1 例肿瘤相关性低磷性骨软化症的追踪报道

吴子领 付梦菲 陈璐璐 孙晖*

华中科技大学同济医学院附属协和医院内分泌科,湖北武汉 430022

关键词 肿瘤相关性低磷性骨软化症; 低磷血症; 磷酸盐尿性间叶肿瘤

中图分类号 R589.5 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20220319

低磷性骨软化症是由于低磷血症和/或维生素D活性不足引起的以骨基质矿化障碍为主要特征的罕见代谢性疾病,发病率约为1/25000^[1]。根据病因可分为遗传性、获得性及散发性三种^[2]。本文报道1例由左腮窝肿瘤导致的获得性骨软化症患者的诊疗经过,以提高临床医生对该病的认识,减少漏诊及误诊。

病例资料

患者男,45岁。因“全身骨痛伴四肢无力2年余”入住华中科技大学同济医学院附属协和医院。患者于1999年初无明显诱因出现腰骶部酸痛,后出现腿麻,右踝部无力麻胀感,且疼痛逐渐加剧,尤以活动时严重,休息后稍有缓解。逐渐出现行走不稳,体力明显下降,后全身各大关节均出现疼痛,四肢活动困难,伴纳差、心慌、头晕,无畏寒、发热,无全身游走性疼痛,无关节僵硬感等表现。在外院诊断为“腰椎间盘突出症”,行消炎镇痛等对症治疗无效,于2001年7月在我院行骨盆正位片检查,所见各骨骨质密度减低,骨小梁稀疏,可见弥散性广泛性骨质缺损区,但未见明显关节异常,亦可见散在骨质硬化。考虑为“骨盆广泛性骨质疏松”,以此诊断于2001年7月23日到我科住院治疗。

入院后体格检查:发育良好,神志清楚,全身皮肤巩膜无黄染,浅表淋巴结未触及肿大,胸廓无明显畸形,双肺呼吸音清,无干湿啰音,心界不大,心率75次/min,心率齐,各瓣膜听诊区无明显杂音,双下肢不肿。脊柱四肢无明显畸形,腰椎下段压痛(+),双侧腰部肌肉广泛性压痛,直腿抬高双侧65°~70°,双侧踝阵挛(+),双下肢感觉运动反射未见明显异常,双下肢肌力减弱。

实验室及特殊检查:血磷0.48~0.74 mmol/L(参考范围:0.97~1.62 mmol/L),24 h尿磷7.37~16.3 mmol/24 h(参考范围:16~48 mmol/24 h),血碱

性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP):217 U/L(参考范围:40~160 U/L),余血电解质和24 h尿钙均正常;血沉:20 mm/h其他(血、尿常规,肝、肾功能,血气分析,血肌酶、ENA全套,血免疫球蛋白和补体,血清蛋白电泳、肿瘤标志物,血甲状旁腺激素、血皮质醇,血清甲状腺激素,尿κ轻链,24 h尿游离皮质醇)均无异常。骨密度测定显示L1~4及髌部骨矿含量明显减低;全身骨显像提示全身多处肋骨、双侧髌关节、第2、3腰椎及第7胸椎可见骨质代谢轻度异常活跃灶,右侧胫骨下端骨质代谢轻度异常活跃,性质不明;甲状旁腺扫描未见典型甲状旁腺功能亢进征象;骨髓穿刺细胞学示“骨髓象无明显异常”;肌电图检查未出现失神经电位,大致正常肌电图;正位双手腕及脊柱双胫骨正侧位x线片示诸肋骨、双手腕及椎体各骨和胫骨骨质疏松改变;右季肋处皮下结节穿刺细胞学示“脂肪纤维瘤”;头颅正侧位片及肝、胆、脾、双肾B超未见异常。诊断考虑为“低磷性骨软化症”,予以中性磷制剂、钙剂和活性维生素D等药物治疗,患者未坚持服药,上述症状逐渐加重,出现起床、翻身和行走困难,后卧床不起,身高缩短6 cm。

2003年5月和8月分别切除右胸壁皮下结节(病理诊断为“脂肪瘤”)和右嘴角疣状物(病理诊断为“右嘴角皮下血管瘤样增生”),术后多次复查血磷0.53~0.83 mmol/L(参考范围:0.92~1.62 mmol/L),血钙:2.17 mmol/L(参考范围:2.18~2.93 mmol/L),24 h尿磷在11.38~22.80 mmol/24h之间,24 h尿钙:1.3~1.4 mmol/24h(参考范围:2.5~7.5 mmol/24 h),ALP:245 U/L。骨盆正位片提示骨盆及双侧髌关节骨质软化,并双侧耻骨上支骨折。双侧髌骨可疑骨折;胸部正位片提示右侧第5~10肋,左侧第4~9肋多发性骨折,对线欠佳,未见骨痂形成。此次,患者坚持口服中性磷溶液(磷酸氢二钠73.1 g和磷酸二氢钾6.4 g,混合加水至1 000 mL,pH调至中性)

*通信作者:孙晖,E-mail:sunny68@hust.edu.cn,湖北省武汉市江汉区解放大道1277号

20 mL,每6 h 1次和钙剂(1次1片,1次/d),骨痛症状逐渐缓解,生活可以自理。

2004年5月在外院行生长抑素受体显像和双下肢MRI检查提示“左大腿后方血管瘤”可能。2004年10月28日再次到我院住院,膈窝B超检查提示左膈窝实质性病灶;CT平扫和增强提示左膈动脉旁血管源性肿瘤可能。遂转入骨外科行“左膈窝肿瘤切除术”,术中见左膈动脉壁旁2.8 cm×1.5 cm大小质地中等包块,与周围膈动脉、静脉粘连,分界清楚,色泽呈褐色;病理检查可见肥胖的梭形细胞和破骨细胞样多核巨细胞,前者弥漫或成束排列,后者散在或聚集成堆。肿瘤组织中富含血管,肿瘤间质内有骨样组织岛,钙化的软骨样组织岛和成熟脂肪组织岛。考虑为“磷酸盐尿性间叶肿瘤”;最终诊断为肿瘤相关性低磷性骨软化症(tumor-induced osteomalacia, TIO)。

随访术后血磷变化为:第2天0.46 mmol/L,第6天0.81 mmol/L,遂停用中性磷制剂和钙剂;第9天0.91 mmol/L,第18天1.14 mmol/L。之后多次复查血磷,均在正常范围内。1年后患者疼痛及乏力症状完全缓解,9年后患者身高增加3 cm。随访至今,患者症状未见复发,血电解质及其它指标均在正常范围内,已恢复正常生活。

讨论

TIO,是一种罕见的获得性代谢性骨病,由McCance于1947年首次报道^[3],至今仍以个案报道居多,目前尚缺乏有关该病发病率的统计。该病的临床表现不典型,患者多表现为骨痛、肌无力,尤以负重部位最明显^[4]。此外,还可表现为身高缩短、活动障碍、骨折等,症状缺乏特异性^[5]。生化特征为低磷血症,血钙多正常轻度降低,24 h尿磷排泄增加,碱性磷酸酶升高^[6]。由于导致该病的肿瘤细胞表面高表达生长抑素受体,因此借助生长抑素受体显像(somatostatin receptor scintigraphy, SRS)技术可帮助定位肿瘤病灶。本例患者临床特点与上述特征基本一致,虽24 h尿磷排泄低于正常或在正常范围下限,但相对于较低的血磷浓度而言仍属高值。此前,由于此前SRS技术尚未在临床广泛普及,故先完善骨密度、全身骨扫描、X线等检查,结果均提示骨骼病变,结合患者症状及生化特征,起初仅诊断为“低磷性骨软化症”,未明确具体病因,后来患者于外院发现可疑肿瘤病灶,经MRI、B超、CT等检查协助定位,经术后活检得出肿瘤源性的诊断。

由于该病症状缺乏特异性,加之部分临床医生对该病的认识不足,导致病程可长达数十年^[7]。随着病程进展,患者可出现骨骼畸形、骨折等表现,严重影响患者的生活质量。引起该病的肿瘤体积较小且位置隐蔽,不易经查体发现。肿瘤多分布于四肢,亦可见于头颈部、颌面部、髌部、躯干等部位,好发部位是骨骼和软组织^[8]。肿瘤多数是间叶细胞起源的,如血管外皮细胞瘤、血管瘤、低度恶性的血管内皮细胞瘤、神经纤维瘤、软骨肉瘤、原始间充质肿瘤、类软骨瘤和骨巨细胞瘤等。病理诊断最早由Weidner和Santa Cruz^[9]在1987年命名,包括如下特征:梭形细胞、破骨细胞样巨细胞、微囊、明显的血管、软骨样基质和化生性骨。最常见的病理组织类型是磷酸盐尿性间质肿瘤,混合结缔组织亚型(phosphaturic mesenchymal tumor, mixed connective tissue variant, PMTCT)。本例患者的肿瘤是位于左膈窝处的血管瘤,位置较隐匿。

目前认为该病的发病机制主要与成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor 23, FGF-23)表达过多有关^[5]。FGF-23被认为是一种“调磷因子”,可抑制肾脏1 α -羟化酶的活性及近端肾小管的钠-磷共转运蛋白(Na/Pi II a),使肾脏对磷的重吸收减少,排泄增加,最终导致骨骼矿化障碍^[10]。除了FGF-23外,细胞外基质磷酸糖蛋白(matrix extracellular phosphoglycoprotein, MEPE)、成纤维细胞生长因子-7(fibroblast growth factor 7, FGF-7)以及分泌型卷曲相关蛋白4(secreted frizzled-related protein 4, sFRP4)等都被认为是“调磷因子”,均参与低磷血症的发生,但目前研究最多的且关系最密切的仍是FGF-23^[11]。

若可以定位肿瘤病灶,则通过手术完整切除肿瘤以达到治疗或治愈的目的。但是,术后有复发风险,李楠等^[11]研究发现,2例患者分别于术后2年和8年复发。因此,即使发现了肿瘤且通过手术切除后,仍需长期随访。若无法定位肿瘤,或因肿瘤位置较关键无法通过手术切除者,经口服中性磷制剂、钙剂及活性维生素D等药物可暂时缓解症状^[12]。亦有研究发现,通过降低甲状旁腺激素水平及抗FGF-23单克隆抗体治疗该病,但其安全性及有效性仍有待进一步研究^[13, 14]。本例患者起初未发现肿瘤病灶,仅通过口服药物治疗,骨痛症状得以缓解,但血磷水平持续处于低水平。期间数次针对体表结节进行手术切除后无效,之后明确肿瘤位置并切除后,术后1周左右血磷得以恢复,并停用中性磷溶液

及钙剂,在接下来的随访过程中,未见复发。

综上所述,TIO 发病率低,临床表现无特异性,肿瘤体积小且隐匿,不易被发现,极易漏诊、误诊。诊断中应提高对骨软化症的认识,其次是寻找病因,经仔细查体及影像学检查积极寻找可能的肿瘤。一旦确诊,尽可能通过手术完整切除肿瘤,并注意术后长期随访。

参考文献

- 1 Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J, et al. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern denmark [J]. *Eur J Endocrinol*,2009,160(3):491-497.
- 2 秦黄旋,刘益勇,曾之暉,等.阿德福韦酯致低磷骨软化症1例的诊疗体会[J]. *内科急危重症杂志*,2018,24(1):85-88.
- 3 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[J]. *Q J Med*,1947,16(1):33-46.
- 4 邵怡,王安平,王先令,等.肿瘤相关性低磷骨软化症的诊疗进展[J]. *国际内分泌代谢杂志*,2017,37(2):112-115.
- 5 倪晓琳,夏维波.肿瘤性骨软化症的致病机制及治疗方法[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*,2020,13(6):547-555.
- 6 Liu S, Zhou X, Song A, et al. Surgical treatment of recurrent spinal phosphaturic mesenchymal tumor-induced osteomalacia: A case report

- [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020,99(4):e18603.
- 7 易维,刘建,夏秦,等.肿瘤性骨软化症1例并文献复习[J]. *内科急危重症杂志*, 2014,20(1):39-41.
- 8 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]. *J Bone Miner Res*,2012,27(9):1967-1975.
- 9 Weidner N, Santa CD. Phosphaturic mesenchymal tumors. A polymorphous group causing osteomalacia or rickets [J]. *Cancer*, 1987, 59(8):1442-1454.
- 10 Minisola S, Peacock M, Fukumoto S, et al. Tumour-induced osteomalacia [J]. *Nat Rev Dis Primers*,2017,3:17044.
- 11 李楠,吴露露,裴育,等.肿瘤源性骨软化症的临床特征[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*,2020,13(1):1-7.
- 12 Hautmann AH, Hautmann MG, Kolbl O, et al. Tumor-induced osteomalacia: an up-to-date review [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2015, 17(6):512.
- 13 Bhadada SK, Palnitkar S, Qiu S, et al. Deliberate total parathyroidectomy: a potentially novel therapy for tumor-induced hypophosphatemic osteomalacia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2013,98(11):4273-4278.
- 14 Jan DBS, Miller PD, Weber TJ, et al. Burosumab for the treatment of tumor-induced osteomalacia [J]. *J Bone Miner Res*, 2021, 36(4): 627-635.

(2022-01-21 收稿 2022-03-30 修回)

(上接第240页)

- 7 Piché ME, Poirier P, Marette A, et al. Benefits of 1-Year lifestyle modification program on exercise capacity and diastolic function among coronary artery disease men with and without type 2 diabetes [J]. *Metab Syndr Relat Disord*,2019,17(3):149-159.
- 8 Sorino N, Merlo C, Myers J, et al. Inverse association between mortality and estimated functional capacity in hypertensive male outpatients with established coronary artery disease [J]. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2018,19(11):648-654.
- 9 佳颖,胡中江.不同心电图检测诊断老年冠心病的价值比较[J]. *中国老年学杂志*,2017,37(20):5033-5035.
- 10 王红芹.平板心电图与动态心电图对冠心病诊断价值的 Meta 分析 [J]. *实用医学杂志*,2017,33(5):823-826.
- 11 周敏,贾方.动态心电图联合颈动脉彩色超声检查对老年冠心病患者的诊断价值[J]. *中华老年医学杂志*,2018,37(10):1089-1091.
- 12 郭冰丽,张树龙,高森.平板运动试验不同指标对冠心病的诊断价值[J]. *实用医学杂志*,2018,34(18):3114-3117.
- 13 林二妹,王海连,王丽.平板运动试验在冠心病诊断中的价值 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*,2017,31(3):274-275.

- 14 Kozlov SG, Chernova OV, Shitov VN, et al. The diagnostic accuracy of exercise treadmill testing and stress echocardiography for the detection of obstructive coronary artery disease in patients aged ≥ 70 years [J]. *Kardiologia*,2019,59(10):23-30.
- 15 田丁,谢倩倩,韦小未,等.平板运动试验诊断冠心病准确性影响因素分析[J]. *中国心血管病研究*,2015,13(11):1017-1021.
- 16 王岚,郭丹杰,牛亚芊芊,等.平板运动试验假阳性的影响因素及临床价值[J]. *中华心脏与心律电子杂志*,2017,5(1):31-34.
- 17 刘波,王汉伟,贺行巍,等.阵发性室上性心动过速合并肌钙蛋白升高对冠心病的诊断意义[J]. *内科急危重症杂志*,2018,24(6):456-458.
- 18 林珍,王琦,周艳辉,等.静息心率与经皮冠状动脉介入术后短期预后的关系研究[J]. *内科急危重症杂志*,2020,26(6):472-475.
- 19 谭三阳,王绪松,陈永香,等.血清甘油三酯-血糖指数、糖化血清蛋白及视黄醇结合蛋白4水平与冠状动脉病变程度相关[J]. *内科急危重症杂志*,2022,28(1):46-49.

(2019-09-03 收稿 2022-05-06 修回)