

OSTEOMALACIA HIPOFOSFATÉMICA A PROPÓSITO DE UN CASO

Dres. Sergio Schejter¹, Silvia M. Babin²

La osteomalacia resulta de una inadecuada o demorada tasa de mineralización del tejido osteoide sintetizado por los osteoblastos, en el hueso maduro tanto esponjoso como cortical, involucrando a los depósitos de calcio y fósforo inorgánico. Hay que recordar que, a diferencia de la osteomalacia, en la osteoporosis la mineralización ósea es normal. En general la enfermedad suele estar dada por una falta de calcio y fósforo inorgánico en el líquido extracelular, o, menos frecuentemente, por la interferencia de distintos tipos de drogas, como el aluminio, sobre el frente de mineralización ósea con los depósitos de calcio y fósforo. En la reducción extracelular del calcio y fósforo inorgánico hay que considerar una falta de eficacia en la absorción intestinal o una pérdida excesiva de estos minerales por los riñones. Los síntomas que presentan estos pacientes son dolores óseos generalizados y debilidad muscular proximal, lo cual lleva a una marcha tambaleante y a una progresiva incapacidad funcional, que no son patognomónicos¹. El diagnóstico suele estar basado en:

1. Características radiológicas sugestivas como osteopenia, engrosamiento de los huesos largos resultante de deposición osteoide subperióstica y pseudofracturas o zonas de Looser.

2. Gammagrafía ósea con áreas anormales múltiples de captación patológica (fig. 1).

3. Características bioquímicas heterogéneas según la causa de la afección metabólica ósea. Los niveles séricos bajos de calcio y fósforo y la actividad aumentada de la fosfatasa alcalina, son los más comunes.

4. Histología del tejido óseo sin descalcificar que muestra excesiva acumulación de osteoide².

El caso que pasaremos a describir trata de una osteomalacia hipofosfatémica del adulto, en cuyo diagnóstico diferencial deberemos considerar a la osteomalacia hipofosfatémica familiar ligada al X, la osteomalacia hipofosfatémica esporádica y la osteomalacia hipofosfatémica oncogénica, como las entidades más probables a la edad de presentación del paciente y con las características bioquímicas que se detectaron.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Un varón de 44 años consultó por primera vez en febrero de 2000 por dolores torácicos inespecíficos. Trabajaba en una discoteca y tenía enfrentamientos físicos frecuentes. Fumador relevante, que negaba hábitos alcohólicos. Registraba como antecedentes timpanoplastia

de oído derecho, extirpación de un fibrohistiocitoma cutáneo en el muslo derecho en 1983 y de una queratosis de la cuerda vocal izquierda en 1998. En setiembre de 2000 nuevamente consultó por dolores en hombros, codos, caderas y rodillas. En el examen físico mostraba un sobrepeso, sin limitación en los movimientos articulares pasivos y activos. La fuerza muscular estaba conservada. No había signos de flogosis articular. El resto del examen físico no era remarkable. El examen urológico sólo revelaba una próstata de características adenomatosa. Los análisis de laboratorio incluyeron hemograma, glucemia, creatinemia, ácido úrico, colesterolemia, eritrosedimentación, proteína C reactiva, látex AR, ASTO: fueron normales. Una radiografía de tórax, de columna dorsolumbar y pelvis no mostraron alteraciones. Una de rodilla derecha mostró signos de artrosis interarticular leve. Fue medicado con drogas antiinflamatorias no esteroideas con mejoría parcial. Consultó nuevamente en noviembre de 2000 por persistencia de dolores óseos y mialgias, exacerbado por el ejercicio. Estado afebril y sin cambios en el examen físico. Determinaciones de aldolasa y CPK fueron normales y HIV negativo. El resto de los análisis de rutina fueron normales. Se interpretó como probable fibromialgia y se agregaron tranquilizantes sin mejoría. Se solicitó una gammagrafía ósea que mostró múltiples zonas de captación patológica compatibles con metástasis óseas (fig. 1).

Los nuevos estudios de laboratorio fueron: proteinograma electroforético normal, ausencia de paraproteínas, proteinuria de Bence-Jones negativa, gonadotropina subunidad beta, APE, alfa fetoproteína, antígeno carcinoembrionario, CA 19,9: valores normales.

Calcemia 8,70; fosfatemia 3,20 mg/dl, magnesio 1,70 mg/dl.

HLA B27: negativo. Hepatograma: sólo moderado aumento de la fosfatasa alcalina 369 UI/l (VR 39-270). TAC de tórax: fractura de arco costal de 7º costilla izquierda. TAC de abdomen: hernia hiatal por deslizamiento y divertículos sigmoides. Resonancia nuclear magnética de columna cervical, dorsal y lumbar: osteofitos marginales múltiples, leve disminución de la altura a predominio anterior de D₈ y D₉, nódulos de Schmorl a nivel medio dorsal, imagen compatible con angioma óseo en L₃ y leve pinzamiento L₅ S₁. Se realizó una biopsia ósea de la 9º vértebra dorsal que tenía captación patológica en la gammagrafía, cuya histología mostró células de las tres series hemocitopoyéticas de características normales y en proporciones conservadas. Había escaso número de células plasmáticas de aspecto

1. Servicio de Clínica Médica 2. Servicio de Reumatología.
Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545 (B7602CBM)
Mar del Plata, Argentina.

maduro. Además, la inclusión mostró fragmentos de cartilago y hueso con espacios medulares con leve fibrosis. No se observaron granulomas o células neoplásicas. Aparecen posteriormente episodios diarreicos, por lo que ante la sospecha de osteomalacia se hicieron estudios para descartar un síndrome de mala absorción que la hubiera originado. Tuvo un estudio cualitativo de grasas en materia fecal de 1+. Los anticuerpos antigliadina y antiendomiso fueron negativos. Una endoscopia digestiva alta con biopsia duodenal no mostró atrofia vellositaria, sólo leve inflamación crónica. Con el diagnóstico probable de osteopatía metabólica el paciente fue enviado al Hospital de Clínicas «José de San Martín» Sección Osteopatías Médicas en donde se realizaron estudios (tabla 1).

Con estos datos se diagnosticó una osteomalacia hipofosfatémica. Se sospechó un origen oncogénico, por lo que luego de una consulta dermatológica se extirparon tres pequeñas lesiones en piel, una en región glútea y otras dos en extremidades superiores que resultaron ser otros fibrohistiocitomas. El oftalmólogo consultado no detectó patología ocular asociada a enfermedad sistémica. Fue medicado con fosfatos 2 g diarios, calcio 1 g diario y calcitriol 1 mg diario. Al comienzo del tratamiento el paciente presentaba dolores óseos múltiples y deambulaba con dificultad creciente. Puede esperarse al inicio del tratamiento cierta exacerbación de los dolores, como ocurrió con nuestro paciente, coincidiendo con la eliminación de tejido osteoide. Al cabo de 2 meses el paciente caminaba sin molestias y estaba prácti-

Tabla 1. Estudios de laboratorio (27/2/01)

calcemia	9,1 mg/dl
fosfatemia	1,9 mg/dl
fosfatasa alcalina ósea	114 UI/l
calciuria	85 mg/24 hs
fosfaturia	861 mg/24 hs
creatinina sérica	0,9 mg%
creatinina urinaria	1452mg/24 hs
25 (OH) D3:	42 pg/ml
1,25 (OH)2 D3:	< 5 pg/ml

camente asintomático. En octubre de 2001 le es extirpada una formación dura adherida a dorso del pie en el 2º y 3º metatarso del pie derecho, que no comprometió hueso de acuerdo a la RMN y que resultó una sinovitis nodular localizada.

Los últimos análisis mostraron: fosfatemia 2,4; calcio 9,5; fosfatasa alcalina ósea 86 UI/l.

DISCUSIÓN

La osteomalacia hipofosfatémica es causada por un grupo heterogéneo de enfermedades, pero con el perfil bioquímico que presenta el caso bajo discusión, hay que considerar tres entidades: la osteomalacia hipofosfatémica ligada al X, la forma esporádica y la oncogénica. La primera posibilidad, en vista de la carencia de antecedentes familiares, queda descartada. También quedan descartados baja ingesta de fosfatos, ingestión de antiácidos ligadores de fosfatos, displasia fibrosa del hueso, neurofibromatosis, síndrome *nevus* sebáceo li-

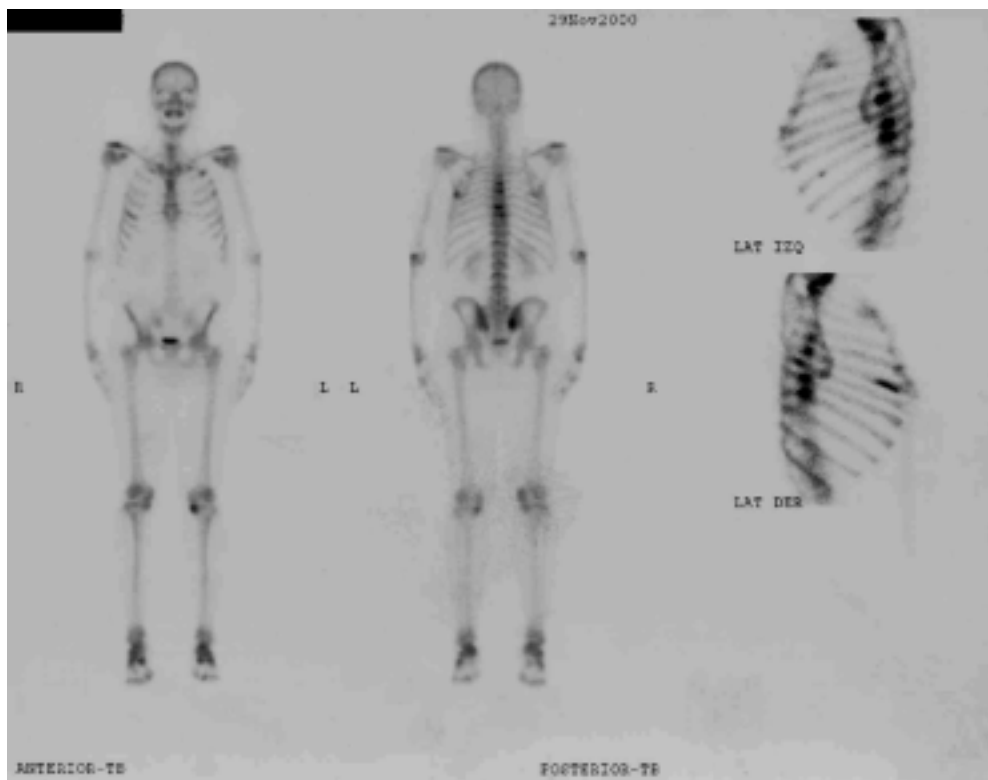


Figura 1. Múltiples imágenes captantes patológicas (Medicina Nuclear, Dr. Oscar Varela)

near y nefropatía de cadenas livianas, que figuran como causas adquiridas de osteomalacia hipofosfatémica³.

Con respecto al perfil bioquímico similar de las tres enfermedades mencionadas al comienzo, lo determinan la hipofosfatemia, hiperfosfatemia, fosfatasa alcalina ósea elevada, una 25(OH)D₃ normal y 1,25(OH)₂D₃ disminuida, calcemia normal y PTH normal^{2,4,5}. Digamos aquí que la osteomalacia hipofosfatémica esporádica es una entidad controversial y que expertos en osteopatías metabólicas la consideran como que no hubo una detección tumoral al momento del diagnóstico, por el pequeño tamaño tumoral y la falta de síntomas locales del mismo⁶.

En cuanto a la osteomalacia hipofosfatémica inducida por tumor, es una entidad de la que se han descrito unos 100 casos, y que los esfuerzos diagnósticos pueden ser recompensados por la curación de la enfermedad luego de la extirpación quirúrgica del tumor.

La mayoría de los afectados son adultos de ambos sexos en su cuarta década de vida o mayores. En la mayoría de los casos, los síntomas músculo-esqueléticos preceden por varios meses o aún años a la detección del tumor subyacente. Las neoplasias descritas son en general mesenquimatosas benignas, de pequeñas dimensiones de hueso y tejidos blandos. Ellos incluyen: hemangiopericitoma (el más común), tumores de células gigantes de tejidos blandos y hueso, condroblastomas, fibromas osificantes y no osificantes, fibroangioma y variantes de tejido conectivo mixto^{2,4,5,7}. El método de detección más eficaz lo constituye la resonancia nuclear magnética, que tiene entre otras ventajas mayor precisión en tejidos blandos y hueso y la no irradiación del paciente, con respecto a la TAC⁶.

En cuanto a la fisiopatogenia de este cuadro paraneoplásico, se ha sugerido la secreción ectópica por el propio tumor de una hormona o producto hormonal fosfatúrico.

Tal sustancia actuaría a nivel de túbulo contorneado proximal (TCP) de la nefrona, impidiendo la reabsorción de fosfatos y es PTH independiente, sin activación de la adenilciclase renal. Simultáneamente produce una inhibición a nivel del mismo TCP de la enzima 1 α hidroxilasa que interviene en la formación de la 1,25(OH)₂D₃ a partir de la 25(OH)D₃. Puede haber concomitancia de glucosuria y aminoaciduria por disminución de la reabsorción tubular a nivel del TCP. La normocalcemia se mantendría por una incrementada reabsorción ósea, sugiriendo la producción de un factor activador de los osteoclastos por el tumor. Es interesante destacar que a pesar de la hipotética sustancia fosfatúrica que se cree producida por el tumor, los estudios ultra estructurales de los mismos nunca detectaron gránulos secretorios².

La curación puede lograrse en más del 90% de los casos con la remoción quirúrgica del tumor. En alrededor de la mitad de los pacientes, la mejoría clínica coincide con la normalización del laboratorio, pero la mejo-

ría de los datos de laboratorio pueden ocurrir en los primeros días del postoperatorio, y por otra parte pueden transcurrir varios años hasta que la movilidad del paciente esté normalizada.

Los pacientes a quienes no se les detecta tumor primario y que se deben medicar con fosfatos por largos períodos, podrían exponerse a ciertos riesgos, como por ejemplo el desarrollo de hiperparatiroidismo por hiperplasia de las glándulas paratiroides. Esto estaría dado porque la administración de fosfato exógeno produce secuestros del calcio con disminución del calcio total e iónico plasmáticos, lo que resulta en estimulación de la paratiroides. La administración concomitante de calcitriol (con el riesgo eventual de intoxicación por vitamina D) reduce la estimulación paratiroidea del fosfato, pero incompletamente^{2,5}. Otra circunstancia no deseada del tratamiento con fosfatos la constituye la hipokalemia que obedecería a una disminución de la absorción intestinal, y mantendría una relación inversa con la dosis de fosfatos. Por otro lado, la excreción tubular renal de potasio está disminuida, descartando este origen de la hipokalemia⁸.

Con respecto al caso que nos ocupa, digamos que los tumores extirpados hasta el presente a nuestro paciente no parecen ser los descritos en esta enfermedad. Por otra parte, en L₃ tiene una imagen compatible con «angioma óseo», lo cual es una presunción diagnóstica radiológica y no histológica, por lo que un tumor óseo mesenquimatoso muy vascularizado no puede descartarse totalmente. Hay pues que hacer el seguimiento bioquímico de su enfermedad, de los presuntos efectos indeseables de la medicación, y de la posibilidad de detectar un tumor compatible con una osteomalacia hipofosfatémica oncogénica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kumar R. Osteomalacia. En: Hurst JW. Medicina. 4ta. edición. Editorial Panamericana. 1998;663-6
2. Schapira D, Ben Izhak O, Nachtigal A, et al. Tumor. Induced osteomalacia. *Seminars in arthritis and rheumatism* 1995;25(1):35-46
3. Drezner MK. Osteomalacia and rickets. En: Goldman Bennet. Cecil textbook of Medicine. 21 edition. WB Saunders Company. Philadelphia 2000;1391-8
4. David K, Revesz T, Path M, et al. Oncogenic osteomalacia associated with a meningeal phosphaturic mesenchymal tumor. *J Neurosurg* 1996;84:288-92
5. Insua Vilariño S, Díaz Garel J, Caamaño Freire M, et al. Osteomalacia hipofosfatémica secundaria a histiocitoma fibroso vascular. *Revista clinica española* 1993;193(6):293-5
6. Fukumoto S, Takeuchi Y, Nagama A, et al. Diagnostic utility of magnetic resonance imaging skeletal survey in a patient with oncogenic osteomalacia. *Bone* 1999;25(3):375-7
7. *Weekly clinicopathological exercises. NEJM* 2001;344(2):124-30
8. Haris A, Toth A, Rado J. High dose phosphate treatment leads to hypokalemia in hypophosphatemic osteomalacia. *Exp clin endocrinol diabetes* 1998;106(5):431-4

Agradecemos a la Dra. Alicia Bagur la orientación diagnóstica y los exámenes complementarios realizados en el Laboratorio de Osteopatías Metabólicas del Hospital Escuela General San Martín de la Ciudad de Bs. As.