

肿瘤相关性低磷抗 D 骨软化症的外科干预治疗

金今 邱贵兴 陈宾 于斌 高增鑫 刘正 李其一

摘要: **目的** 观察分析采用外科手术方法治疗肿瘤相关性低磷抗 D 骨软化症的早期疗效及此类肿瘤的外科学特点。**方法** 从 2004 年 2 月至 2005 年 3 月,对 7 例诊断为肿瘤相关性低磷抗 D 骨软化症的患者进行手术治疗,完整切除软组织肿瘤 5 例,骨肿瘤 2 例。术后平均随访 4 个月(2 周~12 月)。**结果** 6 例患者术后临床症状明显改善,血磷恢复正常,1 例未见明显改善。**结论** 肿瘤低磷抗 D 骨软化症是一种罕见病例,5 例软组织肿瘤临床症状少,常规体检不易发现;2 例骨肿瘤在 X 线片上仅表现为骨密度增高区,无明显溶骨及破坏,易被误诊。一经确诊,手术治疗效果良好。

关键词: 肿瘤相关性骨软化症; 手术

Surgical treatment of tumor-induced osteomalacia JIN Jin, QIU Guixing, CHEN Bin, et al. Department of Orthopaedic Surgery, PUMC Hospital, CAMS and PUMC, Beijing 100730, China

Abstract: Objective To observe and analyze the early therapeutic effects of treating the tumor-induced vitamin-D resistant hypo-phosphate osteomalacia by surgical intervention and surgical characters of this kind of tumor.

Methods Seven patients with the diagnosis of tumor-induced vitamin-D resistant hypo-phosphate osteomalacia received complete resection operations of tumors from February 2004 to March 2005, with 5 cases of soft connective tissue tumor and 2 of bone tumor. The follow-up period ranged from 2 weeks to 12 months (mean, 4 months).

Results Six patients improved their symptoms dramatically after operation, with serum phosphate levels restore to normal. One patient has no significant improvement. **Conclusions** Tumor-induced vitamin-D resistant hypo-phosphate osteomalacia is a kind of rare disease. Five patients with soft connective tissue tumor have few symptoms, hard to be found by physical examination. X-ray films of two patients with bone tumor show increased density of bone, without obvious osteolysis and bone destructions, therefore it is easy to misdiagnose. Once confirmed, Surgical treatment is necessary, and can achieve a good effect.

Key words: Tumor-induced osteomalacia; Operation

低磷抗 D 骨软化症是由于新形成的骨基质不能正常进行矿化的一种代谢性骨病。病因有多种,其中的一型是由于肿瘤所致。这种肿瘤分泌一些体液因子导致肾小管回吸收磷障碍而发病,患者的主要临床表现为进行性肌无力、骨痛、多发骨折等。辅助检查可见患者的血磷低、尿磷高,而血钙正常。患者骨骼 X 线可见骨密度降低、骨小梁模糊,有时可见骨折形成。我院骨科自 2004 年 2 月至 2005 年 3 月共收治此类患者 7 例,经手术切除肿瘤后,其中 6 例临床症状明显好转,血磷迅速恢复正常水平而治愈。现结合患者的病史、诊断及外科手术治疗特点总结报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

本组患者共 7 例,男性 4 例,女性 3 例;年龄 30~53 岁,平均 43.9 岁;其病史从发病到手术治疗为 2 年~27 年不等,平均 7.9 年,见表 1。

1.2 诊治经过

本组患者均有较长期的进行性肌无力、骨痛和骨折症状,身高明显下降 1.5~10 cm 不等;严重者长期卧床,不能自主行走。某男性患者,52 岁,病史 7 年;X 线片上可见骨质稀疏,椎体变长变扁,呈双凹征;骨盆呈放射状三叶畸形(图 1);多有骨折或假骨折(图 2);曾按“原发性骨质疏松症”、“强直性脊柱炎”、“类风湿性关节炎”等治疗无效;术前血化验检查示血磷低、血钙正常、碱性磷酸酶高、尿磷排出增加;术前奥曲肽显像(^{99m}Tc -octreotide)显示有软组

织或骨组织内异常放射浓聚区(图 3)。经 CT、MRI、X-ray、超声等检查证实 7 例患者中,有 5 例患软组织肿瘤,2 例患骨肿瘤。在完成术前检查后均行手术治疗,完整切除肿瘤。术后病理诊断:软组织肿瘤 5 例中,良性 3 例,恶性 2 例;骨肿瘤 2 例,代谢性骨病

1 例,尿磷性间叶性肿瘤 1 例(表 1)。术后 2 周内 7 例患者中有 6 例患者血磷完全恢复正常,未恢复的 1 例为第 4 例,此例患者为恶性外周神经鞘瘤合并神经纤维瘤病,考虑仍有其它部位肿瘤分泌液体因子,从而血磷未见明显改变,见表 1。

表 1 本组患者临床资料

性别	年龄 (岁)	病程 (年)	骨折 部位	体检	奥曲肽 部位	CT、MRI、X-ray 超声 (cm)	病理 结果	术前血磷(正常值 2.3 ~ 4.3 mg/dl)	术后血磷 (mg/dl)
男	47	2	股骨颈 肋骨	(-)	右髋后	φ2.7	血管瘤	0.9	3.1
女	42	5	耻骨	(+) 左踝	左外髌	φ1.5	腱鞘巨 细胞瘤	1.1	2.2
男	41	4.5	股骨颈 肋骨	(+) 股骨干外侧髌	右股骨外侧	φ6	血管外皮瘤	1.3	2.9
女	42	6	股骨 耻骨	(-)	右股骨中上段	φ3	恶性外周 神经鞘瘤	1.8 ~ 2.2	2.3
男	52	7	尺桡骨 肩胛骨、掌骨	(-)	右膝增高区	股骨外髌 φ5.5	代谢性骨病	1.0	2.3
女	53	27	肋骨	(-)	右胫骨上端	胫骨 φ6.5	尿磷性间 叶性肿瘤	1.3	2.6
男	30	4	肋骨	(-)	右股部增高区	侵犯股骨 φ4	恶性尿磷性 间叶性肿瘤	1.0	3.5

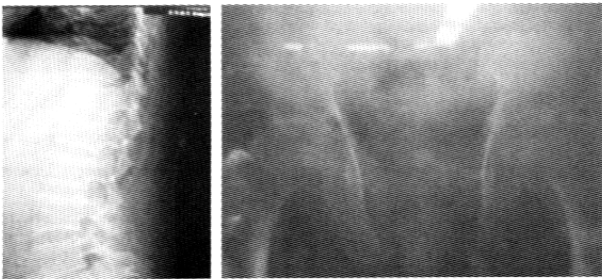


图 1 骨盆及椎体畸形

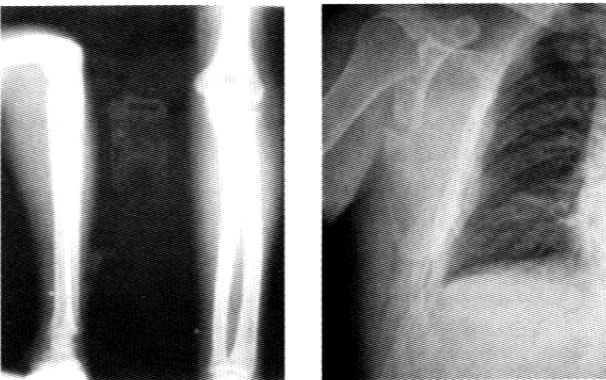


图 2 肩胛骨及尺骨自发骨折

1.3 外科特点

本组患者均以进行性肌无力、骨痛、骨折为主诉;肿瘤均无明显临床症状,甚至很难发现。本组 5 例软组织肿瘤分布于深筋膜层,或肌层内,有 2 例可

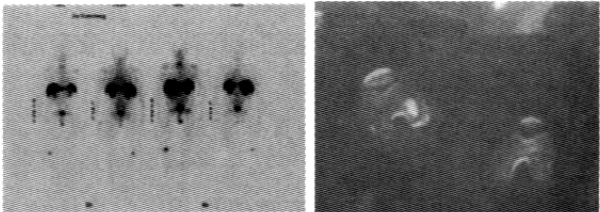


图 3 奥曲肽显像(99mTc-octreotide)示右膝部异常放射浓聚区, CT 示右股骨外侧髌骨密度异常增高区

经触诊扪及,其他 3 例不能扪及,需经辅助检查,如 CT、MRI 或超声检查证实;2 例骨肿瘤 X 线上也只可看到有异常改变的骨质,以骨密度异常增高为主,与正常骨组织无明显边界,未见骨组织的明显溶解及破坏。术中见 5 例软组织肿瘤有些有完整包膜,有的与正常组织分界不清,与我们平常所切除的非内分泌肿瘤相似;2 例骨肿瘤主要特点是术野内肿瘤界限不清,与正常骨组织不易区分,需行术中拍片,以确认异常的骨组织被完全刮除,然后用石炭酸及酒精灭活内壁,行异体骨植骨融合术。

1.4 术后随访

7 例患者术后随访 2 周至 1 年,平均随访 4 个月。在 2 周内 6 例患者全身骨痛及肌无力明显改善,血磷恢复正常,停止补充中性磷;1 例未见明显恢复,继续药物治疗;2 例骨肿瘤患者术后 3 个月随访,植骨已完全融合,未发生骨折及其它并发症。

2 讨论

肿瘤所致的低磷抗 D 骨软化症由 McCance^[1], Prader 等^[2]先后报道了肿瘤为这一综合症的致病原因。目前世界上陆续报道了约 120 余例,其致病机理尚不十分清楚。可能的机理为:肿瘤细胞分泌一种或几种体液因子,影响肾小管对磷的重吸收,导致低血磷、高尿磷;同时肾脏 1α 羟化酶活性下降导致 $1.25(\text{OH})_2\text{VitD}_3$ 水平下降以及一系列病理、生理变化^[3]。目前有文献报道已经证实的一种体液因子为成纤维生长因子 23,其在肿瘤组织中过量释放,导致上述病理改变^[4,5]。是否还有其它内分泌激素影响,目前正在研究中。

本病好发于 30 ~ 40 岁的成年人,青少年少见^[3]。临床常见首发表现为骨关节痛,其他的常见症状还有:肌力下降,身高减少,步态异常,多发骨折及骨骼畸形等,临床症状无明显特异性。患者的典型 X 线表现为骨密度降低、骨小梁模糊、骨盆及椎体变形,大多可见骨折或假骨折形成^[6,7]。

根据患者的病史、临床症状及体征、血液生化检查及 X 线发现,即可临床确诊。但肿瘤的诊断需靠仔细的查体及多项辅助检查如 MRI、CT、X 线片、超声、奥曲肽显像(生长抑素受体示踪剂显像扫描)等,在这之中,奥曲肽显像具有重要作用^[8]。由于此类肿瘤均为生长抑素高表达,所以奥曲肽显像对肿瘤的定位有极其重要的意义。本组 7 例患者奥曲肽显像均提示肿瘤存在,其中 2 例可体检扪及肿物,其他 5 例是在奥曲肽显像结果的提示帮助下,经其他辅助检查证实找到肿瘤并予以切除。所以如怀疑本病,均需作此检查以帮助找到肿瘤。

文献报道肿瘤大多为间充质组织起源^[9,10],可来源于血管源性、间叶组织及纤维组织。大多为良性,也可为恶性。分布于骨组织的约占 53%,肌肉组织的约为 45%,皮肤约为 3%^[11]。肿瘤大小不一,直径从 1 ~ 7 cm 不等,大多无临床症状,不易发现^[12]。

本病应以手术治疗为主,有效率可达 90% 以上^[13,14];放、化疗对本病无效^[15];药物治疗以终生补充中性磷和 $1.25(\text{OH})_2\text{VitD}_3$ 为主,只能维持血钙、磷在一定的水平,但不能治愈^[13]。所以,对于发现肿瘤的患者,不论其为良性或恶性,均应积极外科干预治疗。肿瘤切除后,患者血磷上升,骨质疏松好转,骨骼肌肉系统症状逐渐消失。术后 X 线片骨质

疏松表现也可逐渐恢复正常^[16]。

【参 考 文 献】

- [1] McCance RA. 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: 33-47.
- [2] Prader A, Illig R, Uehlinger RE, et al. Rachitis infolge knochentumors (Rickets caused by bone tumors). *Helv Pediatr Acta*, 1959, 14: 554-565.
- [3] Drezner MK. Tumor-induced rickets and osteomalacia. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of Mineral Metabolism*. New York: Raven Press, 1996. 319-325.
- [4] 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: 6500-6505.
- [5] Larsson T, Zahradnik R, Lavigne J, et al. Immunohistochemical detection of FGF-23 Protein in tumors that cause oncogenic osteomalacia. *Eur J Endocrinol*, 2003, 148: 269-276.
- [6] Robert D, Zura MD, John S, et al. Tumor-induced osteomalacia and symptomatic looser zones secondary to mesenchymal chondrosarcoma. *J Surg Oncol*, 1999, 71: 58-62.
- [7] Uchida H, Yokoyama S, Kashima K, et al. Oncogenic vitamin D resistant hypophosphatemic osteomalacia (benign ossifying mesenchymal tumor of bone): case report. *Jpn J Clin Oncol*, 1991, 21: 218-226.
- [8] Jan de Beur SM, Streeten EA, Civelek AC, et al. Localisation of mesenchymal tumours by somatostatin receptor imaging. *Lancet*, 2002, 359: 761-763.
- [9] Drezner MK. Tumor-induced osteomalacia. *Rev Endocr Metab Disord*, 2001, 2: 175-186.
- [10] Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Billings SD, 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: 1-30.
- [11] Weidner N, Bar RS, Weiss D, et al. Neoplastic pathology of oncogenic osteomalacia-rickets. *Cancer*, 1985, 55: 1691-1695.
- [12] Agus ZS. Oncogenic hypophosphatemic osteomalacia. *Kidney Int*, 1983, 24: 113-123.
- [13] Furco A, Roger M, Mouchet B, et al. Osteomalacia cured by surgery. *Eur J Intern Med*, 2002, 13: 67-69.
- [14] Mitchell S, Parker MD, Irwin Klein MD, et al. Tumor-induced osteomalacia: evidence of a surgical correctable alteration in vitamin D metabolism. *JAMA*, 1981, 245: 492-493.
- [15] Chacko V, Joseph B. Osteomalacia associated with haemangiopericytoma. *J Indian Med Assoc*, 1981, 76: 173-175.
- [16] Mario Sparagana MD. Tumor-induced osteomalacia: long-term follow-up of two patients cured by removal of their tumors. *J Surg Oncol*, 1987, 36: 198-205.

(收稿日期: 2005-05-09)