

Tumorem indukovaná osteomalácia

Lenka Filipová¹, Ivica Lazúrová²

¹Endokrinologická ambulancia, Nemocnica Agel Košice Šaca, a. s.

²IK UNLP a LF UPJŠ Košice

Tumorem indukovaná osteomalácia (TIO) je vzácny paraneoplastický syndróm spôsobený typicky malými endokrinnými nádormi, ktoré vylučujú fibroblastový rastový faktor 23 (FGF23). TIO je klinicky charakterizovaná progresívnou muskuloskeletálnou bolesťou, únavou, slabosťou proximálnych svalov a viacsobnými zlomeninami, ktoré vedú k dlhodobej invalidite. Kvôli nešpecifickým symptómom ochorenia môže trvať aj niekoľko rokov, kým sú pacienti správne diagnostikovaní a liečení a preto je dôležité zvýšiť povedomie o tomto vzácnom paraneoplastickom syndróme.

Kľúčové slová: FGF23, hypofosfatémia, tumorem indukovaná hypofosfatémia.

Tumor induced osteomalacia

Tumor induced osteomalacia (TIO) is a rare paraneoplastic syndrome typically caused by small endocrine tumors that secrete fibroblast growth factor 23 (FGF23). TIO is clinically characterized by progressive musculoskeletal pain, fatigue, proximal muscle weakness, and multiple fractures that lead to long-term disability. Due to the non-specific symptoms of the disease, it may take several years for them to be properly diagnosed and treated, so it is important to better inform about this rare paraneoplastic syndrome.

Key word: FGF23, hypophosphataemia, tumor induced osteomalacia.

Úvod

Tumorem indukovaná osteomalácia (TIO) alebo onkogenná osteomalácia je vzácny paraneoplastický syndróm spôsobený nadprodukciou fibroblastového rastového faktora 23 (FGF23) nádormi väčšinou mezenchýmového pôvodu, ide o tzv. fosfaturické mezenchýmové nádory (1). Tumory je náročné lokalizovať, sú väčšinou solitárne a benígne, len veľmi zriedkavo sa maligne transformujú a metastázujú (2). Lokalizované môžu byť kdekoľvek v kosti alebo v mäkkých tkanivách (3). Presná prevalencia TIO nie je známa, vo svete je opísaných približne 1 000 prípadov TIO (1). Ak sa TIO vyskytuje v detstve, spôsobuje rachitídu, v dospelosti je príčinou hypofosfatemie osteomalácie.

Patofyziológia

Tumorem indukovaná osteomalácia je spôsobená excesívnou nadprodukciou FGF23, ktorá vedie k hyperfosfatémii a k hypofosfatémii. FGF23 je hormón produkovaný osteoblastmi a osteocytmi podieľajúci sa na regulácii Ca-P metabolizmu spolu s parathormónom a kalcitriolom. FGF23 suprimuje reabsorpciu fosfátov a tiež inhibuje tvorbu aktívnej formy vitamínu D inhibíciou obličkovej 1-alfa hydroxylázy. Fyziologicky

je tvorba FGF23 odpoveďou na zvýšené hladiny fosforu a 1,25(OH)₂D. FGF23 je teda kontraregulačný hormón (4). Chronická hypofosfatémia môže nakoniec viesť k neadekvátnej mineralizácii kostí, ktorá sa prejavuje ako osteomalácia (5).

Klinický obraz

Príznaky a symptómy TIO nie sú špecifické, udáva sa, že viac ako 95 % prípadov je nesprávne diagnostikovaných a nesprávne liečených. Pacienti skutočne čakajú niekoľko rokov na presnú diagnózu (6). Pacienti s TIO majú najskôr dosť nešpecifické príznaky, sťažujú sa na bolesti svalov, bolesti kostí, niekedy nechutenstvo. Bolesti muskuloskeletálneho systému postupne progredujú, často dochádza k fraktúram kostí a pacienti sú schopní chôdže len s barlami, alebo sú nútení používať invalidný vozík. Typicky dochádza k fraktúram v oblasti panvy, os sacrum, rebier, distálnych častí tibie, na rozdiel od typických osteoporotických fraktúr (7).

Laboratórny nález

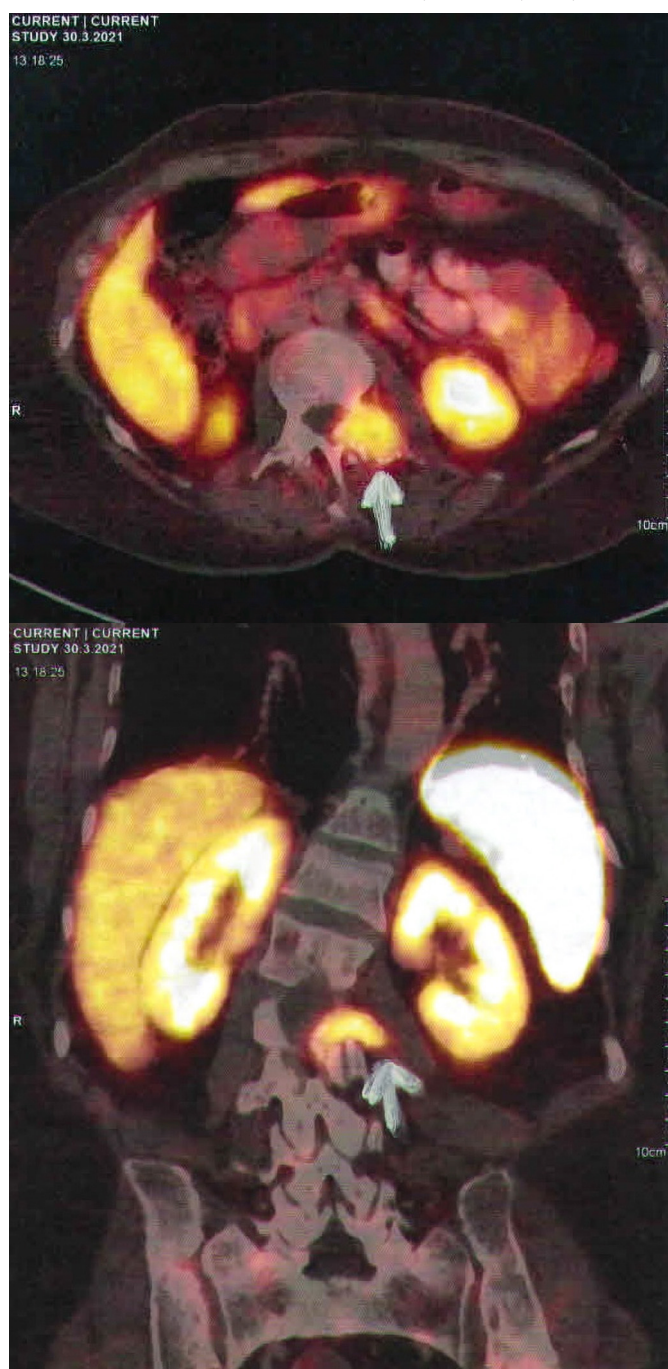
K charakteristickým biochemickým znakom TIO patrí hypofosfatémia v dôsledku strát fosfátov obličkami (8). V rámci diferenciálnej

diagnostiky hypofosfatemické osteomalácie je dôležité vyšetriť nielen fosfatúriu/24 hod, ktorá je často v norme, ale aj frakčnú exkréciu fosforu, ktorá býva v prípade TIO zvýšená (9). Zistenie strát fosfátov obličkami je kľúčom k správnej diagnóze (10). Pri zistení hypofosfatémie je veľmi dôležité vyšetriť hladinu $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, ktorého nízke hladiny sú v súlade s inhibíciou obličkovej 1-alfa hydroxylázy zvýšenými hladinami FGF23. Hladina kalcia je normálna s normálnou hladinou parathormónu (PTH), zvýšená je hladina ALP, tiež je zvýšená hladina bALP – kostný izoenzym (8). Diagnostický algoritmus TIO schematicky znázorňuje Obr. 1.

Zobrazovacie metódy – lokalizácia tumoru

Na lokalizáciu TIO sa doporučá indikovať ^{68}Ga DOTA TATE PET/CT (Obr. 2), ktorý má celkovú špecifitu 97,7 % (42 zo 43), čo je oveľa vyššia

Obr. 1. ^{68}Ga DOTA TATE PET/CT – fosfatúrický mezenchýmový tumor



špecifita ako majú ostatné rádiodiagnostické zobrazovacie modalit v tejto indikácii (11). V analýze 287 pacientov s TIO boli najčastejšími nádorovými lokalizáciami dolné končatiny (59,6 %), nasledované kraniofaciálnymi oblasťami (24,0 %), trupom (9,4 %) a hornými končatinami (6,9 %) (12). Po lokalizovaní tumoru je možné indikovať CT s kontrastom alebo MRI (Obr. 3) za účelom potvrdenia konkrétnej polohy tumoru, tiež zistenia vzťahu tumoru k okolitým štruktúram (1).

Diferenciálna diagnostika

V diferenciálnej diagnostike hypofosfatemické osteomalácie je dôležité odlišiť formy vrodené – autozómovo dominantná hypofosfatemická rachitída, autozómovo recesívna hypofosfatemická rachitída, hereditárna hypofosfatemická rachitída s hyperkalciúriou, na X chromozóm viazaná hypofosfatémia (mutácia PHEX génu), ktoré sa manifestujú v detstve, od foriem získaných (4, 13, 14). Všeobecne platí, že čím je pacient mladší, tým väčšia je pravdepodobnosť, že hypofosfatémia je spôsobená skôr genetickou etiológiou než TIO (10). Zo získaných foriem pri diagnostike TIO je dôležité vylúčiť hyperparatyroidizmus – primárny, alebo sekundárny, vylúčiť renálne tubulopatie – Fanconiho syndróm (FS) – v dospelosti sekundárny, renálnu tubulárnu acidózu I. typu a častejšie II. typu (4, 13, 14). Fanconiho syndróm je charakterizovaný nedostatočnou reabsorpčnou aktivitou v proximálnom tubule, ktorá vedie ku glykosúrii, aminoacidúrii, hyperfosfatúrii, hypofosfatémii, hyponatriémii, hypokaliémii, hypokalciémii, k metabolickej acidóze. Pri TIO je prítomná hypofosfatémia pri izolovanej fosfatúrii v dôsledku supresie reabsorpcie fosfátov (15, 16).

Liečba

TIO je liečiteľný stav, ak je tumor správne lokalizovaný a úplne odstránený. Liečbou prvej voľby a zároveň kauzálnou liečbou TIO, v prípade, že sa tumor podarí lokalizovať a je operabilný, je chirurgická

Obr. 2. MRI LS oblasti – fosfatúrický mezenchýmový tumor lokalizovaný v L2 stavci



resekcia tumoru so širokým okrajom, aby sa zabránilo recidíve tumoru. (10, 17). Chirurgická resekcia lokalizovaného tumoru vedie k úprave fosforu a FGF23 do niekoľkých dní po operácii (18). Osteomalatická kosť sa začne remineralizovať bezprostredne po obnovení homeostázy fosforu, čo má za následok veľmi rýchle a niekedy aj výrazné zvýšenie kostnej hustoty (19). V závislosti od závažnosti ochorenia môže trvať aj rok, kým dôjde k úprave kostných zmien, či zlepšeniu celkového klinického stavu pacienta (10). Ak je nádor lokalizovaný, ale nie je prístupný definitívnej resekci z dôvodu anatomickej polohy alebo rizika významnej morbiditu po chirurgickej resekci, je možné zvážiť menej invazívne spôsoby, ako je rádioterapia alebo CT-riadená rádiofrekvenčná ablácia. Nedávne série prípadov ukázali, že rádiofrekvenčná ablácia riadená CT bola účinná a dobre tolerovaná u pacientov s TIO, aj keď dlhodobá účinnosť nie je známa (20).

U pacientov, u ktorých nie je možné nádor identifikovať alebo úplne odstrániť, je indikovaná farmakoterapia. Štandardnou liečbou pre dospelých je perorálny elementárny fosfor v dennej dávke 1 – 3 g rozdelený do 4 až 5 dávok a 1,25 (OH)₂D v dávke 0,75 – 3 µg/deň rozdelený do 2 až 3 dávok. Podávanie je rozdelené do niekoľkých

dávok denne, pretože hladina sérového fosfátu klesá 1 až 2 hodiny po podaní. Úvodným častejším monitorovaním sérových hladín kalcia, fosforu, kreatinínu, ALP, PTH, vyšetrením odpadov Ca, kreatinínu/24 hod a úpravou dávky kalcitriolu sa snažíme predísť hyperkalcémii, hyperkalciúrii, nefrolitiáze, nefrokalcinóze a hyperparatyreóze (10). Užívanie perorálnych preparátov fosforu je pre pacientov náročné najmä pre jeho nepríjemnú chuť, potrebné vysoké dávky a často sa vyskytujúcu gastrointestinálnu intoleranciu, preto je potrebnější účinnejšia farmakoterapia, najmä u pacientov, ktorých nie je možné liečiť chirurgicky (21).

V USA bol v júni 2020 na liečbu dospelých a pediatrických pacientov s TIO schválený burosumab. Burosumab je humánna monoklonálna protilátka proti FGF23. V USA v 144-týždňovej štúdii u 14 dospelých pacientov s TIO burosumab (0,3 – 2,0 mg/kg subkutánne každé 4 týždne) zlepšil niekoľko ukazovateľov ochorenia – hladiny fosforu do 144. týždňa, osteomaláciu pri kostnej biopsii v 48. týždni, hojenie zlomenín a zníženie počtu nových zlomenín v 144. týždni. Pri liečbe burosumabom počas 144 týždňov sa nezaznamenali žiadne závažné nežiaduce účinky (22). Podobné výsledky boli pozorované s burosumabom u japonských a kórejských pacientov s TIO (23). Aj keď v súčasnosti nie sú na liečbu TIO schválené žiadne ďalšie terapeutické možnosti, skúmalo sa množstvo alternatívnych prístupov so zmiešanými výsledkami. Sľubné výsledky boli nedávno publikované aj s inhibítorom tyrozínkinázy pan-FGFR, infigratinibom, v prípade metastatického TIO (24).

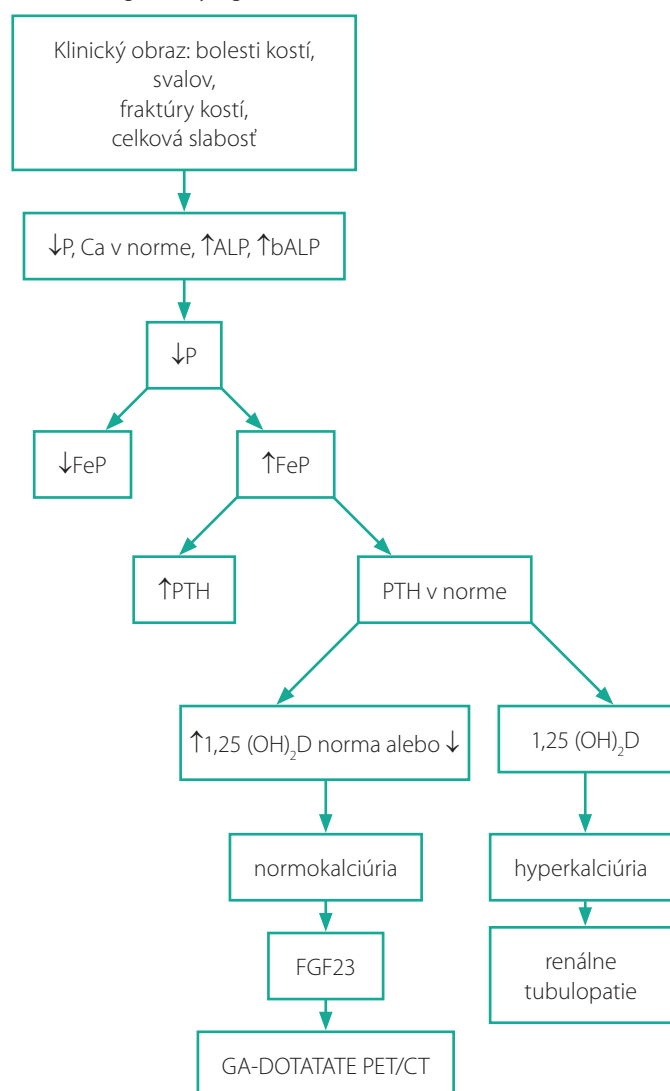
Ženské pohlavie, nádory chrbtice, nádory zahrnuté v kostnom tkanive, malignita a nízke predoperačné hladiny fosforu v sére boli identifikované ako rizikové faktory refraktérnych výsledkov (2). Pri liečbe pacienta by sme nemali opomenúť aj algeziologické vyšetrenie, pretože väčšina pacientov trpí výraznými bolesťami svalov a kostí. V pooperačnom období je veľmi dôležitá aj rehabilitačná liečba najmä pri ťažkých formách, keď došlo k atrofizácii svalstva a imobilizácii (21).

Pacientom s osteomaláciou sa nepodávajú inhibítory kostnej resorpcie (denosumab, bisfosfonáty), pretože okrem biochemických zmien môže dôjsť k výraznému zhoršeniu klinického stavu pacienta (25).

Záver

Cieľom tohto článku bolo prispieť k zvýšeniu povedomia o zriedkavom paraneoplastickom syndróme – tumorom indukovanej osteomalácii. Stanovenie FGF23 spolu so zvýšeným povedomím o tomto zriedkavom ochorení pomôže urýchliť diagnostiku pacientov s TIO väčšinou trpiacich progredujúcou slabosťou a invalidizujúcimi bolesťami muskuloskeletálneho systému. Na lokalizáciu fosfaturického mezenchymálneho tumoru sa odporúča použiť 68GaDOTATATE PET/CT. Včasná diagnostika a radikálna chirurgická resekcia tumoru vedie normalizácii sérového fosforu a do jedného roka po odstránení tumoru aj k normalizácii kostných zmien. Pre včasnú diagnostiku týchto tumorov je tiež dôležité, aby sme mysleli na diagnózu osteomalácie, ak máme pred sebou pacienta s bolesťami kostí, zlomeninami a zvýšenými hladinami alkalického fosfatázy (21).

Obr. 3. Diagnostický algoritmus TIO



FeP – frakčná exkrécia fosforu, PTH – parathormón, bALP – kostný izoenzym alkalického fosfatázy

LITERATÚRA

1. Florenzano P, Hartley IR, Jimenez M, Roszko K, Gafni RI, Collins MT. Tumor-Induced Osteomalacia. *Calcif Tissue Int.* 2021 Jan;108(1):128-142.
2. Li X, Jiang Y, Huo L, et al. Nonremission and Recurrent Tumor-Induced Osteomalacia: A Retrospective Study. *J Bone Miner Res.* 2020;35(3):469-477.
3. Agaimy A, Michal M, Chiosea S, Petersson F, Hadravsky L, Kristiansen G, et al. Phosphaturic mesenchymal tumors: clinicopathologic, immunohistochemical and molecular analysis of 22 cases expanding their morphologic and immunophenotypic spectrum. *The American Journal of Surgical Pathology.* 2017;41(10):1371-1380.
4. Huang X, Jiang Y, Xia W. FGF23 and Phosphate Wasting Disorders. *Bone Res.* 2013 Jun 28;1(2):120-32.
5. Yin Z, Du J, Yu F, Xia W. Tumor-induced osteomalacia. *Osteoporos Sarcopenia.* 2018;4(4):119-127.
6. Feng J, Jiang Y, Wang Q, Li M, Xing X, Huo L, Li F, Yu W, Zhong DR, Jin J, Liu Y, Qi F, Lv W, Zhou L, Meng XW, Xia WB. The diagnostic dilemma of tumor induced osteomalacia: a retrospective analysis of 144 cases. *Endocr J.* 2017 Jul 28;64(7):675-683.
7. Tiefenbach M, Scheel M, Maier A et al. Osteomalazie - Klinik, Diagnostik und Therapie. *Z Rheumatol* 2018;77, 703-718
8. Tesár TO. An expanding family of hypophosphatemic syndromes. *J Bone Miner Metab* 2012; 30 : 1-9.
9. Svačina, Š. et al. Poruchy metabolismu a výživy. Praha:Galen 2010.106-109. ISBN 978-80-7262-676-2.
10. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18(3):R53-77.
11. Zhang J, Zhu Z, Zhong D, Dang Y, Xing H, Du Y. 68Ga DOTATATE PET/CT is an accurate imaging modality in the detection of culprit tumors causing osteomalacia. *Clin Nucl Med.* 2015;40:642-646.
12. Jiang Y, Hou G, Cheng W. Performance of 68Ga-DOTA-SST PET/CT, octreoscan SPECT/CT and 18F-FDG PET/CT in the detection of culprit tumors causing osteomalacia: a meta-analysis. *Nucl Med Commun.* 2020 Apr;41(4):370-376.
13. Athonvarangkul D, Insogna KL. New Therapies for Hypophosphatemia-Related to FGF23 Excess. *Calcif Tissue Int.* 2021 Jan;108(1):143-157.
14. Padidela R, Nilsson O, Makitie O, Beck-Nielsen S, Ariceta G, Schnabel D, Brandt ML, Boot A, Levchenko E, Smyth M, Jandhyala R, Mughal Z. The international X-linked hypophosphataemia (XLH) registry (NCT03193476): rationale for and description of an international, observational study. *Orphanet J Rare, Dis.* 2020 Jun 30;15(1):172.
15. Song K, Yan Q, Yang Y, et al. Fanconi syndrome induced by adefovir dipivoxil: a case report and clinical review. *J Int Med Res.* 2020;48(10):300060520954713.
16. Gou M, Ma Z. Osteomalacia, renal Fanconi syndrome, and bone tumor. *J Int Med Res.* 2018;46(8):3487-3490.
17. Minisola S, Peacock M, Fukumoto S, et al. Tumour-induced osteomalacia. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17044.
18. Chong WH, Andreopoulou P, Chen CC, Reynolds J, Guthrie L, Kelly M, Gafni RI, Bhattacharyya N, Boyce AM, El-Maouche D, Crespo DO, Sherry R, Chang R, Wodajo FM, Kletter GB, Dwyer A, Collins MT. Tumor localization and biochemical response to cure in tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res.* 2013 Jun;28(6):1386-98.
19. Piemonte S, Romagnoli E, Cipriani C, De Lucia F, Pilotto R, Diacinti D, Pepe J, Minisola S. Six-year follow-up of a characteristic osteolytic lesion in a patient with tumor-induced osteomalacia. *Eur J Endocrinol.* 2013 Nov 29;170(1):K1-4.
20. Mishra SK, Kuchay MS, Sen IB, Garg A, Baijal SS, Mithal A. Successful Management Of Tumor-Induced Osteomalacia with Radiofrequency Ablation: A Case Series. *JBMR Plus.* 2019 Feb 28;3(7):e10178.
21. Dahir, K., Zanchetta, M. B., Stanciu, I., Robinson, C., Lee, J. Y., Dhaliwal, R., Charles, J., Civitelli, R., Roberts, M. S., Krolczyk, S., & Weber, T. Diagnosis and Management of Tumor-induced Osteomalacia: Perspectives From Clinical Experience. *Journal of the Endocrine Society,* 1021;5(9), bvab099.
22. Jan De Beur S, Miller P, Weber T, et al. Burosumab improves the biochemical, skeletal, and clinical symptoms of tumor-induced osteomalacia syndrome. *J Endocr Soc.* 2019;3(Suppl_1):OR13-1.
23. Imanishi Y, Ito N, Rhee Y, et al. Interim analysis of a phase 2 open-label trial assessing burosumab efficacy and safety in patients with tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res.* 2021;36(2):262-270.
24. Hartley IR, Miller CB, Papadakis GZ, et al. Targeted FGFR blockade for the treatment of tumor-induced osteomalacia. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1387-1389.
25. Cundy T, Que L, Hassan IM, Hughes L. Bisphosphonate-Induced Deterioration of Osteomalacia in Undiagnosed Adult Fanconi Syndrome. *JBMR Plus.* 2020 Jun 5;4(8):e10374.