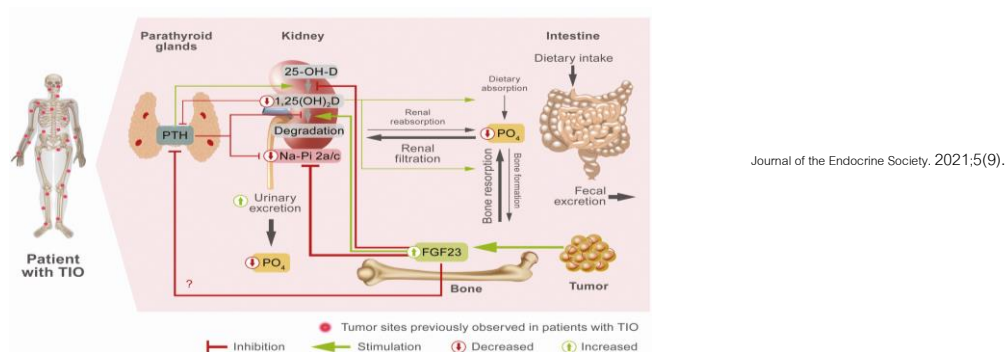


## Tumor-induced osteomalacia

Tumor-induced osteomalacia (TIO) หรือ Oncogenic osteomalacia เป็น paraneoplastic syndrome ซึ่งเกิดจากเนื้องอกสร้างสาร fibroblast growth factor 23 (FGF 23) ส่งผลให้มีการสูญเสียฟอสเฟตทางไต ทำให้ระดับฟอสเฟตในเลือดต่ำลง และเกิดความผิดปกติของกระดูก<sup>(1)</sup>

**Epidemiology:** มีการรายงาน case report ของโรค TIO ประมาณ 500 รายทั่วโลก โดยค่าเฉลี่ยของอายุผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยประมาณ 45 ปี<sup>(2)</sup> ตำแหน่งของก้อนมะเร็งที่เป็นสาเหตุที่พบบ่อย ได้แก่ thigh และ femur 22.7%, face และ skull 20.7%, ankle และ foot 8.8%, pelvis 8.2%, tibia และ fibula 6.5%, arm 6.5% และ sinonasal พบได้น้อยมาก<sup>(3)</sup>

**Pathophysiology:** ในผู้ป่วย TIO เนื้องอกทำให้มีการสร้าง FGF 23 เพิ่มขึ้น FGF 23 จะยับยั้งการทำงานของ Sodium-phosphate cotransporter type IIa และ IIc (NaPi-IIa และ NaPi-IIc) ที่ไต ลดการดูดซึมกลับของฟอสเฟตในไต ทำให้ระดับฟอสเฟตในเลือดลดลง ทำให้การเกิด bone mineralization ลดลง นอกจากนี้ FGF 23 ยังยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ 1-alpha hydroxylase และกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ 24 hydroxylase ลดการสร้าง 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sup>(4,5)</sup>



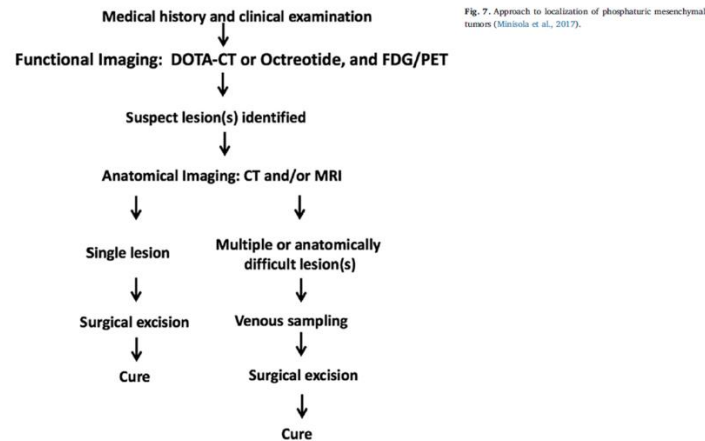
**Clinical manifestation:** อาการที่พบได้แก่ ปวดบริเวณกระดูก เดินลำบาก กระดูกหักง่าย ส่วนสูงลดลง กล้ามเนื้ออ่อนแรง โดยเฉพาะบริเวณต้นแขน ต้นขา ตรวจร่างกายอาจพบความผิดปกติ เช่น พบก้อนตามตัว ฟันหักง่าย หลังค่อม (kyphosis) และกระดูกบริเวณทรวงอกผิดปกติ (pectus carinatum)<sup>(4,6)</sup>

**Differential diagnosis:** วินิจฉัยแยกโรคจากภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำและ osteomalacia จากสาเหตุอื่นๆ โดยแบ่งเป็น Renal hypophosphatemia และ Non-renal hypophosphatemia โดยที่ Renal hypophosphatemia จะแบ่งย่อยได้อีกเป็น FGF 23-mediated และ non-FGF 23-mediated<sup>(7)</sup>

**TABLE 2.** 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	Serum TmP/GFR	Urine calcium
<b>Renal hypophosphatemia (TmP/GFR low)</b>									
<b>FGF23-mediated</b>									
XLH, ADHR, ARHR, TIO, FD, postrenal transplant	↓	↔	↑	↔, ↑	↔	↔, ↓	↑	↓	↔, ↓
<b>Non-FGF23-mediated</b>									
Hyperparathyroidism	↓	↑	↔, ↑	↓, ↔	↔	↑	↔, ↑	↓	↓, ↔, ↑
HHRH (NPT2C)	↓	↔ <sup>b</sup>	↔	↔	↔	↑	↔	↓	↔
Posthepatic resection hypophosphatemia	↓	↔	↔, ↑	↔	↔	↔	↓	↓	↔
Diuretics (acetazolamide, thiazides, loop diuretics)	↓	↔, ↑	↔	↔	↔	↔	↓	↓	↔
Fanconi syndrome <sup>c</sup>	↓	↔, ↓	↔, ↑	↔, ↑	↔	↔, ↓	↓	↓	↑
<b>Nonrenal hypophosphatemia (TmP/GFR normal or high)</b>									
<b>Impaired intestinal absorption or intake</b>									
Impaired dietary intake or malabsorption <sup>d</sup>	↓	↔, ↓	↔, ↑	↔, ↑	↔, ↓	↓, ↔, ↑	↓	↑	↓
Phosphate binders <sup>d,e</sup>	↓	↔, ↑	↔, ↑	↔	↔	↑	↓	↑	↓
<b>Intracellular uptake</b>									
Refeeding syndrome	↓	↔	↔	↔	↔, ↓	↓, ↔, ↑	↓	↑	↓

Investigation for localization of tumor: การตรวจทางรังสีวินิจฉัยสามารถช่วยในการหาตำแหน่งก้อนมะเร็ง เช่น DOTATATE-CT scan, octreotide scan, FDG-PET/CT imaging หรือ Venous sampling กรณีที่ตรวจไม่พบโดยวิธีอื่น<sup>(2)</sup> ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้ได้ตรวจพบตำแหน่งของก้อนมะเร็งจากการตรวจ octreotide scan



## Treatment

- **Surgery:** การผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออกเป็น first-line therapy ของการรักษาผู้ป่วย TIO<sup>(4)</sup>
- **Medication<sup>(4)</sup>:** Burosumab เป็นยาในกลุ่ม human monoclonal antibody against FGF 23 เริ่ม start dose 0.5 mg/kg ทุก 4 สัปดาห์, Oral phosphate supplement โดยให้ 1-3 g/d แบ่งให้ 4-5 doses, 1,25 (OH)<sub>2</sub> D โดยให้ 0.75-3 µg/d แบ่งให้ 4-5 doses, Octreotide สามารถช่วยลดการเสียฟอสเฟตทางไต และ Cinacalcet ทำให้เพิ่มการดูดกลับของฟอสเฟตที่ไต

**Prognosis:** การพยากรณ์โรคจะดีหากสามารถตัดก้อนมะเร็งที่เป็นสาเหตุออกได้หมด ความผิดปกติของระดับฟอสเฟตและวิตามินดีในร่างกายสามารถดีขึ้นได้หลังจากการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออก<sup>(1)</sup>

## References

1. Hautmann AH, Hautmann MG, Kölbl O, Herr W, Fleck M. Tumor-Induced Osteomalacia: an Up-to-Date Review. Current rheumatology reports. 2015;17(6):512.
2. Florenzano P, Gafni RI, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. Bone Rep. 2017;7:90-7.
3. Rigante M, Loperfido A, Paludetti G. Oncogenic Osteomalacia with Elevated Fibroblast Growth Factor 23: A Rare Case of Paranasal Sinus Tumor Onset. Cureus. 2019;11(6):e4919-e.
4. Dahir K, Zanchetta MB, Stanciu I, Robinson C, Lee JY, Dhaliwal R, et al. Diagnosis and Management of Tumor-induced Osteomalacia: Perspectives From Clinical Experience. Journal of the Endocrine Society. 2021;5(9).
5. Jan de Beur SM. Tumor-Induced Osteomalacia. JAMA. 2005;294(10):1260-7.
6. Williams Textbook of Endocrinology, 14th Edition
7. Imel EA, Econs MJ. Approach to the hypophosphatemic patient. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2012;97(3):696-706.

