

СЛУЧАЙ ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКОЙ ОСТЕОМАЛЯЦИИ ОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА



© А.К. Еремкина¹, С.С. Мирная¹, А.М. Горбачева^{1*}, Т.С. Паневин^{1,2}, И.А. Воронкова^{1,3}, Н.Г. Мокрышева¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой, Москва, Россия

³Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия

Остеомаляция – системное заболевание скелета из группы метаболических остеопатий, характеризующееся избыточным накоплением неминерализованного остеоида и несоответствием между протекающим с нормальной скоростью образованием белкового матрикса и его минерализацией. К одной из самых редких форм заболевания относится остеомаляция опухолевого генеза, чаще всего обусловленная фосфатурическими мезенхимальными опухолями (ФМО). Обычно это доброкачественные опухоли небольших размеров, поражающие мягкие ткани и кости любой локализации. В большинстве случаев непосредственной ФМО-опосредованной причиной остеомаляции становится гиперпродукция опухолью фактора роста фибробластов 23, фосфатурического гормона, реализующего свой эффект за счет воздействия на эпителий проксимальных отделов извитых канальцев почек. Симптомы заболевания неспецифичны, средний срок от появления симптомов до постановки диагноза в этой группе больных достигает 3 лет, а до хирургического лечения, как правило, проходит не менее 5 лет. Топическая диагностика имеет решающее значение, так как в подавляющем большинстве случаев удаление опухоли позволяет достичь ремиссии заболевания. Мы представляем описание клинического случая остеомаляции опухолевого генеза вследствие ФМО, потребовавшей поэтапной дифференциальной диагностики с другими редкими заболеваниями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинический случай; остеомаляция опухолевого генеза; мезенхимомы; гипофосфатемия; фактор роста фибробластов 23.

THE CASE OF ONCOGENIC HYPOPHOSPHATEMIC OSTEOMALACIA

© Anna K. Eremkina¹, Svetlana S. Mirnaya¹, Anna M. Gorbacheva^{1*}, Taras S. Panevin^{1,2}, Ilya A. Voronkova^{1,3}, Natalia G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russia

³Moscows regional research clinical institute named after M.F. Vladimirovskiy, Moscow, Russia

Osteomalacia is a systemic bone disease, characterized by an excessive accumulation of non-mineralized osteoid and an imbalance in the organic matrix formation and mineralization. A rare cause of disease is tumor-induced osteomalacia, most often due to phosphaturic mesenchymal tumors (PMT). Usually there are benign small tumors, affecting the soft tissues and bones of any location. The basic pathogenesis of underlying oncogenic osteomalacia is a decreased renal tubular reabsorption of phosphate consequent to hyperproduction of fibroblast growth factor 23 in PMT. Clinical features are nonspecific, the average period from the symptoms onset to diagnosis reaches 3 years and at least 5 years before surgical treatment. Finding the tumour is crucial, as complete removal is curative. We present a clinical case of tumor-induced osteomalacia due to PMT required the complex differential diagnosis with other rare diseases.

KEYWORDS: case report; oncogenic osteomalacia; mesenchymoma; hypophosphatemia; fibroblast growth factor 23.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Остеомаляция – системное заболевание скелета из группы метаболических остеопатий, характеризующееся избыточным накоплением неминерализованного остеоида и несоответствием между протекающим с нормальной скоростью образованием белкового матрикса и его минерализацией. Основными причинами остеомаляции являются дефицит витамина D, мальабсорбция, заболевания околощитовидных желез и почек, воздействие различных лекарственных средств и химических соединений, а также такие редкие врожденные

заболевания, как X-сцепленный или аутосомно-доминантный гипофосфатемические рахиты. Одна из самых редких форм заболевания – остеомаляция опухолевого генеза [1].

Чаще всего причиной остеомаляции опухолевого генеза являются фосфатурические мезенхимальные опухоли (ФМО) из соединительной ткани, морфологически и генетически представляющие собой отдельную группу образований [2]. Также описаны ФМО смешанного типа, содержащие как мезенхимальный, так и эпителиальный компоненты [3]. Причиной могут быть и другие опухоли, в том числе злокачественные [4, 5].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



В большинстве случаев непосредственной ФМО-опосредованной причиной остеомалации становится гиперпродукция опухолью фактора роста фибробластов 23 (FGF23), фосфатурического гормона, в норме синтезируемого остеоцитами и остеобластами и реализующего свой эффект за счет воздействия на эпителий проксимальных отделов извитых канальцев почек [6]. FGF23 связывается со своим рецептором (FGFR) при помощи трансмембранного корецептора α -Klotho, обуславливающего органоспецифичность действия FGF23 [7]. При гиперпродукции FGF23 происходит интернализация натрий-фосфатных котранспортеров, что снижает почечную реабсорбцию фосфатов в проксимальных отделах извитых канальцев почек [8].

Считается, что первое упоминание остеомалации опухолевого генеза в литературе датируется 1947 г. и принадлежит McCance и соавт. [9], хотя авторы посчитали опухоль бедра у пациента проявлением, а не причиной заболевания. На патогенетическую связь между опухолью и развитием остеомалации в 1959 г. впервые указали Prader и соавт. [10], а в отдельную категорию опухолей с особыми морфологическими характеристиками ФМО были выделены в 1972 г. Evans и Azzopardi на основании 8 описанных на тот момент случаев [11], почти одновременно с Olefsky и соавт. [12]. В тот период указанную нозологию описывали как «витамин D-резистентную остеомалацию». Термин ФМО был введен значительно позднее – в 1987 г. благодаря работе Weidner и Santa Cruz [13]. ФМО были включены в классификацию опухолей костей и мягких тканей ВОЗ только в 2013 г. [2], несмотря на ранее проведенную работу Folpe и соавт. с подробным описанием морфологических и генетических особенностей 130 подобных образований [4]. Двумя годами позже Lee и соавт. продемонстрировали, что клетки ФМО являются носителями мутаций в генах *FN1-FGFR1/FGF1* [14, 15].

ФМО – орфанное заболевание, по оценкам A.N. Folpe описано всего около 450 случаев, но истинная встречаемость остается неизвестной [1]. В Российской Федерации описания ФМО единичны [16–19]. Чаще всего ФМО обнаруживаются у пациентов среднего возраста [4, 20], при этом самый ранний дебют заболевания описан у девятимесячного ребенка [21], гендерные различия не выявлены (М:Ж = 1,25:1 [22]).

Симптомы заболевания в основном ассоциированы с гипофосфатемией: до 99,3% пациентов беспокоят выраженные боли в костях, до 93% испытывают трудности при ходьбе, распространены частые переломы (до 79%, в том числе переломы бедренной кости – до 50%), уменьшение в росте (68,8%), мышечная слабость (65,3%) [4, 22, 23]. Ранние симптомы ФМО, такие как боли в мышцах и прогрессирующая слабость, могут беспокоить пациента месяцы и годы до того, как будет поставлен диагноз [4]. Средний срок от появления симптомов до постановки диагноза в этой группе больных достигает 3 лет, до хирургического лечения, как правило, проходит не менее 5 лет [22]. По данным Feng и соавт., в 95% первоначально выставляются такие диагнозы, как межпозвоночная грыжа, спондилоартрит (в том числе анкилозирующий) и другие артриты, остеопороз, гиперпаратиреоз, костные метастазы и другие заболевания опорно-двигательного аппарата [22].

К характерным лабораторным изменениям относятся гипофосфатемия (0,33–2,2 мг/дл или 0,1–0,7 ммоль/л), значительное повышение активности щелочной фосфатазы и гиперфосфатурия. Концентрация сывороточного кальция чаще всего остается в пределах референсного диапазона, иногда может наблюдаться гипокальциурия [1]. Обращают на себя внимание часто неопределяемо низкие концентрации $1,25(\text{OH})_2$ -витамина D3 при нормальных концентрациях его предшественника, $25(\text{OH})$ витамина D [5]. Интересно, что повышение сывороточного уровня FGF23 отмечается далеко не всегда. По данным Feng и соавт., у 82 пациентов с ФМО медиана его концентрации составила 302,9 пг/мл (от 20,1 до 6498,7 пг/мл) или 40,3 пмоль/л (от 2,7 до 864,1 пмоль/л соответственно) при референсном диапазоне 142,4–706,5 пг/мл (18,9–93,9 пмоль/л) [22]. Важно отметить, что FGF23 характеризуется относительно небольшим временем полужизни – порядка 18,5 минут [24], что может обуславливать такой разброс значений.

ФМО поражают мягкие ткани и кости любой локализации, однако наблюдается большая тропность этих образований к мягким тканям конечностей и осевому скелету; крайне редко встречаются ФМО паренхиматозных органов и забрюшинной клетчатки [4, 20, 25], описан также случай мультифокального поражения [26]. В трубчатых костях ФМО чаще всего располагаются в эпифизах – до 82% [27]. Размеры ФМО варьибельны, в среднем диаметр образования составляет от $2,4 \pm 2,0$ см [27] до 3,9 см (от 1,4 до 12 см) [25].

Для топической диагностики ФМО применяются различные методы. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) можно обнаружить остеолитические очаги с узкой переходной зоной. Магнитно-резонансная томография (МРТ) визуализирует ФМО как T1-изоденсные, T2-гиперденсные образования, равномерно накапливающие контрастный препарат. Особенно информативны радионуклидные исследования: ФМО можно обнаружить при сцинтиграфии с 99mTc -sestamibi [28], 111In -pentetretotide, позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ) с 68Ga -DOTATATE и 18F -FDG [29].

Для уточнения локализации опухоли может применяться исследование уровня FGF23 при селективном заборе венозной крови [24, 30, 31]. В то же время уровень FGF23 может быть повышен и при так называемом «нефосфатурическом» варианте ФМО и некоторых других состояниях (хондромиксоидная фиброма, аневризальная костная киста и др.), а специфичность тестов зависит от метода [25].

На сегодняшний день единственным патогенетически обоснованным вариантом лечения остается хирургическое, в подавляющем большинстве случаев удается достичь ремиссии заболевания после радикального вмешательства. Снижение концентрации FGF23 в системном кровотоке наблюдается уже через 20 минут [24] с нормализацией к концу первых послеоперационных суток [27], сывороточный уровень фосфора достигает целевого диапазона на 2–7-е сутки после операции [27, 32]. При расположении ФМО в эпифизах трубчатых костей более высокая частота рецидива наблюдается при кюретаже образования (50%), нежели при сегментарной резекции (0%) кости [27]. В мире существует опыт применения

3D-флуороскопической интраоперационной навигации при ФМО [33].

Разрабатывается медикаментозная терапия ФМО. Так, ведутся разработки препарата – ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (NVP-BCJ398) [34]. Также успешными оказались предварительные клинические испытания анти-FGF23 антител [1, 35].

Макроскопически ФМО представляют собой неспецифические мягкотканые или костные образования, иногда – с включениями жировой ткани. Микроскопически это чаще всего гипо- или умеренно-клеточные образования из веретенообразных и звездчатых клеток с богато васкуляризированной стромой и нечеткими краями. Клетки ФМО обычно секретируют «грязный» базофильный матрикс, с характерными участками «шероховатой» или хлопьевидной кальцификации, напоминающими примитивный хрящ или остеонид [4, 13].

Гистологически ФМО чаще всего доброкачественные [32] (однако описан случай доброкачественной ФМО с легочными метастазами [36]). Частота злокачественных ФМО не превышает 10% [4], при них чаще наблюдаются рецидивы заболевания, местные и отдаленные метастазы; прогноз у таких пациентов значительно хуже [4, 20, 37, 38].

Для подтверждения морфологического диагноза информативным представляется определение наличия РНК FGF23 в исследуемом материале. По данным Bahrami и соавт., метод RT-PCR позволяет выделить РНК FGF23 более чем в 90% ФМО с остеомалацией и в 75% ФМО, не сопровождавшихся фосфатурией или иными характерными клиническими проявлениями. При исследовании других мезенхимальных опухолей частота выявления РНК FGF23 не превышала 13% (эти случаи приходились на хондромиксоидные фибромы и аневризмальные костные кисты) [39]. Еще большей чувствительностью обладает хромогенная гибридизация *in situ* (CISH). Carter и соавт. удалось выявить РНК FGF23 96% образцов ФМО, сопровождавшихся остеомалацией. При анализе других мезенхимальных опухолей РНК FGF23 не определялась [25]. Также некоторые ФМО могут секретировать другие фосфатрегулирующие соединения, такие как frizzled-related protein 4, FGF7 и матриксный внеклеточный фосфогликопротеин. Такие опухоли будут «FGF23-негативными» при лабораторных исследованиях [1, 40].

Иммуногистохимические методы обладают ограниченной информативностью в диагностике ФМО, так как большинство этих опухолей характеризуются так называемым «виментиновым» фенотипом и не экспрессируют иные исследованные маркеры [4]. В то же время имеются данные о ФМО, экспрессировавших CD34, гладкомышечный актин, белок нервных волокон PGP9.5, белок S100, синаптофизин, матриксный белок дентина-1 [41], ДНК-связывающий белок SATB2, CD56, регулятор транскрипции ERG и рецепторы к соматостатину типа 2A [20]. В некоторых случаях наблюдается и экспрессия FGF-23 [4, 42].

На молекулярно-генетическом уровне ФМО часто являются носителями гибридных (*fusion*) генов, образовавшихся в результате гибридизации генов фибронектина (FN1), FGFR или самого FGF: *FN1-FGFR1* или *FN1-FGF1* [14, 15]. Так, в исследовании Agaimy и соавт. транслокация *FGFR1* была определена в 46% исследованных

ФМО [20]. Гибридизация *FN1-FGFR1* приводит к переносу постоянно активного промоторного участка гена фибронектина и, соответственно, к гиперэкспрессии онкогена 3'-FGFR1 [14]. Киназный домен химерного белка постоянно активен, что приводит к активации FGFR1-опосредованного сигнального пути и гиперэкспрессии FGF23 [1, 14]. Интересно, что при этом не происходит повышения концентраций мРНК *Klotho*. Предположительно, это свидетельствует о потере необходимости в *Klotho* для активации химерного FGFR1 [14].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные ограничены сериями клинических случаев и не обладают достаточным уровнем доказательности для разработки алгоритмов ведения пациентов. Целью данной публикации является описание клинического случая остеомалации опухолевого генеза вследствие ФМО.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент К., 29 лет обратился в учреждение 1 в марте 2017 г. с жалобами на прогрессирующую мышечную слабость преимущественно в мышцах нижних конечностей и спины, боли в пояснице и нижних конечностях.

Данные нарушения развивались у пациента постепенно, в течение 2 лет. Помимо основных жалоб, отметил появление объемного образования в области медиальной поверхности правого коленного сустава. В апреле 2016 г. обратился за помощью в неврологическое отделение стационара по месту жительства, где в ходе комплексного обследования была диагностирована дорсопатия на фоне дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника, болезнь Шюермана-Мау на уровне нижних грудных и верхних поясничных позвонков с мышечно-трофическим и корешковым синдромом. По данным рентгеновской денситометрии выявлено снижение МПК ниже ожидаемых значений для данной возрастной группы (в L1-L4 -3,4 SD по Z-критерию, в шейке бедра -4,7 SD по Z-критерию, бедро в целом -4,5 SD по Z-критерию). Также эпизодически регистрировалось повышение АД до 150/90 мм рт.ст., постоянной антигипертензивной терапии не принимал.

В дальнейшем отмечалось постепенное ухудшение состояния, значимое затруднение при вставании и ходьбе, самостоятельное передвижение было возможно только в пределах квартиры. В октябре 2016 г. госпитализирован в один из стационаров г. Москвы, была проведена стерильная пункция, по результатам которой исключена миеломная болезнь. Тогда же впервые была зафиксирована гипофосфатемия до 0,4 ммоль/л (0,74–1,52) при однократно зафиксированной гиперкальциемии (кальций общий 2,73 ммоль/л (2,1–2,55), кальций ионизированный в пределах референсного интервала лаборатории) и низконормальном уровне паратгормона (ПТГ) – 15 пг/мл (15–65).

Далее пациент был направлен в эндокринологическое отделение с диагнозом «остеопороз неясного генеза». При дополнительном обследовании сохранялось значимое снижение уровня фосфатов крови до 0,50 ммоль/л при высококонормальном уровне кальция (общий 2,45 ммоль/л, ионизированный 1,29 ммоль/л) и повышении уровня ПТГ до 80 пг/мл (динамика показателей кальциево-фосфорного обмена

Таблица 1. Динамика показателей фосфорно-кальциевого обмена в сыворотке крови и суточной кальциурии

Дата	Са общий, ммоль/л	Са ион., ммоль/л	Фосфор, ммоль/л	ПТГ, пг/мл	Витамин D, нг/мл	ЩФ, Ед/л	Са в суточной моче (ммоль/сут)
20.10.16	2,73	1,22	0,47	15	6		
28.10.16	2,55		0,40	54			
01.11.16	2,45		0,35	80	14,3	246	
07.11.16	2,30	1,29	0,50			255	
07.12.16	2,38	1,06		118		218	4,28
02.03.17	2,24	1,08	0,28	99	20	232	2,8
14.04.17	2,34		0,4			577	
26.04.17	2,31		1,01				
02.10.17		1,15	1,18	87	16,5	131	

представлена в таблице 1). В биохимическом анализе мочи отмечалась нормокальциурия 2,8 ммоль/сут (2,5–8). Диагностирован дефицит витамина D – 14,3 нг/мл (более 30). В местах типичного расположения околощитовидных желез при ультразвуковом исследовании патологические образования не визуализировались. С учетом снижения минеральной плотности костной ткани пациенту однократно введено 4 мг золедроновой кислоты, инициирована терапия колекальциферолом по 2000 МЕ в сутки.

В декабре 2016 г. была выполнена сцинтиграфия костей в режиме Total Body с Tc-99m-технетрилом. Отмечалась гиперфиксация радиофармпрепарата в проекции нижнегрудного отдела позвоночника, ребер, плечевых, коленных, голеностопных суставов и в проекции объемного образования области правого коленного сустава.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

В марте 2017 г. пациент был госпитализирован в учреждение 1. При общем осмотре на момент госпитали-

зации обращали на себя внимание выраженный грудной кифоз, абдоминальный тип отложения подкожной жировой клетчатки, на коже спины множественные акне vulgaris и acanthosis nigricans (рис. 1А); на боковых поверхностях языка, на листовидных сосочках визуализировались множественные мелкие элементы, подозрительные на нейрофибромы (рис. 1В). Из анамнеза было известно, что ранее, в возрасте 20 лет, пациент перенес удаление схожих образований внутренней поверхности нижней губы. В области правого коленного сустава по медиальной поверхности отмечалось объемное образование диаметром 5 см, плотно-эластичной консистенции, безболезненное и подвижное при пальпации, располагающееся, предположительно, в подкожно-жировой клетчатке, возвышающееся над кожным покровом на 3,5 см (рис. 1С). Также пациент в течение 2 лет наблюдался по поводу сахарного диабета 2 типа (ИМТ 35,8 кг/м²), в связи с чем получал пероральную сахароснижающую терапию, и артериальной гипертензии с максимальным повышением до 160/90 мм рт.ст.

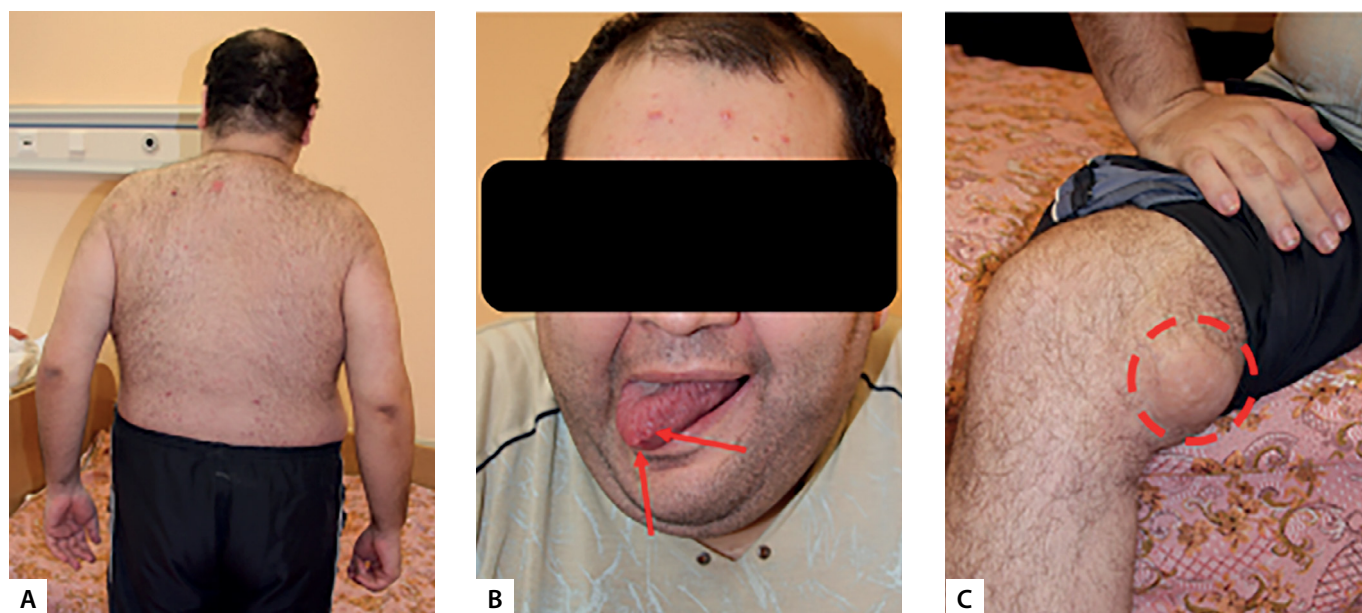


Рисунок 1. Результаты физикального осмотра пациента К.

А – акне vulgaris на коже спины;

В – образования слизистой языка (отмечены стрелками);

С – объемное образование медиальной поверхности правой коленной области (выделено пунктиром).

Из семейного анамнеза было известно, что у отца диагноз гипертонической болезни также был установлен в молодом возрасте, проводилась нефрэктомия (причина неизвестна).

В ходе госпитализации выявлено прогрессирование гипофосфатемии до 0,28 ммоль/л (0,74–1,52) при сохранявшейся нормокальциемии и умеренном повышении концентрации ПТГ на фоне ранее введенной золедроновой кислоты (см. табл. 1). Впервые определен показатель тубулярной реабсорбции фосфатов (TRP) – 49% (при норме 85–95%). При ультразвуковом исследовании (УЗИ) определялись признаки гиперплазии левой верхней околощитовидной железы (размер 0,5х0,4х0,3 см), патологических изменений в щитовидной железе не выявлено.

В лабораторных анализах сохранялось повышение концентрации щелочной фосфатазы, при этом концентрации Beta-cross-laps и остеокальцина были в пределах референсного диапазона лаборатории. При динамическом проведении рентгенденситометрии показатели МПК сохранялись на прежнем уровне. По результатам рентгенографии грудного и поясничного отдела позвоночника в боковой проекции выявлены признаки компрессионных изменений тел Th9-L2.

В ходе УЗИ объемного образования в области колennого сустава отмечались эхографические признаки, подозрительные в отношении нейрофибромы. С учетом наличия подозрительных элементов в ротовой полости и артериальной гипертензии у молодого пациента были определены уровни суточной экскреции метанефрина и норметанефрина – все показатели в пределах референса. Данных за гиперкортицизм не получено (подавление кортизола до 33 нмоль/л на фоне ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона). По результатам УЗИ патологических изменений в надпочечниках не определялось.

Принимая во внимание несоответствие уровня ПТГ и выраженности костных изменений, синхронное увеличение в объеме подозрительного образования в ко-

ленной области и прогрессирование клинической картины, а также наличие выраженной гипофосфатемии и гиперфосфатурии, предположен опухолевый генез гипофосфатемии. Повышение ПТГ расценено как вторичное на фоне длительно некомпенсированного дефицита витамина D.

Для дальнейшего обследования пациент был направлен в учреждение 2. Выполнена магнитно-резонансная томография, по результатам которой в подкожножировой клетчатке медиальной поверхности нижней трети правого бедра визуализировано округлой формы узловое образование неоднородной кистозно-солидной структуры с наличием единичных зон кровоизлияния размерами 5,2х5,2х3,7 см с четкими ровными контурами, окруженное псевдокапсулой, без прорастания окружающих мягких тканей. При биопсии в опухоли отмечались массивные некрозы, поэтому установить гистогенез не представлялось возможным.

Лечение

В предоперационном периоде в рамках симптоматической терапии гипофосфатемии пациенту были назначены альфакальцидол в дозе 1 мкг в сутки, колекальциферол 2000 МЕ в сутки, таблетированные фосфаты (гидрофосфат натрия 602 мг + дигидроортофосфат калия 360 мг) по 4 таблетки в сутки, даны диетические рекомендации.

12.04.2017 г. в учреждении 2 проведено удаление опухоли мягких тканей правого бедра с пластикой дефекта местными тканями. При гистологическом исследовании послеоперационного материала верифицирована опухоль мезенхимального происхождения. Опухолевый узел был окружен псевдокапсулой, характеризовался пролиферацией сосудов синусоидного типа и скоплениями сосудов с утолщенными фибрированными стенками, с формированием кавернозных полостей и признаками тромбообразования преимущественно в центре опухолевого узла, где отмечались выраженные дисциркуляторные нарушения с очагами

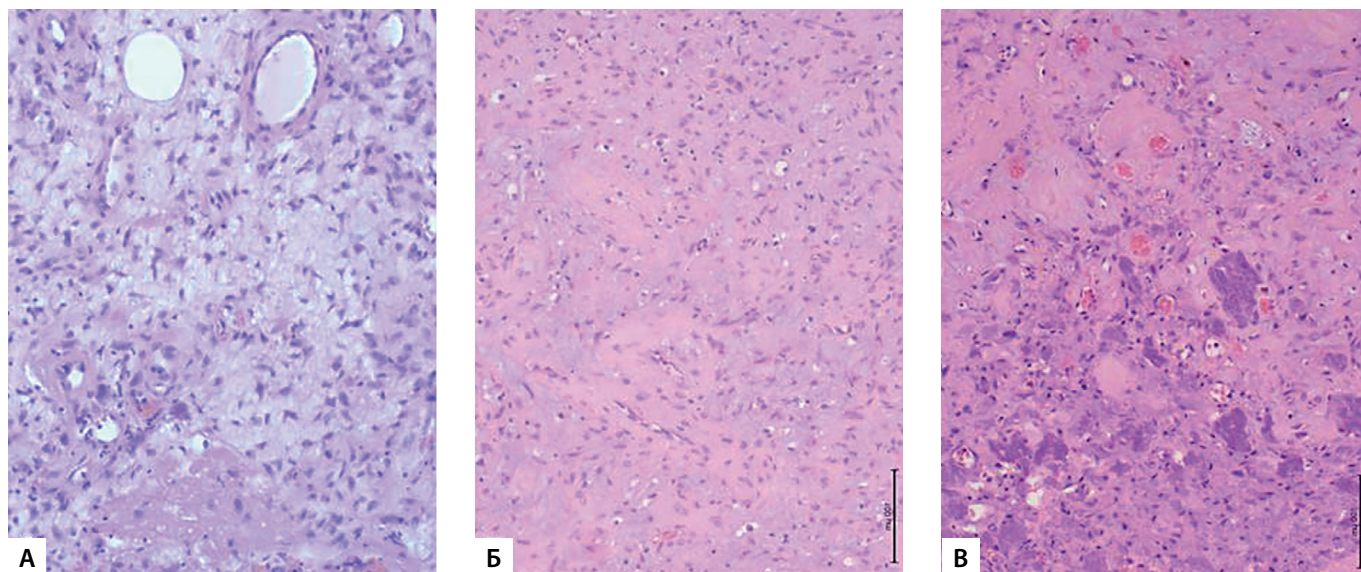


Рисунок 2. Микропрепараты удаленной у пациента К. фосфатурической мезенхимальной опухоли.

Примечание. Опухоль из веретенообразных и звездчатых клеток в необычном базофильном матриксе (А, Б). Отмечается хорошо развитая капиллярная сеть и фокусы отложения солей кальция (В), ув. 200х.

кровоизлияний, коагуляционными некрозами с признаками организации, разрастаниями рыхлой фиброзной ткани с отложениями гемосидерина. Опухоль была представлена веретеновидными и звездчатыми клетками в светлом базофильном матриксе с диффузно-очаговым отложением солей кальция (рис. 2). По данным последующего иммуногистохимического исследования диагностирована доброкачественная фосфатурическая мезенхимальная опухоль (Ki-67 3–5%, экспрессировались виментин, CD31, CD34, FVIII, SMA, данных за экспрессию панцитокератина, десмина EMA, S-100, D2-40, HHV8 не получено). В течение суток после хирургического лечения без медикаментозной коррекции была достигнута нормофосфатемия – 1,01 ммоль/л (0,74–1,52). Динамики FGF23 отмечено не было: непосредственно перед вмешательством его концентрация составила 6,73 пмоль/л, через 2 недели – 8,69 пмоль/л (0–20).

Исход и результаты последующего наблюдения

Постепенный регресс болевого синдрома и восстановление мышечной силы происходили в течение последующих 6 месяцев. Была полностью восстановлена работоспособность. По результатам лабораторных анализов (окончание действия золедроновой кислоты) зафиксировано повышение уровня ПТГ в сочетании с нормокальциемией и дефицитом витамина D. Назначены насыщающие дозы колекальциферола в сочетании с препаратами кальция 500 мг в сутки, на фоне чего достигнута компенсация показателей фосфорно-кальциевого обмена.

Через 2 года после хирургического лечения пациенту выполнена рентгенденситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра, отмечен значимый прирост минеральной плотности кости. Все показатели соответствуют значениям, ожидаемым для данной возрастной группы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай представляет интерес в аспекте дифференциальной диагностики сразу нескольких орфанных заболеваний, поскольку первичный осмотр и сбор анамнеза позволяли заподозрить целый ряд эндокринопатий.

У молодого пациента наблюдались выраженное снижение МПК, нарушения углеводного обмена, гипертония, акне, что требовало исключения эндогенного гиперкортицизма [43]. С другой стороны, наличие множественных образований слизистой рта в сочетании с гипертонией и повышением ПТГ при высоконормальном уровне кальция настораживало в отношении синдрома множественных эндокринных неоплазий (в особенности – типа 2B) и, следовательно, диктовало необходимость исключения феохромоцитомы и медуллярного рака щитовидной железы [44].

Повышение ПТГ совпадало по времени с введением золедроновой кислоты и не сопровождалось гиперкальциемией и/или гиперкальциурией в анамнезе, поэтому верификация генеза гиперпаратиреоза требовала оценки показателей фосфорно-кальциевого обмена в динамике после завершения действия бисфосфоната.

Ключевым моментом в постановке диагноза стала оценка гиперфосфатурии, определяемой при снижении тубулярной реабсорбции фосфатов менее 85% [45]. Однако на оказавшийся в итоге верным диагностический маршрут могло натолкнуть и совпадение во времени развития клинической симптоматики и появления образования в области медиальной поверхности правого коленного сустава (в «очевидной» даже при общем осмотре локализации, доступной для любых исследований, в том числе гистологических).

Субъективное (по ощущениям пациента) и объективное (в виде достижения нормофосфатемии) улучшение было достигнуто уже в раннем послеоперационном периоде. Отсутствие динамики сывороточной концентрации FGF23 может быть обусловлено, с одной стороны, сложностью лабораторного определения этого соединения [24], а с другой – вероятной продукцией опухолью иных фосфатурических гормонов (frizzled-related protein 4, FGF7 и матриксный внеклеточный фосфогликопротеин) [40]. Учитывая доброкачественный характер опухоли, прогноз качества жизни обусловлен обратимостью развившихся изменений со стороны опорно-двигательного аппарата и качеством реабилитационных мероприятий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай, характеризующийся стремительным прогрессированием заболевания, демонстрирует важность проведения тщательной дифференциальной диагностики минерально-костных нарушений, сопровождающихся развитием остеомалации. Дальнейшее накопление данных о данной нозологии в перспективе позволит разработать алгоритмы диагностики и лечения остеомалации опухолевого генеза и, соответственно, улучшить качество жизни и прогноз у этих пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Публикация настоящей работы подержана государственным заданием. Номер государственного учета НИОКТР АААА-А20-120011790181-1.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Еремкина А.К. – ведение пациента, написание текста рукописи; Мирная С.С. – ведение пациента, написание текста рукописи; Горбачева А.М. – написание текста рукописи, подготовка иллюстративного материала; Паневин Т.С. – ведение пациента, написание текста рукописи; Воронкова И.А. – гистологическое, иммуногистохимическое исследование опухоли; написание текста рукописи; Мокрышева Н.Г. – написание текста рукописи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Благодарности. Авторы выражают благодарность хирургу-онкологу Кулаге А.В. и всему коллективу ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за их вклад в лечение данного пациента.

36. Yavropoulou MP, Poullos C, Foroulis C, et al. Distant lung metastases caused by a histologically benign phosphaturic mesenchymal tumor. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2018;2018. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-18-0023>
37. Qiu S, Cao LL, Qiu Y, et al. Malignant phosphaturic mesenchymal tumor with pulmonary metastasis: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(17):e6750. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006750>
38. Morimoto T, Takenaka S, Hashimoto N, et al. Malignant phosphaturic mesenchymal tumor of the pelvis: A report of two cases. *Oncol Lett*. 2014;8(1):67-71. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2014.2081>
39. Bahrami A, Weiss SW, Montgomery E, et al. RT-PCR analysis for FGF23 using paraffin sections in the diagnosis of phosphaturic mesenchymal tumors with and without known tumor induced osteomalacia. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(9):1348-1354. doi: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181aa2311>
40. White KE, Larsson TE, Econs MJ. The roles of specific genes implicated as circulating factors involved in normal and disordered phosphate homeostasis: frizzled related protein-4, matrix extracellular phosphoglycoprotein, and fibroblast growth factor 23. *Endocr Rev*. 2006;27(3):221-241. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2005-0019>
41. Toyosawa S, Tomita Y, Kishino M, et al. Expression of dentin matrix protein 1 in tumors causing oncogenic osteomalacia. *Mod Pathol*. 2004;17(5):573-578. doi: <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800084>
42. Shiba E, Matsuyama A, Shibuya R, et al. Immunohistochemical and molecular detection of the expression of FGF23 in phosphaturic mesenchymal tumors including the non-phosphaturic variant. *Diagn Pathol*. 2016;11:26. doi: <https://doi.org/10.1186/s13000-016-0477-3>
43. Nieman LK. Recent Updates on the Diagnosis and Management of Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2018;33(2):139-146. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2018.33.2.139>
44. Haddad RI, Nasr C, Bischoff L, et al. NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(12):1429-1440. doi: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0089>
45. de Menezes Filho H, de Castro LC, Damiani D. Hypophosphatemic rickets and osteomalacia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(4):802-813. doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-27302006000400025>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Горбачева Анна Максимовна [Anna M. Gorbacheva, MD]**; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ul'yanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN: 4568-4179; e-mail: gorbacheva.anna@endocrincentr.ru

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; eLibrary SPIN: 8848-2660; e-mail: eremkina.anna@endocrincentr.ru

Мирная Светлана Сергеевна, к.м.н. [Svetlana S. Mirnaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1341-0397>; eLibrary SPIN: 1968-7706; e-mail: svetlanamirnaya@yahoo.com

Паневин Тарас Сергеевич [Taras S. Panevin, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>; eLibrary SPIN: 7839-3145; e-mail: tarasel@list.ru

Воронкова Ия Александровна, к.м.н. [Iya A. Voronkova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6687-3240>; eLibrary SPIN: 9685-1371; e-mail: iya-v@yandex.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: parathyroid.enc@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Еремкина А.К., Мирная С.С., Горбачева А.М., Паневин Т.С., Воронкова И.А., Мокрышева Н.Г. Случай гипофосфатемической остеомалиции опухолевого генеза // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №2. – С. 220-227. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12472>

TO CITE THIS ARTICLE:

Eremkina AK, Mirnaya SS, Gorbacheva AM, Panevin TS, Voronkova IA, Mokrysheva NG. The case of oncogenic hypophosphatemic osteomalacia. *Obesity and metabolism*. 2020;17(2):220-227. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12472>