

## Hipofosfatemia revertida al extirpar hemangioendotelioma compuesto del dedo mayor del pie

Jorge Sapunar Z<sup>1</sup>, Juan Carlos Roa S<sup>2</sup>, Susana Moscoso A\*.

*Reversion of hypophosphatemia after  
the excision of a composite  
hemangioendothelioma in a great  
toe. Report of one case*

*We report a 43 years old male admitted to the hospital for progressive lumbar pain, lasting 20 years, that caused severe disability. On admission the patient had a serum phosphate of 2 mg/dl, an urine phosphate excretion over 300 mg/dl and serum alkaline phosphatases over 750 U/L. Serum intact parathormone was normal and tubular maximum phosphorus/glomerular filtration was 0.7 mg/dl. Bone scintigraphy showed an increased radionuclide uptake in condro-costal joints. Bone densitometry showed femoral osteoporosis. A violet colored mass was detected in a great toe. It was removed and the pathological diagnosis was a composite hemangioendothelioma. After tumor excision, serum phosphate levels returned to normal values and symptoms disappeared within 15 days (Rev Méd Chile 2003; 131: 909-14).*

**(Key Words:** Hemangioendothelioma; Hypophosphatemia; Phosphoric acid esters)

Recibido el 2 de enero, 2003. Aceptado en versión corregida el 12 de junio, 2003.

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera.

<sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Regional de Temuco.

\*Residente de Medicina Interna, Hospital Regional de Temuco.

La hipofosfatemia es un hallazgo relativamente frecuente en pacientes hospitalizados, pero que excepcionalmente tiene relevancia clínica. La hipofosfatemia puede ser el resultado de pérdidas renales, reducción en la absorción intestinal o redistribución del fosfato al interior de la célula. Las pérdidas renales de fosfato explican la mayor parte de las hipofosfatemias y, a su vez, pueden ser consecuencia de defectos intrínsecos de la función tubular, de cambios en la volemia, del efecto de drogas o de anomalías en la secreción de hormo-

nas que regulan la reabsorción tubular de fosfato<sup>1</sup>.

A propósito de un caso de hipofosfatemia asociada a un tumor de origen vascular, se discuten recientes avances en la comprensión de la homeostasis del fosfato.

### CASO CLÍNICO

Varón de 43 años, agricultor de etnia mapuche, residente en área rural próxima a Chol-Chol en la Cordillera de la Costa de la provincia de Cautín, que consultó, en julio de 2000 en el policlínico de Reumatología del Hospital Regional de Temuco, por dolor lumbar recurrente de 20 años de evolución, no asociado con traumatismo ni con actividad física, sin irradiación y tratado habitualmente con paracetamol

Correspondencia a: Dr. Jorge Sapunar Z. Antumalal 01024, Temuco. Fono-fax: 45-735778. E-mail: finfin@surnet.cl - jsapunar@ufro.cl

o piroxicam. Debido a la mayor intensidad del dolor y de la impotencia funcional asociada se hospitalizó para estudio en el Servicio de Medicina Interna con el diagnóstico presuntivo de pelviespondilopatía.

No refería otros síntomas y entre sus antecedentes destacaba la extirpación de un tumor en el dedo mayor del pie derecho en el Hospital de Nueva Imperial con el diagnóstico, sin confirmación histológica, de granuloma piogénico.

En el examen físico se comprobó IMC 30 kg/m<sup>2</sup>, presión arterial 120/80 mmHg, decúbito dorsal por dolor, aunque activo; deambulación con amplia base de sustentación. Masas musculares en extremidades inferiores disminuidas, resto del examen neurológico sin alteraciones. En la cara plantar del dedo mayor del pie derecho se delimitaba un tumor de 4 por 3 cm de color violáceo, renitente, sin signos inflamatorios. El equipo de reumatología solicitó los exámenes de laboratorio generales y específicos para pelviespondilopatía que resultaron normales, excepto por el hallazgo de hipofosfate-mia e hiperfosfatasa. Se sugirió evaluación endocrinológica sospechando un hiperparatiroidismo primario. Se interrogó al paciente buscando elementos de enfermedades óseo-metabólicas y se realizó el estudio detallado en la Tabla 1. Adicionalmente se solicitaron un cintigrama óseo que evidenció hipercaptación costal, una densitometría ósea que mostró osteoporosis, ecotomografía de

cuello y tomografía axial de columna lumbar que fueron normales.

Por la historia clínica, hallazgos de laboratorio y la presencia del tumor recidivante en el dedo del pie se planteó la posibilidad de una osteomalacia oncogénica. Se resecó completamente la lesión, cuyo estudio histológico se presenta en las Figuras 1

**Tabla 1. Estudio complementario**

· Calcemia (2)	7,9-9,5 mg/dL
· Calciuria	132,6 mg/día
· Fosfatemia (2)	1,3-2,0 mg/dL
· Fosfatasa alcalina (2)	750-1427 UI/L
· GSA (FiO2 21%):	
pH	7,42
HCO <sub>3</sub>	18,1
BE	-5
· PTHi 25 pg/ml (VN: 12-55 pg/ml)	
(calcemia simultánea 9,5 mg/dL)	
· Manejo tubular de fosfato:	
fosfaturia	369,2 mg/día
creatininuria	1131,0 mg/día
fosfatemia	1,9 mg/dl
creatininemia	0,7 mg/dl
diuresis	1300,0 ml
Reabsorción tubular de fosfato	87,9% (83-59%)
TmP/VFG	0,7 mg/dl (2,5-4,2 mg/dl)

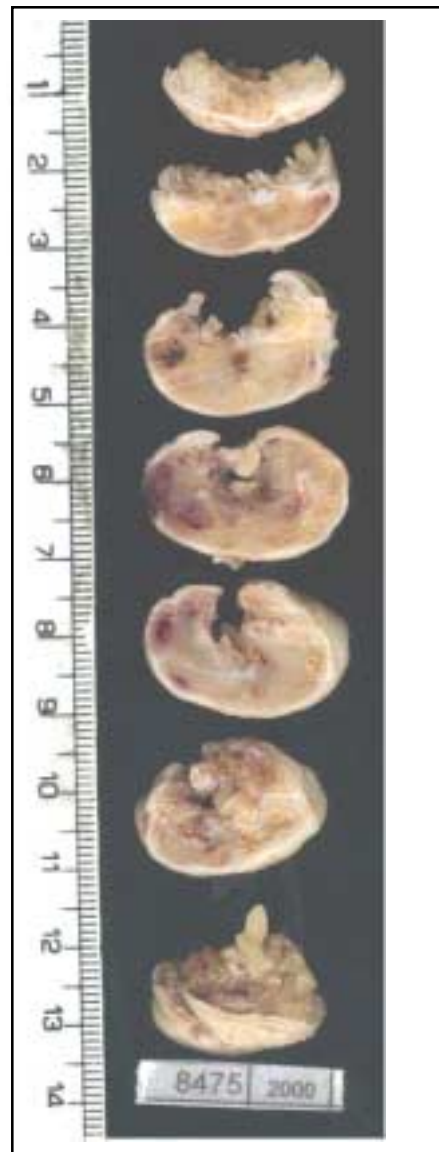


Figura 1. Estudio histológico macroscopia. Fragmentos de 2,5 x 3,5 cm con áreas sólidas y otras de aspectos hemorrágico. La muestra 7 es el curetaje de partes blandas infiltrado por tumor.

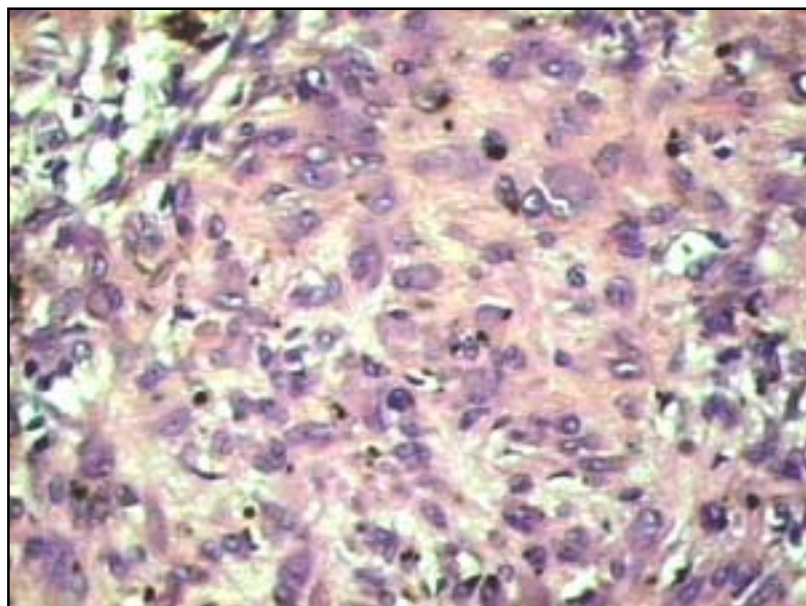
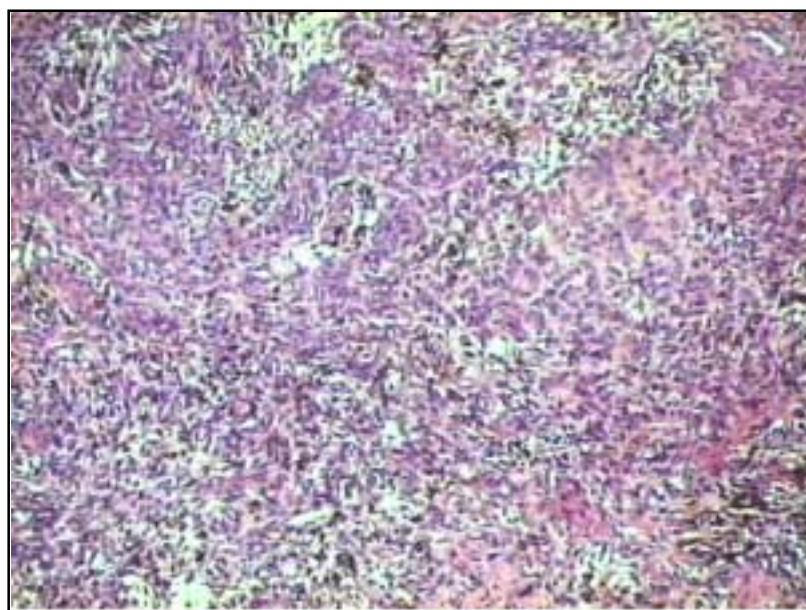


Figura 2. Microscopia.  
A. Microfotografía Hematoxilina Eosina 200x. Se reconoce componente epitelioideo.  
B. Microfotografía Hematoxilina Eosina 100x. Se reconoce componente fusocelular con depósito de hemosiderina.



y 2. El diagnóstico fue hemangioendotelioma compuesto.

Luego de 72 h sin mediar tratamiento específico para la hipofosfatemia se comprobó la remisión de ésta. En una semana el dolor lumbar y la impotencia funcional habían desaparecido, el paciente fue dado de alta con jarabe de fosfato y

vitamina D, siendo citado a control para evaluar radioterapia complementaria.

#### DISCUSIÓN

La asociación entre un tumor de partes blandas, hipofosfatemia y osteomalacia fue reconocida por primera vez en 1947 por McCance. En 1964, Dent

**Tabla 2. Diagnósticos histológicos en osteomalacia oncogénica**

<ul style="list-style-type: none"><li>· Hemangiopericitoma</li><li>· Hemangioma esclerosante</li><li>· Tumor mesenquimático osificante</li><li>· Osteoblastoma</li><li>· Hemangioma cavernoso</li><li>· Granuloma reparativo de células gigantes</li><li>· Tumor maligno de células gigantes</li><li>· Fibroma no osificante</li><li>· Tumor como masa de osteoide degenerado</li><li>· Neurinoma maligno</li><li>· Carcinoma de células pequeñas</li><li>· Adenocarcinoma de próstata</li></ul>
--

\*En orden de frecuencia.

**Tabla 3. Localizaciones tumorales en osteomalacia oncogénica**

<ul style="list-style-type: none"><li>· Tumores extraóseos<ul style="list-style-type: none"><li>- Ortejo mayor</li><li>- Región maleolar</li><li>- Rodillas</li><li>- Muslos</li><li>- Axilas</li><li>- Faringe y laringe</li><li>- Pared abdominal</li></ul></li> <li>· Tumores óseos<ul style="list-style-type: none"><li>- Todo el fémur</li><li>- Costillas</li><li>- Radio y cúbito distal</li><li>- Etmoides</li><li>- Ileon</li><li>- Húmero</li><li>- Mandíbula</li></ul></li></ul>
---

y Friedman demostraron que la resección del tumor normalizaba la fosfatemia<sup>2,3</sup>.

Hasta ahora se han comunicado algo más de 100 casos de osteomalacia oncogénica cuyos elementos esenciales son hipofosfatemia, hipofosfatemia, normocalcemia, niveles normales de 25 OH D3 y disminuidos de 1-25 OH D3, concentraciones séricas de PTH y péptido relacionado con PTH normales y ausencia de otros defectos en la reabsorción tubular<sup>1-14</sup>. En la Tabla 2 se mencionan los tipos histológicos más frecuentes y en la Tabla 3 sus localizaciones.

Actualmente se acepta que la osteomalacia oncogénica se debe a la producción tumoral de uno o más factores que inhiben la reabsorción tubular de fosfato y la hidroxilación en posición 1  $\alpha$  de la vitamina D<sup>15</sup>. El hasta ahora desconocido factor fosfatúrico, denominado fosfatona, inhibe el co-transporte de sodio y fosfato en cultivos de células tubulares renales de diferentes mamíferos, sin utilizar el receptor de PTH ni activar el sistema adenilciclasa<sup>16</sup>. El medio de cultivo condicionado con el tumor, como se mencionó anteriormente, también inhibe la actividad de la enzima 1  $\alpha$  hidroxilasa de las células

renales, sin que se sepa a la fecha si este efecto depende de la fosfatona u otra sustancia<sup>1</sup>.

Se han identificado una gran variedad de proteínas elaboradas por tumores asociados a hipofosfatemia, destacando FGF-23 y FRP-4 como posibles factores fosfatúricos<sup>17-19</sup>.

Los pacientes con raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X tienen un fenotipo bioquímico extremadamente semejante a la osteomalacia oncogénica, sugiriendo que ambas enfermedades pudieran compartir mecanismos patogénicos.

Los pacientes con raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X tienen mutaciones en el gen PHEX, que sorprendentemente no codifica moléculas involucradas en el transporte de fosfato, sino que se asemeja a genes que codifican endopeptidasas<sup>20</sup>. Estos antecedentes han llevado a postular que la proteína codificada por PHEX degradaría fosfatonas, que normalmente actuarían en el riñón produciendo fosfatemia. En osteomalacia oncogénica la producción excesiva de fosfatona ¿FGF-23 ó FRP-4?, sobrepasaría la acción de la proteína codificada por PHEX, en cambio en el raquitismo hipofosfatémico la ausencia o disminución de actividad de ésta se asociaría

con un aumento en los niveles circulantes de fosfatina<sup>1</sup>.

El hemangioendotelioma compuesto es una entidad recientemente descrita que caracteriza a un grupo de neoplasias de origen vascular en las que se reconoce una mezcla de patrones morfológicos que varían considerablemente en cada caso, alternando elementos histológicos de benignidad, bajo y alto grado de malignidad, lo que explica su alto índice de recidiva local. Existen 2 comunicaciones que reúnen 9 casos y que coinciden en lesiones que se originan en la hipodermis de las manos y pies, evolucionando por años. Todos fueron diagnosticados en individuos adultos, con un promedio de edad de 40 años en una serie y

un caso único de 23 años en la otra. La recurrencia se observó en 3 de los 9 pacientes, uno de ellos con metástasis ganglionar linfática regional. En ninguno de los casos se describe una osteomalacia oncogénica asociada<sup>21,22</sup>.

Nuestro caso cumple con la mayor parte de los criterios para una osteomalacia oncogénica. Lamentablemente no disponíamos de las determinaciones de 25 OH y 1-25 OH D3; sin embargo, la PTHi normal y la normocalcemia descartaban un hiperparatiroidismo primario. La magnitud de la fosfaturia en presencia de hipofosfatemia y la resolución de los síntomas y trastornos bioquímicos luego de la resección del tumor sugieren fuertemente el diagnóstico propuesto.

#### REFERENCIAS

1. KUMAR R. Tumor induced osteomalacia and regulation of phosphate homeostasis. *Bone* 2000; 27: 333-8.
2. WEISS D, BAR RS, WEIDNER N, TENER M, LEE F. Oncogenic osteomalacia: strange tumours in strange places. *Postgrad Med J* 1985; 61: 349-55.
3. Mc Clure J, Smith PS. Oncogenic osteomalacia. *J Clin Pathol* 1987; 40: 446-53.
4. PARKER MS, KLEIN I, HAUSSLER MR, MINTZ DH. Tumor Induced Osteomalacia. *JAMA* 1981; 245: 492-2????.
5. RYAN EA, REISS E. Oncogenous osteomalacia. Review of world literature of 42 cases and report of two new cases. *Am J Med* 1984; 77: 501.
6. TAYLOR HC, FALLON MD, VELASCO ME. Oncogenic Osteomalacia and Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion due to Oat Cell Carcinoma. *Ann Intern Med* 1984; 101: 786-8.
7. MCGUIRE MH, MERENDA JT, ETZKORN JR, SUNDARAM M. Oncogenic Osteomalacia. *Clin Orthop* 1987; 244: 305-8.
8. VAN HEYNINGEN C, GREEN ART, MACFARLANE IA, BURROW CT. Oncogenic hypophosphataemia and ectopic corticotrophin secretion due to oat cell carcinoma of the trachea. *J Clin Pathol* 1994; 47: 80-2.
9. SCHAPIRA D, IZHAK OB, NACHTIGAL A, BURSTEIN A, SHALOM RB, SHAGRAWI I ET AL. Tumor Induced Osteomalacia. *Sem Arthrit Rheum* 1995; 25: 35-46.
10. AVILA NA, SKARULIS M, RUBINO DM, DOPPMAN JL. Oncogenic Osteomalacia: Lesion detection by MR Skeletal Survey. *AJR* 1996; 167: 343-5.
11. DAVID K, REVESZ T, KRATIMENOS G, KRAUSZ T, CROCKARD HA. Oncogenic osteomalacia associated with a meningeal phosphaturic mesenchymal tumor. *J Neurosurg* 1996; 84: 288-92.
12. REESE DM, ROSEN PJ. Oncogenic osteomalacia associated with prostate cancer. *J Urology* 1997; 158: 887.
13. WILKINS GE, GRANLEESE S, HEGELE RG, HOLDEN J, ANDERSON DW, BONDY GP. Oncogenic Osteomalacia: Evidence for a Humoral Phosphaturic Factor. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1628-34.
14. CLUNIE GPR, FOX PE, STAMP TCB. Acquired Hypophosphatemic Oncogenic Osteomalacia: Problems of diagnosis, treatment and long-term management. *Bone* 2001; 28 (5 Suppl): S120.
15. CAI Q, HODGSON SF, KAO PC, LENNON VA, KLEE GG, ZINSMIESTER AR ET AL. Inhibition of renal phosphate transport by a tumor product in a patient with oncogenic osteomalacia. *N Engl J Med* 1994; 330: 1645-9.

16. POPOVTZER MM. Tumor induced hypophosphatemic osteomalacia (TUO): evidence for a phosphaturic cyclic AMP-independent action of tumor extract. *Clin Res* 1981; 29: 418A.
17. BOWE AE, FINNEGAN R, JAN DE BEUR SM, CHO J, LEVINE MA, KUMAR R ET AL. FGF-23 inhibits renal tubular phosphate transport and is PHEX substrate. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 284: 977-81.
18. KUMAR R. New insights into phosphate homeostasis: fibroblast growth factor 23 and frizzled-related protein-4 are phosphaturic factors derived from tumors associated with osteomalacia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 547-53.
19. LARSSON T, ZAHRADNIK R, LAVIGNE J, LJUGGREN O, JUPPNER H, JONSSON KB. Immunohistochemical detection of FGF-23 protein in tumors that cause oncogenic osteomalacia. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 269-76.
20. DREZNER MK. PHEX gene and hypophosphatemia. *Kidney Int* 2000; 57: 9-18.
21. NAYLEN SJ, RUBIN BP, CALONJE E, CHAN JK, FLETCHER CD. Composite hemangioendothelioma: A complex, low-grade vascular lesion mimicking angiosarcoma. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 352-61.
22. REIS-FILHO JS, PAIVA ME, LOPES JM. Congenital composite hemangioendothelioma: Case report and reappraisal of the hemangioendothelioma spectrum. *J Cutan Pathol* 2002; 29: 226-31.