

P65 OSTEOMALACJA ONKOGENNA—OPIS PRZYPADKU. ROLA FOSFATONIN W REGULACJI GOSP. WAPNIOWO-FOSFORANOWEJ

III Środkowo Europejski Kongres Osteoporozy i Osteoartrozy oraz XV Zjazd Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Polskiej Fundacji Osteoporozy, Kraków 24-26.09.2009

Streszczenia:

Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja 2009, vol 11 (Suppl. 2), s:183-184.

P65

OSTEOMALACJA ONKOGENNA – OPIS PRZYPADKU. ROLA FOSFATONIN W REGULACJI GOSPODARKI WAPNIOWO-FOSFORANOWEJ

Zygmunt A., Cyniak-Magierska A., Wojciechowska-Durczyńska K., Zasada K., Lewiński A.

Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych UM w Łodzi

Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych ICZMP w Łodzi

Słowa kluczowe: osteomalacja onkogenna, fosfatoniny, FGF-23, hipofosfatemia.

Osteomalacja to zaburzenia mineralizacji nowo wytworzonego osteoidu, polegające na nieadekwatnej lub opóźnionej jego mineralizacji. Najważniejszym minerałem kości jest hydroksyapatyt $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$, dlatego jakakolwiek przyczyna prowadząca do ograniczenia dostępności wapnia i fosforu dla kości może prowadzić do osteomalacji.

Osteomalacja onkogenna (oncogenic osteomalacia, tumor-induced osteomalacia) jest rzadkim, nabytym zaburzeniem neoplazmatycznym, u podłoża którego leży wzmożona utrata

fosforanów przez nerki w wyniku działania na nefron nadmiaru związków (fosfatonin) produkowanych przez komórki nowotworowe. Najlepiej poznaną fosfatoniną jest FGF-23 który, podobnie jak PTH, prowadzi do szybkiej internalizacji i następczej lizosomalnej degradacji NPT2a (Sodium-Phosphate Cotransporter 2a), odpowiedzialnego za transport wbrew gradientowi elektrochemicznemu fosforu z moczu do komórek nabłonkowych proksymalnej części nefronu. Nasilona fosfaturia wywołuje głęboką hipofosfatemię, prowadząc do osteomalacji. W obrazie klinicznym objawowej osteomalacji mogą występować rozlane bóle kostne, osłabienie mięśni proksymalnych, czasami zanik mięśni. Mogą wystąpić złamania niskoenergetyczne.

W pracy przedstawiono opis przypadku 52-letniego mężczyzny, przyjętego do Kliniki Endokrynologii i Chorób Metabolicznych UM w Łodzi w celu ustalenia przyczyny licznych złamań kręgosłupa i żeber, ogólnego osłabienia mięśni i upośledzonego poruszania się. Choroba rozpoczęła się w 46 roku życia bólami kończyn dolnych. W tym okresie wystąpiły pierwsze, niskoenergetyczne złamania. W ciągu jednego roku, wzrost chorego zmniejszył się o kilkanaście centymetrów. Oprócz złamań wystąpiło osłabienie i zanik siły mięśniowej (szczególnie kończyn dolnych). Od tego czasu, pacjent porusza się na wózku inwalidzkim. Mimo kilkukrotnych hospitalizacji w różnych klinikach, nie udało się określić jednoznacznej przyczyny choroby. W trakcie obecnej hospitalizacji stwierdzono bardzo małe stężenie fosforanów w surowicy (0,3 mmol/l przy dolnej granicy normy 0,87 mmol/l). TRP wynosiło 65%, początkowo nie stwierdzono wzmożonej fosfaturii, co tłumaczyć można zbyt niskim pierwotnym ładunkiem fosforu w przesączu kłębuszkowym. Nie stwierdzono innych zaburzeń czynności nefronu. Pozostałe parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej były względnie prawidłowe.

Najbardziej prawdopodobną przyczyną nasilonej hiperfosfaturii prowadzącej do hipofosfatemii jest nadmiar działających na nefron fosfatonin wydzielanych przez chorobowo zmienioną tkankę – najczęściej guzy wywodzące się z mezenchymy o typie *haemangiopericytomata*. Zaburzenia metabolizmu fosfatonin uwarunkowane genetycznie (krzywica hipofosfatemiczna dziedziczona autosomalnie bądź sprzężona z chromosomem X) wydają się mało prawdopodobne z powodu późnego początku choroby, dużej dynamiki procesu oraz braku

obciążającego wywiadu rodzinnego. Oznaczenie FGF-23 było wyraźnie podwyższone, ale nie ekstremalnie wysokie.

Wykonano szereg badań obrazowych (TK o wysokiej rozdzielczości całego ciała, PET, scyntygrafię receptorów somatostatynowych) jednak nie uwidoczniło ewidentnej zmiany/zmian o charakterze rozrostowym. Diagnostyka lokalizacyjna nowotworów jest konieczna, gdyż wycięcie guza prowadzi potencjalnie do wyleczenia. Niestety nowotwory mezenchymalne, będące przyczyną nadmiaru wydzielanych fosfatonin często są małe, rosną powoli, a lokalizacja ich może być różnorodna.

Intensywna doustna substytucja fosforanów spowodowała normalizację stężeń fosforanów w surowicy, poprawę siły mięśniowej oraz ogólnego samopoczucia pacjenta. Chory porusza się samodzielnie, jednak ze względu na liczne dokonane złamania, jego sprawność ruchowa jest znacząco ograniczona.

P65

ONCOGENIC OSTEOMALACIA – CASE REPORT. ROLE OF PHOSPHATONINS IN REGULATION OF CALCIUM AND PHOSPHATE METABOLISM

Zygmunt A., Cyniak-Magierska A., Wojciechowska-Durczyńska K., Zasada K., Lewiński A.

Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical University of Lodz, Poland

Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Polish Mother's Memorial Hospital – Research Institute, Lodz, Poland

Key words: *oncogenic osteomalacia, phosphatonins, FGF-23, hypophosphataemia*

Osteomalacia is a disorder of mature bone, where mineralization of newly formed osteoid is inadequate or delayed. The major mineral in bone is hydroxyapatite $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$, therefore any disease that limits the availability of calcium or phosphorus by bones may result in osteomalacia. Oncogenic osteomalacia (tumor-induced osteomalacia) is rare, acquired, paraneoplastic syndrome of renal phosphate wasting because of excess of phosphatonin

produced by neoplasm. The best known phosphatonin is FGF-23 (fibroblast growth factor-23), which, like parathyroid hormone, lead to rapid internalization and subsequent lysosomal destruction of NPT2a (Sodium-Phosphate Cotransporter 2a). NPT2a is crucial transporter in renal proximal tube, which transports phosphate against an electrochemical gradient from the urine into the proximal tubular epithelial cells. Increased renal phosphate wasting leads to severely decreased serum level of phosphorus and then to osteomalacia. Symptomatic osteomalacia may present with diffuse skeletal pain, proximal muscle weakness, and sometimes muscle wasting. Fractures may result from only minor trauma.

The paper presents a case report of 52-year-old man, admitted to Department of Endocrinology and Metabolic Diseases of Medical University of Lodz, in order to establish a cause of multiple fractures of vertebra and ribs, generalized muscle weakness and difficulties with moving. The disease started at age 46 with pains in lower extremities. At this time, first low-energy fractures occurred. Within one year patient's height decreased by several centimeters. Apart from fractures, patient suffered from weakness and disappearance of muscle strength (especially of lower limbs). Since then, patient has lived in wheelchair. Despite several hospitalizations in various clinics a definite cause of the disease has not been determined. During current hospitalization very low serum phosphates concentration was found (0.3 mmol/L with lower limit of 0.87 mmol/L). TRP was 65%, at first phosphaturia was not increased, probably due to too low primary phosphorus load in glomerular filtrate. No other abnormalities in the nephron function were found. The rest of calcium and phosphate metabolism parameters were relatively normal.

Most likely cause of increased renal phosphate wasting, leading to hypophosphataemia, is excess of phosphatonin, produced and secreted by mesenchymal neoplasm (*haemangiopericytomata*). Genetic disorders of phosphatonin metabolism (autosomal dominant hypophosphatemic rickets and X-linked hypophosphatemic rickets) are unlikely because of late onset of the disease, rapid progress of the disease and negative family history. Serum level of FGF-23 was markedly elevated, but not extremely high.

Several imaging procedures have been performed (HRCT, PET, octreoscan) but there has been no evident feature of a tumor.

The imaging procedures are essential because the excision of tumor potentially leads to cure. Unfortunately, the mesenchymal tumors that cause this syndrome are often small, slow growing, and frequently situated in diverse, unusual anatomical sites.

Intensive oral phosphate substitution led to normalization of serum level of phosphates, improvement in muscle strength and general feeling of the patient. The patient is now able to move on his own, however, due to multiple past fractures, his physical fitness is considerably limited.