

Tumor-induced osteomalacia

Tumor-induced osteomalacia หรือที่เรียกว่า oncogenic osteomalacia เป็น paraneoplastic syndrome ที่พบได้น้อยและยากต่อการวินิจฉัย ซึ่งเกิดจากเนื้องอกที่สร้างสาร fibroblast growth factor 23 (FGF23) อันมีผลทำให้เกิดความผิดปกติของระดับฟอสเฟตที่ต่ำลงจากการสูญเสียฟอสเฟตทางไต ซึ่งมักเป็นเนื้องอกกลุ่ม fibrous และ mesenchymal (ชนิด mixed connective tissue) ที่มีขนาดเล็กและโตช้า แบ่งเป็น 4 ชนิดตาม histological findings

(1) Phosphaturic mesenchymal tumor, mixed connective tissue type (PMTMCT)

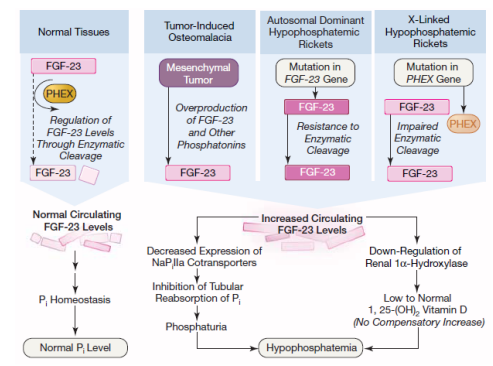
(2) osteoblastoma-like tumors, (3) ossifying fibrous-like tumors, (4) nonossifying fibrous-like tumors

Pathophysiology

FGF23 จะยับยั้งการทำงานของ Sodium-phosphate cotransporter type IIa และ IIc (NaPi-IIa และ NaPi-IIc) ที่ไต ทำให้เสียฟอสเฟตไปในปัสสาวะ นอกจากนี้ FGF23 ยังยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ 1-alpha hydroxylase และกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ 24 hydroxylase ทำให้ระดับ $1, 25(OH)_2 D$ ในเลือดลดลงด้วย

JAMA, September 14, 2005—Vol 294, No. 10

Figure 3. Mechanisms of FGF-23 Excess in Renal Phosphate-Wasting Syndromes



In tumor-induced osteomalacia, fibroblast growth factor 23 (FGF-23) and other phosphatonins ectopically produced by a mesenchymal tumor lead to excess circulating FGF-23 levels. In autosomal dominant hypophosphatemic rickets, FGF-23 excess results from mutations in the FGF-23 gene that render the protein resistant to cleavage and inactivation. In X-linked hypophosphatemia, the mechanism of FGF-23 excess is more speculative; mutations in the PHEX endopeptidase (presumably located on osteoblasts or osteocytes), are thought to either directly or indirectly result in FGF-23 excess by interfering with processing and inactivation of FGF-23.

Clinical presentation

ผู้ป่วยจะมาด้วยอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดกระดูก หรือกระดูกหักง่าย การตรวจร่างกายอาจพบว่ามีความผิดปกติของกล้ามเนื้อโดยเฉพาะบริเวณต้นแขนและต้นขา กล้ามเนื้อลีบลง หรือมีกระดูกสันหลังผิดรูปหรือส่วนสูงลดลงได้ การตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบ Hypophosphatemia ซึ่งเป็นลักษณะการเสียฟอสเฟตทางไตมากขึ้น การตรวจทางรังสีจะพบ generalized osteopenia และ อาจพบ pseudofracture line ได้

Differential diagnosis

ต้องวินิจฉัยแยกโรคจากภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำและ osteomalacia จากสาเหตุอื่นๆ โดยแบ่งเป็น Renal hypophosphatemia และ Nonrenal hypophosphatemia โดยที่ Renal hypophosphatemia จะแบ่งย่อยได้อีกเป็น FG23 mediated และ non-FGF23 mediated

Expected laboratory values in the untreated state for selected causes of hypophosphatemia

	Serum phosphate	Serum calcium	Serum ALP	Serum PTH	Serum 25OHD	Serum 1,25OHD	Serum FGF23	TmP/GFR	Urine calcium
Renal hypophosphatemia (TmP/GFR low)									
FGF23-mediated									
XLH, ADHR, ARHR, TIO, FD, postrenal transplant	↓	≈	↑	≈, ↑	≈	≈, ↓	↑	↓	≈, ↓
Non-FGF23-mediated									
Hyperparathyroidism	↓	↑ ^b	≈, ↑	↑	≈	↑	≈, ↑	↓	↓, ≈, ↑ ^d
HHRH (NPT2c)	↓	≈ ^b	↑	↓, ≈	≈	↑	↓	↓	↑
Posthepatic resection hypophosphatemia	↓	≈	≈, ↑	≈	≈	≈	↓	↓	≈
Diuretics (acetazolamide, thiazides, loop diuretics)	↓	≈, ↑	≈	≈	≈	≈	↓	↓	≈
Fanconi syndrome ^c	↓	≈, ↓	≈, ↑	≈, ↑	≈	≈, ↓	↓	↓	↑
Nonrenal hypophosphatemia (TmP/GFR normal or high)									
Impaired intestinal absorption or intake									
Impaired dietary intake or malabsorption ^d	↓	≈, ↓	≈, ↑	≈, ↑	≈, ↓	↓, ≈, ↑	↓	↑	↓
Phosphate binders ^{d,e}	↓	≈, ↑	≈, ↑	≈	≈	↑	↓	↑	↓
Intracellular uptake									
Refeeding syndrome	↓	≈	≈	≈	≈, ↓	↓, ≈, ↑	↓	↑	↓

ALP, Alkaline phosphatase; ↓, below normal range; ≈, within normal range; ↑, above normal range.

J Clin Endocrinol Metab. 2012 Mar; 97(3): 696–706.

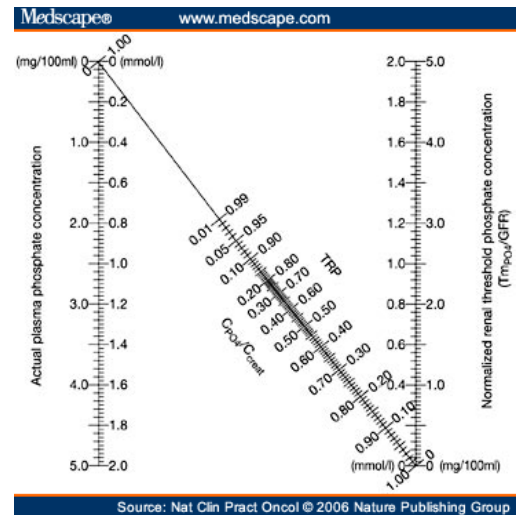
Investigation for diagnosis

ควรตรวจเพื่อยืนยันว่ามีความผิดปกติจากการเสียฟอสเฟตไป
 ในปัสสาวะ โดยการคำนวณค่า tubular maximum reabsorption of
 phosphate /GFR(TmP/GFR) โดยการให้ nomogram ซึ่งค่าปกติของ
 TmP/GFR จะเท่ากับค่าปกติของระดับฟอสเฟตในเลือดในหน่วย
 เดียวกัน สำหรับผลเลือด serum calcium, iPTH และ 25(OH) vit D
 level มักอยู่ในเกณฑ์ปกติ ระดับ ALP และ FGF23 มักจะเพิ่มสูงขึ้น

Investigation for localization of tumor

ก้อนเนื้ออกมักพบบ่อยที่บริเวณ craniofacial หรือ extremities โดยมักเป็นก้อนเนื้ออกของกระดูกและ
 เนื้อเยื่ออ่อน อย่างไรก็ตาม ก้อนเนื้ออกมักมีขนาดเล็กและอาจตรวจไม่พบจากการตรวจร่างกาย จึงมีความจำเป็นต้องใช้
 การตรวจทางรังสีวินิจฉัยช่วยในการหาตำแหน่งก้อนเนื้อนี้

- 99Tc^m-OCT scintigraphy ใช้ radiolabelled octreotide ในการตรวจหาเนื้ออกที่มี somatostatin receptors โดยในการศึกษาหนึ่งพบว่าสามารถที่จะบอกตำแหน่งของก้อนเนื้ออกได้ถึง 95%ของผู้ป่วย TIO
- 18F-FDG-PET/CT การตรวจวิธีนี้มีความไว ที่ดีในการบอกตำแหน่งเนื้ออกแต่มีความจำเพาะต่ำ เนื่องจากจะบอกตำแหน่งที่มี metabolic activity สูง เช่นตำแหน่ง active fracture healing ร่วมด้วย



- Single-photon emission tomography (SPECT) or hybrid SPECT/CT มีความสามารถในการสร้างภาพสามมิติและเพิ่มโอกาสในการพบเนื้องอก แต่มีข้อจำกัดในเวลาที่ใช้ในการทำนันททำให้ไม่สามารถทำการตรวจทั้งร่างกายได้
- Venous sampling ใช้ในการบอกตำแหน่งก้อนเนื้องอกในกรณี que ตรวจไม่พบโดยวิธีอื่น แต่พบว่ายังไม่มีประโยชน์ชัดเจน

Treatment : Surgery

การผ่าตัดก้อนเนื้องอกออกนับว่าเป็นการรักษาที่ดีที่สุดโดยแนะนำว่า ควรทำ Resection of the tumor with wide margins เพื่อให้สามารถนำเนื้องอกออกได้ทั้งหมด ซึ่งผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดก้อนเนื้องอกออกทั้งหมด มักจะหายขาดและมีระดับฟอสเฟตในเลือดกลับสู่ปกติในเวลาไม่นาน ส่วนระดับ FGF23 และระดับ 25(OH) Vit D level มักจะกลับสู่ระดับปกติด้วยเช่นกัน มีรายงานว่ามีการนำ radiofrequency ablation มาใช้ในการรักษา TIO ที่ก้อนเนื้องอกมีขนาดเล็ก และได้ผลตอบสนองที่ดีในการรักษา

Treatment : Medication

ในกรณีที่ไม่สามารถหาเนื้องอกที่เป็นสาเหตุได้พบ หรือไม่สามารถผ่าตัดเอาเนื้องอกออกได้ทั้งหมด ยาที่สามารถจะใช้นำมารักษาภาวะ TIO ได้แก่

1. Phosphate supplement
2. Calcitriol and alfacalcidol
3. Octreotide มีรายงานว่าสามารถช่วยลดการเสียฟอสเฟตทางไตและช่วยให้ระดับฟอสเฟตอยู่ในเกณฑ์ปกติได้
4. Calcium-sensing receptor agonist (Cinacalcet) โดยการ induce hypoparathyroidism ทำให้เพิ่มการดูดกลับของฟอสเฟตที่ไต
5. Anti FGF23 ยังอยู่ในช่วงการทดลอง

Prognosis

การพยากรณ์โรคขึ้นกับความสามารถที่จะหาเนื้องอกที่เป็นสาเหตุและสามารถผ่าตัดออกได้หมดหรือไม่ ซึ่งโดยส่วนใหญ่เนื้องอกที่พบมักจะไม่ใช่นื้องอกชนิดร้ายและหลังการผ่าตัดผลเลือดทุกอย่างมักกลับมาอยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่อย่างไรก็ดีควรมีการติดตามการกลับเป็นซ้ำของเนื้องอกอย่างต่อเนื่อง

Reference

- Meng et al. En bloc resection for treatment of tumor-induced osteomalacia: a case presentation and a systematic review, *World Journal of Surgical Oncology* (2015) 13:176
- Erik A. Imel and Michael J. Econs , Approach to the Hypophosphatemic Patient, *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Mar; 97(3): 696–706.
- Yan Jiang et al. Tumor-Induced Osteomalacia: An Important Cause of Adult-Onset Hypophosphatemic Osteomalacia in China: Report of 39 Cases and Review of the Literature, *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 27, No. 9, September 2012, pp 1967–1975
- Dadoniene et al. Tumour-induced osteomalacia: a literature review and a case report, *World Journal of Surgical Oncology* (2016) 14:4
- Suzanne M. Jan de Beur, MD. Tumor-Induced Osteomalacia, *JAMA*, September 14, 2005—Vol 294, No. 10
- Chong et al. Page. Tumor-induced osteomalacia, *Endocr Relat Cancer.* 2011 June ; 18(3): R53–R77.
- Kumar et al. Tumor-Induced Osteomalacia, *Transl Endocrinol Metab.* 2015 ; 7(3):
- Ghazala M, Fatima S. Functional and Anatomical Imaging for Early Diagnosis of Tumor Induced Osteomalacia. *Canc Therapy & Oncol Int J.* 2017; 4(3): 555636.
- William's Textbook of Endocrinology, 13th Edition