

·述评·

肿瘤源性骨软化症 1 例报道

冯文煦 杨雁 余学锋 胡蜀红*

华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科, 武汉 430030

中图分类号: R738.6 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 11-1481-04

摘要: 目的 熟悉肿瘤源性骨软化症(tumor induced osteomalacia,TIO)的特征。方法 介绍 1 例低磷性骨软化症的临床表现、实验室检查、影像学 and 病理检查。结果 患者,男,41 岁,全身多关节疼痛伴跛行 2 年余。脊椎后突,肋外翻。血磷 0.31mmol/L,血碱性磷酸酶 255U/L;全身 PET/CT:双侧多根肋骨、骶骨、双侧髌骨骨折;左侧股骨头低密度病灶,放射性摄取增高,肿瘤性病变可能。髌关节 MRI:左侧股骨颈局限性骨质缺损,大小约 1.0×1.5cm,为良性骨病,肿瘤样病变不排除。区域组织麻醉下行左股骨颈肿瘤切除术,病理报告:间叶源性肿瘤,联系临床考虑考虑为尿磷性间叶肿瘤(Phosphaturic mesenchymal tumor)。术后第 7 天复查血磷升至 0.76mmol/L,碱性磷酸酶降至 215U/L,24h 尿磷降至 8.4mmol/24h。术后一月随访骨痛症状及近端肌肉无力症状均有好转。本例最后诊断肿瘤源性骨软化(TIO)。结论 成年发生的无家族史低磷性骨软化症应排除 TIO,全身 PET/CT 功能显像和局部 MRI 解剖显像可确定肿瘤部位,手术切除肿瘤是治疗的关键。

关键词: 肿瘤源性骨软化症;低磷血症

Tumor-induced osteomalacia: A case report

FENG Wenxu, YANG Yan, YU Xuefeng, HU Shuhong*

Department of Endocrinology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Wuhan 430030, China

Corresponding author: HU Shuhong, Email: hushuho2645@163.com

Abstract: **Objective** To clarify the characteristics of tumor-induced osteomalacia (TIO). **Methods** The clinic manifestations, blood biochemistry, imaging studies, and pathologic results of one case of hypophosphatemic malacia were reported. **Results** The 41-year-old male patient was presented with polyarthralgia and claudication. Kyphosis and ribs valgus were found in physical examination. Blood phosphate level decreased (0.31mmol/L) and blood alkaline phosphatase level increased (255U/L). The whole body PET/CT showed scoliosis, vertebral osteopenia, fractures of bilateral ribs, sacrum, and hip bone. In addition, a low density tumor-like lesion with high radioactive uptake in the head of the left femur was found. The hip joint MRI displayed a 1.0 × 1.5cm local bone defect in the neck of the left femur, which was suspected as benign bone tumor. With local tissue anesthesia the tumor was removed. The pathologic examination reported a mesenchymal tumor. The final diagnosis was tumor-induced osteomalacia (TIO). **Conclusion** An adult patient with hypophosphatemic malacia without family history should be suspected as tumor-induced osteomalacia. The whole body PET/CT function imaging and local MRI anatomical imaging are helpful for localization of the tumor. Surgical resection of the tumor is the first of choice of treatment.

Key words: Tumor-induced osteomalacia; Hypophosphatemia

佝偻病或骨软化是类骨矿化障碍的代谢性骨病,其病因以维生素 D 缺乏导致机体缺钙进而影响钙磷在类骨质沉积为多见;另外一类少见的病因为机体磷缺乏导致钙磷沉积障碍,统称为低磷性佝偻病或骨软化,分为先天性和后天性。肿瘤源性骨软化症(Tumor Induced Osteomalacia,TIO)是多见于成人的后天性低磷性骨软化病,是一种伴瘤综合征

(Paraneoplastic Syndrome),属于少见病,往往被误诊,目前全球报告约 350 多例,我科于 2015 年诊断 1 例,现报告如下。

1 资料情况

1.1 资料来源

患者,男,41 岁,因全身多关节疼痛 2 年余于 2015 年 11 月 04 日入院。患者于 2013 年 4 月无明显诱因出现双侧髌关节疼痛、活动困难,行走时疼痛

*通讯作者: 胡蜀红,Email:hushuho2645@163.com

明显,渐出现全身多处关节疼痛,伴随有近端肌无力。于 2014 年曾以“强直性脊柱炎”诊治,效果欠佳。于 2015 年 7 月被诊断“骨质疏松、病理性骨折”,给予补钙和止痛治疗。自起病以来,患者精神、饮食、睡眠欠佳,小便正常,大便秘结。身高、体重较前渐下降。既往体健,患者足月顺产,父母非近亲结婚,家族成员无类似疾病史。

体格检查:身高 159 cm(比发病前减少 7 cm),体重 52 kg。T 36.5℃,P 72 bpm,R 20 bpm,BP 151/94 mmHg。神清、精神可,跛行,扶入病房。脊椎后突,肋外翻,双侧髋关节、肩关节、腰背部压痛明显。

1.2 实验室检查

血、尿常规和肝、肾功能正常。血钙 2.03 mmol/L(2.15 - 2.55),磷 0.31 mmol/L(0.81 - 1.45);甲状旁腺激素(PTH)49.97 pg/ml,碱性磷酸酶 255 U/L(40 - 129);肾磷廓清率(TMP/GFR)0.30 mmol/L(相应性别和年龄参考值:0.99 - 1.34),24 小时尿磷 12.8 mmol/24 h,尿磷排泄分数

(FEP) 20.50%(参考值:15 - 20%)。甲状腺激素、皮质醇水平及节律、性激素均正常;类风湿因子、风湿全套、血沉、HLA-B27、肿瘤标记物全套均正常;血维生素 25(OH) D₃ 浓度为 23 ng/ml(<20,维生素 D 缺乏;20 - 29,维生素 D 不足;30 - 100 理想水平),血维生素 1,25(OH)₂D₃ 浓度因客观条件限制未测。

1.3 影像学检查

X 光平片示脊柱侧弯,骶骨骨密度明显减低,骨质破坏(图 1)。双侧肋骨多发陈旧性改变。全身骨组织代谢显像(PET/CT)结果:1. 双侧多根肋骨、骶骨、双侧髋骨骨折,代谢无增高;左侧股骨低密度灶,放射性摄取增高,疑似肿瘤病变(图 2)。髋关节 MRI 示:左侧股骨颈局限性骨质缺损,见一等 T1 长 T2 软组织影,充填周缘见不连续的硬化边存在,大小约 1.0×1.5 cm,临近软组织未见明确肿块影,意见:左侧股骨颈良性骨病,肿瘤样病变不排除。(图 3)



图 1 胸部正位片:可见肋骨多发陈旧性骨折改变;腰椎平片:可见骶骨骨密度明显减低,骨质破坏,脊柱侧弯。

Fig. 1 The X-ray film of the chest showed old fractures in the ribs. The X-ray film of the lumbar showed reduction of bone density in sacrum, destruction of bone, and scoliosis

1.4 治疗情况

2015 年 11 月 23 日区域组织麻醉下行左股骨头病灶切除术。病理报告:见大量梭型细胞,钙化基质,窦样血管,意见:间叶源性肿瘤,结合临床考虑为磷酸盐尿性间质肿瘤。免疫组化:SMA 灶状(+),S-100 灶状(++),CD163(散在+),CD68(散在+),CD31(-),CD34(-),Ki-67(约 3 - 5%)。术后第 7 天复查血磷升至 0.76 mmol/L,碱性磷酸酶由原来的 255 U/L 降至 215 U/L,24 h 尿磷降至 8.4 mmol/24 h。

2 讨论

TIO 的致病机制尚不完全清楚,可能是起源于间叶组织的肿瘤产生一种导致肾小管排磷增加的因子 FGF-23。FGF-23 由成骨细胞和骨细胞分泌的 251 个氨基酸的肽,它与肾小管上皮细胞基底缘的受体结合后,抑制 NaPi II a 的表达,使肾脏排磷增加^[2,3],FGF-23 还抑制 1-α 羟化酶的活性,增加 24 羟化酶的活性导致活性维生素 D(1,25(OH)₂D₃)生成不足,加重低磷血症,低磷血症刺激 PTH 分泌,

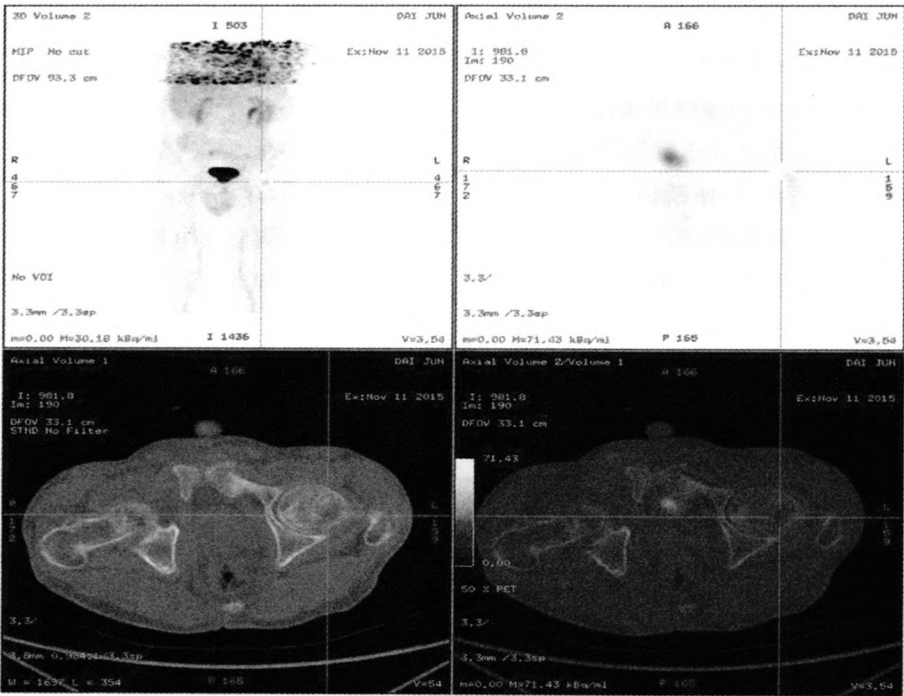


图 2 PET/CT 示左侧股骨低密度灶,放射性物质摄取增高,疑似肿瘤病变
Fig. 2 The results of PET/CT showed a tumor-like low density lesion in the left femur with increased intake of radioactive substances

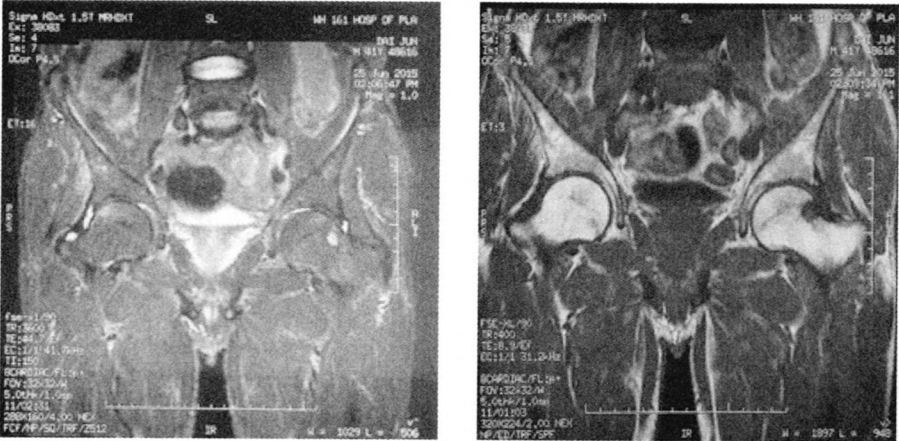


图 3 髋关节 MRI:左侧股骨颈肿瘤样病变可能
Fig. 3 The MRI demonstrated a tumor-like lesion in the left femoral neck

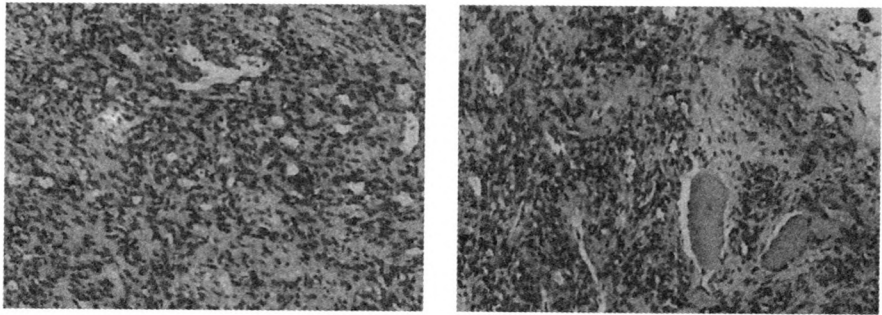


图 4 肿瘤病理结果:见大量梭形细胞,考虑为磷酸盐尿性间质肿瘤(HE ×100)
Fig. 4 The pathological result demonstrated spindle-shaped tumor cells and accords with phosphaturic mesenchymal tumor (HE ×100)

血钙一般正常或偏低。机体磷主要位于骨骼和细胞内,成年人的骨骼和细胞外液磷的转运基本恒定,血磷水平主要取决于肠道吸收和肾脏排泄水平。磷从肾小球滤过后 85-95% 在近端肾小管重吸收^[1]。近端肾小管主动重吸收由管腔侧钠-磷协同转运体 II a (NaPi II a) 完成。除甲状旁腺素(PTH)抑制 NaPi II a 外,此外近些年还发现其他一系列物质抑制 NaPi II a,统称为降磷素(phosphatonin),包括成纤维细胞生长因子-23(fibroblast growth factor-23, FGF23),卷曲相关蛋白 4(frizzled-related protein 4, FRP4),细胞外基质磷酸糖蛋白(matrix extracellular phosphoglycoprotein, MEPE)等。导致低磷血症、肌痛、肌无力、佝偻病或骨软化。TIO 最早由 McCance 于 1947 年报道^[2],1959 年 Prader 年才弄清楚是由肿瘤引起^[3],2000 年确定这种肿瘤组织分泌的利磷因子是 FGF-23,目前全球报道总例数约 350 例左右,其中 200 多例是近 10 年报道的^[4]。TIO 好发于成人,2/3 发生于 30 岁以上人群,无性别差异。典型症状是渐进性的承重骨骨病,骨密度降低,病理性骨折,伴肌痛和肌无力。引起 TIO 的肿瘤大多为起源于间叶组织的良性肿瘤、体积较小、起病隐匿、生长缓慢,软组织肿瘤及骨骼肿瘤各占 50%。多见于四肢,其次为头面部^[5]。引起骨软化症的肿瘤起源于间充质细胞,细胞类型多样,主要由梭形细胞和破骨细胞样多核巨细胞等构成,富含微小血管,可混有软骨或类骨组织(影像学显示为钙化),可统称为“尿磷性间叶肿瘤混合结缔组织变体”(Phosphaturic Mesenchymal Tumor, Mixed Connective Tissue Variant, PMTMCT)^[6]。

TIO 实验室检查主要特点为低血磷,高尿磷,ALP 升高,PTH 正常或偏高,1,25(OH)₂D₃降低或正常,血钙水平多在正常范围或偏低。骨 X 摄片可表现为骨量减少,假骨折线,骨小梁影模糊,尤以骨盆、腰椎为著。放射性核素显像可尽早发现可疑病灶。F-18 FDG PET/CT 依据糖利用增加或血供丰富的特点发现病变,而 PMTMCT 的肿瘤大多血流丰富,因此 PET/CT 发现病灶的敏感性很高,但特异性较差。PMTMCT 肿瘤细胞常表达生长抑素受体,可以通过生长抑制素衍生物⁹⁹Tc-奥曲肽显像发现病灶,其特异性高于 FDG PET/CT。FDG PET/CT 和⁹⁹Tc-奥曲肽显像属于肿瘤的功能显像,全身 MRI 显像则可明确病变的解剖部位^[1]。

手术完整切除肿瘤可以根治^[7]。肿瘤切除后血磷迅速纠正,一般在 2-7 天血磷恢复正常,临床

症状可以有效缓解。不能完全切除或恶性 PMTMCT 患者无法找到引起骨软化的肿瘤患者需要持续补充磷和活性维生素 D,药物治疗可以终生补充元素磷 15-60 mg·kg⁻¹·d⁻¹(1-3 g/d)和钙三醇或阿法骨化二醇 15-60 mg·kg⁻¹·d⁻¹,维持血磷在正常低值。并且定期监测血尿电解质。

该患者特点:(1)成年男性,隐匿起病;(2)以乏力、多部位骨痛为主要临床表现,病变累及肋骨、髋关节等多部位,有进行性加重趋势;(3)无家族性佝偻病或骨软化史。(4)辅助检查提示低血磷,尿磷重吸收指数降低,尿磷排泄分数增加,证实低磷血症为尿磷排泄增加所致。(5)影像学检查有多处假性骨折的骨软化表现。(6)PET-CT 疑诊左侧股骨颈肿瘤性病变,MRI 证实病变部位。(7)肿瘤组织病理类型符合间叶组织肿瘤,免疫组化:CD68(+) CD34(-)符合组织细胞来源,Ki-67 低表示良性病变。(8)手术切除病灶后,血磷明显回升。根据上述特点,虽然被客观条件所限未检测血 FGF-23 等降磷素,TIO 诊断仍可明确。患者出院后仍需观察,因为肿瘤切除不完全的话仍有复发的可能^[8,9]。

综上不难发现,当患者出现乏力、骨痛等佝偻病症状,生化检查呈现低血磷、高尿磷的特点,要考虑低磷性骨软化,全身影像学检查对发现肿瘤部位有重要意义。早期发现肿瘤并手术切除对肿瘤相关性低磷抗 D 骨软化症患者的预后有着重要影响。

【参考文献】

- [1] Kumar R, Folpe AL, Mullan BP. Tumor-Induced Osteomalacia. *Transl Endocrinol Metab*, 2015, 7(3): 1871.
- [2] 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. *Quarterly Journal of Medicine*, 1947, 16: 33-46.
- [3] Prader A, Illig R, Uehlinger RE, et al. Rachitis infolge knochentumors (Rickets caused by bone tumors). *Helv Pediatr Acta*, 1959, 14: 554-565.
- [4] White KE, Jonsson KB, Carn G, et al. The autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) gene is a secreted polypeptide overexpressed by tumors that cause phosphate wasting. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86: 497-500.
- [5] Jiang Y, Xia WB, Xing XP, et al. Tumor-induced osteomalacia: an important cause of adult-onset hypophosphatemic osteomalacia in China: Report of 39 cases and review of the literature. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(9): 1967-75.
- [6] Zhong DR, Liu TH, Yang T, et al. Clinicopathological study of 10 cases osteomalacia or rickets associated mesenchymal tumors. *Chin J Pathol*. 2005, 34(11): 724-728 (in Chinese).
- [7] Furco A, Roger M, Mouchet B, et al. Osteomalacia cured by surgery. *Eur J Intern Med*, 2002, 13(1): 67-69.
- [8] Jiang Y, Xia WB, Xing XP, et al. Diagnosis and treatment of tumor induced osteomalacia. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 2010, 32(4): 477-478 (in Chinese).
- [9] Jin J, Qiu GX, Chen B, et al. Surgical treatment of tumor-induced osteomalacia. *Chin J Osteoporos*, 2005, 11(3): 346-348 (in Chinese).

(收稿日期: 2016-04-09; 修回日期: 2016-06-20)