

Фосфопеническая форма остеомалации, индуцированная ФРФ23-секретирующей опухолью левой бедренной кости

Родионова С.С.¹, Снетков А.И.¹, Акиншина А.Д.¹, Булычева И.В.², Торгашин А.Н.¹, Гребенникова Т.А.³, Белая Ж.Е.³, Агафонова Е.М.⁴, Торопцова Н.В.⁴, Никитинская О.А.⁴

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия; ⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

¹127299, Москва, ул. Приорова, 10; ²115478, Москва, Каширское шоссе, 23; ³117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; ⁴115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

¹N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁴V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
¹10, Priorov St., Moscow 127299; ²23, Kashirskoye Shosse, Moscow 115478; ³11, Dmitry Ulyanov St., Moscow 117036; ⁴34A, Kashirskoye Shosse, Moscow 115522

Контакты:
Светлана Семеновна Родионова;
rod06@inbox.ru

Contact:
Svetlana Rodionova;
rod06@inbox.ru

Поступила 24.05.19

Гипофосфатемическая форма остеомалации, индуцированная опухолью, относится к редким заболеваниям, и ее диагностика представляет определенные сложности. Прежде всего это связано с небольшим размером опухоли и отсутствием локальных клинических симптомов. Наличие у взрослого пациента впервые выявленной гипофосфатемии в сочетании с гиперфосфатурией является признаком гипофосфатемической остеомалации опухолевого генеза. Представлено описание пациентки с опухолью верхней трети бедренной кости, секретирующей фактор роста фибробластов 23. После удаления опухоли фармакологическое лечение заключается в назначении препаратов кальция и активного метаболита витамина D до восстановления нормальной минеральной плотности кости.

Ключевые слова: остеомалация; фактор роста фибробластов 23; опухоль; гипофосфатемия; метаболические заболевания.

Для ссылки: Родионова СС, Снетков АИ, Акиншина АД и др. Фосфопеническая форма остеомалации, индуцированная ФРФ23-секретирующей опухолью левой бедренной кости. Научно-практическая ревматология. 2019;57(6):708-712.

**HYPOPHOSPHATEMIC OSTEOMALACIA
INDUCED BY FGF23-SECRETING TUMOR OF THE LEFT FEMUR**
Rodionova S.S.¹, Snetkov A.I.¹, Akinshina A.D.¹, Bulycheva I.V.², Torgashin A.N.¹, Grebennikova T.A.³, Belaya Zh.E.³, Agafonova E.M.⁴, Toroptsova N.V.⁴, Nikitinskaya O.A.⁴

Tumor-induced hypophosphatemic osteomalacia is a rare disease and its diagnosis presents certain difficulties. This is primarily due to small tumor size and to the absence of local clinical symptoms. Adult-onset newly diagnosed hypophosphatemia concurrent with hyperphosphaturia is a sign of tumor-induced hypophosphatemic osteomalacia. The paper describes a female patient with fibroblast growth factor 23-secreting tumor of the upper third of the femur. After tumor removal, pharmacological treatment involves prescribing calcium supplements and active vitamin D metabolite until normal bone mineral density is restored.

Keywords: osteomalacia; fibroblast growth factor 23; tumor; hypophosphatemia, metabolic diseases.

For reference: Rodionova SS, Snetkov AI, Akinshina AD, et al. Hypophosphatemic osteomalacia induced by FGF23-secreting tumor of the left femur. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(6):708-712 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-708-712

Остеомалация (ОМ) — системное заболевание скелета из группы метаболических остеопатий, характеризуется избыточным накоплением остеоидной ткани вследствие нарушения процесса минерализации, вызванного недостаточным поступлением в организм кальция или фосфора. В зависимости от дефекта нарушения гомеостаза различают кальципеническую или фосфопеническую (ФП) формы ОМ.

Для диагностики и лечения большие трудности представляет ФП ОМ, которая может быть наследуемой или приобретенной. При наследуемой ФП ОМ нарушена реабсорбция фосфата в почечных канальцах. Так как транспорт фосфата через мембрану почечных канальцев на разных участках контролируется разными генами, выделяют следующие формы наследственных нарушений обмена фосфора: сцепленная с X-хромосомой гипофосфатемическая ОМ, ауто-сомно-доминантное гипофосфатемическое поражение костей скелета, синдром Фанко-

ни, при котором нарушение транспорта фосфора в почечных канальцах сочетается с нарушением транспорта аминокислот и глюкозы.

Приобретенные формы ФП ОМ связаны или с недостаточным поступлением фосфата с пищей, или с наличием опухоли, которая секретирует фактор роста фибробластов 23 (ФРФ-23).

Приводим описание случая.

Пациентка Р., 29 лет, обратилась с жалобами на боль в костях и мышцах, особенно нижних конечностей, выраженную слабость, затрудняющую уход за собой, нарушение походки, снижение роста за последние 2 года на 6 см.

Считает себя больной в течение трех последних лет. Начало заболевания отметила на 7-м месяце беременности, когда без видимой причины стала беспокоить боль в крестцовом отделе позвоночника при движении. Боль вначале носила периодический характер, купирова-

лась самостоятельно после отдыха. После родов боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника стала постоянной и более интенсивной, появилась мышечная слабость, которая постепенно нарастала. Обследована в ревматологическом отделении республиканской больницы по месту жительства, где диагностирован ревматоидный артрит (РА), по поводу которого проводилась терапия без положительного эффекта. Прогрессирующая слабость и нарастающее нарушение походки стали основанием для направления пациентки в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, где диагноз РА исключен и, на основании выявленного снижения уровня фосфора в крови, повышения концентрации щелочной фосфатазы (ЩФ), при сохранении в пределах нормы уровня общего и ионизированного кальция крови (табл. 1), диагностирована ФП ОМ.

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) скелета в этот период выявлены двусторонние переломы боковых масс крестца, двусторонние переломы проксимального отдела бедренных костей, очаги асептического некроза в большеберцовых костях с двух сторон. По данным рентгеновской денситометрии (Dual-Energy X-ray absorptiometry – DXA) дефицит минеральной плотности кости (МПК) в шейке левой бедренной кости достигал $-2,9 SD$, в L_1-L_4 $-3,1 SD$ (Z-критерий). Выявленный дефицит МПК и множественные переломы были расценены как проявление ФП ОМ, и пациентке назначено лечение альфакальцитолом в комбинации с препаратами кальция и фосфора. Учитывая, что клиническая картина ФП ОМ проявилась в возрасте 29 лет, заподозрена связь заболевания с опухолью, секретирующей ФРФ-23. При генетическом исследовании мутаций в гене ФРФ-23 и патогенных мутаций нуклеотидных последовательностей не выявлено. Была выполнена сцинтиграфия костей скелета с ^{99m}Tc , которая также не позволила визуализировать опухоль. Выявленные при этом исследовании метаболические изменения в костях расценивались как проявление ОМ или гиперпаратиреоза (рис. 1).

Для продолжения поиска опухоли больная направлена в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, где ей выполнена сцинтиграфия с ^{99m}Tc -тектротидом, которая позволила выявить опухоль в верхней трети левой бедренной кости (рис. 2) и подтвердить опухолевый генез фосфоренической остеомалации. Окончательный диагноз после проведенного обследования был следующим: ФП ОМ опухолевого генеза, ФРФ-23-продуцирующая опухоль (фосфатурическая мезенхимальная опухоль) левой бедренной кости, множественные переломы костей таза, крестца, шейек бедренных костей.

Для хирургического удаления фосфатурической мезенхимальной опухоли левой бедренной кости пациентка поступила в ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России.

В предоперационном периоде последовательно выполнялась рентгенография левой бедренной кости (рис. 3), на которой опухоль не визуализировалась, компьютерная томография (КТ) нижних конечностей, на которой было отмечено интраканально расположенное округлое образование на границе верхней и средней трети левой бедренной кости (рис. 4). На МРТ всего тела в режимах DWIBS и STIR, кроме того, выявлялись очаги повышения интенсивности сигнала от костного мозга диафизов в средней трети левой бедренной кости и в диафизах обеих большеберцовых костей (рис. 5), которые были расценены как проявление метаболических нарушений.

Интраоперационно при помощи компьютерной навигации (рис. 6) был уточнен уровень интраканально расположенной опухоли и произведена установка ориентира-спицы, после чего выполнена краевая резекция левой бедренной кости вместе с опухолью (рис. 7).

Характерная для фосфатурической мезенхимальной опухоли морфологическая картина: малая клеточность, редко расположенные в хондроидном матриксе овоидные одноклеточные клетки (а), грубодисперсное отложение кальция

Таблица 1 Результаты биохимических анализов крови и мочи (выполнены при обследовании в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой)

Показатель	Результат	Референсные значения
Кальций общий, ммоль/л	2,69	2,1–2,62
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,26	1,1–1,8
Фосфор, ммоль/л	0,67	0,8–1,45
ЩФ, Ед/л	462,4	35–129
ПТГ, пг/мл	43,6	15–65
Витамин D, нг/мл	27,24	30–100
Кальций суточной мочи, ммоль/л	1,9	2,5–7,5
Фосфор суточной мочи, ммоль/л	10,6	12–42

Примечание. ПТГ – паратгормон.



Рис. 1. Сцинтиграфия с ^{99m}Tc пациентки с фосфатурической мезенхимальной опухолью. Признаки метаболических изменений в костной системе. Данных, свидетельствующих о наличии опухолевого процесса, не получено



Рис. 2. Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -тектротидом: выявлена нейроэндокринная опухоль верхней трети левой бедренной кости

с фесточатыми краями (б), отдельные хондроидные лакунарные структуры (в).

При морфологическом исследовании (рис. 8) «в межкостных пространствах в соединительнотканной строме выявлены фокусы малодифференцированных клеток округлой формы с умеренно выраженной атипией и узким ободком цитоплазмы», что стало основанием для диагноза: лимфопрлиферативное заболевание. При пересмотре готовых препаратов удаленной опухоли (другое лечебное учреждение) «скопления мелких клеток с гиперхромными круглыми ядрами между костных балок и неопластический остеогенез в виде мелкопетлистого остеоида» в совокупности с выявленной при иммуногистохимическом исследовании в клетках опухоли экспрессией виментина, p53, Ki-676 при отсутствии экспрессии CD-99, CD-56, синаптофизина и С-45» явилось основанием для диагноза: Остеосаркома, мелкоклеточный вариант строения, Grade 4.

Морфологическое заключение в том и другом варианте трудно было связать с рентгенологически выявленным генерализованным снижением МПК, наличием множественных перестроечных переломов, типичных для ОМ или остеопороза, и лабораторными признаками нарушения гомеостаза фосфора, поэтому микропрепараты были вновь пересмотрены. На основании морфологической картины («фрагмент опухоли представлен веретеновидными, эпителиоидными и полиморфными клетками с жировыми включениями с отсутствующей митозов и наличием структуры разрушенной предсуществующей кости»), данных сцинтиграфии, МРТ и КТ, а также данных биохимического исследования крови диагностирована фосфатурическая мезенхимальная опухоль бедренной кости.

В послеоперационном периоде пациентка продолжила прием альфакальцидола и препаратов кальция, разгрузку с помощью двух костылей, прием фосфатов был отменен че-



Рис. 3. Рентгенограмма левой бедренной кости в двух проекциях. Опухоль не визуализируется



Рис. 5. МРТ всего тела в режиме DWIBS. Выявлены очаги повышения интенсивности сигнала от костного мозга диафизов в средней трети левой бедренной кости и в диафизах обеих большеберцовых костей



Рис. 7. Рентгенограмма левой бедренной кости после удаления опухоли



Рис. 4. Компьютерная томограмма левой бедренной кости. Визуализируется округлое интраканально расположенное образование на границе верхней и средней трети левой бедренной кости

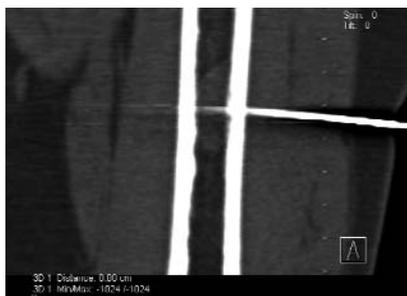


Рис. 6. Интраоперационная КТ. Установка ориентира-спицы в патологический очаг (фосфатурическую мезенхимальную опухоль)

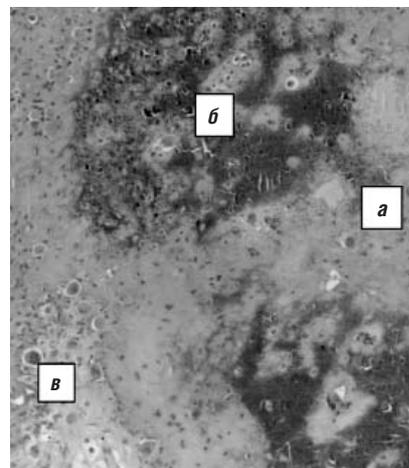


Рис. 8. Микропрепарат. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

рез неделю после операции. Уровни фосфора и ЩФ в крови пациентки нормализованы (табл. 2) через 2 мес после операции, к этому периоду практически исчезла боль в костях и мышечная слабость. Учитывая выраженный дефицит МПК, связанный с большим количеством накопленного неминерализованного остеоида, лечение альфакальцидолом и препаратами кальция было рекомендовано продолжить до полного восстановления МПК. Рентгеновская денситометрия рекомендована через 6 мес.

Обсуждение

ФП ОМ, индуцированная опухолью, относится к редким заболеваниям, и, хотя первый случай описан еще в 1947 г. R. McCance [1], ее диагностика представляет определенные сложности. Прежде всего, это связано с маленькими размерами опухоли, о которой пациент не догадывается, так как отсутствуют локальные клинические симптомы. По имеющимся данным, в 53% случаев опухоль находилась в различных костях скелета, в 45% случаев – в мягких тканях или даже внутрикожно [2]. Длительное существование боли в мышцах и суставах (в нашем случае – в крестцово-подвздошной области) нередко становится причиной ошибочного диагноза РА [3]. Прогрессирующая мышечная слабость, нарушение походки или боль в мышцах заставляют искать неврологические или даже психические расстройства [4].

Ответственным за развитие данного типа ФП ОМ является ФРФ-23, который экспрессируется опухолью [5]. В норме ФРФ-23 также присутствует в организме (синтезируется остеоцитами) и осуществляет регуляторное влияние на гомеостаз фосфатов. Его основная роль сводится к снижению уровня сывороточного фосфата (фосфотонин) [6]. ФРФ-23 в процессе эволюции приобрел и эндокринные функции (участвует в образовании активного метаболита витамина D). Ген ФРФ-23 первоначально был определен как ген аутосомно-доминантного гипофосфатемического рахита (autosomal dominant hypophosphatemic rickets – ADHR) [7]. Его роль при опухоли-индуцированной ОМ у человека была показана позже [8]. Регуляция уровня сывороточного фосфата осуществляется, главным образом, за счет контроля реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах, в эпителии которых находятся Na-PO₄-котранспортеры 2a- и 2c-типов, экспрессия которых подавляется ФРФ-23. Также ФРФ-23 оказывает влияние на метаболизм витамина D. С одной стороны, он подавляет экспрессию Cyp27b1 (1 α -гидроксилаза), с другой – стимулирует экспрессию Cyp24 (24-гидроксилаза). Это разнонаправленное влияние снижает образование активной формы витамина D и усиливает инактивацию этой формы, что еще больше усугубляет дефицит фосфатов за счет снижения их всасывания в кишечнике.

Чрезмерная продукция ФРФ-23 опухолью приводит к тому, что при низком уровне фосфора крови и постоянно запредельно низкой его реабсорбции концентрация фосфора в моче достигает очень высокого уровня. В такой ситуации ни назначение активных метаболитов, ни использование препаратов фосфора не приводит к положительным сдвигам. В свою очередь, длительно существу-

ющая гипофосфатемия нарушает минерализацию, что приводит к ОМ и многочисленным перестроечным переломам и деформациям костей скелета.

Основанием для диагноза ФП ОМ является наличие гипофосфатемии в сочетании с гиперфосфатурией. В случае если этот тип ОМ выявляется впервые у взрослого, как у нашей пациентки, всегда требуется исключение ОМ, индуцированной опухолью, секретирующей ФРФ-23. Анализируя приведенный выше случай, следует отметить, что у пациентки очень поздно и только в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой впервые выполнено биохимическое исследование крови и мочи для оценки гомеостаза фосфора и кальция, хотя многочисленные низкоэнергетические переломы и мышечная слабость требовали исключения ОМ уже в начале заболевания. Как отмечалось выше, ФП ОМ может быть заподозрена только на основании выявленных гипофосфатемии и гиперфосфатурии, а уровень фосфора в крови и моче исследуется в любой лаборатории страны. Гораздо труднее выявить опухоль, которая не проявляется клинически. Проведение скрининг-теста (иммунологический метод) для определения ФРФ-23 не всегда оказывается успешным [9], что было продемонстрировано и в нашем наблюдении.

Что касается визуализации опухоли, то, как показало настоящее наблюдение, скintiграфия с ^{99m}Tc неэффективна. Более информативна скintiграфия с ^{99m}Tc тектронидом, но ее чувствительность зависит от наличия в опухоли рецепторов соматостатина, которые могут отсутствовать. Негативный ответ при скintiграфии с октреотидом отмечается у 30% пациентов [10]. В этих случаях для визуализации опухоли рекомендуется позитронно-эмиссионная томография с 18F-фтордезоксиглюкозой.

После удаления опухоли, секретирующей ФРФ-23, фармакологическое лечение заключается в назначении препаратов кальция и активного метаболита витамина D [11]. Длительность лечения определяется периодом восстановления нормальной МПК, однако надо отметить, что работ, касающихся продолжительности этого периода, крайне мало. В одном исследовании продемонстрировано увеличение МПК на 111% в поясничном отделе позвоночника и на 97% в шейке бедренной кости через 4 мес после хирургического удаления опухоли. И хотя через 12 мес МПК в этих сегментах восстановилась, авторы полагают, что полного обратного развития нарушений минерализации к этому периоду не происходит, так как сохраняется дефицит МПК в костях предплечья [12].

Заключение

Таким образом, наш собственный опыт и данные литературы показывают, что при наличии выявленной впервые у взрослого ФП ОМ необходимо исключить ее связь

Таблица 2

Сравнение уровней фосфора и ЩФ в крови до и после оперативного удаления фосфатурической мезенхимальной опухоли

Показатель	Период			Референсные значения
	до операции	через 1 мес после операции	через 2 мес после операции	
Фосфор, ммоль/л	0,63	0,89	1,24	0,8–1,45
ЩФ, Ед/л	645	310	159	35–129

с фосфатурической мезенхимальной опухолью. Для визуализации этой опухоли, которая не проявляется клинически, имеет малые размеры и самую разную локализацию, необходима скинтиграфия с ^{99m}Tc-тектротидом или позитронно-эмиссионная томография с 18F-фтордезоксиглюкозой.

Настоящее наблюдение свидетельствует также о сложности морфологической диагностики фосфатурической мезенхимальной опухоли, что, прежде всего, связано с недостаточным знакомством патоморфологов с патологией, так как заболевание встречается редко. В то же время хирургическое удаление опухоли в комбинации с последующим приемом препаратов кальция и активного метаболита витамина D позволяет устранить все симптомы заболевания. Чем раньше будет установлена связь ОМ с фосфа-

турической мезенхимальной опухолью, тем меньше будет нарушена минерализация костей скелета и тем короче будет период восстановления нормальной структуры костной ткани после удаления опухоли.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Niemeier T, Leddy L, Bolster M. Insufficiency fracture associated with oncogenic osteomalacia. *JCR*. 2013 Jan;19(1):38-42. doi: 10.1097/RHU.0b013e31827cd112
2. Sundaram M, McCarthy EF. Oncogenic osteomalacia. *Skeletal Radiol*. 2000 Jan;29:117-24. doi: 10.1007/s002560050581
3. Lewiecki EM, Urig EJ, Williams RC Jr. Tumor-induced osteomalacia: lessons learned. *Arthritis Rheum*. 2008;(58):773-7. doi: 10.1002/art.23278
4. Teasell RW, Shapiro AP. Misdiagnosis of conversion disorders. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002;(81):236-40. doi: 10.1097/00002060-200203000-00015
5. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, et al. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer*. 2011;(18):53-77. doi: 10.1530/ERC-11-0006
6. Добронравов ВА. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов 23. *Нефрология*. 2011;(4):11-20 [Dobronravov VA. A modern look at the pathophysiology of secondary hyperparathyroidism: the role of fibroblast growth factor 23. *Nefrologiya*. 2011;(4):11-20 (In Russ.)].
7. ADHR Consortium Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet*. 2000;26:345-8. doi: 10.1038/81664
8. Shimada T, Mizutani S, Muto T, et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:6500-5. doi: 10.1073/pnas.101545198
9. Imel EA, Peacock M, Pitukcheewanont P, et al. Sensitivity of fibroblast growth factor 23 measurements in tumor-induced osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2055-61. doi: 10.1210/jc.2005-2105
10. Jan de Beur SM, Streefen EA, Civelek AC, et al. Localisation of esenchymal tumours by somatostatin receptor imaging. *Lancet*. 2002;359:761-3. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07846-7
11. Drezner MK. Tumor-induced osteomalacia. *Rev Endocr Metab Disord*. 2001;2:175-86. doi: 10.1023/A:1010006811394
12. Shane E, Parisien M, Henderson JE, et al. Tumor-induced osteomalacia: clinical and basic studies. *J Bone Miner Res*. 1997;12:1502-11. doi: 10.1359/jbmr.1997.12.9.1502

**Ответы на вопросы к статье
Ш. Эрдеса и А.В. Смирнова
«Технология диагностики
воспалительных изменений скелета
при анкилозирующем спондилите
по данным магнитно-резонансной
томографии»**

(с. 684):

1 - А, Б

2 - В

3 - А

4 - Б

5 - Б

6 - А