

ФОСФОПЕНИЧЕСКАЯ ОСТЕОМАЛЯЦИЯ ОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ



© Т.А. Гребенникова¹, Д.Ш. Умярова¹, К.Ю. Слащук¹, М.В. Дегтярев¹, С.С. Родионова², П.О. Румянцев¹, Ж.Е. Белая¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

²ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, Россия

Онкогенная остеомалация – это редкий паранеопластический синдром, который обычно индуцируется небольшим размером, медленно растущими опухолями мезенхимального происхождения. Опухоли секретируют фактор роста фибробластов 23 (ФРФ23), который обладает фосфатурическим действием. Клинические симптомы онкогенной остеомалации неспецифичны (включая утомляемость, боли в костях и мышечную слабость), что затрудняет своевременную постановку диагноза и приводит к задержке лечения.

При своевременной диагностике и полной резекции образования прогноз благоприятный и приводит к полному нивелированию симптомов. В случае отсутствия визуализации опухоли используется консервативное лечение препаратами фосфора и активных метаболитов витамина D. Из-за риска рецидива или метастазирования ФРФ23-секретирующих образований пациенты требуют длительного мониторинга.

В статье представлен клинический случай поэтапной диагностики и лечения фосфопенической остеомалации опухолевого генеза у пациентки молодого возраста с сахарным диабетом 1 типа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Гипофосфатемия; онкогенная остеомалация; фактор роста фибробластов 23; фосфор; мезенхимальная опухоль

TUMOR-INDUCED OSTEOMALACIA: A CLINICAL CASE REPORT

© Tatiana A. Grebennikova¹, Diliara Sh. Umiarova¹, Konstantin Y. Slashchuk¹, Mikhail V. Degtyarev¹, Svetlana S. Rodionova², Pavel O. Rumyantsev¹, Zhanna E. Belaya¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Tumor-induced osteomalacia (TIO) is a rare paraneoplastic syndrome usually caused by small-sized tumors. Tumors secrete fibroblast growth factor 23 (FGF23), which has a phosphaturic effect. The clinical signs of TIO are non-specific, and include fatigue, bone pain and muscle weakness, which makes timely diagnosis of the disease difficult and treatment is often delayed. Well-timed diagnosis is essential and combined with complete tumor resection it leads to complete relief of symptoms and good postoperative prognosis. In cases of undetected tumors, medical treatment with phosphate supplements and active vitamin D medications is usually successful, however, treatment is associated with numerous complications and side effects can be burdensome for the patients. Due to the risk of recurrence or metastasis, patients with TIO require long-term management and follow-up.

In this article, we present a clinical case of successful diagnosis and treatment of TIO in a young patient with type 1 diabetes mellitus.

KEYWORDS: Hypophosphatemia; tumor-induced osteomalacia; fibroblast growth factor-23; mesenchymal tumor

АКТУАЛЬНОСТЬ

Остеомалация — это метаболическое системное заболевание скелета, характеризующееся нарушением минерализации костного матрикса у взрослых. [1] Фосфопеническая остеомалация опухолевого генеза, также известная как онкогенная остеомалация, представляет собой редкий паранеопластический синдром, вызванный мезенхимальными опухолями, которые секретируют фактор роста фибробластов 23 (ФРФ23). ФРФ23 является фосфатурическим гормоном, который ингибирует реабсорбцию фосфатов в почках и нарушает метаболизм витамина D, в результате чего развивается гипофосфатемия, гиперфосфатурия, снижается уровень активного витамина D. [2]

На начальных этапах довольно трудно верифицировать заболевание, поскольку жалобы большинства пациентов являются неспецифичными: слабость, усталость, диффузные боли в костях, и могут быть расценены как проявления поражений мышц и суставов. В дальнейшем отмечается нарастание выраженности симптомов с появлением выраженной мышечной слабости вплоть до атрофии мышц, изменением походки («утиная») и развитием низкотравматичных переломов. При длительном и тяжелом течении онкогенной остеомалации у взрослых могут развиваться деформации скелета: искривление позвоночника, деформация грудной клетки и костей таза, реже – длинных трубчатых костей. Кроме того, в ряде случаев могут возникать расстройства психоэмоциональной сферы.



Таблица 1. Результаты лабораторного обследования пациентки Г. при обращении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Параметр	Значение	Референсный интервал
Паратгормон, пг/мл	59,82	15–65
Кальций общий, ммоль/л	2,42	2,15–2,55
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,06	1,03–1,29
Фосфор, ммоль/л	↓ 0,54	0,74–1,52
Щелочная фосфатаза, Ед/л	↑ 656	50–150
Фосфор в разовой порции мочи, ммоль/л	42,13	12,9–43,9
Креатинин в разовой порции мочи, мкмоль/л	6194,92	2470–19 200
Тубулярный индекс реабсорбции фосфора, %	↓ 57,5	>85
Креатинин, мкмоль/л	54,7	50–98
ТТГ, мМЕ/л	2,81	0,25–3,5
свободный Т4, пмоль/л	14,6	9–20
Гликированный гемоглобин, %	5,9	4–6

Впервые онкогенная остеомалация была описана в конце XX века, а активно диагностироваться начала только с 2008 года. В связи с редкостью заболевания эпидемиология неизвестна. В мире описано около 350 клинических случаев, при этом 200 из них в последние 10 лет. Прогрессирование клинической картины онкогенной остеомалации за счет постепенного роста опухоли, увеличения секреции ФРФ23 и снижения фосфора в крови приводит к инвалидизации пациентов в среднем через 2 года, а к полной иммобилизации и развитию дыхательной недостаточности через 4–5 лет от начала заболевания. [1] С другой стороны, при своевременной диагностике и удалении новообразования возможна полная реабилитация пациента. [1] В 2008 году в ФРФ23-секретирующих опухолях были обнаружены соматостатиновые рецепторы и для определения локализации новообразования стали применяться радионуклидные технологии с использованием меченых радиоактивным изотопом аналогов соматостатина. Хирургическое иссечение образования является единственным патогенетическим методом лечения, поскольку оно полностью и быстро нормализует ранее измененный метаболизм фосфатов. [3]

В статье представлен клинический случай успешной поэтапной диагностики заболевания с последующим хирургическим удалением опухоли, секретирующей ФРФ23, которое привело к ремиссии заболевания.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка Г. впервые обратилась в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в возрасте 34 лет с жалобами на боли в поясничном отделе позвоночника и нижних конечностях, выраженную мышечную слабость, трудности самостоятельного передвижения. На момент осмотра: рост 140 см (снижение в росте на 20 см за последние несколько лет), масса тела 41 кг, индекс массы тела 20,9 кг/м². Обращают на себя внимание кифосколиотическая деформация грудной клетки и позвоночника, вальгусная деформация нижних конечностей, выраженная гипотрофия мышц, ограничения движения в шейном отделе, плечевых, локтевых, кистевых суставах.

Из анамнеза известно, что в 10 лет диагностирован сахарный диабет 1 типа. С 27 лет появились боли в тазо-

бедренных суставах и поясничном отделе позвоночника, развивалась мышечная слабость в ногах. В дальнейшем отмечалось прогрессирование симптомов, появились трудности при ходьбе – передвижение с помощью кресла-каталки с 33 лет.

Длительное время ухудшение состояния пациентки связывали с проявлениями сахарного диабета – показатели гликемии в течение дня выше индивидуальных целевых значений, частые гипогликемии. Пациентка проходила курсы восстановительного лечения в различных по профилю стационарах, которые не приводили к положительному эффекту. Согласно результатам лабораторного исследования крови, за последние годы неоднократно определялся повышенный уровень щелочной фосфатазы, однако дальнейшее обследование не проводилось. Уровни общего и ионизированного кальция, паратиреоидного гормона (ПТГ), витамина D в крови были в пределах референсных показателей. За месяц до госпитализации впервые был исследован уровень фосфора в крови, который оказался резко снижен до 0,43 ммоль/л (0,87–1,45). Тогда же по результатам рентгенографии выявлены множественные переломы костей таза, перестроечные переломы шейек обеих бедренных костей, множественные двояковыгнутые деформации тел позвонков.

На момент поступления пациентка получала интенсифицированную базис-болюсную инсулинотерапию, альфакальцидол 2 мкг утром, колекальциферол 15 000 МЕ 1 раз в неделю.

При обследовании в стационаре были выявлены: гипофосфатемия, гиперфосфатазия, снижение тубулярного индекса реабсорбции фосфора на фоне нормальных показателей уровня кальция и ПТГ (Табл. 1). Учитывая клинико-лабораторные признаки (гипофосфатемия в сочетании с низким тубулярным индексом реабсорбции фосфора, высокий уровень щелочной фосфатазы; множественные переломы и деформации скелета) и данные анамнеза (начало заболевания во взрослом возрасте) поставлен диагноз фосфопеническая форма остеомалации опухолевого генеза. Была инициирована терапия препаратами фосфора (перед назначением исключена мочекаменная болезнь), увеличена доза альфакальцидола до 4 мкг. На фоне лечения уровень фосфора повысился до 0,66 ммоль/л, отмечалось значительное улучшение состояния пациентки, уменьшение болевого синдрома

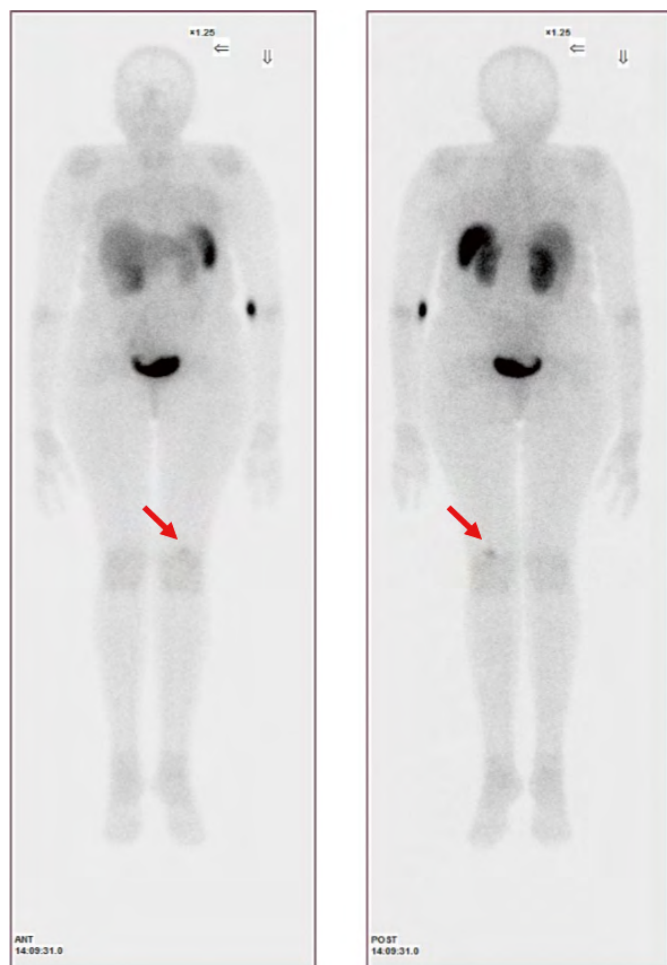


Рис. 1. Планарная сцинтиграфия с ^{99m}Tc -тектротидом пациентки Г. Комментарий: очаги физиологического накопления радиофармпрепарата в печени, сердце, почках, месте инъекции. Патологический очаг в левой коленной области.

в костях. При соматостатин-рецепторной сцинтиграфии с пентетреотидом в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) найдено образование сосудистого генеза в левой подколенной области диаметром 3 см, наиболее вероятно соответствующее ФРФ23-секретирующей опухоли (Рис.1, Рис.2). Локализация образования подтверждена по результатам МСКТ нижних конечностей.

В ФГБУ "НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова" Минздрава России проведено хирургическое иссечение ФРФ23-секретирующего образования. Гистологическое исследование: фосфатурическая мезенхимальная опухоль соединительнотканного характера. В контрольных анализах крови через 10 дней после операции уровень фосфора вырос до 1,01 ммоль/л (0,74–1,52), через 3 месяца – до 1,44 ммоль/л (0,74–1,52), что свидетельствует о ремиссии заболевания. Для ускорения минерализации скелета в послеоперационном периоде назначены препараты кальция и витамина D. Через 6 месяцев после оперативного лечения отмечается выраженное улучшение общего самочувствия пациентки, появление мышечной силы, расширение физической активности – передвижение с помощью опоры на костыли.

ОБСУЖДЕНИЕ

Онкогенную остеомалацию необходимо дифференцировать от наследственных форм рахита, а также

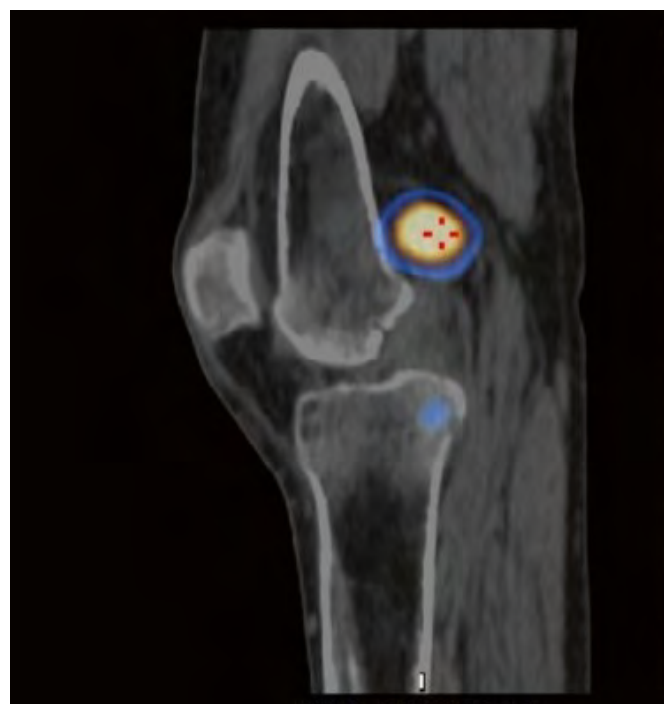


Рис. 2. Результаты ОФЭКТ-КТ пациентки Г. Отмечается очаг накопления радиофармпрепарата в области левого коленного сустава

приобретенных форм фосфопенической остеомалации вследствие избыточного потребления фосфатсвязывающих антацидов и отравления тяжелыми металлами. [4] Для онкогенной остеомалации характерно развитие во взрослом возрасте (средний возраст начала заболевания 50–55 лет), однако данная форма может встречаться и у детей. К лабораторным признакам заболевания относятся гипофосфатемия в сочетании с низким уровнем тубулярного индекса реабсорбции фосфатов (менее 85%), для расчета которого необходимо определить уровень фосфора и креатинина в крови и разовой порции мочи. Другие лабораторные изменения при онкогенной остеомалации включают в себя гиперфосфатурию, гиперфосфатазию, нормокальциемию при нормальном или повышенном уровне ПТГ и снижение 25(ОН) витамина D. [5] Для подтверждения наличия онкогенной остеомалации также возможно определение в крови уровня ФРФ23 [6], однако данный анализ недоступен в рутинной клинической практике.

Первоочередной диагностической задачей, определяющей выбор лечебной тактики, является определение локализации ФРФ23-секретирующей опухоли. Поскольку ФРФ23-секретирующие опухоли могут возникать как в костях, так и в мягких тканях, быть локализованными в любом отделе тела (как в голове, так и в верхних или нижних конечностях), и, как правило, они очень маленького размера, то найти такие образования бывает сложно посредством таких методов визуализирующих исследований как мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Поэтому первым этапом топической диагностики опухоли является проведение радионуклидного исследования: сцинтиграфии с ^{111}In -октреотидом/ ^{99m}Tc -тектротидом (октреоскан) или ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ или ^{68}Ga . [7] Изображения октреоскана могут быть получены в виде плоских изображений или трехмерного изображения с помощью ОФЭКТ. При этом ОФЭКТ часто проводится

совместно с КТ для определения анатомической локализации.

Изменения, выявленные при функциональной визуализации, должны быть подтверждены с использованием анатомической методов диагностики, поэтому на втором этапе диагностики проводят КТ или МРТ с контрастным усилением. [7] Если имеется несколько очагов, подозрительных в отношении ФРФ23-секретирующей мезенхимальной опухоли, возможно интраоперационное определение уровня ФРФ23 до и после иссечения образования, ориентируясь на степень снижения показателей. [8]

Единственным патогенетическим методом лечения, которое приводит к быстрому восстановлению пациента, является хирургическое удаление образования. Большинство ФРФ23-секретирующих опухолей представляют собой высококодифференцированные доброкачественные новообразования с умеренным темпом роста, однако их особенностью является непредсказуемость метастазирования и рецидивирования, поэтому при хирургическом удалении рекомендуются проводить расширенную резекцию образования. В литературе также описываются редкие случаи лечения заболевания с помощью лучевой терапии и радиочастотной абляции, но долгосрочные эффекты данных методов неизвестны. [9]

При отсутствии визуализации опухоли, а также в случаях, когда полная резекция невозможна, для компенсации нарушений фосфорного обмена используются препараты фосфора и активные метаболиты витамина D в высоких дозах. На фоне медикаментозной терапии, как правило, через несколько месяцев отмечается положительный клинический эффект в виде увеличения мышечной силы и расширения физической активности. Однако, лечение препаратами фосфора может приводить к гипокальциемии и, как следствие, повышению секреции ПТГ, что может способствовать развитию нефрокальциноза. Поэтому препараты фосфора назначаются на 1–1,5 года под регулярным контролем за показателями фосфорно-кальциевого обмена и функцией почек.

Одним из наиболее новых и перспективных методов лечения неоперабельных опухолей, вызывающих онкогенную остеомалацию, является моноклональное антитело к ФРФ 23 – бурсумаб (KRN23). Ингибирование ФРФ23 бурсумабом приводит к усилению реабсорбции фосфатов в почках и повышению уровня фосфора и активного витамина D в сыворотке крови. [10] В 2018 году бурсумаб зарегистрирован в США и странах Европы для лечения X-сцепленной фосфопенической остеомалации у взрослых и детей старше 1 года. В настоящее время, препарат находится во II фазе клинических исследований у взрослых с онкогенной остеомалацией, которые проходят в США, Японии и Корее. [10] На момент подачи статьи в Российской Федерации препарат недоступен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная диагностика онкогенной остеомалации представляет трудности в связи с неспецифическим характером клинических симптомов, отсутствием рутинного определения уровня фосфора в крови и малой осведомленностью врачей об этом заболевании. Прогрессирование онкогенной остеомалации приводит к необратимым костным деформациям, атрофии мышц и инвалидизации пациентов. Поэтапная топическая диагностика с последующим хирургическим удалением ФРФ23-секретирующего образования может привести к полному выздоровлению больных. Вместе с тем, и своевременное назначение медикаментозной терапии может улучшить качество жизни пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Согласие пациента. Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в журнале «Остеопороз и остеопатии».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Bhatt AA, Mathews SS, Kumari A, Paul TV. Tumour-induced osteomalacia. *Hong Kong Medical Journal*. 2014;20(4):350.e351-350.e352. doi: <https://doi.org/10.12809/hkmj133981>
2. Попова И.Ю., Гребенникова Т.А., Тюльпаков А.Н., и др. Редкие генетические заболевания костной ткани: клиническое наблюдение семьи с несовершенным остеогенезом и фосфопенической формой остеомалации. // Остеопороз и остеопатии. — 2018. — Т. 21. — №1. — С. 28-33. [Popova IYu, Grebennikova TA, Tiulpakov AN, et al. Rare genetic diseases of the bone tissue: The case of a family with osteogenesis imperfecta and X-linked hypophosphataemia. *Osteoporosis and bone diseases*. 2018;21(1):28-33. (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo9756
3. Manara M, Sinigaglia L. "Slow and steady wins the race": the importance of perseverance in the management of oncogenic osteomalacia. *Endocrine*. 2016;57(1):1-2. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1187-z>
4. Tiefenbach M, Scheel M, Maier A, et al. Osteomalazie – Klinik, Diagnostik und Therapie. *Z. Rheumatol*. 2018;77(8):703-718. doi: <https://doi.org/10.1007/s00393-018-0510-x>
5. Boland JM, Tebben PJ, Folpe AL. Phosphaturic mesenchymal tumors: what an endocrinologist should know. *J. Endocrinol. Invest.* 2018;41(10):1173-1184. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0849-5>
6. Yin Z, Du J, Yu F, Xia W. Tumor-induced osteomalacia. *Osteoporosis and Sarcopenia*. 2018;4(4):119-127. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jafos.2018.12.001>
7. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr. Relat. Cancer*. 2011;18(3):R53-R77. doi: <https://doi.org/10.1530/erc-11-0006>
8. Colangelo L, Cipriani C, Pepe J, et al. A Challenging Case of Tumor-Induced Osteomalacia: Pathophysiological and Clinical Implications. *Calif. Tissue Int.* 2018;103(4):465-468. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-018-0429-x>
9. Minisola S, Peacock M, Fukumoto S, et al. Tumour-induced osteomalacia. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3(1). doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.44>
10. Lamb YN. Burosumab: First Global Approval. *Drugs*. 2018;78(6):707-714. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0905-7>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Гребенникова Татьяна Алексеевна**, к.м.н. [**Tatiana A. Grebennikova**, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д.11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1413-1549>; eLibrary SPIN: 4380-5447; email: grebennikova@hotmail.com

Умярова Дильяра Шамилевна [**Diliara Sh. Umiarova**, MD, resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9668-3680>; eLibrary SPIN: 5492-7911; email: umyarova.dilyara@mail.ru

Слащук Константин Юрьевич [**Konstantin Y. Slashchuk**, MD]; eLibrary SPIN-код: 3079-8033;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3220-2438>; e-mail: slashuk911@gmail.com

Дегтярев Михаил Владимирович [**Mikhail V. Degtyarev**, MD]; eLibrary SPIN-код: 7725-7831; e-mail: germed@mail.ru

Родионова Светлана Семеновна, д.м.н., проф. [**Svetlana S. Rodionova**, MD, PhD, professor],
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2726-8758>; eLibrary SPIN 3529-8052; email rod06@inbox.ru

Румянцев Павел Олегович, д.м.н. [**Pavel O. Rumyantsev**, MD, PhD]; eLibrary SPIN-код: 7085-7976;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7721-634X>; e-mail: pavelrum@gmail.com

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н., профессор [**Zhanna E. Belaya**, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; eLibrary SPIN: 4746-7173; email: jannabelaya@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Гребенникова Т.А., Умярова Д.Ш., Слащук К.Ю., и др. Фосфопеническая остеомалация опухолевого генеза: клинический случай. // Остеопороз и остеопатии. — 2018. — Т. 21. — №4. — С.24-28. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10264>

TO CITE THIS ARTICLE:

Grebennikova TA, Umiarova DSh, Slashchuk KY, et al. Tumor-induced osteomalacia: a clinical case report. *Osteoporosis and bone diseases*. 2018;21(4):24-28. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10264>