriol: 0,25 mcg/dia até 1 mcg/dia) e, novamente, a paciente não desencadeou hipercalcemia. Além disso, o PTH cadeia média estava dentro dos limites da normalidade (tabela 1) e a ultrasonografia de paratireóides não evidenciou aumento das mesmas. Foi assim excluído hiperparatireoidismo primário, decidindo-se iniciar o tratamento para osteomalacia hipofosfatêmica (8,9): solução de fosfato (2

Tabela 1. Evolução laboratorial da paciente.

	Out/86	Nov/86	Set/87	Nov/88	Dez/96	Jan/97	Jul/97 (D4 PO)	Fev/98
Cálcio (mg/dl)	10,9	10,0	10,0	9,8	10,9	11	10,8	11,1
Fósforo (mg/dl)	2,0	1,7	3,6	1,7	1,8	2,1	1,4	2,2
PTH (pg/ml)		0,1 ^a			64 ^d	230	75	57,4
FA (U/L)	220		18,1 ^b	296				
Ca. Ur. (mg/24hrs)	139		192	207			185	200
<i>Clearance</i> fosfato	63,5 ^c			20			20,2	34,6
Cr. sérica	0,9						0,8	0,7

Ca. Ur.= cálcio urinário; PTH= paratormônio; FA= Fosfatase Alcalina; D4 PO= Quarto dia de pós-operatório; Cr. Sérica= creatinina sérica

Valores de referência: Cálcio sérico (8,4 a 10,6); Fósforo sérico (2,5 a 4,8); PTH (12 a 75); FA (15 a 69); *Clearance* do Fosfato (até 16 ml/min)

^a PTH - cadeia média (valor de referência - até 2 pg/ml)

^b FA (valores de referência - 0,8 a 3)

^c (pós dieta hipocálcica)

^d PTH (Valor de referência até 60)

g/dia) + vitamina D₃ em doses crescentes (inicialmente 28.000 UI/dia), além de carbonato de cálcio.

Após 5 meses utilizando estas medicações (set/1987), os exames laboratoriais demonstraram normalização dos níveis de fósforo e cálcio, porém a FA permanecia elevada (tabela 1). As radiografias demonstravam osteólise acentuada nos ramos ísqueo-púbicos (figura 1A). Uma biópsia óssea foi proposta, porém recusada pela paciente. A eletroforese de proteínas descartou mieloma múltiplo. Decidiu-se associar calcitonina de salmão por 6 meses à vitamina D₃ devido às dores ósseas, interrompendo-se a solução de fósforo.

Em julho de 1988 foi realizada investigação para acidose tubular renal, porém os resultados foram negativos. Em novembro de 1988 os exames laboratoriais demonstraram o retorno da hipofosfatemia com a interrupção do fósforo (tabela 1). Desta forma, a reposição oral de fósforo + vitamina D foi reiniciada. Novas radiografias demonstraram piora da doença óssea, havendo grande redução da densidade óssea em todo o esqueleto, esclerose com diminuição dos espaços articulares, reabsorção subcondral das articulações coxo-femorais, escoliose e cifose torácica, além do colapso de vários corpos vertebrais e do desaparecimento da lâmina dura. Após aproximadamente 1 ano (agosto/1989), a paciente sofreu um acidente e foi hospitalizada devido a uma fratura em perna direita que não consolidava. Durante o ano de 1990 ela permaneceu confinada ao leito como resultado das inúmeras fraturas.

Em 1991, a paciente foi encaminhada ao Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário

Clementino Fraga Filho (HUCFF) para realizar investigação de um possível tumor produtor de substância hipofosfatêmica. Foram inicialmente examinadas as regiões comuns a estes tumores, incluindo pregas interdigitais, região poplíteia, genitália e membros inferiores. Adicionalmente, as tomografias computadorizadas de abdômen, tórax e seios nasais foram normais. O quadro laboratorial era de normocalcemia e hipofosfatemia. A forma de vitamina D foi então mudada para calcitriol (1 mcg/dia), mantendo-se a solução de fósforo (2 g/dia), associando-se terapia combinada com estrogênios equinos conjugados e acetato de medroxiprogesterona para a menopausa (TRH). Em 1992 a paciente apresentou melhora da dor e do estado clínico geral. Entretanto, em 1993, a realização de uma nova série de radiografias demonstrava uma grande diminuição da densidade óssea associada a inúmeras fraturas (figuras 1B e 2). Todas as medicações foram mantidas.

Em fins de 1996, detectou-se pela primeira vez franca hipercalcemia e níveis elevados de PTH intacto: 64 pg/mL (N até 60) e 230 pg/mL na repetição (N até 72), sugerindo hiperparatireoidismo autônomo. A função renal era normal, avaliada pela excreção de creatinina. A cintilografia com Sestamibi não evidenciou hipercaptação em paratireóide que sugerisse adenoma. Durante a cirurgia foram retiradas três paratireóides visivelmente aumentadas; a quarta glândula não foi localizada. O exame anátomo-patológico demonstrou três adenomas. O diagnóstico de adenoma de paratireóide foi realizado nas 3 peças por um patologista



Figura 1. Radiografias de pelve realizadas em 2 momentos diferentes demonstrando a evolução agressiva da perda de massa óssea. (A) Radiografia obtida em 1986, demonstrando acentuada rarefação óssea, notadamente nos ramos ísqueo-púbicos, onde observam-se focos de rarefação óssea importante no ramo isquiático e púbico à direita. Redução dos espaços articulares coxofemorais bilaterais associado a leve protrusão acetabular. (B) Radiografia obtida em 1993, demonstrando acentuada rarefação óssea difusa. Deformidades importantes nos ramos ísqueo-púbicos, cabeça e colo-femorais e diáfise proximal do fêmur, correspondendo a fraturas e consolidações em diferentes estágios. Importante protrusão acetabular bilateralmente.



Figura 2. Radiografia de fíbula e tíbia obtida em 1996 demonstrando acentuada rarefação óssea difusa. Acentuado afinamento da cortical óssea na diáfise da fíbula e tíbia. Deformidade óssea com fraturas anguladas e consolidadas na diáfise distal da fíbula e tíbia.

com experiência na área (JGF) ao evidenciar a presença de cápsula tumoral característica separando o adenoma de tecido normal de paratireóide. No pós-operatório, foram reiniciados calcitriol 0,25 mcg/dia e carbonato de cálcio devido à possibilidade de aparecimento da Síndrome do Osso Faminto, além de calcitonina (devido às dores ósseas) e TRH. Quatro dias após a cirurgia, os níveis de cálcio e PTH permaneciam no limite superior da normalidade, sugerindo persistência do hiperparatireoidismo autônomo (provavelmente por um quarto adenoma, não localizado). Embora houvesse necessidade de um novo procedimento cirúrgico na tentativa de localizar a quarta paratireóide, a paciente se recusou a ser submetida a um novo procedimento cirúrgico. Oito meses após a cirurgia, os exames laboratoriais permaneciam inalterados (ainda com fósforo baixo), sem, contudo, haver franca hipercalcemia. Desta forma, foi reiniciado o tratamento para osteomalácia hipofosfatêmica – solução de fosfato e vitamina D (calcitriol).

A paciente recusou-se a continuar a investigação e não mais retornou para consultas de seguimento, permanecendo apenas em uso da suplementação com fosfato, vitamina D e TRH. Seu acompanhante retornava freqüentemente ao IEDE para conseguir a medicação. Ao longo de vários anos de ausência, enviava de tempos em tempos dosagens de cálcio (sempre no limite normal-alto) e fósforo (sempre baixas). Em julho 1998 o cálcio era 10,2 (N) e PTH intacto 75,4 pg/mL (N até 53).

Em novembro de 2003, foi trazida à emergência do HUCFF devido a dispnéia progressiva. O exame físico mostrava deformidades ósseas gravíssimas, colapso do tórax e inúmeras fraturas não consolidadas (figura 3A e 3B). Os exames realizados na internação no HU mostravam níveis normais de cálcio e PTH elevado. Após ser submetida a entubação orotraqueal devido à insuficiência respiratória aguda, a paciente foi transferida para o CTI, onde faleceu após dois dias. A autópsia não foi realizada devido à recusa da família.

DISCUSSÃO

Este caso motiva discutir as dificuldades na avaliação e tratamento de uma paciente adulta com osteomalácia hipofosfatêmica e hiperparatireoidismo associado. Não existem exames específicos para o diagnóstico etiológico da hipofosfatemia e a investigação primária é quase sempre voltada para hiperparatireoidismo primário (normocalcêmico, se associado à deficiência de vitamina D), ou tubulopatia renal proximal perdutora de fosfato. No caso da osteomalácia oncogênica, os tumores são geralmente pequenos e distribuídos por todo o corpo, desde os seios paranasais, vasos sanguíneos, tecido mesenquimal, até a vulva (4). Além disso, como a doença apresenta um caráter extremamente insidioso, o paciente pode permanecer diversos anos sem o diagnóstico adequado. O diagnóstico só é realizado, muitas das vezes, quando a doença já se encontra francamente sintomática e com comprometimento funcional do paciente. Finalmente, o tratamento clínico de escolha, a suplementação oral com fosfato por longo prazo, por induzir hipocalcemia, está associado a uma complicação que agrava o quadro clínico do paciente: o hiperparatireoidismo. O curso agressivo relatado aqui demonstra a necessidade do conhecimento da doença pelos especialistas, assim como a importância de uma rápida e correta abordagem do paciente.

O uso prolongado de suplementação oral com fosfato já se mostrou associado ao desenvolvimento de hiperparatireoidismo terciário (HPT). Parece que a perda renal de cálcio pode levar a um aumento compensatório da secreção de PTH pelas paratireóides que, nos estágios finais, podem desenvolver autonomia e se transformar em hiperplasia. Por outro lado, reconhece-se atualmente a presença de receptores para o fosfato nas células paratireoidianas. Assim, a sobrecarga de fosfato utilizada no tratamento desses pacientes poderia funcionar como estímulo direto à secreção do PTH (10,11). Após um longo período de



Figura 3. Fotos tiradas da paciente durante sua última internação no Serviço de Emergência do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. As fraturas demonstradas, principalmente em antebraço, ocorreram, em sua maioria, espontaneamente.

hiperparatireoidismo secundário, a hiperplasia adenomatosa aparece e está relacionada a uma grande piora da perda óssea (5,6). A paratireoidectomia já foi realizada num pequeno número de pacientes com HP secundário à osteomalacia hipofosfatêmica, reduzindo a perda de massa óssea e melhorando os sintomas (1,2). No nosso caso, a retirada de 3 paratireóides não foi suficiente para controlar os níveis de PTH. A glândula que permaneceu foi capaz de manter os níveis elevados do PTH, contribuindo para uma rápida piora da doença óssea.

A osteomalácia oncogênica é uma causa rara de hipofosfatemia grave no adulto. Recentemente, foi demonstrado que diversos tumores benignos, constituídos de células mesenquimais ou tecido conjuntivo misto, podem secretar o *Fibroblast Growth Factor 23* (FGF-23), uma proteína que está relacionada à perda renal de fosfato (12). Além disso, permanece objeto de discussão se o FGF-23 poderia ter também uma ação direta no osso, contribuindo para a redução da massa óssea (13). Nestes casos, a identificação e a retirada do tumor são obrigatórias, levando à normalização dos níveis de fosfato e a um aumento da massa óssea.

A ausência de resposta clínica aos tratamentos convencionais e a evolução para o óbito por graves deformidades ósseas e múltiplas fraturas, nos fazem crer que o caso aqui apresentado fosse de osteomalácia oncogênica, onde a produção renal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ é muito pequena, favorecendo o hiperparatireoidismo já

induzido pelo fosfato. Apesar de não ter sido identificado nos primeiros anos de investigação, acreditamos que, com o grande aprimoramento das técnicas de imagem nos últimos anos, poderíamos ter tido êxito em localizar um tumor não fosse a gravidade do quadro clínico quando da última internação.

Embora a osteomalacia oncogênica seja a principal hipótese diagnóstica, algumas limitações precisam ser comentadas. Primeiro, não foi possível, por motivos técnicos, realizar a dosagem dos níveis séricos da vitamina D e da $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D. Em segundo lugar, fica a dúvida se a paciente tinha, desde do primeiro momento, um hiperparatireoidismo primário associado à deficiência de vitamina D, não identificado na primeira dosagem de PTH cadeia média; nesse caso, uma intervenção cirúrgica precoce poderia ter alterado a evolução da doença. Entretanto, a normocalcemia, mesmo após o teste com diurético tiazídico e longos anos de elevadas doses de vitamina D, sugerem que o hiperparatireoidismo tenha sido inicialmente secundário, evoluindo posteriormente para autonomia. Finalmente, embora nenhum tumor tenha sido identificado aos exames de imagem, permitindo confirmar a existência de osteomalácia oncogênica, a gravidade do caso sugere ser esse o diagnóstico mais provável.

A identificação do tumor é um dos grandes desafios da osteomalácia oncogênica. Como existe uma propensão para que estes tumores sejam localiza-

dos primariamente em cabeça e pescoço, uma investigação detalhada com tomografia computadorizada e ressonância magnética deve ser sempre realizada (12). É rara a ocorrência destes tumores no esqueleto. Outros métodos já utilizados com sucesso na localização destes tumores incluem a cintigrafia com octreotide ou pentetrotide (14,15). Finalmente, a cintigrafia com Tecnécio-99 também pode ser utilizada, mas a captação do isótopo pode ocorrer em áreas ativas de osteomalácia (12). Embora esses exames sejam importantes, o exame clínico também é essencial. A descrição prévia de tumores em vulva, pele e tendões (3,4) sugere que o exame clínico pode localizar tumores, independente de exames complementares.

Mais do que discutir as possíveis causas de osteomalácia adquirida no adulto, este relato visa demonstrar o curso agressivo que essa doença pode ter. Embora o tratamento tenha sido realizado visando a normalização dos exames, isso não foi suficiente para amenizar a perda óssea, certamente agravada pelo hiperparatireoidismo. Assim, embora a maioria das osteomalácias e mesmo os hiperparatireoidismos primários possuam curso benigno, este caso reforça a necessidade de um melhor entendimento das doenças do metabolismo ósseo pelos endocrinologistas, de modo a evitar que a doença atinja um ponto onde o tratamento se torne meramente paliativo e o paciente evolua inexoravelmente para o óbito.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Márcia Fernandes, pela ajuda na interpretação das radiografias da paciente.

REFERÊNCIAS

1. Firth RG, Grant CS, Riggs BL. Development of hypercalcemic hyperparathyroidism after long-term phosphate supplementation in hypophosphatemic osteomalacia. **Am J Med** 1985;78:669-73.
2. Younis E, Jarrar N, Sroujeh AS, Hadidy AA, Ajlouni K. Tertiary hyperparathyroidism after high-dose phosphate therapy in adult-onset hypophosphatemic osteomalacia. **Endoc Prac** 2001;7:375-8.
3. Reid IR, Teitelbaum SL, Dusso A, Whyte M. Hypercalcemic hyperparathyroidism complicating oncogenic osteomalacia. Effects of successful tumor resection on mineral homeostasis. **Am J Med** 1987;83:350-4.
4. Clunie GPR, Fox PE, Stamp TCB. Four cases of acquired hypophosphatemic ("oncogenic") osteomalacia. Problems of diagnosis, treatment and long-term management. **Rheumatology** 2000;39:1415-21.
5. Verge CF, Lam A, Simprson JM, Cowell CT, Howard NJ, Silink M. Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets. **N Eng J Med** 1991;325:1843-8.
6. Rivkees SA, el-Hajj-Fuleihan G, Brown EM, Crawford JD. Tertiary hyperparathyroidism during high phosphate therapy of familial hypophosphatemic rickets. **J Clin Endocrinol Metab** 1992;75:1514-8.
7. Coffey RJ, Lee TC, Canary JJ. The surgical treatment of primary hyperparathyroidism: a 20-year experience. **Ann Surg** 1977;185:518-23.
8. Ryan EA, Reiss E. Oncogenous osteomalacia. Review of the world literature and report of two new cases. **Am J Med** 1984;77:501-12.
9. Drezner MK. Oncogenic rickets and osteomalacia. In: Favus MJ, ed. **Primer on the Metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism**, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. p.319-25.
10. Almaden Y, Canalejo A, Hernandez A, Garcia-Navarro S, Torres A, Rodriguez M. Direct effect of phosphorus on PTH secretion from whole rat parathyroid glands *in vitro*. **J Bone Miner Res** 1996;11:970-6.
11. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, Ritter C, Zhong M, Dusso A, et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion *in vitro*. **J Clin Invest** 1996;97:2534-40.
12. Carpenter TO. Oncogenic Osteomalacia – A complex dance of factors. **N Eng J Med** 2003;348:1705-8.
13. Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. **Proc Natl Acad Sci USA** 2001;98:6500-5.
14. Nguyen BD, Wang EA. Indium-111 pentetrotide scintigraphy of mesenchymal tumor with osteomalacia oncogenic. **Clin Nucl Med** 1999;24:130-1.
15. Seufert J, Ebert K, Muller J, Euler J, Hendrich C, Werner E, et al. Octreotide therapy for tumor-induced osteomalacia. **N Eng J Med** 2001;345:1883-8.

Endereço para correspondência:

Rodrigo O. Moreira
Rua Miguel José Mansur 300/401
36033-250 Juiz de Fora, MG
Fax: (21) 2224-9562
E-mail: rom_br@yahoo.com