MARCELA PAULA FERRAZ

**Tumores indutores de osteomalácia:
diagnóstico, caracterização tumoral e avaliação evolutiva
em longo prazo de nove pacientes**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências.

Programa de Endocrinologia

Orientadora: Dra. Regina Matsunaga Martin

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ferraz, Marcela Paula

Tumores indutores de osteomalácia : diagnóstico, caracterização tumoral e avaliação evolutiva em longo prazo de nove pacientes / Marcela Paula Ferraz. -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Endocrinologia.

Orientadora: Regina Matsunaga Martin.

Descritores: 1.Osteomalácia 2.Hipofosfatemia 3.Fator de crescimento fibroblasto 23 4.Neoplasia 5.Tecnécio Tc 99m sestamibi 6.Octreotida 7.Hiperparatireoidismo

USP/FM/DBD-005/16

Este trabalho foi realizado na Unidade de Doenças Osteometabólicas e no Laboratório de Hormônios e Genética Molecular (LIM/42) da disciplina de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo com apoio da CAPES, bolsa de doutorado direto – Demanda Social.

Dedicatória

Aos meus pais pelo apoio incondicional em todos os momentos da minha vida.

Ao meu marido por estar sempre caminhando ao meu lado e contribuir diariamente para o meu aprendizado.

Agradecimentos

Ao meu filho, André Luís Ferraz Birindelli, por transformar minha vida em um mundo colorido e por me ensinar que os bons momentos são aqueles vividos intensamente ao lado de quem amamos.

Ao meu marido, José Luís O. Birindelli, pelo seu apoio durante esses 16 anos dedicados à medicina e pelo incentivo em todos os momentos da minha caminhada científica.

Aos meus pais, Maria Christina Levkovicz Ferraz e Paulo Celso Ferraz, meus exemplos de vida que me encheram de amor, me guiaram na formação de meu caráter e foram parte fundamental dessa conquista.

Aos meus irmãos, Fabiana Ferraz e Gabriel A. Ferraz, pelos momentos prazerosos e divertidos que compartilhamos durante nossas vidas.

Ao meu amigo Ricardo V. Perez, pelos momentos de convívio divertidos durante meu estágio no ambulatório e pela ajuda em busca de um orientador.

À minha amiga, Daniela R. de Moraes, pela sua luz própria que ilumina e encanta todos ao seu redor.

Às amigas Patrícia de M. Cardoso, Ana Carolina F. Neves, Fernanda C. Marques e Ana Maria Benitez pelo compartilhamento de sonhos durante mais de 20 anos de amizade.

À minha orientadora, Dra. Regina M. Martin, pelo voto de confiança ao me assumir como aluna de pós-graduação, pela ajuda durante os ambulatórios e na realização dessa tese e pelo exemplo de doação diária aos pacientes.

Ao Dr. Pedro Henrique S. Corrêa, por me apresentar ao mundo das doenças ósseas, pelo carinho durante o estágio opcional, pelos anos divertidos de convívio e por seus questionamentos perspicazes que me fizeram crescer como profissional.

À Profa. Dra. Berenice B. Mendonça, pelo exemplo de pesquisadora que me inspirou a tornar-me aluna de pós-graduação.

À amiga Mariana T. Reis, pela companhia e ajuda nas tarefas do grupo de doenças ósseas e ao colega, Guido Colares, pelo convívio nos ambulatorios.

Aos pacientes e familiares que participaram deste estudo por me tornarem mais humana e me fazerem perceber a fragilidade da vida.

Às secretárias Nilda Oliveira e Cida, pelas palavras de carinho e conforto em momentos de tensão.

Aos funcionários do LIM-42: Luciana, Tatiane, Andresa, Cidinha, Cris Rossi, Fran, Helena, Mariana, Mirian e Neide pelos bate papos descontraídos.

À banca de qualificação: Prof. Dr. Madson Q. Almeida, Dra. Andrea Glezer e Dra. Sheila A. Siqueira pelas sugestões e considerações no exame de qualificação que contribuíram para o aprimoramento dessa tese de doutorado.

Aos funcionários do LIM-16 e LIM-14: Dra Rosa Moysés, Dra Vanda Jorgetti, Dra. Fabiana Graciolli e Alda pela disponibilidade e ajuda na realização das IHS.

À equipe de patologista e ortopedistas do IOT, À Dra. Claudia Regina M. de Oliveira e Dr. Renato Natalino, Dr. André Ferrari, Dr. Juan, Dra. Luiza pela ajuda na coleta dos tumores e na classificação histopatológica dos tumores dessa tese.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro.

Epígrafe

“Aquilo que persistimos em fazer
torna-se mais fácil.
Não que a natureza da coisa mude, mas nossa
capacidade para fazê-la é aumentada”
Heber J. Grant

Normalização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas e símbolos

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Raquitismo e/ou osteomalácia hipofosfatêmica por aumento de FGF23	1
1.2. Tumores indutores de osteomalácia	3
1.2.1. Histórico, histologia, produção de fosfatoninas e dosagem de FGF23	3
1.2.2. Localização tumoral	8
1.2.3. Tratamento cirúrgico e outras modalidades	14
1.2.4. Tratamento clínico	15
2. OBJETIVOS	17
3. CASUÍSTICA	18
4. MÉTODOS	19
4.1. Caracterização e avaliação evolutiva dos pacientes com TIO	19
4.2. Localização tumoral	21
5. RESULTADOS	22
5.1. Apresentação clínica dos nove pacientes com TIO por ocasião do diagnóstico da osteomalácia hipofosfatêmica	22
5.2. Exames laboratoriais ao diagnóstico, biópsia de crista ilíaca com marcação com tetraciclina e exclusão de causa genética nos nove pacientes com TIO	24

5.3. Localização tumoral	26
5.4. Caracterização dos TIOs	30
5.5. Avaliação perioperatória dos nove pacientes com TIO	35
5.6. Evolução, condição atual dos TIOs e avaliação de hiperparatireoidismo terciário nos nove pacientes com TIO	40
5.7. Sequelas da osteomalácia e condições atuais apresentadas pelos nove pacientes com TIO	44
6. DISCUSSÃO	47
7. CONCLUSÕES	56
8. ANEXO	57
9. REFERÊNCIAS	59

Listas

Lista de Abreviaturas e Símbolos

1,25(OH) ₂ D	1,25 diidroxivitamina D = calcitriol
25OHD	25 hidroxivitamina D = calcidiol
Acs	Anticorpos
ADHR	RQ/OM hipofosfatêmico autossômico dominante
ARHR	RQ/OM hipofosfatêmico autossômico recessivo
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CHO	<i>Chinese hamster ovary</i>
C-terminal	Carboxi-terminal
CTX1	Interligadores do colágeno 1 carboxi-terminal
D	Direita
DMP1	<i>Dentin Matrix Phosphoprotein 1</i>
DNA	<i>DeoxyriboNucleic Acid</i>
DXA	Densitometria óssea de dupla emissão com fontes de raios-X
E	Esquerda
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
¹⁸ F	Flúor
FDG	Flúor-desóxi-glicose
FE P	Fração de excreção de fósforo
FGF7	<i>Fibroblast Growth Factor 7</i>
FGF23	<i>Fibroblast Growth Factor 23</i>
FGFR	<i>Fibroblast Growth Factor Receptor</i>
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
⁶⁸ Ga	Gálio
HC	Hospital das Clínicas
HE	Hematoxilina e eosina

HPT	Hiperparatireoidismo terciário
IH	Imuno-histoquímica
IM	Intramuscular
¹¹¹ In	Índio
IOT	Instituto de Ortopedia e Traumatologia
LIM	Laboratório de Investigação Médica
MDP	Metil-difosfonato
MEPE	<i>Matrix Extracellular Phosphoglycoprotein</i>
Mibi	Metoxi-IsoButil-Isonitrila (descrição da sigla Mibi)
MIBI	Denominação para cintilografia de corpo inteiro com ^{99m} Tc Mibi
MMII	Membros inferiores
MMSS	Membros superiores
NaPi2a	Cotransportadores de sódio-fósforo tipo 2a
NaPi2b	Cotransportadores de sódio-fósforo tipo 2b
NaPi2c	Cotransportadores de sódio-fósforo tipo 2c
Octreoscan®	Cintilografia de corpo inteiro com ¹¹¹ In Octreotida
P1NP	Propetideo aminoterminal do pró-colágeno tipo 1
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PDGFR	<i>Platelet-Derived Growth Factor Receptor</i>
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
PHEX	<i>Phosphate-regulating gene with Homologies to Endopeptidases on the X chromosome</i>
PMT MCT	<i>Phosphaturic mesenchymal tumor, mixed connective tissue variant</i>
PO	Pós-operatório
PTH	Paratormônio
RFA	<i>RadioFrequency Ablation</i>
RM	Ressonância magnética
RQ/OM	Raquitismo e/ou osteomalácia
Rx	Raio-X
RT-PCR	<i>Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction</i>
SAGE	<i>Serial Analysis of Gene Expression</i>
sFRP4	<i>Secreted Frizzled Related Protein 4</i>

SNC	Sistema nervoso central
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
SSTR	Receptor de Somatostatina
⁹⁹ Tc	Tecnécio
TC ou CT	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TIO	Tumor indutor de osteomalácia
TMNF	Tumores mesenquimais não fosfatúricos
TRP	Taxa de reabsorção tubular de fosfato
vs	<i>Versus</i>
x	Vezes
XLH	RQ/OM hipofosfatêmico ligado ao X

Lista de Figuras

Figura 1. Cintilografia com Octreotida, cintilografia com MIBI de corpo inteiro e TC/RM na detecção dos TIOs em nove pacientes	29
Figura 2. Cortes histológicos corados com hematoxilina e eosina referentes à primeira e à segunda cirurgia da paciente 9: TIO maligno que evoluiu com doença metastática	34
Figura 3. Cortes histológicos corados com HE mostrando três diferentes padrões de PMT encontrados nos TIOs estudados	34
Figura 4. Evolução laboratorial do metabolismo do fósforo nos nove pacientes com TIO: valores plasmáticos de FGF23 e fosfatemia	36
Figura 5A. Evolução da TRP nos pacientes 1-5, 7 e 9	37
Figura 5B. Evolução da TRP nos pacientes 6 e 8	38
Figura 6. Imagens radiológicas das deformidades esqueléticas de alguns pacientes com TIO	46

Lista de Tabelas

Tabela 1. Apresentação dos TIOs: localização topográfica segundo dados da literatura	9
Tabela 2. Apresentação dos TIOs: quanto à localização tecidual e ao comportamento biológico segundo dados da literatura	9
Tabela 3. Exames laboratoriais: metodologia e coeficientes de variação intraensaio e interensaio	20
Tabela 4. Apresentação clínica dos nove pacientes com TIO por ocasião do diagnóstico da osteomalácia hipofosfatêmica	23
Tabela 5. Avaliação laboratorial dos nove pacientes com TIO por ocasião do diagnóstico da osteomalácia hipofosfatêmica	25
Tabela 6. Concordância do Octreoscan® e do MIBI com os exames de imagem topográficos/anatômicos nos nove pacientes com TIO	28
Tabela 7. Caracterização dos TIOs quanto aos: valores de FGF23 pré e pós-operatórios, tamanho tumoral, localização tumoral, classificação anatomopatológica e comportamento biológico nos nove pacientes	33
Tabela 8. Comportamento do metabolismo ósseo após ressecção dos TIOs nos nove pacientes	39
Tabela 9. Histórico, condição atual dos TIOs e avaliação de hiperparatireoidismo terciário nos nove pacientes com TIO	43
Tabela 10. Sequelas da osteomalácia e condições atuais apresentadas pelos nove pacientes com TIO	45

Resumo

Ferraz MP. *Tumores indutores de osteomalácia: diagnóstico, caracterização tumoral e avaliação evolutiva em longo prazo de nove pacientes* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

INTRODUÇÃO: Tumores indutores de osteomalácia (TIOs) são raros, geralmente apresentam origem mesenquimal, têm produção excessiva de fosfatoninas sendo a mais comum o FGF23 (*Fibroblast Growth Factor 23*) que, em níveis elevados, provoca osteomalácia hipofosfatêmica. A cura dos TIOs envolve a remoção completa do tumor, o que torna essencial sua localização. **OBJETIVOS:** (1) caracterizar nove pacientes com TIO ao diagnóstico e avaliá-los evolutivamente em longo prazo; (2) avaliar a eficácia da cintilografia com Octreotida (Octreoscan®) e a da cintilografia de corpo inteiro com Mibi (MIBI) na detecção dos TIOs. **MÉTODOS:** O acompanhamento dos pacientes consistiu na avaliação clínica, na avaliação laboratorial com ênfase no metabolismo ósseo e na realização de exames de imagem para caracterização das deformidades esqueléticas. Para a localização dos TIOs, os pacientes foram submetidos a exames de Octreoscan®, MIBI, ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada (TC). **RESULTADOS:** O período de observação dos pacientes variou de dois a 25 anos. Ao diagnóstico, todos exibiam fraqueza muscular, dores ósseas e fraturas de fragilidade. Em relação à avaliação laboratorial, apresentavam: hipofosfatemia com taxa de reabsorção tubular de fosfato reduzida, fosfatase alcalina aumentada e níveis elevados de FGF23. O Octreoscan® permitiu a identificação dos TIOs nos nove pacientes e o MIBI possibilitou a localização dos TIOs em seis pacientes, sendo que ambos os exames foram concordantes entre si e com os exames topográficos (RM ou TC). Os achados histopatológicos das lesões dos nove pacientes confirmaram tratar-se de oito tumores mesenquimais fosfatúricos (PMTs) benignos e um PMT maligno. Após a primeira intervenção cirúrgica para a remoção dos TIOs, quatro pacientes encontram-se em

remissão da doença e cinco evoluíram com persistência tumoral. Dos cinco, quatro foram reoperados e um aguarda nova cirurgia. Dos que foram reoperados, um paciente se mantém em remissão da doença, um foi a óbito por complicações clínicas, uma teve doença metastática e o último apresentou recidiva tumoral três anos após a segunda cirurgia. Deformidades ósseas graves foram observadas nos pacientes cujo diagnóstico e/ou tratamento clínico foram tardios. O tratamento da osteomalácia foi iniciado com fosfato e perdurou até a ressecção tumoral, tendo sido reintroduzido nos casos de persistência/recidiva tumoral. Quatro pacientes que fizeram uso regular desse medicamento por mais de seis anos evoluíram com hiperparatireoidismo terciário (HPT). **CONCLUSÕES:** O estudo revelou que tanto o Octreoscan® como o MIBI foram capazes de localizar os TIOs. Por isso, incentivamos a realização do MIBI nos locais onde o Octreoscan® não for disponível. Uma equipe experiente é indispensável para o sucesso cirúrgico visto que os tumores, embora benignos, costumam ser infiltrativos. Recomendamos o seguimento por tempo indeterminado em função do risco de recidiva tumoral. Assim como o FGF23, consideramos o fósforo um excelente marcador de remissão, persistência e recidiva dos TIOs. O diagnóstico e o tratamento precoce são fundamentais para a melhora dos sintomas podendo minimizar as deformidades esqueléticas e as sequelas ósseas. O uso prolongado do fosfato no tratamento da osteomalácia hipofosfatêmica foi associado ao desenvolvimento do HPT.

Descritores: osteomalácia; hipofosfatemia; fator de crescimento fibroblasto 23; neoplasia; tecnécio Tc 99m sestamibi; octreotida; hiperparatireoidismo.

Summary

Ferraz MP. *Tumor-induced osteomalacia: diagnosis, tumor characterization, and clinical evaluation in nine patients over a long-term period* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

BACKGROUND: Tumor-induced osteomalacia (TIO) is rare. The tumor usually has mesenchymal origin and produces excessive phosphatonins, most commonly FGF23 (Fibroblast Growth Factor 23), which at high levels causes hypophosphatemic osteomalacia. The cure for TIO is achieved through complete removal of the tumor. It is therefore essential to identify its location. **OBJECTIVES:** (1) to characterize nine patients with TIO at diagnosis and to evaluate their follow-up over a long-term period; (2) to evaluate the efficacy of whole-body scintigraphy ^{111}In -octreotide (Octreoscan®) and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi (MIBI) in TIO detection. **METHODS:** Evaluations consisted of clinical and laboratory testing of bone metabolism and imaging to characterize skeletal deformities. To locate TIO, patients underwent Octreoscan®, MIBI, magnetic resonance (MRI), and computed tomography (CT). **RESULTS:** Patients were followed-up from two to 25 years. At diagnosis, all patients presented with muscle weakness, bone pain and fragility fractures. Laboratorial evaluation revealed hypophosphatemia with reduced tubular reabsorption of phosphate, increased alkaline phosphatase, and high levels of FGF23. TIO was identified in nine patients through Octreoscan® and in six patients through MIBI. Results of both types of scintigraphies matched one another as well with topographic examination (MR or CT). Histopathological findings of the lesions in the nine patients confirmed the existence of eight benign phosphaturic mesenchymal tumors (PMTs) and one malignant PMT. After the first surgery for tumor resection, four patients were in remission, whereas five revealed tumoral persistence. Four of the latter five were re-operated, and one is still waiting for another surgery. Of those four patients, one became in remission, one died of clinical complications, one disclosed metastatic disease, and the last one had tumoral recurrence three years after the

second surgery. Severe bone deformations were observed in patients whose diagnosis and/or clinical treatment were delayed. Osteomalacia treatment was initiated with oral phosphate, which continued until tumor resection. In case of tumor persistence or recurrence, oral phosphate was reintroduced. Four patients treated with this medication regularly for six years or more developed tertiary hyperparathyroidism (HPT). **CONCLUSIONS:** The present study revealed that Octreoscan® and MIBI were able to locating TIO. Therefore, we suggest that MIBI should be encouraged in places where Octreoscan® is not available. An expert team of surgeons is essential to the success of TIO's treatment, because of their infiltrative, albeit benign nature. Long-term follow-up is important due to the risk of tumor recurrence. Along with FGF23, phosphorous was considered an excellent hallmarker of TIO remission, persistence and recurrence. Early diagnosis and treatment are essential to improve symptoms and minimize skeletal deformities and skeletal disabilities. Long-term treatment of osteomalacia with oral phosphate was associated with the development of HPT.

Descriptors: osteomalacia; hypophosphatemia; fibroblast growth factor 23; neoplasms; technetium Tc 99m sestamibi; octreotide; hyperparathyroidism.

1. Introdução

1.1. Raquitismo e/ou osteomalácia hipofosfatêmica por aumento de FGF23

Raquitismo e osteomalácia são doenças osteometabólicas caracterizadas por defeitos da mineralização da placa de crescimento ou do tecido osteoide recém formado. Enquanto o raquitismo desenvolve-se exclusivamente em crianças, como resultado de um defeito na apoptose dos condrócitos hipertróficos da placa de crescimento de ossos não fundidos, a osteomalácia pode ocorrer tanto em crianças como em adultos, e decorre de defeito na mineralização nos ossos cortical e trabecular da matriz óssea (1, 2).

Os defeitos de mineralização são geralmente causados por alterações na quantidade dos minerais essenciais (cálcio e fósforo) ou por mudanças no pH plasmático, que prejudicam o depósito de cristais de hidroxiapatita na matriz osteoide (3).

Do ponto de vista etiológico, excluindo os defeitos de mineralização relacionados à doença renal crônica, o raquitismo e/ou osteomalácia (RQ/OM) podem ser classificados em calciopênicos ou hipofosfatêmicos. Entretanto considerando que a hipofosfatemia é o denominador comum de todos os raquitismos, Tiosano *et al* propuseram outra classificação com base nos mecanismos causadores da hipofosfatemia: por aumento do PTH (paratormônio), por aumento do FGF23 (*Fibroblast Growth Factor 23*) e defeitos renais com perda da capacidade de reabsorção de fósforo (4).

As principais causas de RQ/OM hipofosfatêmicos por aumento de FGF23 são genéticas com diferentes modos de transmissão: ligado ao X dominante (XLH), autossômico dominante (ADHR) e autossômico recessivo (ARHR); além das causas genéticas, temos os tumores indutores de osteomalácia (TIOs) que são o foco do presente estudo. Os RQ/OM hipofosfatêmicos por aumento de FGF23 de origem genética são causados por mutações em diferentes genes e são bioquimicamente fenocópias de TIO (2, 5).

O quadro clínico dos RQ/OM hipofosfatêmicos congênitos por aumento do

FGF23 inicia-se na infância. As manifestações clínicas costumam ser precoces e, tão logo a criança inicia o processo de deambulação, essas já são notadas. Nesta faixa etária, os sinais de raquitismo frequentemente encontrados são: déficit de crescimento, proeminência da junção costochondral (“rosário raquítico”), anormalidades cranianas (craniotabes, achatamento dos parietais e bossa frontal), deformidades em membros inferiores (geno varo, valgo ou joelhos em vendaval), além de atraso na formação dentária (6).

Na vida adulta, os pacientes com osteomalácia podem apresentar: fadiga, hipotonia, fraqueza muscular, dores ósseas generalizadas, mialgia, miopatia proximal, deformidades de ossos longos, cifose, lordose, fraturas de fragilidade e, em casos mais graves, restrição ao leito e incapacidade de deambulação. Deformidades torácicas e pélvicas só são notadas quando o quadro de osteomalácia é de longa duração (7).

Diferentemente dos demais RQ/OM hipofosfatêmicos por aumento do FGF23 de origem genética cujo quadro clínico tem início na infância, os pacientes com ADHR podem apresentar manifestações clínicas em duas faixas etárias: com início dos sintomas na infância (mais comum) ou com início na vida adulta (menos frequente) (8). Por isso, casos esporádicos de ADHR nos quais as manifestações ocorram mais tardiamente podem ser diagnosticados erroneamente como pacientes portadores de TIO. Por sua vez, os pacientes com TIO podem ter início dos sintomas em qualquer faixa etária sendo o mais usual a partir da quinta década de vida (9, 10).

Do ponto de vista laboratorial, as concentrações elevadas de FGF23 resultam em: hiperfosfatúria, hipofosfatemia e valores inapropriadamente normais ou baixos de calcitriol. A quantificação da hiperfosfatúria pode ser calculada pela fração de excreção de fósforo (FE P) ou pela taxa de reabsorção tubular de fosfato (TRP). A FE P é calculada pela fórmula: $[(\text{fosfatúria} \times \text{creatinina sérica}) / (\text{creatinúria} \times \text{fósforo sérico})] \times 100\%$; sendo que as dosagens séricas e urinárias devem ser expressas na mesma unidade de medida. Por sua vez, a TRP é calculada pela fórmula: $100\% - \text{FE P}$. São considerados valores normais de fosfatúria: TRP de 80-95% na vigência de normofosfatemia ou TRP superior a 95% na vigência de hipofosfatemia (11).

Os valores de PTH não costumam estar muito elevados. Em geral, os marcadores ósseos estão aumentados, particularmente os marcadores de formação

óssea tais como a fração óssea da fosfatase alcalina e o P1NP (propeptídeo aminoterminal do pró-colágeno tipo 1) (12-14).

As alterações radiológicas mais comumente encontradas no RQ são alargamento das metáfises e espessamento e irregularidade da cartilagem epifisária; em relação à OM, podemos observar adelgaçamento das corticais, rarefação óssea, pequenas linhas radioluscentes corticais, em ângulo reto com diáfise, geralmente simétricas e bilaterais, indicativas de fraturas de estresse (pseudofraturas) (6, 15, 16).

O diagnóstico de certeza da osteomalácia é confirmado pela biópsia óssea de crista ilíaca cuja histomorfometria revela um aumento da superfície e do volume osteoide com marcação de tetraciclina ausente ou muito tênue (7, 12, 17).

1.2. Tumores indutores de osteomalácia

1.2.1. Histórico, histologia, produção de fosfatoninas e dosagem de FGF23

O primeiro relato de TIO foi de Robert Mc Cance em 1947 (18). Ele descreveu o caso de uma paciente de 17 anos com dores difusas, fraqueza muscular e hipofosfatemia que havia sido diagnosticada como portadora de osteomalácia resistente à vitamina D, atualmente denominada de OM hipofosfatêmica. Embora sua cura tivesse sido atribuída à administração de altas doses de vitamina D, seus sintomas só regrediram após a ressecção de um tumor localizado em coxa (18).

O primeiro a sugerir que o tumor fosse fonte produtora de uma substância fosfátúrica resultando em hipofosfatemia e osteomalácia foi Prader (19). Essa hipótese foi confirmada por Miyauchi *et al* em 1988 que acompanharam um paciente de 54 anos com aumento da excreção de fósforo urinário, hipofosfatemia grave, elevação dos níveis de fosfatase alcalina e redução dos valores de calcitriol cuja normalização bioquímica deu-se após a ressecção de um tumor localizado em coxa. A implantação de fragmentos desse tumor em camundongos *nude* resultou na formação de nódulos que apresentavam as mesmas características do tumor original e quadro laboratorial semelhante ao apresentado pelo paciente. Quando extratos do

tumor original foram adicionados à cultura primária de células tubulares renais, não houve mudança nos níveis de AMP cíclico urinário, indicando que o efeito fosfatúrico era independente de PTH; além disso, a constatação de redução da atividade da 1α hidroxilase sugeria que o tumor também era capaz de inibir esta enzima e, conseqüentemente explicar os valores baixos de calcitriol encontrados neste paciente (20). Desde então, estes tumores têm sido denominados de tumores indutores de osteomalácia (TIOs) e esta entidade passou também a ser conhecida como osteomalácia oncogênica.

Por se tratar de uma síndrome rara e de tumores bastante heterogêneos (hemangiopericitomas, hemangiomas, tumores de células gigantes, condrossarcomas, osteoblastoma, angiossarcomas, osteossarcomas, fibromas ossificantes e não ossificantes), do ponto de vista histológico, inicialmente foi difícil identificar um denominador comum.

Em 1987, ao analisarem 17 casos de TIOs, Weidner e Santa Cruz observaram que todos os espécimes apresentavam origem mesenquimal e eram oriundos de tecido conjuntivo ósseo ou de partes moles (21). Além disso, algumas características morfológicas distintas permitiram o agrupamento destes tumores em quatro padrões distintos: variante tumor mesenquimal misto; variante osteoblastoma-símile; variante fibroma ossificante-símile e variante fibroma não ossificante-símile. A partir de então, os autores propuseram que os TIOs que, anteriormente não eram vistos como uma entidade única, fossem denominados como “phosphaturic mesenchymal tumor, mixed connective tissue variant” (PMT MCT) (21).

Durante vários anos, diferentes pesquisadores dedicaram-se a identificar que substância(s) produzida(s) pelos TIOs era(m) responsável(is) pela hipofosfatemia apresentada pelos pacientes.

Em 2000, tendo como substrato TIOs provenientes de quatro indivíduos distintos, Rowe *et al* (22) identificaram a produção de MEPE (*Matrix Extracellular Phosphoglycoprotein*) nestes tumores o que possibilitou a clonagem do gene produtor desta proteína. Neste mesmo estudo, os autores localizaram outras fontes de produção fisiológica de MEPE (majoritariamente em medula óssea e pulmão e, com baixa expressão em rins e placenta humana) e compararam os TIOs com 11 tumores

mesenquimais não fosfatúricos (TMNF) por RT-PCR (*Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction*) e somente em três das 11 amostras do grupo controle (TMNF) foi detectada uma baixa expressão de MEPE.

Em 2001, Shimada *et al* (23), utilizando técnicas similares às empregadas por Rowe *et al* e tendo uma única amostra de TIO como matéria-prima para os seus experimentos, isolaram e clonaram o FGF23 pela primeira vez. Este fato possibilitou a produção de FGF23 recombinante que, quando administrado em camundongos, induziu à hipofosfatemia. A partir de cultura de células CHO (*Chinese hamster ovary*) transfectadas com FGF23, os pesquisadores inocularam esta linhagem em camundongos *nude* e reproduziram não só as alterações laboratoriais (hipofosfatemia, elevação de fosfatase alcalina e níveis reduzidos de 1,25 diidroxivitamina D [1,25(OH)₂D] encontradas em pacientes com TIO, mas também as alterações ósseas compatíveis com raquitismo e osteomalácia (23).

Por ocasião do trabalho de Shimada, um consórcio de pesquisadores americanos e europeus concluiu que mutações *missense* nos códons 176 e 179 do *FGF23* que dão origem a duas argininas bastante conservadas, constituintes do *motif* RXXR, eram responsáveis pelo RQ/OM hipofosfatêmico autossômico dominante (ADHR) porque as mutações interferiram na metabolização do FGF23 sem interferir na sua bioatividade (17, 24). Quanto ao RQ/OM hipofosfatêmico ligado ao X (XLH), em 1995, outro consórcio já havia identificado que mutações inativadoras no gene *PHEX* (*Phosphate-regulating gene with Homologies to Endopeptidases on the X chromosome*) eram responsáveis por esta forma genética (25), no entanto, ainda não era conhecida a ligação entre este gene e a produção de FGF23. Somente em 2006, com o estudo de Liu *et al* é que foi revelado o papel do PHEX como um regulador negativo do FGF23 (26).

Com o desenvolvimento de ensaios para a dosagem de FGF23, tornou-se possível a caracterização dos níveis plasmáticos de FGF23 tanto em condições genéticas de RQ/OM hipofosfatêmicos (ADHR e XLH) como nos TIOs (27-30). Nestas três condições, o FGF23 encontra-se aumentado não sendo possível discriminar as diferentes etiologias apenas com base nos valores de FGF23.

No caso do ADHR, vale lembrar que, apesar de ser resultado de mutações ora

no códon 176, ora no códon 179, nenhuma destas mutações interfere com a detecção do FGF23 pelos ensaios disponíveis comercialmente (29).

Três ensaios ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) têm sido utilizados para a dosagem de FGF23: um ensaio capaz de detectar a porção carboxi-terminal da molécula (Immunotopics, San Clemente, CA) e dois ensaios que identificam a molécula intacta (Immunotopics, San Clemente, CA e Kainos Laboratories, Tóquio, Japão), com diferentes performances. Segundo Imel *et al*, em 13 TIOs confirmados histologicamente, o FGF23 estava elevado: em 100% dos casos dosados com o *kit* Kainos molécula intacta (anticorpos monoclonais); em 92% dos casos dosados com o *kit* Immunotopics C-terminal (Acs policlonais) e somente em 38% dos casos dosados com o *kit* Immunotopics molécula intacta (Acs policlonais) (28).

Sabe-se ainda que o FGF23 é um hormônio produzido fisiologicamente por osteoblastos e osteócitos, apresenta meia vida de 45 a 60 minutos e, para o seu funcionamento é necessária sua interação com a proteína Klotho e acoplamento de ambos com o FGFR (*Fibroblast Growth Factor Receptor*). Em níveis elevados, o FGF23 exerce um efeito negativo sobre a expressão e a atividade dos cotransportadores de sódio-fósforo tipo 2a (NaPi2a) e 2c (NaPi2c) no túbulo proximal, inibindo a reabsorção renal de fósforo e também é responsável pela inibição da 1 alfa hidroxilase, enzima responsável pela conversão 25OHD (25 hidroxivitamina D) em 1,25(OH)₂D reduzindo os níveis do segundo. Outro papel secundário do FGF23 é a inibição dos cotransportadores de sódio-fósforo tipo 2b (NaPi2b) que provoca redução na absorção intestinal de fósforo da dieta (31-33).

Retornando à caracterização de substâncias produzidas pelos TIOs, outro estudo marcante foi publicado em 2002 (34); neste trabalho, três TIOs foram comparados com dois TMNF e analisados os genes diferencialmente expressos através da técnica de SAGE (*Serial Analysis of Gene Expression*). Utilizando análises de “array” ou RT-PCR, dez de 364 genes inicialmente selecionados foram validados como consistentemente superexpressos nos TIOs; entre estes genes, vale destacar: o *FGF23*, o *DMP1* (*dentin matrix protein 1*), o *MEPE*, o *PHEX* e o *sFRP4* (*secreted Frizzled Related Protein 4*) – atualmente todos reconhecidos por estarem

envolvidos no processo de mineralização óssea e homeostase do fósforo e daí serem denominados como “fosfatoninas”.

A partir destas informações, novas publicações procuraram caracterizar a expressão destes genes nos TIOs. Em 2004, Folpe *et al* (35) realizaram um grande estudo envolvendo 32 casos de TIOs no qual foram abordados diferentes aspectos das lesões tais como: os achados histopatológicos, a localização tecidual da lesão (partes moles *versus* ossos), a localização topográfica e a expressão de FGF23 por imuno-histoquímica (IH) e RT-PCR. O trabalho também revisou 109 casos de TIOs publicados anteriormente e seus autores reforçam a importância da utilização da nomenclatura PMT MCT previamente proposta por Weidner e Santa Cruz e pouco utilizada até então.

No mesmo ano, Toyosawa *et al* (36) estudaram a expressão de DMP1 por IH em três TIOs e 11 TMNF (três tumores benignos e 8 tumores malignos). Além de já ter sido detectado em TIOs (23, 34), o DMP1, caracterizado como uma fosfoproteína ácida, é fisiologicamente expresso em tecidos mineralizados incluindo ossos, dentes e cartilagem hipertrófica. Os pesquisadores notaram que, enquanto os três TIOs expressavam DMP1 (em região perinuclear, em matriz extracelular com características mixoides, em áreas de calcificações distróficas e ao redor dos vasos), nenhum dos TMNF expressavam esta proteína e concluem que a IH para o DMP1 é uma ferramenta útil na detecção de TIOs (36).

Em 2008, Habra *et al* (37) avaliaram a expressão de FGF23, MEPE, sFRP4 e FGF7 (*Fibroblast Growth Factor 7*) em: uma amostra de TIO, um TMNF e em linhagens celulares embriônicas e de câncer humano (linhagem humana renal embrionária, linhagem de câncer cervical, células de glioblastoma e células mesenquimais humanas totipotentes) por RT-PCR. Enquanto sFRP4 e FGF7 foram detectados em todos os tecidos e linhagens celulares, o FGF23 e o MEPE foram preferencialmente expressos pelo TIO sugerindo um papel importante destas fosfatoninas na patogênese do TIO (37).

Mais recentemente, Imanishi *et al* (38) propuseram analisar a expressão de FGF23 e MEPE em tumores mesenquimais: onze TIOs vs seis TMNF. Através de RT-PCR em tempo real, a expressão gênica de FGF23 e MEPE nos TIOs (11

amostras) foi 10^4 e 10^5 vezes superior, respectivamente, que nos TMNF (6 amostras). Quanto à IH, todos os TIOs tiveram marcações positivas com FGF23 e dez dos 11 TIOs foram positivos para o MEPE. Os autores especulam que a única amostra de TIO, com marcação negativa para o MEPE, encontrava-se em mau estado de preservação podendo ser esta a causa para este resultado (38) e concluem, assim como Habra *et al* que o FGF23 e o MEPE são preferencialmente expressos nos TIOs devendo desempenhar um papel especial nestes tumores. Vale lembrar que na publicação de Seufert *et al* de 2001, também foi identificada a expressão de MEPE e FGF23 em um único TIO por meio de RT-PCR (39).

1.2.2. Localização tumoral

Apesar dos TIOs serem raros, atualmente com cerca de 350 relatos de casos, eles devem ser suspeitados em pacientes com hipofosfatemia, fraturas de fragilidade e em casos de dores ósseas difusas e/ou fraqueza muscular sem causa aparente. O reconhecimento do tumor e sua localização são mandatórios, pois somente a ressecção completa é curativa. (10, 35, 40, 41).

Em 2012, Jiang *et al*, com a publicação de 39 casos e uma revisão da literatura incluindo 269 pacientes com TIO, verificaram que não há predomínio entre os sexos e o tempo médio entre o início dos sintomas até o diagnóstico foi de dois anos e meio a 28 anos (10). Isto ocorre por que: muitas vezes o fósforo não é dosado rotineiramente; grande parte dos médicos desconhece essa entidade e os tumores apresentam crescimento lento, tamanhos variáveis, podem ocorrer em qualquer segmento corpóreo e requerem métodos de imagem específicos, atrasando a terapia definitiva em muitos casos (5, 12, 35, 40, 42).

A partir de série de casos de TIOs confirmados por exame histopatológico, publicadas na literatura, foram selecionados dados de prevalência quanto à localização topográfica (tabela 1) e comportamento biológico (tabela 2) destes tumores.

Tabela 1. Apresentação dos TIOs: localização topográfica segundo dados da literatura

Número de casos de TIOs confirmados	Segmento apendicular		Segmento axial			Referências
	MMII	MMSS	Cabeça e Pescoço	Tórax	Abdome e pelve	
32	14 (43,7%)	4 (12,5%)	4 (12,5%)	2 (6,3%)	8 (25%)	(35)
39	22 (56,4%)	2 (5,1%)	12 (30,8%)	2 (5,1%)	1 (2,6%)	(10)
20	7 (35%)	3 (15%)	4 (20%)	1 (5%)	5 (25%)	(42)
32	13 (40,6%)	-	7 (21,9%)	3 (9,4%)	9 (28,1%)	(9)
Total = 123	56 (45,5%)	9 (7,3%)	27 (21,9%)	8 (6,5%)	23 (18,7%)	

MMII: membros inferiores; MMSS: membros superiores.

Tabela 2. Apresentação dos TIOs: quanto à localização tecidual e ao comportamento biológico segundo dados da literatura

Casos de TIOs confirmados	Localização tecidual		Comportamento biológico		Referências
	Partes moles	Óssea	Benigno	Maligno	
32	21 (65,7%)	11 (34,3%)	29 (91%)	3 (9%)	(35)
39	26 (67%)	13 (33%)	36 (92%)	3 (8%)	(10)
20	10 (50%)	10 (50%)	18 (90%)	2 (10%)	(42)
32	21 (65,7%)	11 (34,3%)	28 (87,5%)	4 (12,5%)	(9)
Total = 123	78 (63,4%)	45 (36,6%)	111 (90,2%)	12 (9,7%)	

De acordo com as diferentes séries apresentadas, a maior parte dos TIOs localiza-se no segmento apendicular, em partes moles e apresenta comportamento biológico benigno; no entanto, alguns TIOs podem ser malignos ou apresentam potencial maligno incerto (7, 43, 44). Outro dado intrigante destes tumores é a característica de serem infiltrativos, não serem encapsulados e recorrerem com certa frequência (45, 46).

Uma boa anamnese questionando ativamente sobre o aparecimento de lesões ou nódulos palpáveis e um exame físico bem feito, incluindo uma avaliação otorrinolaringológica, são importantes e podem auxiliar na busca tumoral, particularmente nos tumores localizados em membros (9, 10). Mesmo assim, um método de imagem, uma biópsia ou uma dosagem seletiva de FGF23 são recomendados para confirmar a natureza da lesão.

A busca por um único exame de imagem que apresente alta sensibilidade e especificidade na detecção dos TIOs ainda é um desafio. Sendo assim, diversos exames de imagens têm sido utilizados para encontrá-los.

Em 1996, Reubi *et al* (47) demonstraram a expressão de receptores de somatostatina (SSTRs) em tumores mesenquimais. Com base neste princípio, a cintilografia de corpo inteiro com ^{111}In Octreotida (Octreoscan®) foi empregada com sucesso, na localização de TIOs, em relatos isolados, visto que o octreotida é um análogo de somatostatina que apresenta alta afinidade com os SSTRs (39, 48, 49); inclusive, Seufert *et al* mostraram, através de RT-PCR, a presença de SSTRs 2 e 5 em um TIO removido do paciente relatado (39). Em outro trabalho, o Octreoscan® permitiu a localização tumoral em cinco de sete pacientes com quadro clínico e laboratorial sugestivo de TIO (50) indicando que, embora este exame funcional seja uma ferramenta importante na detecção dos TIOs, em alguns casos, os tumores permanecem ocultos. Vale ressaltar que a negatividade do Octreoscan®, na forte suspeita de TIO, não exclui o diagnóstico e lesões com dimensões inferiores a um centímetro não costumam ser detectadas pelo método, exceto se a lesão for metabolicamente muito ativa (10, 40, 50). Adicionalmente, resultados falsos positivos podem ser revelados em regiões com processos inflamatórios e trata-se de exame que apresenta custo elevado e não está amplamente disponível no nosso meio.

Mais barato que o Octreoscan® e largamente disponível em nosso meio, a cintilografia de corpo inteiro com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MIBI tem se mostrado efetiva na localização de metástases de tumores malignos (51, 52). Isto porque o mibi (metoxi-isobutil-isonitrila) é uma substância que apresenta afinidade por tecidos com alto conteúdo mitocondrial, demandas metabólicas aumentadas e alto fluxo sanguíneo. Tendo em vista estas propriedades e considerando que grande parte dos TIOs são altamente vascularizados, Kimizuka *et al* utilizaram, pela primeira vez em 2004, a cintilografia de corpo inteiro com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MIBI para a localização de um caso de TIO sendo bem sucedidos (15). Apenas mais dois relatos citam a cintilografia de corpo inteiro com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MIBI, daqui para frente citada apenas como MIBI, como método de imagem funcional na detecção de TIOs (53, 54). Portanto, um dos objetivos do presente trabalho foi avaliar a eficácia desse exame na localização dos TIOs.

Outro exame de imagem eventualmente utilizado para a localização dos TIOs foi o ^{18}F PET-FDG/CT (PET/CT marcado com flúor-desóxi-glicose) que possibilitou a localização tumoral em dois casos distintos (55, 56) baseado na habilidade que o radiofármaco empregado tem de se ligar em áreas com alta atividade metabólica. No entanto, esta mesma característica que pode permitir a localização de TIOs impede a detecção de lesões em sistema nervoso central (SNC), visto que este tecido utiliza glicose como fonte de energia e, por isso, já aparece hipercaptante nesta localização; outras limitações são: a presença de hiperglicemia em pacientes diabéticos descompensados e resultados falso positivos no caso de lesões inflamatórias, e/ou fraturas (57). Este método de imagem, em nosso meio, ainda envolve alto custo e está restrito a poucos centros.

No sentido de se aprimorar as imagens obtidas pelo Octreoscan®, vários estudos têm demonstrado que diferentes análogos da somatostatina (octreotida, TOC, TATE e NOC), o acoplamento de diferentes quelantes (DTPA, DOTA e HYNIC) na estrutura desses análogos e o radioisótopo escolhido (^{111}In , ^{68}Ga ou $^{99\text{m}}\text{Tc}$) interferem na forma de ligação do radiofármaco aos SSTR (58). Além do mais, aos exames de imagem funcionais têm sido associados recursos de SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) e PET (*Positron Emission Tomography*) que, integrados à tomografia computadorizada (TC), permitem melhor definição de imagem. Comparativamente, o PET é considerado mais vantajoso que o SPECT por ter melhor resolução espacial e melhor relação “sinal-ruído”.

Assim, para a detecção de tumores com alta expressão de SSTRs têm surgido novas modalidades de exames de imagem denominadas “*somatostatin receptor-based functional scans*” que incluem: o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC SPECT/CT, o ^{68}Ga -DOTA-NOC PET/CT, o ^{68}Ga -DOTA-TOC PET/CT e o ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/CT que têm mostrado alguma eficácia na detecção dos TIOs não identificados pelo Octreoscan® (6, 10, 41, 57, 59-61).

Após a constatação da presença de SSTRs 2 e 5 em um TIO (39), há pouca informação na literatura médica explorando este tema e a maioria relata apenas a expressão do SSTR2 por IH em casos pontuais (6, 61, 62). Neste contexto, merece destaque o estudo conduzido por Ishii *et al* (63) que propuseram avaliar os efeitos

terapêuticos do acetato de octreotida em dois pacientes com TIO e comparar a expressão dos SSTRs 1, 2, 3 e 5 por RT-PCR em tempo real e a expressão dos SSTRs 2 e 5 por IH em dez TIOs e cinco TMNF. Após um mês da aplicação de 20 mg intramuscular (IM) de octreotida, não se observou melhora da hipofosfatemia nos dois pacientes com TIO. Na avaliação por RT-PCR em tempo real, em todos os 15 tumores foram detectados SSTRs 1, 2, 3 e 5, havendo predomínio de expressão dos TIOs sobre os tumores mesenquimais não fosfatúricos, mas não estatisticamente significativa exceto para o SSTR2. Na análise por IH, todos os 15 tumores foram marcados com anticorpos anti SSTRs 2 e 5, impedindo a discriminação de TIOs vs TMNF. Dessa forma, os autores concluem que, embora a expressão de SSTRs em TIOs contribua para a detecção pelo Octreoscan®, os níveis de SSTRs foram insuficientes para uma resposta eficaz ao tratamento com octreotida (63).

A polêmica a respeito da resposta terapêutica com octreotida em TIOs que expressam SSTRs tem início quando Seufert *et al* mostram normalização da fosfatemia em um paciente com TIO após uso de octreotida de curta duração em um período inferior a duas semanas (39). Desde então, outros pesquisadores não tem suportado os mesmos resultados (64), particularmente no tratamento em longo prazo (65, 66).

Mesmo após a identificação de uma imagem hipercaptante pelos exames funcionais, a realização de métodos de imagens topográficos/anatômicos, como tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), é de fundamental importância para confirmar se a lesão revelada corresponde à lesão tumoral e não se trata de um falso positivo (40, 67, 68), além de proporcionar melhor definição de imagem para o planejamento cirúrgico.

Quando há falha na localização do tumor pelos exames funcionais, duas alternativas têm sido consideradas: a RM de corpo inteiro e a dosagem seletiva de FGF23.

A RM de corpo inteiro foi eficaz na localização tumoral de dois pacientes em um relato isolado e os autores ressaltam a vantagem de ser um método não invasivo, capaz de discriminar osso, tecido mole e tecido subcutâneo (69). Porém, nada impede que sejam revelados incidentalomas que não sejam responsáveis pelo quadro

de osteomalácia. Nestes casos, antes da ressecção da lesão, recomenda-se a dosagem sérica de FGF23 próxima à drenagem venosa da lesão e a comparação com o valor sérico sistêmico de FGF23 particularmente quando a ressecção tumoral envolve alta morbidade. A dosagem seletiva de FGF23 também está indicada no caso de ser encontrada mais de uma lesão (70). Segundo Andreopoulou *et al*, para a identificação tumoral, calcula-se o gradiente de FGF23 dividindo-se o maior valor do FGF23 pela média dos demais valores de FGF23; se o gradiente de FGF23 superior a 1,6 indica que o TIO deve estar localizado na região próxima à dosagem de maior valor (70).

Esta abordagem depende da taxa de secreção tumoral e de como as amostras são coletadas; é invasiva com riscos inerentes ao procedimento (por exemplo: sangramento, hematoma, trombose no local de punção) requerendo equipe especializada (71).

Na ausência de identificação de lesão tumoral pelos métodos de imagens funcionais e topográficos/anatômicos, já foi realizada a cateterização venosa de diferentes segmentos corpóreos com dosagem seletiva de FGF23 contribuindo para a localização tumoral em uma paciente (72). Mesmo assim, Andreopoulou *et al* não recomendam esta modalidade pelo risco de falsos negativos decorrente de: drenagens venosas aberrantes; diversos vasos serem responsáveis pela drenagem de uma mesma área; a cateterização não ter sido feita perto o suficiente do tumor levando a um gradiente baixo e impossibilidade de acesso a determinados locais (70).

Os valores plasmáticos elevados de FGF23 falam a favor do diagnóstico de TIO e podem ser empregados na detecção de remissão (cirurgia bem sucedida), persistência ou recidiva da doença. Contudo, os TIOs podem produzir outras fosfatoninas que ainda não são detectadas na circulação por ensaios comerciais (como o DMP1 e o MEPE). Os achados de concentrações de FGF23 normais ou pouco elevados em pacientes com TIO pode indicar que, nesses casos, o FGF23 não é responsável pela hipofosfatemia ou que a secreção de FGF23 por esses tumores é parcialmente responsável pelo fósforo baixo, estando outras fosfatoninas implicadas nesse mecanismo (28, 73).

Quando esgotados todos os recursos descritos para a localização tumoral dos

TIOs, recomenda-se repetir os exames após um a dois anos, esperando que a lesão cresça e se torne mais evidente (40). Outra possibilidade é que não se trate de um caso oncogênico, e tenha outra etiologia.

1.2.3. Tratamento cirúrgico e outras modalidades

A ressecção completa dos TIOs é curativa (5). Sempre que possível a ressecção ampla com margens de segurança deve ser realizada, pois apesar de 90% desses tumores serem benignos, não raro, eles infiltram os tecidos adjacentes, com recorrência tumoral podendo chegar a 20% (10) e metástases loco-regionais ou à distância em 10% (42). Por isso, os médicos devem estar atentos para a possibilidade de recidiva tumoral (46), sendo necessário o acompanhamento em longo prazo (10).

Baseado na alta vascularização desses tumores, a embolização tumoral também tem sido descrita como tratamento em casos selecionados, particularmente quando o acesso à lesão é limitado (45).

Procedimentos como a RFA (*RadioFrequency Ablation*) guiada por TC ou por RM já foi empregada como modalidade alternativa para o tratamento dos TIOs. Em um dos casos, o tumor se localizava na cabeça do fêmur de uma mulher de 40 anos e a abordagem com RFA foi bem sucedida normalizando a fosfatemia, melhorando os sintomas e evitando a colocação de uma prótese de quadril (74). Outras descrições também se referem a TIOs localizados em ossos determinando lesões circunscritas bem delimitadas em fêmur em dois casos distintos (75) e outra, em ilíaco cujo planejamento cirúrgico inicial envolvia hemipelvectomy com artroplastia total de quadril. Com a recusa do paciente em ser submetido à cirurgia, a abordagem contou com a crioablação do TIO guiada por TC e antecedida por aplicação de etanol com o intuito de proporcionar menor dor pós-procedimento. Esse tratamento possibilitou a preservação anatômica, melhora dos sintomas e normalização dos parâmetros bioquímicos (76). Entretanto, os autores alertam que essa terapia pode falhar quando os tumores são grandes e não são bem delimitados e reafirmam que o tratamento de escolha é cirúrgico (75, 76).

1.2.4. Tratamento clínico

O tratamento clínico da osteomalácia hipofosfatêmica é recomendado quando: não é possível localizar o tumor; o paciente não concorda com o tratamento cirúrgico (p.e. amputação de membro); o risco cirúrgico envolve alta morbimortalidade e para casos de recidiva ou remanescente tumoral, além de promover melhoras dos sintomas enquanto o paciente aguarda a localização tumoral e tratamento cirúrgico.

O tratamento consiste na utilização de fosfato de sódio e potássio nas doses 15 a 60 mg/kg por dia, fracionadas em quatro tomadas diárias. Esse medicamento deve ser iniciado gradualmente para melhor tolerância medicamentosa, visto que ele pode desencadear sintomas gastrointestinais como diarreia (2). Também está indicada a administração de calcitriol na dose de 15–60 ng/kg por dia (5, 40).

O uso prolongado e doses elevadas de fosfato e calcitriol estão associados ao desenvolvimento de complicações como: hiperparatireoidismo terciário, nefrolitíase e nefrocalcinose (2, 10, 77-79).

No caso de pacientes com TIO que desenvolvem hiperparatireoidismo terciário, uma alternativa é o uso de calciomiméticos como o cinacalcet por promover redução dos níveis de PTH possibilitando, desta forma, o aumento da taxa de reabsorção de fósforo e melhorando a hipofosfatemia (80). Para esses casos, a monitorização do cálcio urinário é necessária, dado o risco de nefrolitíase e nefrocalcinose (40).

Baseado na expressão dos SSTRs pelos TIOs, conforme descrito anteriormente, o uso de octreotida de curta e longa duração já foram testados em pacientes com TIO exibindo resultados desanimadores particularmente no tratamento em longo prazo. Acredita-se que a baixa eficácia do tratamento com esta classe de medicamento está relacionada à heterogenicidade do tumor e à baixa expressão de SSTRs (63, 64). Vale lembrar que esses medicamentos são de alto custo e não estão isentos de efeitos colaterais.

Um relato interessante foi documentado em 2010, referente a um paciente que apresentava um TIO localizado na asa do esfenóide e cuja biópsia mostrou tratar-se de um hemangiopericitoma infiltrando a base da fossa craniana média (45). Dos 30

aos 56 anos de idade, o paciente foi submetido a diversas abordagens, a fim de se controlar a recorrência tumoral: três embolizações tumorais, uso de análogo de somatostatina, radioterapia esterotóxica e por fim, nova cirurgia com ressecção parcial do tumor a partir do qual foi realizado estudo para expressão de PDGFR (*Platelet-Derived Growth Factor Receptor*) por IH. A alta imunorreatividade ao PDGFR, fez com que a equipe médica optasse pelo tratamento com Dasatinibe, um inibidor tirosinoquinase capaz de inibir PDGFR, obtendo-se excelente resultado. Por ocasião da publicação, o paciente já contava com dois anos de monoterapia com Dasatinibe, apresentava remissão da osteomalácia e imagem tumoral, obtida por RM, estável desde a cirurgia (45).

Em pacientes com TIOs malignos, já foi utilizada radioterapia com intuito de reduzir massa tumoral e melhorar os sintomas, entretanto esse tratamento não tem sido efetivo no controle do crescimento tumoral (43, 45).

Tendo em vista os mesmos objetivos da radioterapia, a quimioterapia tem sido utilizada no tratamento de TIOs metastáticos, entretanto não existe nenhum regime padronizado com resposta efetiva e há poucos relatos disponíveis. Em 2009, Seijas *et al* (7) descrevem um caso de TIO metastático (sarcoma de partes moles variante hemangiopericitoma) com resposta das lesões hepáticas à adriamicina e uso de imatinib para lesão secundária em mama. Em 2011, Sidell *et al* (81) empregam doxorubicina, gencitabina e docetaxel como tratamento neoadjuvante de um TIO em laringe com invasão loco-regional; os autores consideram a resposta ao esquema quimioterápico limitada visto que o anátomo-patológico do tumor ressecado apresentava áreas de necrose e houve necessidade da cirurgia. Em 2014, Morimoto *et al* (44) relatam dois casos de TIO malignos que receberam esquemas quimioterápicos sem sucesso; no primeiro caso, foi tentado esquema com adriamicina, ifosfamida, gencitabina e docetaxel para metástases pulmonares e, no segundo caso, uma associação de adriamicina, ifosfamida, gencitabina, docetaxel, e cisplastina apresentou algum resultado em relação às metástases pulmonares mas foi ineficiente em relação ao sítio primário e ambos pacientes sucumbiram poucos meses após o tratamento.

2. Objetivos

- Caracterizar nove pacientes com TIO ao diagnóstico e avaliá-los evolutivamente em longo prazo.
- Avaliar a eficácia da cintilografia com Octreotida e a da cintilografia com MIBI de corpo inteiro na detecção dos TIOs;

3. Casuística

Este projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) - CAAE: 15774113.7.0000.0068; registro online número 9954. Termos de consentimentos livre e esclarecido (TCLE), por escrito, foram obtidos de todos os pacientes ou responsáveis antes do início dos procedimentos da pesquisa.

Foram selecionados nove pacientes provenientes do ambulatório de Doenças Osteometabólicas do HC-FMUSP. Todos os pacientes apresentavam quadro clínico, laboratorial e radiológico consistentes com osteomalácia hipofosfatêmica e a osteomalácia foi confirmada após avaliação histomorfométrica de biópsia óssea de crista ilíaca marcada com tetraciclina.

Foram excluídos pacientes com acidose tubular renal, pacientes com início dos sintomas nos primeiros anos de vida e aqueles que relataram a existência de casos familiares de osteomalácia. A fim de se excluir casos esporádicos de raquitismo/osteomalácia autossômico dominante (ADHR), cuja apresentação pode ser indistinguível de pacientes com TIO, foi analisada a região *hotspot* do gene *FGF23*.

4. Métodos

4.1. Caracterização e avaliação evolutiva dos pacientes com TIO

A avaliação clínica dos pacientes foi feita com base: na anamnese, no exame físico, em informações contidas nos prontuários e nas consultas médicas.

As dosagens bioquímicas e hormonais foram realizadas no Laboratório Central e no Laboratório de Hormônios e Genética Molecular LIM/42 do HC-FMUSP a partir de amostras de sangue venoso periférico e de urina. As coletas de sangue venoso periférico deram-se no período matutino e foram realizados exames referentes ao metabolismo ósseo, que são utilizados para a rotina do acompanhamento do paciente com osteomalácia: cálcio total, cálcio iônico, fósforo, creatinina, PTH, 25 hidroxivitamina D e marcadores do metabolismo ósseo [fosfatase alcalina, P1NP (propeptideo aminoterminal do pró-colágeno tipo 1), osteocalcina e CTX1 (interligadores do colágeno 1 carboxi-terminal)]. Coletas de urina de 24 horas foram realizadas para as dosagens de cálcio, fósforo e creatinina.

Para as dosagens de FGF23, optamos pela dosagem da molécula intacta com Acs monoclonais (Kainos Laboratories, Tóquio, Japão), pela sua melhor performance (28). Em situações particulares, também foram realizadas dosagens de calcitriol que foram terceirizadas.

Os exames realizados, bem como a metodologia empregada e seus respectivos coeficientes de variação intraensaio e interensaio, estão descritos na tabela 3.

Tabela 3. Exames laboratoriais: metodologia e coeficientes de variação intraensaio e interensaio

Analito	Método	Variação intraensaio	Variação interensaio
Cálcio total sérico	Colorimétrico automatizado	< 3,1%	< 3,5%
Cálcio iônico sérico	Eletrodo íon seletivo	< 0,7%	< 0,3%
Fósforo sérico	Colorimétrico enzimático	< 3,0%	< 4,4%
Creatinina sérico	Colorimétrico cinético	< 3,2%	< 2,3%
PTH sérico	Imunoquimioluminométrico	< 15%	< 6,7%
25OHD sérico	Químioimunoensaio	< 3,2%	< 7,6%
Fosfatase alcalina sérica	Cinético automatizado	< 2,1%	< 1,8%
P1NP plasmático	Eletroquimioluminométrico	< 7,0%	< 5,1%
Osteocalcina plasmático	Eletroquimioluminométrico	< 7,0%	< 4,3%
CTX1 plasmático	Eletroquimioluminométrico	< 10,0%	< 4,3%
FGF23 plasmático	Enzimaimunoensaio	< 5,2%	< 10,5%
Cálcio urinário	Colorimétrico automatizado	< 4,6%	< 5,9%
Creatinina urinária	Colorimétrico automatizado	< 3,8%	< 5,9%
Fósforo urinário	Colorimétrico automatizado	< 9,2%	< 10,6%

Para a avaliação óssea, foram realizados exames de imagem no Instituto de Radiologia e na divisão de Medicina Nuclear do HC-FMUSP e a biópsia de crista ilíaca marcada com tetraciclina foi realizada pela equipe de Nefrologia liderada pela Prof^a Vanda Jorgetti (LIM/16), responsável pelas análises histomorfométricas. Os exames de imagem consistiram de radiografias de esqueleto, DXA (Densitometria óssea de dupla emissão com fontes de raios-X) e cintilografia de esqueleto com ^{99m}Tc-MDP.

Para o tratamento cirúrgico dos pacientes que desenvolveram hiperparatireoidismo terciário (HPT), foram realizados exames localizatórios pré-operatórios (ultrassonografia cervical e cintilografia de paratireoides com ^{99m}Tc MIBI).

A avaliação molecular foi executada no Laboratório de Genética Molecular da Disciplina de Endocrinologia da FMUSP (LIM/42). A partir de sangue periférico, foi extraído DNA genômico pela técnica *salting out* adaptada por *Miller et al* (82). Utilizando-se cerca de 100 ng de DNA genômico de cada paciente, pela técnica de PCR, foi amplificado apenas o exon 3 do gene *FGF23* onde estão situados os códons 176 e 179. Os produtos de PCR resultantes foram submetidos ao sequenciamento automático para a pesquisa de mutações nos códons R176 e R179.

4.2. Localização tumoral

Para a localização tumoral, os pacientes foram submetidos à cintilografia de corpo inteiro com octreotida (Octreoscan®) e/ou à cintilografia de corpo inteiro com MIBI. De acordo com o segmento corporal revelado pelas cintilografias, foram realizados exames topográficos (TC e/ou RM) a fim de confirmar se a área de hiper captação correspondia à lesão tumoral e não se tratava de um falso positivo, além de proporcionar melhor definição de imagem para o planejamento cirúrgico.

5. Resultados

5.1. Apresentação clínica dos nove pacientes com TIO por ocasião do diagnóstico da osteomalácia hipofosfatêmica

Dos nove pacientes estudados com TIO, cinco são mulheres; a idade de início dos sintomas variou de 14 a 59 anos e o tempo entre o início dos sintomas até o diagnóstico da osteomalácia hipofosfatêmica foi de dois a 11 anos - tabela 4.

Além do atraso no diagnóstico, alguns pacientes (casos 2, 3, 5, 6 e 9) passaram pelos mais diversos diagnósticos, incluindo osteoporose, doenças músculo-esqueléticas e distúrbios psiquiátricos.

Fraqueza muscular proximal, dores ósseas generalizadas ou relacionadas a fraturas/pseudofraturas e fraturas de fragilidade foram relatadas em diferentes ossos (mão, úmero, antebraço, escápula, costelas, ísquio, púbis, fêmures, etc), algumas delas com necessidade de tratamento cirúrgico.

Particularmente o paciente 6 desenvolveu quadro de osteomalácia grave com fratura de fragilidade em úmero esquerdo e em ambos fêmures que sofreram consolidação em posição viciosa devido à falta/possibilidade de intervenção cirúrgica.

Todos os pacientes relataram dificuldade de deambulação, alguns deles ficaram restritos a cadeira de rodas, outros acamados com necessidade de ajuda para as tarefas habituais. O uso diário de analgésicos e anti-inflamatórios para alívio da dor foi uma constante entre eles e somente um paciente referiu perda ponderal - tabela 4.

Tabela 4. Apresentação clínica dos nove pacientes com TIO por ocasião do diagnóstico da osteomalácia hipofosfatêmica

Pacientes	Sexo	Idade (anos)		Quadro clínico antes do tratamento clínico da osteomalácia ou do tratamento cirúrgico do TIO
		Sintomas	Diagnóstico	
1	F	45	51	Fraqueza muscular e dores ósseas; fraturas de fragilidade; restrita a cadeira de rodas
2	F	48	52	Fraqueza muscular e dores ósseas; fraturas de fragilidade; restrita a cadeira de rodas
3	F	46	48	Fraqueza muscular e dores ósseas; fraturas de fragilidade; restrita a cadeira de rodas
4	F	26	28	Fraqueza muscular e dores ósseas; fraturas de fragilidade; dificuldade para deambular
5	M	38	43	Fraqueza muscular e dores ósseas; fraturas de fragilidade; acamado; necessidade de ajuda para as mínimas tarefas
6	M	51	62	Fraqueza muscular e dores ósseas; fraturas de fragilidade; acamado; necessidade de ajuda para as mínimas tarefas
7	M	15	20	Fraqueza muscular e dores ósseas; fraturas de fragilidade; acamado; perda ponderal de cerca de 15 kg
8	M	59	63	Fraqueza muscular e dores ósseas; fraturas de fragilidade; dificuldade para deambular
9	F	14	17	Fraqueza muscular e dores ósseas; fraturas de fragilidade; dificuldade para deambular

F: feminino; M: masculino.

5.2. Exames laboratoriais ao diagnóstico, biópsia de crista ilíaca com marcação com tetraciclina e exclusão de causa genética nos nove pacientes com TIO

Os exames laboratoriais dos nove pacientes, no momento do diagnóstico da osteomalácia, revelavam hipofosfatemia (1,0-2,2 mg/dl); níveis baixos de TRP (35-86%) e valores aumentados de fosfatase alcalina (126-1.437 U/l). Todos tinham níveis normais de cálcio total, cálcio iônico e função renal preservada. As dosagens de PTH eram normais ou discretamente elevadas na maior parte dos casos com valores variáveis de vitamina D - tabela 5.

A biópsia óssea de crista ilíaca marcada com tetraciclina foi realizada em todos os pacientes e a análise histomorfométrica confirmou o diagnóstico de osteomalácia.

A pesquisa da mutação nos códons R176 e R179 do *FGF23* foi negativa em todos os casos, exceto para o paciente 6 cuja análise não foi realizada visto que o tumor foi identificado precocemente.

Tabela 5. Avaliação laboratorial dos nove pacientes com TIO por ocasião do diagnóstico da osteomalácia hipofosfatêmica

Pacientes	Ca mg/dl	Ca i mg/dl	P mg/dl	FA U/l	Cr mg/dl	PTH pg/ml	25OHD ng/ml	TRP
VR	8,6-10,2	4,6-5,3	2,7-4,5	M: 35-104 H: 40-129	M: 0,5-0,9 H: 0,7-1,2	15-65	30-100	>95%
1	8,5-9,2	4,9-5,0	1,5-1,8	361-497	0,4-0,7	42-52	6	35-51%
2	8,8-9,5	NR	1,4-1,9	aumentada	0,5-0,8	normal	NR	62-80%
3	8,5-9,5	NR	1,5-2,0	82-210	0,5-0,8	26-67	25-113	54-86%
4	8,4-8,8	4,6-4,8	1,0-1,7	136-161	0,5-0,7	76-88	16-30	67-70%
5	8,6-8,7	NR	1,0-1,3	262-302	0,7-0,8	29-36	NR	73%
6	8,8-9,0	4,6-5,0	1,4-1,6	383	0,5-0,6	192-380	11-19	73%
7	9,2-9,4	5,0-5,1	1,0-1,4	1.405-1.437	0,5-0,6	55-101	5-8	42-67%
8	8,6-9,8	4,4-5,1	1,2-2,2	126-391	0,9-1,1	66-163	22-35	62-83%
9	9,6-9,8	4,9	1,4-1,6	806-970	0,6	43	NR	75%

VR: valores de referência; Ca: cálcio total; Cai: cálcio iônico; P: fósforo; FA: fosfatase alcalina; Cr: creatinina; 25OHD: 25 hidroxivitamina D; TRP: taxa de reabsorção tubular de fosfato; NR: não realizado.

5.3. Localização tumoral

Para a localização tumoral, todos os pacientes foram avaliados por cintilografia com Octreotida (Octreoscan®). Os pacientes 1, 2 e 5 não realizaram a cintilografia com MIBI de corpo inteiro (MIBI) inicialmente porque seus tumores já haviam sido removidos antes do início do presente estudo; nestes casos, o Octreoscan® identificou uma única área de captação anômala direcionando os estudos de imagem topográficos/anatômicos - tabela 6 e figura 1.

Tanto o Octreoscan® como o MIBI revelaram uma única área de hiper captação no exame dos pacientes 3, 4, 7, 8 e 9 e exibiram resultados concordantes entre si. Em todos os casos, os exames de imagem topográficos/anatômicos permitiram a confirmação das lesões, excluíram resultados falso positivos de modo que ambas as cintilografias foram fundamentais para a localização tumoral. Além disso, o estudo topográfico/anatômico permitiu uma melhor visualização tridimensional que auxiliou no planejamento cirúrgico - tabela 6 e figura 1.

Como o paciente 5 não teve ressecção completa do tumor e evoluiu com recorrência local, academicamente foi realizado o MIBI e repetido o Octreoscan®. Embora não solicitado inicialmente, o MIBI também se mostrou igualmente eficiente, quando comparado ao Octreoscan®, na localização tumoral desse paciente.

O paciente 6 contava 11 anos de história de osteomalácia e, cinco anos antes da admissão no nosso serviço, relatava o surgimento de lesão tumoral na região de parótida D que foi removida em outro serviço. Foi informado tratar-se de lesão benigna sem necessidade de seguimento. Após esta cirurgia, não notou melhora dos sintomas relacionados à osteomalácia cursando inclusive com piora progressiva do quadro. A presença de hiper captação pelo Octreoscan® na mesma topografia da cirurgia prévia, nos fez pensar que o tumor citado poderia ser um TIO parcialmente removido. O laudo do anatomopatológico do tumor de parótida fornecido pelo serviço externo indicava tratar-se de um hemangiopericitoma e a revisão histológica da lâmina obtida da lesão inicial confirmou sua natureza mesenquimal. A TC de face mostrou a presença de tumor altamente vascularizado em parótida D contribuindo

para o planejamento cirúrgico.

Frente a estes dados, optamos por classificar este paciente como portador de TIO que evoluiu com persistência tumoral após a primeira intervenção cirúrgica, mesmo sem contarmos com exames laboratoriais referentes ao seu metabolismo ósseo antes desta cirurgia. A realização do MIBI neste paciente não foi informativa visto que o tumor localizava-se na parótida, órgão que fisiologicamente apresenta hipercaptação neste exame.

A fase contrastada das TCs bem como a imagem das RMs pós gadolínio em T1 permitiram constatar que todos os tumores eram bem vascularizados, característica de boa parte dos TIOs.

Tabela 6. Concordância do Octreoscan® e do MIBI com os exames de imagem topográficos/anatômicos nos nove pacientes com TIO

Pacientes	Cintilografia		Exame de imagem topográfico/anatômicos
	Octreoscan®	MIBI	
1	+	NR	Concordante com Octreoscan®
2	+	NR	Concordante com Octreoscan®
3	+	+	Concordante com Octreoscan® e MIBI
4	+	+	Concordante com Octreoscan® e MIBI
5	+	+	Concordante com Octreoscan® (1ª e 2ª cirurgia) Concordante com MIBI (2ª cirurgia)
6	+	NR	Concordante com Octreoscan®
7	+	+	Concordante com Octreoscan® e MIBI
8	+	+	Concordante com Octreoscan® e MIBI
9	+	+	Concordante com Octreoscan® e MIBI

+: positivo; NR: não realizado.

Figura 1. Cintilografia com Octreotida (Octreoscan®), cintilografia com Mibi de corpo inteiro (MIBI) e TC/RM na detecção dos TIOs em nove pacientes – as setas apontam para as hiperaptações (Octreoscan® e MIBI) ou para as lesões tumorais melhor definidas nas imagens de TC/RM.

1. Paciente 1: à esquerda, hiperaptação em região superior do tórax à E; à direita, imagem de TC com contraste evidenciando lesão tumoral na porção inferior da 1ª costela E.

2. Paciente 2: à esquerda, hiperaptação em região central da cabeça; à direita, imagem de RM T1 pós gadolínio evidenciando lesão tumoral em seio etmoidal E.

3. Paciente 3: à esquerda, hiperaptação em pé E (concordância entre Octreoscan® e MIBI); à direita, imagem de RM T1 pós gadolínio evidenciando lesão tumoral em base do 2º metatarso E.

4. Paciente 4: à esquerda, hiperaptação em perna E (concordância entre Octreoscan® e

MIBI); à direita, imagem de RM T1 pós gadolínio evidenciando lesão tumoral em perna E.

5.1 Paciente 5 antes da 1ª cirurgia: à esquerda, hipercaptação em coxa D; à direita, imagem de RM T1 pós gadolínio evidenciando lesão tumoral em região inguinal D envolvendo o feixe vâsculo-nervoso.

5.2 Paciente 5 antes da 2ª cirurgia: à esquerda, hipercaptação em coxa D (concordância entre Octreoscan® e MIBI); à direita, imagem de RM T2 supressão de gordura sem gadolínio evidenciando lesão tumoral em região inguinal D e o feixe vâsculo-nervoso.

6. Paciente 6: à esquerda, hipercaptação em região mandibular D; à direita, imagem de TC com contraste evidenciando lesão tumoral na parótida D.

7. Paciente 7: à esquerda, hipercaptação em joelho E (concordância entre Octreoscan® e MIBI); à direita, imagem de RM T1 pós gadolínio evidenciando lesão tumoral em face lateral de joelho E.

8. Paciente 8: à esquerda, hipercaptação em pé D (concordância entre Octreoscan® e MIBI); à direita, imagem de RM T1 pós gadolínio evidenciando lesão tumoral entre o 2º e 3º metatarsos de pé D.

9. Paciente 9 antes da 1ª cirurgia: à esquerda, hipercaptação em perna D (concordância entre Octreoscan® e MIBI); à direita, imagem de RM T1 pós gadolínio evidenciando lesão tumoral entre a tíbia e a fíbula D, na porção proximal da perna D.

5.4. Caracterização dos TIOs

Os valores plasmáticos de FGF23 encontravam-se aumentados nos nove pacientes com TIO, variando de 70 a 8.532 pg/mL no pré-operatório - tabela 7. Em alguns casos, a dosagem de FGF23 foi realizada alguns anos após o diagnóstico da osteomalácia hipofosfatêmica, pois esse exame laboratorial não se encontrava disponível ao diagnóstico. No pós-operatório, as dosagens de FGF23 auxiliaram na interpretação de remissão (pacientes 1 a 4), persistência (pacientes 5, 7, 8 e 9) e na recidiva tumoral (paciente 6) – tabela 7.

As dimensões tumorais dos TIOs foram mensuradas através das imagens obtidas por TC e/ou RM. Todos os tumores, na primeira abordagem cirúrgica no nosso serviço, apresentavam dimensões acima de um centímetro em pelo menos um dos eixos avaliados. Não houve correlação entre o tamanho tumoral e os níveis de FGF23 - tabela 7

Os TIOs estavam localizados em MMII em seis pacientes; nos demais, a localização incluiu: parótida, seio etmoidal e primeira costela. Quatro tumores encontravam-se em partes moles (casos 2, 4, 5 e 6) enquanto os demais apresentavam tanto envolvimento ósseo como de partes moles - tabela 7.

Nos casos 1 e 8, a análise retrospectiva das imagens radiológicas, os achados intra-operatórios e histológicos indicaram a existência de um componente

intracortical ósseo, sugerindo crescimento tumoral com rompimento cortical e expansão da lesão em região de partes moles dando uma falsa impressão de tumor restrito a este segmento. No caso 1, a ressecção em bloco da lesão incluindo tanto partes moles como parte da 1ª costela esquerda foi fundamental para a remissão da osteomalácia hipofosfatêmica. No entanto, no caso 8, uma falha inicial na identificação da presença do componente ósseo da lesão contribuiu para uma remoção cirúrgica incompleta e a manutenção da osteomalácia.

No caso 3, por sua vez, o componente ósseo era predominante dando uma impressão inicial de que estivesse restrito a este compartimento; porém, após a revisão das imagens pré-operatórias, foi possível identificar o rompimento cortical com mínimo componente de partes moles, características estas que também foram reconhecidas durante a intervenção cirúrgica.

Em relação ao tumor do paciente 7, a análise radiológica concluiu tratar-se de neoplasia envolvendo o periósteo, expandindo-se para partes moles e, possivelmente com invasão cortical. Embora a estratégia cirúrgica tenha incluído a ressecção tumoral envolvendo curetagem da superfície óssea adjacente, o paciente persistiu com as alterações metabólicas típicas da osteomalácia. Uma nova ressonância realizada um ano após a 1ª cirurgia revelou a presença de uma lesão nodular sugestiva de recidiva local com presença de componente intra-cortical.

Finalmente, o tumor apresentado pela paciente 9 foi o mais intrigante da nossa série. Após anos de osteomalácia sem fonte tumoral identificada, as realizações do Octreoscan® e do MIBI permitiram a detecção de lesão em região proximal de perna D. Para a obtenção de melhor definição de imagem, foi feito estudo por meio de ressonância que identificou a presença de uma lesão sólida, homogênea, ovalada no ventre muscular do tibial posterior D medindo 6,0 x 2,0 x 1,7 cm (medidas nos eixos: longitudinal, ântero-posterior e latero-lateral). A proximidade da lesão com o feixe vaso-nervoso e suas características aparentemente benignas, no exame de imagem, fizeram com que a equipe ortopédica priorizasse a funcionalidade do membro acometido em detrimento de uma ressecção radical e optasse por uma remoção tumoral sem amplas margens de segurança.

Apesar da paciente ter evoluído sem melhora da osteomalácia sugerindo a

presença de restos tumorais, considerando a aparente natureza benigna da lesão, optou-se por uma conduta expectante e realização de novos exames de imagem tendo em vista uma reabordagem cirúrgica. Em um prazo de quase dois anos após a primeira cirurgia, as imagens seriadas de ressonância revelaram recidiva local com crescimento progressivo e comportamento tumoral agressivo. A última RM, antes da indicação da amputação de membro inferior em nível de coxa D, mostrava uma massa central medindo 13,5 x 7,0 x 7,4 cm de limites imprecisos, presença de nódulos infiltrando a musculatura adjacente e destruição de parte da tíbia D pelo tumor. Nesta ocasião, a paciente passou a manifestar sintomas de dor local relacionados à expansão tumoral. A análise histológica do tumor confirmou sua natureza maligna que contava com alto índice mitótico e extensas áreas de necrose além da presença de matriz osteoide e de células gigantes caracterizando um sarcoma com áreas com diferenciação óssea. O exame histológico do material neoplásico da 1ª cirurgia foi revisto e evidenciava alguns achados indicativos de malignidade como presença focal de áreas com alto índice mitótico, êmbolo vascular, necrose e bordas infiltrativas - tabela 7 e figura 2.

Do ponto de vista histológico, a título de comparação com a literatura médica, todos os tumores foram classificados segundo os quatro padrões histológicos propostos por Weidner (21) e três padrões foram identificados: PMT fibroma não ossificante símile, PMT MTC e PMT osteoblastoma-símile - tabela 7 e figura 3.

Tabela 7. Caracterização dos TIOs quanto aos: valores de FGF23 pré e pós operatórios, tamanho tumoral, localização tumoral, classificação anatomopatológica e comportamento biológico nos nove pacientes

Pacientes	Cirurgia TIO	FGF23 (VR: 10-50 pg/mL)		Tamanho tumoral* (cm)	Localização tumoral		Classificação anatomopatológica	Comportamento biológico
		pré-op	pós-op		Topográfica	Tecidual		
1	1 ^a	316-458	<10-40	TC: 6,5 x 6,1 x 4,6	1 ^a costela E	Ósseo + partes moles	PMT fibroma não ossificante símile	Benigno
2	1 ^a	196-233	<10-50	RM: 2,0 x 2,0 x 1,4	Seio etmoidal E	Partes moles	PMT MTC	Benigno
3	1 ^a	234-2.530	<10-46	RM: 1,8 x 1,2 x 1,1	2 ^o metatarso E	Ósseo + partes moles	PMT osteoblastoma símile	Benigno
4	1 ^a	120-202	<10-43	RM: 4,7 x 2,7 x 2,1	Perna E	Partes moles	PMT MTC	Benigno
5	1 ^a	4.305-7.541	86-196**	RM: 6,5 x 5,5 x 4,5	Coxa D	Partes moles	PMT MTC	Benigno
	2 ^a	230-3.547	ND	RM: 3,0 x 3,0 x 2,0				
6	2 ^a	1.492-1.867	18-38**	TC: 2,0 x 1,4 x 1,3	Parótida D	Partes moles	PMT MTC	Benigno
	NA	70-196	NA	TC: 0,7 x 0,3 x 0,2			Aguarda cirurgia	Aguarda cirurgia
7	1 ^a	141-343	81	RM: 3,8 x 2,5 x 0,5	Joelho E	Ósseo + partes moles	PMT osteoblastoma símile	Benigno
	NA	81	NA	RM: 2,0 x 1,6 x 1,3			Aguarda cirurgia	Aguarda cirurgia
8	1 ^a	152-257	78	RM: 2,3 x 1,6 x 1,0	Pé D	Ósseo + partes moles	PMT MTC	Benigno
	2 ^a	74	55***	RM: 2,8 x 2,4 x 1,5				
9	1 ^a	1.574-3.540	73-760**	RM: 6,0 x 2,0 x 1,7	Perna D	Ósseo + partes moles	PMT osteoblastoma símile	Maligno: áreas focais de necrose, alto índice mitótico e presença de êmbolo vascular
	2 ^a	1.111-8.532	382-589	RM: 13,5 x 7,0 x 7,4			Sarcoma com áreas com diferenciação óssea	Maligno com produção osteoide; extensas áreas de necrose e alto índice mitótico

*medida realizada segundo exame de imagem (RM ou TC); **até um ano pós cirurgia; ***em uso de calcitriol; ND: não disponível; NA: não se aplica.

Figura 2. Cortes histológicos corados com hematoxilina e eosina (HE) referentes à primeira (A, B e C) e à segunda cirurgias (D, E e F) da paciente 9: TIO maligno que evoluiu com doença metastática.

A. Tumor com presença de células gigantes multinucleadas e células tumorais com núcleos discretamente aumentados (40 x). **B.** Matriz óssea calcificada permeando as células tumorais (200 x). **C.** Matriz óssea e células tumorais com núcleos discretamente alongados, sem atipias (400 x). **D.** Células gigantes abundantes e extensas áreas de necrose (40x). **E.** Células alongadas, com atipias moderadas e algumas células gigantes (200 x). **F.** Células com intensas atipias circundando matriz óssea neoformada, semelhante ao observado no osteossarcoma (400 x).

Figura 3. Cortes histológicos corados com HE mostrando três diferentes padrões de PMT encontrados nos TIOs estudados – aumento de 200 vezes (200 x)

A. Padrão PMT fibroma não ossificante símile (paciente 1): tumor com celularidade aumentada (células com núcleos arredondados e citoplasma mal delimitado), monótono, com pouco pleomorfismo e presença de algumas células gigantes multinucleadas em torno dos vasos.

B. Padrão PMT MTC (paciente 8): tumor com a presença de células mesenquimais imaturas, discretamente alongadas e outras células com citoplasma claro lembrando lipoblastos. No canto inferior direito, há formação cística repleta de material colóide – material referente à segunda cirurgia.

C. Padrão PMT osteoblastoma símile (paciente 3): tumor apresentando formação de matriz óssea circundada por com núcleos alongados e citoplasma mal delimitado; presença de alguns vasos sanguíneos semelhantes aos observados no hemangiopericitoma.

5.5. Avaliação perioperatória dos nove pacientes com TIO

Os pacientes de 1 a 4, com remissão da doença após uma única cirurgia, apresentaram normalização do FGF23 dosado entre o primeiro e o quarto dia pós-cirúrgico, precedendo a normofosfatemia e a normalização da TRP que ocorreram até o 11º dia do pós-operatório (PO) - tabela 8 e figuras 4-5A.

Os pacientes 5, 7, 8 e 9 evoluíram com persistência tumoral e não apresentaram normalização do FGF23, fósforo e TRP após a primeira cirurgia. O indivíduo 7 aguarda nova cirurgia e os demais foram reoperados e tiveram os seguintes desfechos: óbito por complicações clínicas (caso 5); remissão com normalização do fósforo no 16º PO (caso 8) e doença metastática (caso 9) - tabela 8 e figuras 4, 5A e 5B.

Em relação ao paciente 6, após a segunda intervenção cirúrgica, houve normalização dos níveis de FGF23 no segundo PO, enquanto a normofosfatemia e a normalização da TRP foram alcançados somente no 30º PO. Três anos depois, notou-se diminuição da fosfatemia e da TRP e aumento dos níveis de FGF23 sugerindo recidiva tumoral. Foi interessante notar que o quadro de fraqueza muscular foi referido algum tempo depois dos achados laboratoriais alterados. Uma nova TC de face confirmou recidiva local e ele aguarda uma nova cirurgia - tabelas 7-8 e figuras 4 e 5B.

Nos pacientes que dosaram o calcitriol até o 15º PO, foi possível notar seu aumento plasmático independente do desfecho - tabela 8.

Figura 4. Evolução laboratorial do metabolismo do fósforo nos nove pacientes com TIO: valores plasmáticos de FGF23 e fosfatemia

Na parte superior da figura é mostrada a evolução dos valores de FGF23 enquanto que na porção inferior é exibida a evolução da fosfatemia. A área em cinza corresponde aos valores de normalidade. As linhas tracejadas indicam mudança no curso da doença, a saber: o paciente 6 que se encontrava em remissão e apresenta recidiva do TIO e o paciente 8 que persistiu com o TIO após a 1ª cirurgia e entra em remissão da osteomalácia após a 2ª cirurgia.

Figura 5A. Evolução da TRP nos pacientes 1-5, 7 e 9

Na parte superior da figura são exibidos os valores evolutivos da TRP das pacientes 1-4 enquanto na porção inferior são mostrados os valores dos pacientes 5, 7 e 9. A área em cinza corresponde aos valores de normalidade.

Figura 5B. Evolução da TRP nos pacientes 6 e 8

Na parte superior da figura são exibidos os valores evolutivos da TRP do paciente 6 enquanto na porção inferior são mostrados os valores do paciente 8. A área em cinza corresponde aos valores de normalidade. As linhas tracejadas indicam mudança no curso da doença, a saber: o paciente 6 que se encontrava em remissão e apresenta recidiva do TIO e o paciente 8 que persistiu com o TIO após a 1ª cirurgia e entra em remissão da osteomalácia após a 2ª cirurgia.

Tabela 8. Comportamento do metabolismo ósseo antes e após ressecção dos TIOs nos nove pacientes

Pacientes	Condição	FGF23 (pg/ml)		P (mg/dl)		TRP [VR: >95% se hipoP] [VR: 80-95% se normoP]		Calcitriol (pg/ml)	
		Pré-op	Pós-op	Pré-op	Pós-op	Pré-op	Pós-op	Pré-op	Pós-op
1	1ª cirurgia	458	<10 (4º PO)	1,6	2,7 (11º PO)	62%	94% (11º PO)	ND	ND
2	1ª cirurgia	218	<10 (1º PO)	1,4	3,3 (7º PO)	75%	91% (7º PO)	9	296 (10º PO)
3	1ª cirurgia	234	<10 (1º PO)	1,8	3,0 (3º PO)	65%	91% (3º PO)	ND	107 (7º PO)
4	1ª cirurgia	139	<10 (2º PO)	1,6	3,1 (5º PO)	62%	89% (5º PO)	21	78 (15º PO)
5	1ª cirurgia	7.541	114 (4º PO)	1,5	2,1 (7º PO)	63%	77% (7º PO)	ND	ND
	2ª cirurgia	3.547	ND	2,4	Muito variável	61%	ND	ND	ND
6	2ª cirurgia	1.867	32 (2º PO)	1,2	3,0 (30º PO)	73%	87% (30º PO)	20	64 (9º PO)
	NA	179	NA	1,8	NA	68%	NA	ND	NA
7	1ª cirurgia	283	81 (POT)	1,0	2,2 (71º PO)	43%	89% (71º PO)	11	137 (14º PO)
8	1ª cirurgia	257	78 (POT)	2,0	2,5 (122º PO)	61%	82% (122º PO)	16	50 (1º PO)
	2ª cirurgia	74	55*	2,5	4,0 (16º PO)	74%	91% (150º PO)	ND*	86 (2º PO)
9	1ª cirurgia	3.540	73 (7º PO)	1,5	2,4 (21º PO)	66%	91% (21º PO)	9	95 (3º PO)
	2ª cirurgia	8.532	398 (13º PO)	1,9	2,5 (93º PO)	85%	88% (93º PO)	ND*	ND*

ND: não disponível; NA: não se aplica; pré-op: pré-operatório; PO = pós-op = pós-operatório; POT: pós-operatório tardio; hipoP: hipofosfatemia; normoP: normofosfatemia; *em uso de calcitriol exógeno.

5.6. Evolução, condição atual dos TIOs e avaliação de hiperparatireoidismo terciário nos nove pacientes com TIO

Neste estudo, o tempo de seguimento dos pacientes variou de dois a 25 anos. Enquanto o tempo entre o surgimento dos sintomas e o diagnóstico da osteomalácia foi de dois a 11 anos, o intervalo entre o diagnóstico da osteomalácia e o primeiro tratamento cirúrgico no nosso serviço foi de meses a 20 anos - tabela 9.

Os pacientes 1 a 4 evoluíram com remissão da osteomalácia após uma única ressecção dos TIOs, e, até o momento, não há indícios de recidiva tumoral - tabela 9 e figuras 4-5A.

O tumor do paciente 5 localizava-se na raiz de sua coxa direita envolvendo o feixe vaso nervoso na altura da região inguinal. Visando a preservação funcional do membro, optou-se pela ressecção da lesão com preservação do feixe vaso nervoso, mas não foi suficiente para a remissão do TIO. Houve persistência tumoral e, seis anos após a primeira intervenção cirúrgica, foi realizada a segunda cirurgia. Uma ampla ressecção e reconstrução com enxerto vascular foram feitas, mas devido à complexidade cirúrgica e às comorbidades apresentadas pelo paciente (insuficiência coronariana e doença renal crônica), o mesmo apresentou dificuldade para cicatrização da ferida cirúrgica, infecção local, sepse e óbito dois meses após a cirurgia - tabela 9 e figuras 4-5A.

A primeira intervenção cirúrgica para remoção do TIO do paciente 6 foi realizada seis anos antes da admissão no nosso serviço sem que se suspeitasse da relação de causa e efeito entre o tumor e a osteomalácia hipofosfatêmica. No entanto, sua evolução clínica indicou que a ressecção foi incompleta. A segunda abordagem cirúrgica foi realizada meses após o diagnóstico da osteomalácia hipofosfatêmica e o paciente persistiu em remissão da doença por três anos quando foi caracterizada recidiva tumoral com base nos achados laboratoriais e tomográficos. No momento, aguarda nova cirurgia - tabela 9 e figuras 4-5B.

Embora o paciente 7 tenha sido diagnosticado com osteomalácia hipofosfatêmica aos 20 anos, sua localização tumoral só foi possível aos 25 anos e a intervenção cirúrgica ocorreu aos 28 anos. A avaliação laboratorial pós-operatória foi compatível com persistência tumoral e nova RM foi realizada para planejamento

cirúrgico - tabela 9 e figuras 4-5A.

No caso 8, a primeira cirurgia não promoveu a cura do TIO já que foi ressecada apenas a porção tumoral envolvendo partes moles. Retrospectivamente e após nova RM, notou-se que o tumor também apresentava comprometimento ósseo sendo optado por tratamento agressivo com amputação do segundo pododáctilo e metatarso D na segunda intervenção. Atualmente o paciente encontra-se em remissão da osteomalácia - figuras 4-5B.

A paciente 9 foi o único caso de TIO maligno metastático desse estudo. Após a segunda cirurgia, foram constatadas metástases pulmonares bilaterais e linfonodais em cadeia inguinal D e ilíaca externa D. Conforme reunião multidisciplinar incluindo endocrinologista, oncologistas e patologista, optou-se por tratamento com inibidor de tirosina quinase (sorafenibe) levando-se em conta estudo prévio no qual se identificou expressão tumoral positiva para PDGFR em caso de paciente com TIO recidivante e excelente resposta ao tratamento com inibidor de tirosina quinase (45). A medicação foi introduzida cinco meses após a amputação de perna D e foi utilizada por sete meses, período no qual houve progressão das lesões metastáticas pulmonares. Além disso, com menos de um mês de uso do quimioterápico, a paciente apresentou quadro agudo de dor lombar secundário a lesões metastáticas líticas na primeira e na segunda vértebras lombares sem evidências de compressão medular. Foi tratada de modo conservador com analgésicos potentes e foi indicado tratamento radioterápico. Como a paciente morava em outra cidade sem recursos para esta abordagem e não podia comparecer às sessões diárias de radioterapia, este tratamento não foi realizado.

Em função da falha terapêutica e considerando que o tumor apresentava padrão histológico de sarcoma com presença de células gigantes, foi introduzida cisplatina associada à doxorubicina como novo esquema quimioterápico. Este tratamento foi adotado durante oito meses, nos quais a paciente apresentou efeitos colaterais importantes sem a resposta desejada. Dois anos após a segunda cirurgia, o esquema quimioterápico foi substituído por ciclofosfamida, suspensa após três de tratamento visto que evoluiu com progressão da doença metastática. Um mês após ser mantida em cuidados paliativos, cursou com fratura patológica em úmero D com

necessidade de abordagem cirúrgica e ampliação de ressecção em coxa D por crescimento de metástases linfonodais e em partes moles associadas à ulceração local. Evoluiu para óbito sete meses depois - tabela 9 e figuras 4-5A.

Todos os pacientes utilizaram fosfato de sódio e potássio em algum momento da doença, seja após o diagnóstico da osteomalácia hipofosfatêmica, persistência ou recidiva dos TIOs.

Quatro pacientes (2, 3, 5 e 9) evoluíram com hiperparatireoidismo terciário (HPT) e foram submetidos ao tratamento cirúrgico com paratireoidectomia total e auto-implante de fragmentos de paratireoides em antebraço - tabela 9. Em três desses pacientes (2, 3 e 9) houve normalização da calcemia. Nesses casos, o tempo mínimo de uso do fosfato de sódio e potássio para o desenvolvimento dessa complicação foi de dez, sete e seis anos respectivamente.

O paciente 5 veio encaminhado de outro serviço com história prévia de paratireoidectomia parcial por hiperparatireoidismo antes mesmo do uso de fosfato. Após o diagnóstico de osteomalácia hipofosfatêmica neste serviço e o uso de fosfato por sete anos, esse paciente evoluiu com HPT sendo submetido à nova intervenção cirúrgica com a intenção de realização de paratireoidectomia total com auto-implante de fragmentos de paratireoides. Durante a cirurgia, foram localizadas e removidas apenas duas paratireoides após pesquisa exaustiva. Houve melhora da calcemia por três anos, quando apresentou nova recidiva do HPT. Manteve uso de fosfato irregularmente, por apresentar fraqueza muscular importante relacionada à hipofosfatemia, totalizando 13 anos de uso deste medicamento. Nas duas cirurgias seguintes para tratamento do HPT, a abordagem se restringiu à ressecção do auto-implante de paratireoides: remoção parcial na 1ª intervenção e completa na 2ª cirurgia, mantendo hipercalcemia. Esta evolução sugeriu presença de paratireoide ectópica remanescente.

Até o momento, o paciente 7 não desenvolveu HPT, apesar do longo tempo de utilização dessa medicação; no entanto, faz uso bastante irregular do fosfato.

Tabela 9. Histórico, condição atual dos TIOs e avaliação de hiperparatireoidismo terciário nos nove pacientes com TIO

Pacientes	Idade (anos)			Atual	Condição atual dos pacientes	Tempo de uso de fosfato até a detecção do HPT	Tempo de duração do tratamento com fosfato	Idade (anos) Cirurgia HPT
	Sintomas	Diagnóstico	Cirurgia TIO					
1	45	51	55	63	Remissão	NA	5 anos	Sem evidências de HPT
2	48	52	72	77	Remissão	10 anos	17 anos	73
3	46	48	67	71	Remissão	7 anos	16 anos	63
4	26	28	29	33	Remissão	NA	< 1 ano	Sem evidências de HPT
5	38	43	55	Óbito	Óbito aos 61 anos	7 anos	13 anos	41
								52
			61					56 (persistência do HPT) 60 (persistência do HPT)
6	51	62	56 62	68	Recidiva aos 65 anos	NA	< 1 ano	Sem evidências de HPT
7	15	20	28	29	Persistência	NA	7 anos	Sem evidências de HPT
8	59	63	63 64	65	Remissão	NA	< 1 ano	Sem evidências de HPT
9	14	17	29 31	Óbito	Óbito aos 33 anos	6 anos	12 anos	30

HPT: hiperparatireoidismo terciário; NA: não se aplica.

5.7. Sequelas da osteomalácia e condições atuais apresentadas pelos nove pacientes com TIO

As sequelas da osteomalácia variaram de acordo com o tempo de evolução da doença e encontram-se resumidas na tabela 10. Por sua vez, a figura 6 reúne parte das deformidades esqueléticas mais impactantes documentadas por meio de radiografias simples (Rx).

Foram observadas sequelas em coluna vertebral e torácica tais como: achatamento vertebral, vértebras em *codfish* e cifose acentuada resultando em perda estatural significativa na maioria dos pacientes. No caso 7, a presença de cifoescoliose grave, adquirida durante término do crescimento, deve ter subestimado sua perda estatural.

Os pacientes 4 e 8, em que o tempo entre o surgimento dos sintomas e o tratamento cirúrgico foi breve, apresentaram menos sequelas ósseas. Embora não tenham apresentado perda estatural, evoluíram com ganho de massa óssea em coluna lombar indicando o comprometimento da coluna pela osteomalácia.

Fraturas vertebrais e torácicas com consequentes deformidades em tórax, em colo e cabeça do fêmur foram observadas em alguns pacientes. Nos pacientes 1, 3, 5 e 8, foram necessárias colocação de placas ou próteses em fêmures. O paciente 6 teve fratura bilateral de fêmur e só não foi submetido a substituição total do quadril porque teve consolidação óssea defeituosa. A paciente 4 evoluiu com necrose de cabeça de fêmur mas, por ser jovem, não foi indicada substituição por prótese. Os pacientes 5, 6 e 8 apresentaram assimetria de MMII.

Grande parte dos pacientes evoluiu com necessidade do uso de muleta, bengala ou cadeira de rodas para locomoção. Dores ósseas com uso crônico de analgésicos também foram observadas.

Tabela 10. Sequelas da osteomalácia e condições atuais apresentadas pelos nove pacientes com TIO

Pacientes	Sequelas da osteomalácia e condições atuais
1	Perda estatural (158 → 149: 9 cm) documentada em Rx: colapso vertebral parcial de T4-T10; vértebras lombares em <i>codfish</i> ; presença de placa com parafusos bilateral em fêmures; dores ósseas crônicas e necessidade de analgesia; uso de bengala para deambulação.
2	Perda estatural (150 → 136: 14 cm) documentada em Rx: fraturas em coluna torácica com cifose significativa; vértebras lombares em <i>codfish</i> ; deformidades discretas em caixa torácica (aspecto de sino); deformidades em região de colo de fêmur bilateral; dores ósseas crônicas e necessidade de analgesia; uso de muletas para deambulação.
3	Perda estatural (160 → 147: 13 cm) documentada em Rx: vértebras torácicas e lombares em <i>codfish</i> ; deformidade em região de colo de fêmur E; prótese em cabeça de fêmur D; deambula sem necessidade de apoio.
4	Necrose asséptica de cabeça do fêmur D e dor à movimentação; deambula sem necessidade de apoio.
5	Perda estatural (180 → 151: 29 cm) documentada em Rx: acentuação importante da cifose torácica e vértebras em <i>codfish</i> em coluna toráco-lombar; deformidades importantes em caixa torácica (aspecto de sino); prótese em cabeça de fêmur bilateral; assimetria de MMII; uso de muletas; dores ósseas crônicas e necessidade de analgesia; óbito em decorrência de complicações clínicas após 2ª cirurgia.
6	Perda estatural (175 → 143,5: 31,5 cm) documentada em Rx: acentuação importante da cifose torácica e vértebras em <i>codfish</i> em coluna toráco-lombar; deformidades importantes em caixa torácica (aspecto de sino) e em região de colo de fêmur bilateral; assimetria de MMII; dores ósseas crônicas e necessidade de analgesia; uso de muletas para deambulação e calçado especial para correção de diferença entre MMII.
7	Perda estatural (159 → 155: 4 cm) documentada em Rx: cifoesciose grave; vértebras em <i>codfish</i> em coluna toráco-lombar; deformidades importantes em caixa torácica e em região de colo de fêmur bilateral; geno varo; dores ósseas crônicas e necessidade de analgesia; uso de muletas para deambulação.
8	Nível de T10-T11 em TC: hipertrofia com calcificação do ligamento amarelo determinando redução do canal vertebral e compressão medular; prótese em cabeça de fêmur E sem progressão completa dentro do canal medular determinando assimetria de MMII; uso de muletas para deambulação.
9	Perda estatural (158 → 150: 8 cm) documentada em Rx: acentuação da cifose torácica e vértebras em <i>codfish</i> em coluna toráco-lombar; amputação de perna D; uso de muletas e cadeira de rodas para se locomover.

Figura 6. Imagens radiológicas das deformidades esqueléticas de alguns pacientes com TIO: **A-B:** deformidades torácicas secundárias às múltiplas fraturas de costelas - pacientes 5 e 6. **C.** pseudofratura bilateral de colo de fêmur e fraturas/pseudofraturas (setas) em pelve – paciente 3. **D.** imagem após tratamento cirúrgico por fraturas/pseudofraturas de fêmures – paciente 1. **E.** consolidação viciosa após fratura bilateral de colo de fêmur – paciente 6. **F-G:** deformidades em vértebras determinando perda estatural significativa e cifose. **F.** colapso de vértebras torácicas - paciente 2. **G.** aspecto típico de “vértebra de bacalhau” - paciente 5.

6. Discussão

O TIO é uma doença rara com cerca de 350 casos descritos na literatura reunidos nas últimas sete décadas (9, 10, 42, 83, 84). Neste estudo foram analisados nove pacientes com TIOs confirmados através de exame histopatológico e da dosagem de FG23. Este número de casos não permite análises estatísticas que tratem os dados como quantitativos. Apesar dessa limitação, os dados apresentados no presente trabalho incluem o acompanhamento em longo prazo dos pacientes e são de extrema relevância já que permitem conhecer melhor a história natural da doença.

Na nossa casuística, a idade de início dos sintomas foi bastante variável. O tempo médio entre o surgimento dos sintomas e o diagnóstico da osteomalácia hipofosfatêmica foi de $4,7 \pm 2,7$ anos, enquanto que o intervalo entre o diagnóstico da osteomalácia e o primeiro tratamento cirúrgico no nosso serviço foi de $8,5 \pm 7,7$ anos.

A despeito dos avanços no conhecimento sobre os TIOs, a dificuldade em se diagnosticar essa entidade permanece até os dias de hoje e não está restrita ao nosso meio. O desconhecimento do TIO por grande parte dos médicos, a omissão na investigação clínica de pacientes poliqueixosos e/ou com sintomas inespecíficos, a não inclusão da dosagem de fósforo e a inabilidade dos médicos em conduzir casos de hipofosfatemia são alguns dos obstáculos que colaboram para o atraso no diagnóstico dessa doença (42, 83, 85-87). Além do mais, assim que o diagnóstico de TIO é considerado, outro desafio é localizar o tumor, pois o mesmo costuma ter um crescimento lento podendo estar localizado em qualquer segmento corpóreo e, quando pequeno, não é facilmente detectado por exames radiológicos convencionais (83, 87).

No nosso serviço, logo que foi possível o emprego do Octreoscan® como recurso para a localização de TIOs, contávamos com cinco pacientes fortes candidatos para a pesquisa pelo fato de terem osteomalácia hipofosfatêmica, de surgimento tardio e sem história familiar semelhante, dos quais quatro estavam em

tratamento clínico há pelo menos dez anos. Na ocasião, a tentativa de localização tumoral era limitada à realização de TC de seios da face além de Rx ou TC de tórax. Considerando a natureza insidiosa do tumor, não é de se surpreender que três tumores (casos 1, 2 e 5) pudessem ter sido revelados com esta técnica permitindo o direcionamento do tratamento cirúrgico dos seus portadores. No entanto, o alto custo do exame, que não é coberto pelo Sistema Único de Saúde, a necessidade de importação do radioisótopo e sua meia-vida curta dificultavam o uso sistemático do Octreoscan® nos nossos pacientes. Naquele momento, a publicação da identificação de um TIO por meio da cintilografia de corpo inteiro com ^{99m}Tc Mibi por Kimizuka *et al* (15) em um relato de caso norteou um dos nossos objetivos que foi avaliar a eficácia do Octreoscan® e do MIBI na detecção dos TIOs.

A partir de então, os demais e futuros candidatos passaram a ser avaliados por ambas as cintilografias. Esta abordagem nos permitiu, ainda no decorrer deste trabalho, identificar quatro pacientes como portadores de TIOs, cada um deles revelado por uma única captação anômala tanto pelo Octreoscan® como pelo MIBI e concordante com o exame de imagem topográfico relacionado (RM ou TC); este último imprescindível para a confirmação da presença da lesão e exclusão de falso positivo. A documentação deste achado nos rendeu uma publicação (88) e encontra-se na seção Anexo; refere-se aos casos 9, 3, 4 e 7 – respectivamente na ordem em que aparecem no artigo.

Posteriormente, o paciente 8 juntou-se à nossa casuística tendo seu TIO inicialmente relevado pelo MIBI, corroborado pelo Octreoscan® e melhor definido pela RM. Conforme exposto anteriormente, o paciente 5 não realizou o MIBI antes da 1ª cirurgia, mas teve sua recidiva local detectada por este exame e, no caso do paciente 6, o MIBI não foi informativo visto que a localização tumoral sinalizada pelo Octreoscan® e pela TC indicavam topografia em parótida. Desta forma, no total dos nove pacientes, todos tiveram seus TIOs identificados pelo Octreoscan® e seis dos pacientes onde o MIBI pode ser aplicado também puderam ser revelados.

Neste estudo, não foi nosso objetivo avaliar qual o melhor método de imagem inicial para a localização dos TIOs, mas sim avaliar a eficácia do Octreoscan® e do MIBI na detecção deles. De acordo com o exposto, ambos os métodos funcionais

mostraram-se eficazes sem que houvesse a ocorrência de falso-positivos e apenas um falso-negativo no MIBI foi registrado no caso do paciente com tumor em parótida.

No entanto, até o atual momento, no nosso serviço, quando consideramos casos suspeitos de portadores de TIO, a sensibilidade do Octreoscan® em detectá-los é da ordem de 67%, resultado similar aos reportados na literatura. Uma vez que a localização tumoral é fundamental para o seu tratamento definitivo, esforços têm sido realizados a fim de se aumentar a sensibilidade dos métodos baseados em análogos da somatostatina com a utilização de radioisótopos mais sensíveis (Tc ou Ga), radiofármacos mais específicos (HYNIC-TOC, DOTATATE e DOTANOC) e imagens integradas à TC ou RM (41, 61, 89, 90).

Embora o MIBI seja menos específico e, possivelmente menos sensível que os métodos baseados em análogos da somatostatina, na prática, tem se revelado uma alternativa eficaz e com menor custo na localização dos TIOs não só em nosso meio (88), mas também um exame recomendado pela Mayo Clinic nos Estados Unidos (83).

No presente trabalho, a maior parte dos tumores foi localizada em membros inferiores (67%), seguido de cabeça e pescoço (22%) e tórax (11%). Grandes séries também identificam localização preferencial de TIOs em MMII (9, 10, 35, 42, 84).

Quanto à localização tecidual, as mesmas séries (9, 10, 35, 42) revelam uma discreta predominância dos TIOs em partes moles (50-67%) em relação aos localizados em ossos (33-50%), enquanto o acometimento concomitante de partes moles e ossos é pouco citado (84, 86). Na nossa casuística, quatro TIOs estavam localizados em partes moles (44,5%), enquanto os outros cinco (55,5%) apresentavam tanto envolvimento ósseo como de partes moles. Possivelmente, TIOs semelhantes aos cinco últimos casos sejam relatados na literatura simplesmente como intraósseo (caso 3) ou de partes moles (casos 1, 7, 8 e 9); porém, reforçamos a importância da identificação de TIOs envolvendo ambos os compartimentos dado o impacto desta informação para o planejamento cirúrgico. Isso só foi possível após minuciosa revisão radiológica dos casos por profissional experiente.

No caso 3, as presenças de tumor intraósseo com rompimento da cortical e de algum tecido tumoral em região de partes moles foram evidentes tanto na

ressonância como no ato intraoperatório optando-se por ressecção óssea e de partes moles com enxerto local.

Por sua vez, nos casos 1 e 8, identificou-se a presença de lesão intraóssea que rompia a “barreira” óssea cortical e ampla expansão em região de partes moles, dando a falsa impressão de TIOs localizados exclusivamente neste último território. No caso 1, a remoção em bloco da lesão (incluindo tanto a lesão óssea como sua extensão extraóssea) foi suficiente para tratar a paciente. No caso 8, a falha na identificação do componente ósseo levou à remoção apenas do componente tumoral localizado em partes moles na 1ª cirurgia, com consequente persistência da osteomalácia; uma 2ª intervenção foi necessária com ressecção ampla do seguimento ósseo comprometido possibilitando remissão do quadro.

A definição da localização dos casos 7 e 9 foi controversa. Em ambos os casos, a revisão retrospectiva das RMs pré-operatórias indicavam lesão periosteal com extensão para partes moles; considerando que o periósteo faz parte da estrutura óssea, concluímos que ambos os compartimentos estavam envolvidos. Além disso, do ponto de vista histológico, ambos os TIOs foram inicialmente classificados como PMT osteoblastoma símile, mais comumente encontrado em localização óssea.

No caso 7, apesar da estratégia cirúrgica envolver curetagem do tecido ósseo peritumoral, este procedimento não foi suficiente para resolução da osteomalácia e o paciente aguarda nova cirurgia.

O caso 9 é o mais dramático da nossa série e trouxe uma série de aprendizados. A opção inicial por uma ressecção tumoral mais conservadora, a fim de se minimizar danos funcionais, não foi suficiente para tratar a osteomalácia devendo ter sido revista ainda mais quando a análise histológica do TIO da 1ª cirurgia já apresentava critérios para classificá-lo como maligno (alto grau nuclear, alta celularidade e elevado índice mitótico ainda que focalmente). Naquele situação, uma conduta radical, como a amputação da perna da paciente, deveria ter sido indicada. As imagens de RM evolutivas e o material da 2ª cirurgia revelaram comportamento tumoral local agressivo e transformação neoplásica, culminando com o desenvolvimento de metástases pulmonares, ganglionares e ósseas.

Embora excepcional, condição semelhante já foi descrita por Ogose *et al* (43)

que relata paciente mais idosa (início do quadro clínico de osteomalácia aos 40 anos) e com sobrevida mais extensa (17 anos a partir da 1ª cirurgia) que a nossa. Sua paciente tinha um TIO localizado na porção distal da fíbula D cuja histologia inicial era de um PMT benigno e, após múltiplas recorrências locais com extensão da lesão progredindo para todo o MID (16 anos após a 1ª cirurgia), o material tumoral apresentava aumento marcante da celularidade, aumento do índice mitótico, além de características de um sarcoma de alto-grau. Do ponto de vista imuno-histoquímico ambos os materiais expressavam vimentina e, somente o material mais recente apresentava alta expressão para o p53, indicando que uma mutação no gene *TP53* possa ter tido um papel importante na progressão para alto-grau. No nosso caso, possivelmente a lesão inicial maligna deva ter contribuído para um desfecho mais acelerado inclusive com ocorrência de metástases sistêmicas.

TIOs histologicamente malignos são raros, mais comumente descritos em relatos de casos e correspondem a cerca de 10% de todos os TIOs em grandes casuísticas (10, 35, 84). Na série de 32 casos de *Folpe et al* são relatados três paciente com TIOs histologicamente malignos: um que evoluiu com recorrência local irressecável e metástases pulmonares e ósseas, o segundo com recidiva local também inoperável e o último encontra-se aparentemente livre de doença após o tratamento cirúrgico e um ano em seguimento. Por isso, diante de um paciente com TIO histologicamente maligno, vários autores recomendam ampla ressecção da lesão e, até mesmo, amputação quando localizados em membros (10, 84).

Por outro lado, TIOs que metastizam são ainda mais raros e estima-se que representem menos do que 5% dos TIOs (40, 87). Não necessariamente apresentam histologia maligna havendo vários relatos de TIOs classificados histologicamente como benignos que metastizaram (21, 35, 43, 44). Por isso, vários autores reforçam que o padrão histológico benigno dos TIOs nem sempre prediz o comportamento da lesão podendo haver recorrência tardia tanto local como metastática e recomendam ampla ressecção cirúrgica dos tumores bem como acompanhamento pelo resto da vida (35, 40, 44, 86).

Com base nestas informações, na última classificação da OMS dos tumores de partes moles e ósseos de 2013, os tumores mesenquimais fosfatúricos foram

incluídos como uma categoria distinta e classificados como tumores intermediários que raramente metastizam podendo receber o sufixo /0 no caso de neoplasias benignas e sufixo/3 quando malignos (91).

Se por um lado a ocorrência de metástases é rara, por outro lado, os TIOs exibem uma taxa de recorrência local significativa (91). Isto acontece porque a infiltração do tecido conjuntivo adjacente pelo tumor está frequentemente presente (35) e justifica o fato de alguns TIOs apresentarem invasão de estruturas vizinhas sugerindo comportamento local agressivo como nos nossos casos com concomitância de tumor tanto em ossos como em partes moles. Muitas vezes os tumores não são capsulados, o que dificulta a avaliação da sua extensão e daí a importância da ressecção com margens a fim de assegurar remoção completa dos TIOs (10, 42, 83, 84, 87, 92).

Recentemente foi publicada uma série de 40 TIOs localizados em membros tratados cirurgicamente (84). Quatro de 12 TIOs intraósseos precisaram de uma 2ª cirurgia por persistência tumoral dos quais dois evoluíram com remissão da osteomalácia após intervenção mais radical - curetagem do tumor com enxerto ósseo na 1ª abordagem e ressecção tumoral e substituição por prótese no 2º procedimento. Segundo os autores, tumores em localização óssea estão mais sujeitos à ressecção incompleta em função da dificuldade de avaliação dos seus limites e requerem cirurgias mais agressivas.

No nosso estudo, tivemos pacientes que evoluíram com remissão da osteomalácia após a 1ª cirurgia tanto no grupo com localização em ossos e partes moles (casos 1 e 3) como no grupo de TIOs restrito a partes moles (casos 2 e 4). Este fato se deve à ressecção tumoral completa favorecida pela localização do TIO e estratégia cirúrgica adotada. Após 2ª cirurgia, também passa a fazer parte deste grupo (remissão da osteomalácia) o paciente 8 e, possivelmente, o paciente 7 que aguarda cirurgia.

A persistência da osteomalácia no caso do paciente 5 esteve diretamente relacionada à sua ressecção incompleta; infelizmente não foi possível avaliar se o novo procedimento cirúrgico foi efetivo porque o paciente evoluiu a óbito por complicações clínicas relacionadas a doenças crônicas de base. Em casos de tumores

inoperáveis, quando o paciente não deseja amputação do membro ou mesmo em ressecções parciais, alguns médicos têm optado por radioterapia no leito tumoral (62, 84, 87, 93, 94).

O paciente 6 foi o único da nossa casuística que apresentou recidiva tardia da osteomalácia. Nesta situação, a principal hipótese é de recorrência tumoral local. Por este motivo, novo exame de imagem do leito cirúrgico foi realizado com a identificação de pequeno nódulo em parótida D e o paciente aguarda nova cirurgia. Outra possibilidade que não deve ser esquecida é a de metástase e, mais recentemente também têm sido descritos casos de TIOs multifocais (95-98).

Apenas a paciente 9 evoluiu com TIO metastático. Inicialmente foi testada uma terapia molecular alvo (sorafenibe) seguida por esquemas quimioterápicos utilizados no tratamento de sarcomas (cisplatina com doxorubicina e, por fim, a ciclofosfamida); todos sem resposta satisfatória. A literatura médica registra poucos casos de tratamento quimioterápico para TIOs metastáticos e, embora tenham apresentado baixa eficácia, os esquemas testados levam em consideração esquemas consagrados no tratamento de sarcomas de partes moles (7, 9, 44, 81, 99).

Nos pacientes com remissão tumoral, a normalização do FGF23 se deu em até quatro dias do pós-operatório e a do fósforo em até 11 dias, resultados similares aos encontrados na literatura (2, 10, 42). Curiosamente o paciente 6 só alcançou a normofosfatemia no 30º PO, embora já apresentasse normalização dos níveis de FGF23 no 2º PO. Neste caso, ele apresentava 11 anos de história de osteomalácia com deformidades ósseas exuberantes, sem tratamento clínico, indicando um déficit de mineralização importante. Provavelmente a perpetuação da sua hipofosfatemia por um período de tempo superior ao encontrado nos demais casos e na literatura deva estar relacionada à recuperação deste déficit.

Embora as dosagens de FGF23 sejam fundamentais para o diagnóstico dos TIOs e possam ser empregadas na avaliação de remissão, persistência e recidiva da lesão (2, 10, 42), em nosso meio, esta dosagem nem sempre é possível visto que este exame não se encontra disponível na rotina da maior parte dos laboratórios brasileiros.

Assim como o FGF23, as dosagens de fósforo também foram importantes

para o diagnóstico e seguimento dos pacientes portadores de TIOs. O fósforo foi tão eficaz quanto o FGF23 no acompanhamento pós-operatório e na interpretação dos desfechos clínicos (remissão, persistência e recorrência tumoral). Em três pacientes cujas dosagens de FGF23 não estavam disponíveis prontamente no pós-operatório, a hipofosfatemia persistente indicou persistência tumoral (casos 7 e 8) e o reaparecimento de hipofosfatemia sugeriu recorrência tumoral (caso 6). Nos nossos pacientes, esse exame foi um ótimo preditor dos desfechos clínicos dos TIOs com a vantagem de ser barato e amplamente disponível.

Em relação aos valores de calcitriol, em todos os pacientes, nos quais a dosagem foi realizada em até quinze dias de pós-operatório, houve aumento dos seus níveis. Este fenômeno aconteceu tanto em pacientes com ressecção tumoral completa como nos que tiveram remoção tumoral incompleta e, portanto, sua elevação não pôde ser considerada como indicador de remissão da osteomalácia.

O desenvolvimento de hiperparatireoidismo terciário foi reconhecido em quatro pacientes da nossa amostra (44%). Com exceção do caso 3, foi diretamente relacionado à demora na localização do TIO com consequente uso de fosfato por tempo prolongado. Embora o HPT seja uma potencial complicação em pacientes com TIO tratados cronicamente com fosfato, faltam dados que estimem sua frequência sendo registrados preferencialmente casos isolados (77-79, 92).

Nos dias de hoje, com os avanços dos métodos de imagem, o uso de calcitriol, cinacalcet e, possivelmente, de anticorpos anti-FGF23, esta complicação tende a desaparecer. Mesmo assim, por agravar a condição óssea do paciente com TIO, o diagnóstico do HPT é de extrema importância para que seja tratado adequadamente.

Observamos que o atraso no tratamento da osteomalácia hipofosfatêmica foi o principal responsável pelo desenvolvimento de sequelas ósseas devastadoras. Os pacientes 4 e 8, por exemplo, tratados e operados em um período inferior a cinco anos, foram os que tiveram menor morbidade esquelética. Por outro lado, os pacientes 2, 5, 6 e 7, que esperaram muito tempo para iniciar o tratamento clínico e/ou para a remoção cirúrgica, foram os que mais apresentaram sequelas ósseas incluindo deformidades vertebrais com redução estatural, deformidades torácicas

com impacto na capacidade respiratória e deformidades pélvicas e em MMI com prejuízo da deambulação, além de dores ósseas crônicas. Por estes motivos, embora a maior parte dos TIOs seja benigna, é preciso que os médicos estejam atentos para o seu diagnóstico encaminhando os pacientes suspeitos para equipe multidisciplinar especializada que possa conduzir o tratamento de forma apropriada.

6. Conclusões

- Em seis casos de TIO identificados pelo Octreoscan®, a localização tumoral utilizando a cintilografia de corpo inteiro com MIBI foi igualmente efetiva, resultado que é inédito na literatura. Por esta razão, nós incentivamos o rastreamento dos TIOs pelo MIBI, especialmente em locais onde a cintilografia com Octreoscan® não for disponível.
- Na impossibilidade de dosagem de FGF23, a avaliação da fosfatemia é bastante informativa. Na nossa casuística, após a remoção de TIOs:
 - ✓ A normalização da fosfatemia foi consistente com a remissão da osteomalácia e ocorreu em até um mês após a cirurgia;
 - ✓ A manutenção da hipofosfatemia indicou persistência tumoral;
 - ✓ O surgimento de hipofosfatemia, durante o seguimento, foi consistente com recidiva tumoral.
- O atraso no diagnóstico e no tratamento do TIO resultou em sequelas ósseas significativas, justificando os investimentos na sua detecção e ressecção.
- Na nossa casuística, todos os pacientes que usaram fosfato de sódio e potássio regularmente, por um período superior a seis anos, desenvolveram hiperparatireoidismo terciário com agravamento da doença óssea de base e necessidade de tratamento cirúrgico.
- Embora a maior parte dos TIOs seja benigna, esses tumores costumam ser infiltrativos dificultando sua remoção completa. Uma equipe cirúrgica experiente é fundamental para um tratamento bem sucedido e os pacientes merecem seguimento ambulatorial por tempo indeterminado.

7. Anexo

Artigo publicado na revista *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*

SPECIAL FEATURE

Image in Endocrinology

Concordance Between Whole-Body Scintigraphy ^{111}In -Octreotide and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi Uptake in the Detection of Four Tumor-Induced Osteomalacia Cases

Marcela Paula Ferraz, Tomoco Watanabe, Heitor Naoki Sado, Carla Rachel Ono, Carlos Alberto Buchpiguel, Pedro Henrique Silveira Correa, and Regina Matsunaga Martin

Osteometabolic Disorders Unit, Division of Endocrinology and Center of Nuclear Medicine, Division of Radiology, Hospital das Clínicas, University of São Paulo, São Paulo 05403-900, Brazil

Tumor-induced osteomalacia (TIO) is a rare paraneoplastic syndrome in which tumors secrete phosphaturic factors such as fibroblast growth factor-23, which increases renal phosphate excretion, causing hypophosphatemia and osteomalacia. These tumors have mesenchymal origin and are usually small and slow growing, and they can be located anywhere in the body. Because the cure for TIO includes its total resection, the challenge of the treatment is to locate it (1). Once TIOs express somatostatin receptor subtypes 2 and 5, ^{111}In -octreotide (especially if combined with SPECT/CT [single photon emission computed tomography/computed tomography]) and more recently ^{68}Ga -DOTANOC PET/CT (positron emission tomography/CT) and ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT have been shown to be excellent in their detection (2). Because TIOs are highly vascular, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi scintigraphy (MIBI) has also been used for this purpose (3–5). We follow four patients (three women and one man; ages 12–46 y) whose clinical picture and laboratorial data suggested hypophosphatemic osteomalacia, which was confirmed by bone histomorphometry. They underwent whole-body scintigraphy ^{111}In -Octreotide (Octreoscan) and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi to localize the tumor. Both methods revealed that the same body areas of focally increased tracer uptake in different anatomical sites in each patient (right leg, left foot, left leg, and left knee) were visualized in detail with magnetic resonance image (Figure 1). Histopathological findings after the tumor's resection confirmed the existence of phosphaturic mesenchymal tumor, a mixed connective tissue variant. In these four patients, both methods

(whole-body scintigraphy ^{111}In -octreotide and MIBI) detected TIOs. For this reason, when Octreoscan is not available, we encourage TIO screening by MIBI.

Acknowledgments

Address all correspondence and requests for reprints to: Regina Matsunaga Martin, Osteometabolic Disorders Unit, Division of Endocrinology, Hospital das Clínicas, University of São Paulo, São Paulo 05403-900, Brazil.

M.P.F. is supported by a doctoral fellowship from CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior).

Disclosure Summary: The authors have nothing to disclose.

References

1. Jan de Beur SM, Streeten EA, Civelek AC, et al. Localisation of mesenchymal tumours by somatostatin receptor imaging. *Lancet*. 2002;359:761–763.
2. Chiam P, Tan HC, Bee YM, Chandran M. Oncogenic osteomalacia—hypophosphataemic spectrum from “benignancy” to “malignancy”. *Bone*. 2013;53:182–187.
3. Biagini GL, Coutinho PR, Jonasson TH, Ueda CE, Gama RR. Oncogenic osteomalacia: localization of underlying peripheral tumor with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi scintigraphy [in Portuguese]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52:1505–1509.
4. Hodgson SF, Clarke BL, Tebben PJ, Mullan BP, Cooney WP 3rd, Shives TC. Oncogenic osteomalacia: localization of underlying peripheral mesenchymal tumors with use of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sestamibi scintigraphy. *Endocr Pract*. 2006;12:35–42.
5. Kimizuka T, Ozaki Y, Sumi Y. Usefulness of ^{201}Tl and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MIBI scintigraphy in a case of oncogenic osteomalacia. *Ann Nucl Med*. 2004;18:63–67.

ISSN Print 0021-972X ISSN Online 1945-7197

Printed in U.S.A.

Copyright © 2014 by the Endocrine Society

Received September 22, 2013. Accepted December 9, 2013.

First Published Online January 2, 2014

Abbreviations: CT, computed tomography; MIBI, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi scintigraphy; PET, positron emission tomography; SPECT, single photon emission computed tomography; TIO, tumor-induced osteomalacia.

doi: 10.1210/jc.2013-3563

J Clin Endocrinol Metab, March 2014, 99(3):699–700

jcem.endojournals.org

699

Figure 1. A, Three- and 24-hour ^{111}In -octreotide scan; B, 30-minute whole-body scintigraphy $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi; and C, magnetic resonance image longitudinal sections. The arrows reveal focally increased tracer uptake (A and B) and point to tumoral localization (C). Patient 1, female; age, 29 years; mass of $4.7 \times 1.7 \times 1.8$ cm in the right leg. Patient 2, female; age, 67 years; lesion of $2.0 \times 1.2 \times 1.2$ cm in the left foot. Patient 3, female; age, 29 years; mass of $4.7 \times 2.7 \times 2.1$ cm in the left leg. Patient 4, male; age, 25 years; tumor of $4.5 \times 2.5 \times 0.7$ cm in the left knee.

8. Referências

1. Pettifor JM. Nutricional and Drug-induced Rickets and Osteomalacia. In: Favus MJ, editor. *Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism*. 6th edition ed. Washington: ASBMR; 2006. p. 330-8.
2. Fukumoto S. Diagnostic Modalities for FGF23-Producing Tumors in Patients with Tumor-Induced Osteomalacia. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2014;29(2):136-43.
3. Nanes MS. Phosphate wasting and fibroblast growth factor-23. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013;20(6):523-31.
4. Tiosano D, Hochberg Z. Hypophosphatemia: the common denominator of all rickets. *J Bone Miner Metab*. 2009;27(4):392-401.
5. Wang XL, Mu YM. Emphasis should be placed on the diagnosis and therapy of tumor induced osteomalacia. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(2):163-5.
6. Haeusler G, Freilinger M, Dominkus M, Egerbacher M, Amann G, Kolb A, et al. Tumor-induced hypophosphatemic rickets in an adolescent boy--clinical presentation, diagnosis, and histological findings in growth plate and muscle tissue. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(10):4511-7.
7. Seijas R, Ares O, Sierra J, Perez-Dominguez M. Oncogenic osteomalacia: two case reports with surprisingly different outcomes. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2009;129(4):533-9.
8. Econs MJ, McEnery PT. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets/osteomalacia: clinical characterization of a novel renal phosphate-wasting disorder. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(2):674-81.
9. Honda R, Kawabata Y, Ito S, Kikuchi F. Phosphaturic mesenchymal tumor, mixed connective tissue type, non-phosphaturic variant: report of a case and review of 32 cases from the Japanese published work. *J Dermatol*. 2014;41(9):845-9.
10. Jiang Y, Xia WB, Xing XP, Silva BC, Li M, Wang O, et al. Tumor-induced osteomalacia: an important cause of adult-onset hypophosphatemic osteomalacia in China: Report of 39 cases and review of the literature. *J Bone Miner Res*. 2012;27(9):1967-75.
11. Leaf DE, Pereira RC, Bazari H, Juppner H. Oncogenic osteomalacia due to

- FGF23-expressing colon adenocarcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):887-91.
12. Jan de Beur SM. Tumor-induced osteomalacia. *JAMA.* 2005;294(10):1260-7.
 13. Nagata Y, Imanishi Y, Ishii A, Kurajoh M, Motoyama K, Morioka T, et al. Evaluation of bone markers in hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *Endocrine.* 2011;40(2):315-7.
 14. Ros I, Alvarez L, Guanabens N, Peris P, Monegal A, Vazquez I, et al. Hypophosphatemic osteomalacia: a report of five cases and evaluation of bone markers. *J Bone Miner Metab.* 2005;23(3):266-9.
 15. Kimizuka T, Ozaki Y, Sumi Y. Usefulness of 201Tl and 99mTc MIBI scintigraphy in a case of oncogenic osteomalacia. *Ann Nucl Med.* 2004;18(1):63-7.
 16. Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet.* 2003;362(9393):1389-400.
 17. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet.* 2000;26(3):345-8.
 18. Mc CR. Osteomalacia with Looser's nodes (Milkman's syndrome) due to a raised resistance to vitamin D acquired about the age of 15 years. *Q J Med.* 1947;16(61):33-46.
 19. Prader A, Illig R, Uehlinger E, Stalder G. [Rickets following bone tumor]. *Helv Paediatr Acta.* 1959;14:554-65.
 20. Miyauchi A, Fukase M, Tsutsumi M, Fujita T. Hemangiopericytoma-induced osteomalacia: tumor transplantation in nude mice causes hypophosphatemia and tumor extracts inhibit renal 25-hydroxyvitamin D 1-hydroxylase activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(1):46-53.
 21. Weidner N, Santa Cruz D. Phosphaturic mesenchymal tumors. A polymorphous group causing osteomalacia or rickets. *Cancer.* 1987;59(8):1442-54.
 22. Rowe PS, de Zoysa PA, Dong R, Wang HR, White KE, Econs MJ, et al. MEPE, a new gene expressed in bone marrow and tumors causing osteomalacia. *Genomics.* 2000;67(1):54-68.
 23. 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 U S A.* 2001;98(11):6500-5.
 24. White KE, Carn G, Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Strom TM, Econs

MJ. Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) mutations stabilize FGF-23. *Kidney Int.* 2001;60(6):2079-86.

25. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. The HYP Consortium. *Nat Genet.* 1995;11(2):130-6.

26. Liu S, Zhou J, Tang W, Jiang X, Rowe DW, Quarles LD. Pathogenic role of Fgf23 in Hyp mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;291(1):38-49.

27. Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, White KE, Sugimoto T, Imanishi Y, et al. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med.* 2003;348(17):1656-63.

28. Imel EA, Peacock M, Pitukcheewanont P, Heller HJ, Ward LM, Shulman D, et al. Sensitivity of fibroblast growth factor 23 measurements in tumor-induced osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2055-61.

29. Imel EA, Hui SL, Econs MJ. FGF23 concentrations vary with disease status in autosomal dominant hypophosphatemic rickets. *J Bone Miner Res.* 2007;22(4):520-6.

30. Endo I, Fukumoto S, Ozono K, Namba N, Tanaka H, Inoue D, et al. Clinical usefulness of measurement of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in hypophosphatemic patients: proposal of diagnostic criteria using FGF23 measurement. *Bone.* 2008;42(6):1235-9.

31. Khosravi A, Cutler CM, Kelly MH, Chang R, Royal RE, Sherry RM, et al. Determination of the elimination half-life of fibroblast growth factor-23. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2374-7.

32. Kiela PR, Ghishan FK. Recent advances in the renal-skeletal-gut axis that controls phosphate homeostasis. *Lab Invest.* 2009;89(1):7-14.

33. Razzaque MS. The FGF23-Klotho axis: endocrine regulation of phosphate homeostasis. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5(11):611-9.

34. De Beur SM, Finnegan RB, Vassiliadis J, Cook B, Barberio D, Estes S, et al. Tumors associated with oncogenic osteomalacia express genes important in bone and mineral metabolism. *J Bone Miner Res.* 2002;17(6):1102-10.

35. Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Billings SD, Bisceglia M, Bertonni F, Cho JY, et al. Most osteomalacia-associated mesenchymal tumors are a single histopathologic

entity: an analysis of 32 cases and a comprehensive review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(1):1-30.

36. Toyosawa S, Tomita Y, Kishino M, Hashimoto J, Ueda T, Tsujimura T, et al. Expression of dentin matrix protein 1 in tumors causing oncogenic osteomalacia. *Mod Pathol*. 2004;17(5):573-8.

37. Habra MA, Jimenez C, Huang SC, Cote GJ, Murphy WA, Jr., Gagel RF, et al. Expression analysis of fibroblast growth factor-23, matrix extracellular phosphoglycoprotein, secreted frizzled-related protein-4, and fibroblast growth factor-7: identification of fibroblast growth factor-23 and matrix extracellular phosphoglycoprotein as major factors involved in tumor-induced osteomalacia. *Endocr Pract*. 2008;14(9):1108-14.

38. Imanishi Y, Hashimoto J, Ando W, Kobayashi K, Ueda T, Nagata Y, et al. Matrix extracellular phosphoglycoprotein is expressed in causative tumors of oncogenic osteomalacia. *J Bone Miner Metab*. 2012;30(1):93-9.

39. Seufert J, Ebert K, Muller J, Eulert J, Hendrich C, Werner E, et al. Octreotide therapy for tumor-induced osteomalacia. *N Engl J Med*. 2001;345(26):1883-8.

40. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(3):R53-77.

41. Jing H, Li F, Zhuang H, Wang Z, Tian J, Xing X, et al. Effective detection of the tumors causing osteomalacia using [Tc-99m]-HYNIC-octreotide (99mTc-HYNIC-TOC) whole body scan. *European journal of radiology*. 2013;82(11):2028-34.

42. Chong WH, Andreopoulou P, Chen CC, Reynolds J, Guthrie L, Kelly M, et al. Tumor localization and biochemical response to cure in tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res*. 2013;28(6):1386-98.

43. Ogose A, Hotta T, Emura I, Hatano H, Inoue Y, Umezue H, et al. Recurrent malignant variant of phosphaturic mesenchymal tumor with oncogenic osteomalacia. *Skeletal Radiol*. 2001;30(2):99-103.

44. Morimoto T, Takenaka S, Hashimoto N, Araki N, Myoui A, Yoshikawa H. Malignant phosphaturic mesenchymal tumor of the pelvis: A report of two cases. *Oncol Lett*. 2014;8(1):67-71.

45. Peters KB, McLendon R, Morse MA, Vredenburg JJ. Treatment of

Recurrent Intracranial Hemangiopericytoma with SRC-Related Tyrosine Kinase Targeted Therapy: A Case Report. *Case Rep Oncol*. 2010;3(1):93-7.

46. Yasuda S, Wada S, Kono S, Miyajima T, Oda H, Katayama S, et al. Tumor-induced osteomalacia: benign tumor recurrence after two surgical resections at two different medical institutions. *Endocr Pract*. 2013;19(4):e97-101.

47. Reubi JC, Waser B, Laissue JA, Gebbers JO. Somatostatin and vasoactive intestinal peptide receptors in human mesenchymal tumors: in vitro identification. *Cancer Res*. 1996;56(8):1922-31.

48. Nguyen BD, Wang EA. Indium-111 pentetreotide scintigraphy of mesenchymal tumor with oncogenic osteomalacia. *Clinical nuclear medicine*. 1999;24(2):130-1.

49. Sandhu FA, Martuza RL. Craniofacial hemangiopericytoma associated with oncogenic osteomalacia: case report. *J Neurooncol*. 2000;46(3):241-7.

50. Jan de Beur SM, Streeten EA, Civelek AC, McCarthy EF, Uribe L, Marx SJ, et al. Localisation of mesenchymal tumours by somatostatin receptor imaging. *Lancet*. 2002;359(9308):761-3.

51. Chiti A, Agresti R, Maffioli LS, Tomasic G, Savelli G, Crippa F, et al. Breast cancer staging using technetium-99m sestamibi and indium-111 pentetreotide single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med*. 1997;24(2):192-6.

52. Giles FJ, Waxman AD, Nguyen KN, Fuerst MP, Kusuanco DA, Franco MM, et al. Comparison of Technetium-99m sestamibi and indium-111 octreotide imaging in a patient with Ewing's sarcoma before and after stem cell transplantation. *Cancer*. 1997;80(12 Suppl):2478-83.

53. Biagini GL, Coutinho PR, Jonasson TH, Ueda CE, Gama RR. Osteomalacia oncogenica: cintilografia com sestamibi-99mTc na localizacao do tumor. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(9):1505-9.

54. Hodgson SF, Clarke BL, Tebben PJ, Mullan BP, Cooney WP, 3rd, Shives TC. Oncogenic osteomalacia: localization of underlying peripheral mesenchymal tumors with use of Tc 99m sestamibi scintigraphy. *Endocr Pract*. 2006;12(1):35-42.

55. Dupond JL, Mahammed H, Prie D, Collin F, Gil H, Blagosklonov O, et al. Oncogenic osteomalacia: diagnostic importance of fibroblast growth factor 23 and F-18 fluorodeoxyglucose PET/CT scan for the diagnosis and follow-up in one case.

Bone. 2005;36(3):375-8.

56. Khadgawat R, Singh Y, Kansara S, Tandon N, Bal C, Seith A, et al. PET/CT localisation of a scapular haemangiopericytoma with tumour-induced osteomalacia. Singapore Med J. 2009;50(2):55-7.

57. Jadhav S, Kasaliwal R, Lele V, Rangarajan V, Chandra P, Shah H, et al. Functional imaging in primary tumour-induced osteomalacia: relative performance of FDG PET/CT vs somatostatin receptor-based functional scans: a series of nine patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2014;81(1):31-7.

58. Melo IB. Preparo do reagente liofilizado HYNIC-[Tyr³]-Octreotato e estudo da marcação com ^{99m}Tc. São Paulo: autarquia associada à USP; 2008.

59. von Falck C, Rodt T, Rosenthal H, Langer F, Goesling T, Knapp WH, et al. (68)Ga-DOTANOC PET/CT for the detection of a mesenchymal tumor causing oncogenic osteomalacia. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008;35(5):1034.

60. Mussig K, Oksuz MO, Pfannenberger C, Adam P, Zustin J, Beckert S, et al. Somatostatin receptor expression in an epitheloid hemangioma causing oncogenic osteomalacia. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(11):4123-4.

61. Clifton-Bligh RJ, Hofman MS, Duncan E, Sim Ie W, Darnell D, Clarkson A, et al. Improving diagnosis of tumor-induced osteomalacia with Gallium-68 DOTATATE PET/CT. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(2):687-94.

62. Hautmann AH, Schroeder J, Wild P, Hautmann MG, Huber E, Hoffstetter P, et al. Tumor-Induced Osteomalacia: Increased Level of FGF-23 in a Patient with a Phosphaturic Mesenchymal Tumor at the Tibia Expressing Periostin. Case Rep Endocrinol. 2014;2014:729387.

63. Ishii A, Imanishi Y, Kobayashi K, Hashimoto J, Ueda T, Miyauchi A, et al. The levels of somatostatin receptors in causative tumors of oncogenic osteomalacia are insufficient for their agonist to normalize serum phosphate levels. Calcif Tissue Int. 2010;86(6):455-62.

64. Paglia F, Dionisi S, Minisola S. Octreotide for tumor-induced osteomalacia. N Engl J Med. 2002;346(22):1748-9.

65. Mekinian A, Ladsous M, Balavoine AS, Carnaille B, Aubert S, Soudan B, et al. Curative surgical treatment after inefficient long-acting somatostatin analogues therapy of a tumor-induced osteomalacia. Presse Med. 2011;40(3):309-13.

66. Hoffman WH, Jueppner HW, Deyoung BR, O'Dorisio M S, Given KS. Elevated fibroblast growth factor-23 in hypophosphatemic linear nevus sebaceous syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005;134(3):233-6.
67. Ha L, Mansberg R, Nguyen D, Bui C. Increased activity on In-111 octreotide imaging due to radiation fibrosis. *Clinical nuclear medicine*. 2008;33(1):46-8.
68. Reubi JC. What is a false-positive somatostatin receptor scintigraphy? *J Nucl Med*. 1998;39(12):2193-4.
69. Nakanishi K, Sakai M, Tanaka H, Tsuboi H, Hashimoto J, Hashimoto N, et al. Whole-body MR imaging in detecting phosphaturic mesenchymal tumor (PMT) in tumor-induced hypophosphatemic osteomalacia. *Magn Reson Med Sci*. 2013;12(1):47-52.
70. Andreopoulou P, Dumitrescu CE, Kelly MH, Brillante BA, Cutler Peck CM, Wodajo FM, et al. Selective venous catheterization for the localization of phosphaturic mesenchymal tumors. *J Bone Miner Res*. 2011;26(6):1295-302.
71. Takeuchi Y, Suzuki H, Ogura S, Imai R, Yamazaki Y, Yamashita T, et al. Venous sampling for fibroblast growth factor-23 confirms preoperative diagnosis of tumor-induced osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):3979-82.
72. van Boekel G, Ruinemans-Koerts J, Joosten F, Dijkhuizen P, van Sorge A, de Boer H. Tumor producing fibroblast growth factor 23 localized by two-staged venous sampling. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(3):431-7.
73. Chiam P, Tan HC, Bee YM, Chandran M. Oncogenic osteomalacia -- hypophosphataemic spectrum from "benignancy" to "malignancy". *Bone*. 2013;53(1):182-7.
74. Hesse E, Rosenthal H, Bastian L. Radiofrequency ablation of a tumor causing oncogenic osteomalacia. *N Engl J Med*. 2007;357(4):422-4.
75. Jadhav S, Kasaliwal R, Shetty NS, Kulkarni S, Rathod K, Popat B, et al. Radiofrequency ablation, an effective modality of treatment in tumor-induced osteomalacia: a case series of three patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):3049-54.
76. Tutton S, Olson E, King D, Shaker JL. Successful treatment of tumor-induced osteomalacia with CT-guided percutaneous ethanol and cryoablation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):3421-5.

77. Ryan EA, Reiss E. Oncogenous osteomalacia. Review of the world literature of 42 cases and report of two new cases. *Am J Med.* 1984;77(3):501-12.
78. Tartaglia F, Minisola S, Sgueglia M, Blasi S, Brunelli D, Degli Effetti E, et al. Tumor-induced hypophosphatemic osteomalacia associated with tertiary hyperparathyroidism: a case report. *G Chir.* 2006;27(1-2):9-13.
79. Moreira RO, Leal CT, Lacativa PG, Figueiredo JG, Lima MB, Farias ML. Hiperparatireoidismo associado a osteomalacia hipofosfatemica do adulto: relato de caso e revisao da literatura. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(1):150-5.
80. Geller JL, Khosravi A, Kelly MH, Riminucci M, Adams JS, Collins MT. Cinacalcet in the management of tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res.* 2007;22(6):931-7.
81. Sidell D, Lai C, Bhuta S, Barnes L, Chhetri DK. Malignant phosphaturic mesenchymal tumor of the larynx. *Laryngoscope.* 2011;121(9):1860-3.
82. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988;16(3):1215.
83. Kumar R, Folpe AL, Mullan BP. Tumor-Induced Osteomalacia. *Transl Endocrinol Metab.* 2015;7(3).
84. Sun ZJ, Jin J, Qiu GX, Gao P, Liu Y. Surgical treatment of tumor-induced osteomalacia: a retrospective review of 40 cases with extremity tumors. *BMC musculoskeletal disorders.* 2015;16:43.
85. Gore MO, Welch BJ, Geng W, Kabbani W, Maalouf NM, Zerwekh JE, et al. Renal phosphate wasting due to tumor-induced osteomalacia: a frequently delayed diagnosis. *Kidney Int.* 2009;76(3):342-7.
86. Ledford CK, Zelenski NA, Cardona DM, Brigman BE, Eward WC. The phosphaturic mesenchymal tumor: why is definitive diagnosis and curative surgery often delayed? *Clinical orthopaedics and related research.* 2013;471(11):3618-25.
87. Hautmann AH, Hautmann MG, Kolbl O, Herr W, Fleck M. Tumor-Induced Osteomalacia: an Up-to-Date Review. *Current rheumatology reports.* 2015;17(6):512.
88. Ferraz MP, Watanabe T, Sado HN, Ono CR, Buchpiguel CA, Correa PH, et al. Concordance between whole-body scintigraphy ¹¹¹In-octreotide and ^{99m}Tc-sestamibi uptake in the detection of four tumor-induced osteomalacia cases. *J Clin*

Endocrinol Metab. 2014;99(3):699-700.

89. Breer S, Brunkhorst T, Beil FT, Peldschus K, Heiland M, Klutmann S, et al. ⁶⁸Ga DOTA-TATE PET/CT allows tumor localization in patients with tumor-induced osteomalacia but negative ¹¹¹In-octreotide SPECT/CT. *Bone*. 2014;64:222-7.

90. Ho CL. ⁶⁸Ga-DOTA Peptide PET/CT to Detect Occult Mesenchymal Tumor-Inducing Osteomalacia: A Case Series of Three Patients. *Nucl Med Mol Imaging*. 2015;49(3):231-6.

91. Mangham DC, Kindblom LG. Rarely metastasizing soft tissue tumours. *Histopathology*. 2014;64(1):88-100.

92. Clunie GP, Fox PE, Stamp TC. Four cases of acquired hypophosphataemic ('oncogenic') osteomalacia. Problems of diagnosis, treatment and long-term management. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(12):1415-21.

93. Tarasova VD, Trepp-Carrasco AG, Thompson R, Recker RR, Chong WH, Collins MT, et al. Successful treatment of tumor-induced osteomalacia due to an intracranial tumor by fractionated stereotactic radiotherapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):4267-72.

94. Uramoto N, Furukawa M, Yoshizaki T. Malignant phosphaturic mesenchymal tumor, mixed connective tissue variant of the tongue. *Auris Nasus Larynx*. 2009;36(1):104-5.

95. Annamalai AK, Sampathkumar K, Kane S, Shetty NS, Kulkarni S, Rangarajan V, et al. Needle(s) in the Haystack-Synchronous Multifocal Tumor-Induced Osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;101(2):390-3.

96. Higley M, Beckett B, Schmahmann S, Dacey E, Foss E. Locally aggressive and multifocal phosphaturic mesenchymal tumors: two unusual cases of tumor-induced osteomalacia. *Skeletal Radiol*. 2015;44(12):1825-31.

97. Peterson NR, Summerlin DJ, Cordes SR. Multiple phosphaturic mesenchymal tumors associated with oncogenic osteomalacia: case report and review of the literature. *Ear Nose Throat J*. 2010;89(6):11-5.

98. Sahoo J, Balachandran K, Kamalanathan S, Das AK, Patro DK, Halanaik D, et al. Tumor(s) induced osteomalacia--a curious case of double trouble. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(2):395-8.

99. Pallavi R, Ravella PM, Gupta P, Popescu A. A case of phosphaturic mesenchymal tumor. *Am J Ther*. 2015;22(2):57-61.