



Переломы тел позвонков как проявление остеомалиции, индуцированной фосфатурической мезенхимальной опухолью

С.С. Родионова, Ю.В. Буклемишев, И.Н. Карпов, О.Б. Шугаева,
А.Н. Торгашин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова»
Минздрава России, г. Москва, Россия

Реферат

Актуальность. Редкость заболевания и обусловленная этим неосведомленность врачей о патологии, поздняя диагностика и тяжелые осложнения со стороны костно-мышечной системы подчеркивают актуальность демонстрации клинического случая. Уникальность случая заключается в том, что гипофосфатемия, отмеченная спустя 3 года от начала заболевания, не была принята во внимание. **Описание случая.** У пациента 45 лет с жалобами на мышечную слабость, нарушение походки, деформацию туловища и множественные переломы тел позвонков, появившиеся на фоне отсутствия каких-либо соматических заболеваний, на протяжении четырех лет в различных медицинских учреждениях проводился дифференциальный диагноз метастатического поражения тел позвонков и вторичного остеопороза, осложненного переломами тел позвонков, и даже было проведено лечение бисфосфонатами по поводу остеопороза. На этом фоне увеличивалась деформация грудной клетки, кифоз, появились перестроечные переломы других костей скелета. Оценка гомеостаза кальция и фосфора впервые проведена на 4-м году заболевания, но выявленная гипофосфатемия не была расценена как проявление гипофосфатемической остеомалиции. **Заключение.** Среди взрослых пациентов с множественными низкоэнергетическими переломами, выраженной мышечной слабостью и болями в костях, появившихся на фоне полного здоровья, для исключения гипофосфатемической остеомалиции, индуцированной мезенхимальной опухолью, необходимо включить в алгоритм диагностики оценку уровня фосфора в крови и суточной моче.

Ключевые слова: фосфатурическая онкогенная остеомалиция, ФРФ-23 секретирующая опухоль, фосфатурическая мезенхимальная опухоль, патологические переломы.

Источник финансирования: государственное бюджетное финансирование.

Родионова С.С., Буклемишев Ю.В., Карпов И.Н., Шугаева О.Б., Торгашин А.Н. Переломы тел позвонков как проявление остеомалиции, индуцированной фосфатурической мезенхимальной опухолью. *Травматология и ортопедия России*. 2021;27(2):114-123. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2021-27-2-114-123>.

Cite as: Rodionova S.S., Buklemishev Yu.V., Karpov I.N., Shugaeva O.B., Torgashin A.N. [Vertebral Fractures as a Manifestation of Phosphaturic Mesenchymal Tumor-Induced Osteomalacia]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2021;27(2):114-123. (In Russian). <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2021-27-2-114-123>.

✉ Родионова Светлана Семеновна / Svetlana S. Rodionova; e-mail: rod06@inbox.ru

Рукопись поступила/Received: 09.03.2021. Принята в печать/Accepted for publication: 22.04.2021.

© Родионова С.С., Буклемишев Ю.В., Карпов И.Н., Шугаева О.Б., Торгашин А.Н., 2021

Vertebral Fractures as a Manifestation of Phosphaturic Mesenchymal Tumor-Induced Osteomalacia

Svetlana S. Rodionova, Yuri V. Buklemishev, Igor N. Karpov, Olga B. Shugaeva, Alexander N. Torgashin

National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov, Moscow, Russia

Abstract

Background. The rarity of the disease and, in this regard, the lack of doctors awareness about the pathology, late diagnosis and severe complications of the musculoskeletal system emphasize the relevance of clinical case demonstrating. The uniqueness of the case lies in the fact that hypophosphatemia, noted 3 years after the disease debut, was not taken into account. **Case description.** A 45-year-old patient with complaints of muscle weakness, gait disorders, torso deformity and multiple vertebral body fractures that appeared against the background of any somatic diseases absence, a differential diagnosis of metastatic vertebral bodies lesions and secondary osteoporosis complicated by vertebral body fractures was carried out for four years in various hospitals, and was even treated with bisphosphonates. Against this background, the chest deformity increased, kyphosis and remodeling fractures of other bones appeared. The assessment of calcium and phosphorus homeostasis was first performed at the 4th year of the disease, but the detected hypophosphatemia was not regarded as a manifestation of hypophosphatemic osteomalacia. **Conclusion.** Among adult patients with multiple low-energy fractures, severe muscle weakness and bone pain that appeared against the background of complete health, to exclude hypophosphatemic osteomalacia induced by mesenchymal tumor, it is necessary to include the level of phosphorus in blood and daily urine assessment in the diagnostic algorithm.

Keywords: phosphaturic oncogenic osteomalacia, FGF-23 secreting tumor, phosphaturic mesenchymal tumor, pathological fractures.

Funding: state budget funding.

Актуальность

Остеомаляция, индуцированная опухолью, известна также как фосфатурическая онкогенная остеомаляция. В поле зрения травматолога заболевание попадает из-за того, что его течение осложняют низкоэнергетические переломы различных костей скелета. Этот редкий тип остеомаляции становится причиной ошибочного диагноза — остеопороза или метастатического поражения. Ретроспективный анализ 144 случаев онкогенной остеомаляции выявил первоначальный ошибочный диагноз в 95,1% случаев [1]. Как свидетельствуют данные литературы [2] и наши собственные наблюдения, причиной ошибочного диагноза является недостаточная осведомленность врачей о патологии.

При остеомаляции данного типа чаще всего первыми появляются переломы тел позвонков, состояние длительно расценивается как метастатическое поражение или остеопороз. Отсутствие лечения или неадекватная терапия приводит к появлению новых переломов, развитию тяжелых деформаций осевого скелета и костей верхних и нижних конечностей, инвалидности, обездвижен-

ности и даже смерти [3]. Диагностика затруднена в силу того, что опухоль, ставшая причиной остеомаляции и переломов, имеет маленькие размеры и не вызывает локальной боли; о существовании опухоли не знает не только врач, но и, за очень редким исключением, пациент [4].

Мы представляем случай остеомаляции, индуцированной опухолью, когда врачи разных специальностей длительно расценивали переломы тел позвонков у пациента как метастатическое поражение или как множественные переломы тел позвонков на фоне остеопороза, который они пытались лечить бисфосфонатами. Опухоль, ставшая причиной паранеопластического синдрома, была рано замечена пациентом, который не понимал причинно-следственной связи этой опухоли и ухудшающегося состояния костно-мышечной системы, многократно пытался обратиться на это внимание врачей, наблюдавших его в течение четырех лет.

Клинический случай

Пациент, 45 лет, обратился с жалобами на выраженные и постоянные боли в костях осевого и периферического скелета, уменьшение роста на

14 см, потерю веса до 10 кг, деформацию туловища, невозможность передвижения без дополнительной опоры из-за выраженной слабости мышц и усиления боли в нижних конечностях при нагрузке.

Со слов пациента, первые признаки болезни появились четыре года назад, когда без видимой причины его стали беспокоить боли в стопах и голеностопных суставах, появилась постоянная «усталость в ногах». С этими жалобами он обратился к ортопеду по месту жительства. Было диагностировано плоскостопие, рекомендовано ношение ортопедических стелек. Состояние не улучшилось, вскоре присоединились боли в поясничном и грудном отделах позвоночника, которые были расценены как проявление остеохондроза. На протяжении 1,5 лет пациент по рекомендации ортопеда и невролога практически без перерыва получал нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), анальгетики, повторные курсы витаминов группы В, курсы массажа мышц спины и нижних конечностей. На фоне лечения болевой синдром постепенно прогрессировал, снижались вес и рост. Курс мануальной терапии спровоцировал появление боли в ребрах. В анамнезе были указания на перенесенный туберкулез легких (в 2009 г. лечение проводилось стационарно в противотуберкулезном диспансере в течение двух месяцев, затем амбулаторно, пациент снят с учета 30.09.2013 в связи с выздоровлением). Потеря в весе и росте в сочетании с нарастающей слабостью и усилением боли в костях заставила врачей исключить туберкулез в октябре 2018 г. После этого была возобновлена терапия, направленная на купирование боли: паравертебральные блокады, физиотерапия, внутривенное введение глюкокортикоидов. Отсутствие эффекта заставило выполнить МРТ (режимы T1, T2, STIR ВИ) грудного и поясничного отделов позвоночника (29.11.2018). Выявленный перелом позвонка Th6 и динамиче-

ская компрессия тел позвонков Th7–12 в стадии консолидации стали основанием для заключения: системные метаболические нарушения костной ткани — остеопороз (рис. 1)?

В анамнезе у пациента было указание на перенесенную орхифуникулоэктомию (29.10.2007) с последующей лучевой терапией подвздошных лимфатических узлов справа по поводу семиномы правого яичка T2NxM0, что инициировало необходимость исключения метастатического поражения тел позвонков. При обследовании в онкодиспансере (оценка маркеров опухоли) рецидив и метастазы семиномы яичка исключены, но выявленные при сцинтиграфии (20.12.2018) множественные участки гиперфиксации радиофармпрепарата в ребрах, позвонках, костях таза, правой стопы и костях, образующих коленные суставы (больше справа), потребовали исключения миеломной болезни (рис. 2).

Миеломная болезнь исключена по результатам биопсии из подвздошной кости (11.01.2019). Переломы тел позвонков и изменения структуры костной ткани, выявленные при сцинтиграфии, вновь расцениваются как проявление метаболических нарушений, связанных, скорее всего, с остеопорозом. При повторной МРТ (25.01.2019), выполненной в режимах T1, T2, STIR ВИ, сохраняется диагноз: метаболическая перестройка костной ткани системного характера — остеопороз? Так как слабость мышц, нарушение походки, боль в костях, деформация грудной клетки и позвоночника (кифоз) увеличивались, пациент вновь обследовался. При МСКТ брюшной полости, малого таза, грудной клетки и ПЭТ/КТ с введением 18F-фтордезоксиглюкозы (06.02.2019) дополнительно к множественным компрессионным переломам тел позвонков (Th6, Th8–10) выявлены перелом лонной и седалищной кости справа и субкапитальный перелом шейки левой бедренной кости (рис. 3).

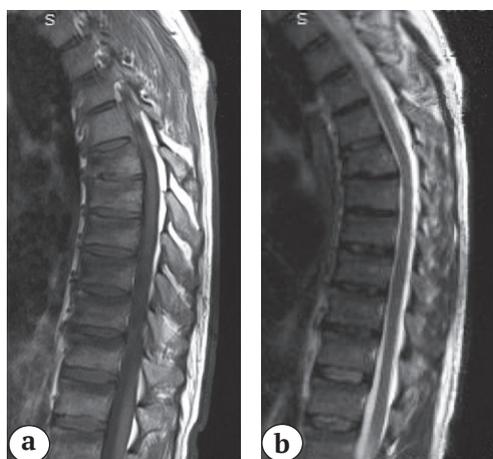


Рис. 1. МРТ грудного и поясничного отделов позвоночника: а — интенсивность сигнала от позвонков неоднородная (выраженный остеопороз) с наличием участков гемангиоматозной перестройки в области Th10 и L1 позвонков, признаки перенесенной динамической компрессии тел Th7–12 в стадии консолидации; б — кифосколиотическая деформация с вершиной на уровне Th6 позвонка, тело Th6 позвонка снижено по высоте, больше в переднем отделе (клиновидная деформация), задние отделы минимально пролабируют в сторону позвоночного канала (до 1,0–1,5 мм)

Figure 1. MRI of the thoracic and lumbar spine: а — signal intensity from the vertebral column is heterogeneous (severe osteoporosis) by the presence of hemangioma remodeling areas in the Th10 and L1 regions, signs of Th7–12 dynamic compression in the consolidation stage; б — kyphoscoliotic deformity with its apex at the Th6 level, the Th6 is lower in height, larger in front (wedge-shaped deformity), posterior part minimally prolapsed in the spinal canal (up to 1.0–1.5 mm)

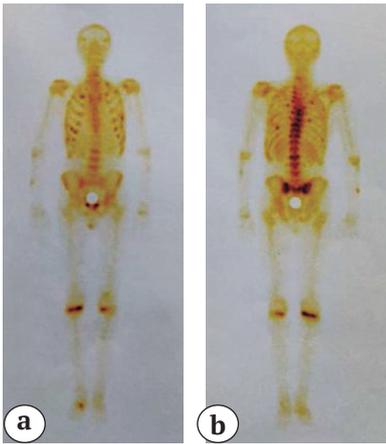


Рис. 2. Сцинтиграфия костей скелета: множественные участки гиперфиксации радиофармпрепарата в ребрах, позвонках, костях таза, правой стопы и костях, образующих коленные суставы (больше справа): а — вид спереди; б — вид сзади

Figure 2. Scintigraphy of skeletal bones: multiple sites of radiopharmaceuticals hyperfixation in the ribs, vertebrae, pelvic bones, right foot, and bones forming knee joints (more on the right): a — front view; b — posterior view



Рис. 3. Обзорная рентгенограмма костей таза: перелом лонной и седалищной костей справа и субкапитальный перелом шейки левой бедренной кости

Figure 3. Pelvic bones X-ray: fracture of the pubic and sciatic bones on the right and subcapital fracture of the left femur neck

Отсутствие накопления радиофармпрепарата в очагах деструкции в костях таза становится основанием для исключения как первичной опухоли, так и метастатического поражения костей скелета, кроме того, повторно исключается миеломная болезнь. Изменения в костях скелета окончательно расцениваются как проявление остеопороза, который, как полагают онкологи, связан с ранее проведенным облучением лимфатических узлов. С диагнозом «вторичный (постлучевой) остеопороз, осложненный переломами тел позвонков и седалищной кости справа» больной был направлен к ревматологу.

Таким образом, спустя три года от начала заболевания пациента начал лечить ревматолог, который впервые оценил гомеостаз кальция и фосфора и выявил гипофосфатемию (со слов пациента, уровень фосфора — 0,3 ммоль/л, медицинская документация не предоставлена). Ревматолог поставил диагноз: генерализованный остеопороз (постлу-

чевой), тяжелое течение, множественные переломы тел позвонков, ребер, перелом ветви седалищной кости справа, дефицит фосфора.

Пациенту на постоянной основе назначены препараты кальция и фосфора (БАД) — 500 мг, витамин Д — 2200 МЕ в сут., внутривенно (март 2019) золедроновая кислота (5 мг). Через три месяца после введения золедроновой кислоты из-за сильной боли в костях скелета и мышечной слабости (мог передвигаться только с помощью дополнительной опоры) пациент вновь обратился к травматологу одной из крупных клиник Москвы. В момент осмотра пациент обратил внимание врача на небольшое (до 3,5 см) безболезненное опухолевидное образование в мягких тканях на внутренней поверхности левого коленного сустава. Этому образованию пациент не придавал особого значения. Тем не менее в связи с ухудшением состояния неоднократно указывал на образование врачам, которые его наблюдали или обследовали на протяжении всей болезни, но жалоба не принималась во внимание. В 2019 г. осматривавший пациента врач заподозрил, что это образование может быть опухолью, которая стала источником метастазов в кости (были проигнорированы результаты предыдущего обследования, исключившие метастатическое поражение). Пациенту вновь рекомендовано выполнение МРТ всего тела. При сравнении данных МРТ в режимах DWIBS и STIR, выполненной 20.06.2019, с результатами предыдущих исследований метастатическое поражение костей вновь исключено. Выявлены изменения асептического характера в проксимальных суставных концах большеберцовых костей, шейке левой бедренной кости (рис. 4), линейные изменения гипоинтенсивного сигнала. Все это было расценено как консолидирующиеся перестроечные переломы на фоне метаболических нарушений в костной ткани. Подтверждено наличие объемного образования мягких тканей области левого коленного сустава (рис. 5), и впервые заподозрена остеомалация, индуцированная опухолью. Пациент направлен в ЦИТО.

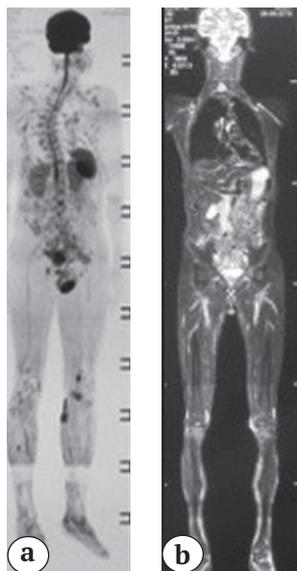


Рис. 4. Результаты МРТ:

а — в режиме DWIBS ВИ в области мягких тканей медиального отдела левого коленного сустава определяется очаг повышенного сигнала 35×30×25 мм; б — в режиме STIR ВИ выявляются изменения асептического характера проксимальных суставных концов большеберцовых костей, шейки левой бедренной кости с наличием линейных изменений гипоинтенсивного сигнала — консолидирующие перестроечные переломы

Figure 4. MRI data:

а — in DWIBS-WI mode the focus of the increased signal 35×30×25 mm is determined in the soft tissues of the left knee joint medial compartment; б — in STIR-WI mode aseptic changes of the both proximal tibiae and the left femur neck are detected with presence of the hypointensive signal linear measurements — consolidating remodeling fractures

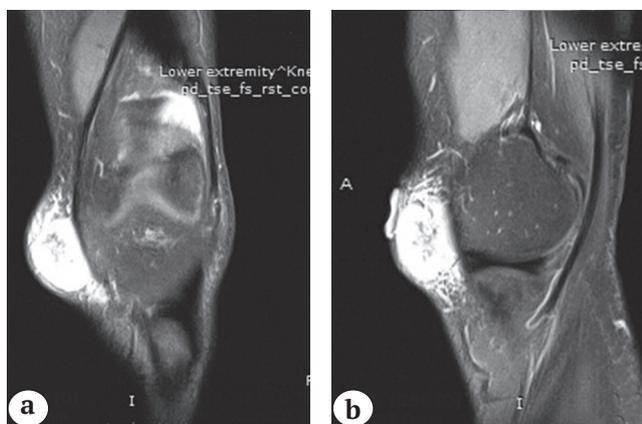


Рис. 5. МРТ коленного сустава:

а — в режиме DWIBS по медиальной поверхности сустава, на уровне суставной щели определяется дополнительное объемное образование размером 30×30×17 мм, неоднородной интенсивности на T2 ВИ, гипоинтенсивное на T1 ВИ и гиперинтенсивное; б — в режиме STIR ВИ с признаками отграничения

Figure 5. MRI of the knee:

а — in the DWIBS mode, an additional formation is determined along the medial surface of the joint 30×30×17 mm, heterogeneous intensity on T2 WI, hypointensive on T1 WI and hyperintensive; б — in the STIR mode and with signs of delineation

Из-за ситуации с COVID-19 в рекомендуемую клинику пациент попал только через шесть месяцев, то есть спустя четыре года от начала заболевания.

При обращении в анализы крови выявлена гипофосфатемия (фосфор — 0,59 ммоль, норма — 0,81–1,45 ммоль), снижение уровня реабсорбции фосфатов — 73% (норма — 87%) и умеренное повышение щелочной фосфатазы — 187 Ед/л (норма — 30–120 Ед/л). Все остальные показатели оставались в пределах референсных значений нормы: кальций общий — 2,44 ммоль/л (2,20–2,65 ммоль/л), креатинин — 61 мкмоль/л, магний — 0,85 ммоль/л (0,73–1,06 ммоль/л), транспортная форма D-гормона — 31 нг/мл (30–100 нг/мл), паратгормон — 33,9 пг/мл (15–69 пг/мл), остеокальцин — 20,03 нг/мл (14–42 нг/мл), С-концевой телопептид коллагена типа I — 0,457 нг/мл (0,10–0,85 нг/мл).

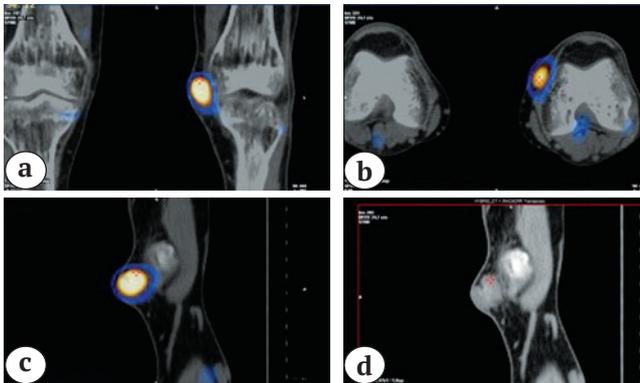
Гипофосфатемия и снижение реабсорбции фосфора в сочетании с такими клиническими признаками, как выраженная мышечная слабость, нарушение походки, бочкообразная деформация

грудной клетки, выраженный кифоз, резкая болезненность при пальпации ребер, остистых отростков тел позвонков, формирующаяся варусная деформация коленных суставов, снижение роста на 14 см и потеря 10 кг веса, множественные переломы тел позвонков, седалищной кости, перестроечные переломы большеберцовых костей, стали основанием для постановки диагноза «гипофосфатемическая остеомалация». Поздняя манифестация (в возрасте 45 лет) исключала врожденный характер заболевания. Можно было обсуждать только приобретенную форму остеомалации: либо связанную с интоксикацией и нарушением функции почек, либо индуцированную опухолью, секретирующей фактор роста фибробластов — 23 (ФРФ-23). Так как функция почек не была нарушена, то у пациента диагностирована фосфатурическая онкогенная остеомалация. Для диагностического поиска секретирующего ФРФ-23 образования выполнены соматостатин-рецепторная сцинтиграфия с ^{99m}Tc-тектротидом и однофотонная эмиссионная компьютерная томография/компьютерная томография (ОФЭКТ/КТ),

по результатам которых выявлены два тесно прилежащих друг к другу мягкотканых образования общим размером 34×14×35 мм в подкожной жировой клетчатке в области левого коленного сустава (рис. 6). Именно на это образование указывал пациент.

20.02.2020 под местной анестезией выполнена операция удаления опухоли в пределах здоровых тканей с иссечением прилежащей к ней подкожно-жировой клетчатки и участка кожи. Входящие в опухоль сосуды пересечены и коагулированы. Макроскопически округло уплощенный узел размером 3,5×3,3×1,8 см покрыт жировой клетчаткой (рис. 7). На разрезе — ткань неоднородного красно-бурого цвета, блестящая, с мелкими точечными сероватыми вкраплениями. Границы опухоли четкие, сероватого цвета.

Гистологически опухоль не прорастает в мягкие ткани, хорошо выражена капсула. Опухоль состоит из полей веретеновидных клеток, вокруг которых массивные отложения базофильных полей с выраженными дистрофическими участками, полями некроза (рис. 8). В толще опухоли отмечались «комковатые» гиалиноподобные участки, напоминающие патологический остеоид. Между дольками опухоли отмечаются тяжи опухоли с пролиферацией сосудов, часть из них полнокровна.



Для коррекции метаболических нарушений и лечения остеомалации с первых суток после операции пациенту был назначен альфакальцидол в дозе 1,0 мкг, оссеин-гидроксиапатитный комплекс (2 таблетки 2 раза в день) и диета, богатая кальцием и фосфором. Пациент выписан из стационара на третьи сутки. Следует отметить, что в такой короткий срок после операции пациент уже отметил улучшение состояния.

Контрольное исследование уровня фосфора и кальция в крови и мочи выполнено через 16 дней после операции. В биохимическом анализе крови отмечена нормализация уровня неорганического фосфора (1,38 ммоль, норма — 0,81–1,45 ммоль) и щелочной фосфатазы (137 Ед/л, норма — 40–150 Ед/л), снизилась до нормы суточная экскреция фосфора (15,7 ммоль/сут, норма — 12,9–40,0 ммоль/сут). Кальций крови (общий — 2,22 ммоль/л, ионизированный — 1,09 ммоль/л) суточной мочи (0,99 ммоль/сут, норма — 2,5–7,5 ммоль/сут) оказался сниженным, что потребовало увеличения дозы карбоната кальция до 1000 мг, а альфакальцидола — до 1,25 мг. Рекомендован контроль показателей гомеостаза кальция и фосфора спустя 3 мес. после коррекции лечения, направленного на восстановление минерализации костной ткани.

Рис. 6. Соматостатин-рецепторная сцинтиграфия с ^{99m}Tc-тектротидом и ОФЭКТ/КТ: в проекции передне-медиальной поверхности левого коленного сустава в подкожной жировой клетчатке определяются два тесно прилежащих друг к другу мягкотканых образования овоидной формы с четкими ровными контурами, однородной структуры, общими размерами 34×14×35 мм, активно накапливающие РФП

Figure 6. Somatostatin-receptor scintigraphy with ^{99m}Tc-tectrotide and SPECT/CT: in the projection of the left knee joint anteromedial surface in the subcutaneous adipose tissue were determined two closely adjacent soft-tissue ovoid shape formations with clear smooth contours, homogeneous structure, total dimensions of 34×14×35 mm, actively accumulating the radiopharmaceuticals

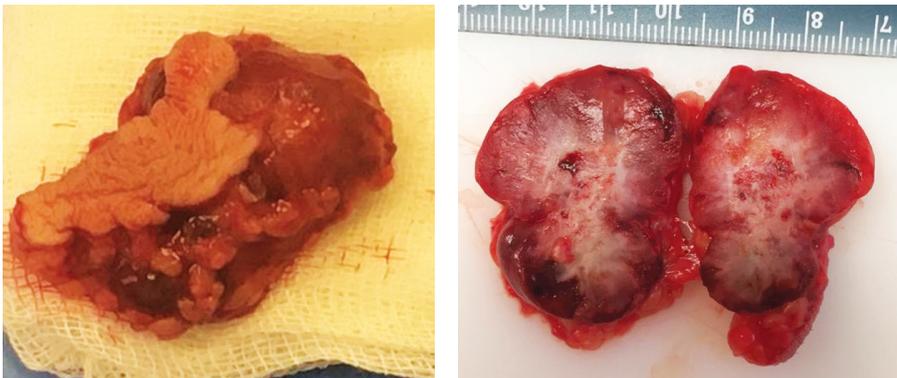


Рис. 7. Удаленная опухоль
Figure 7. Removed tumor

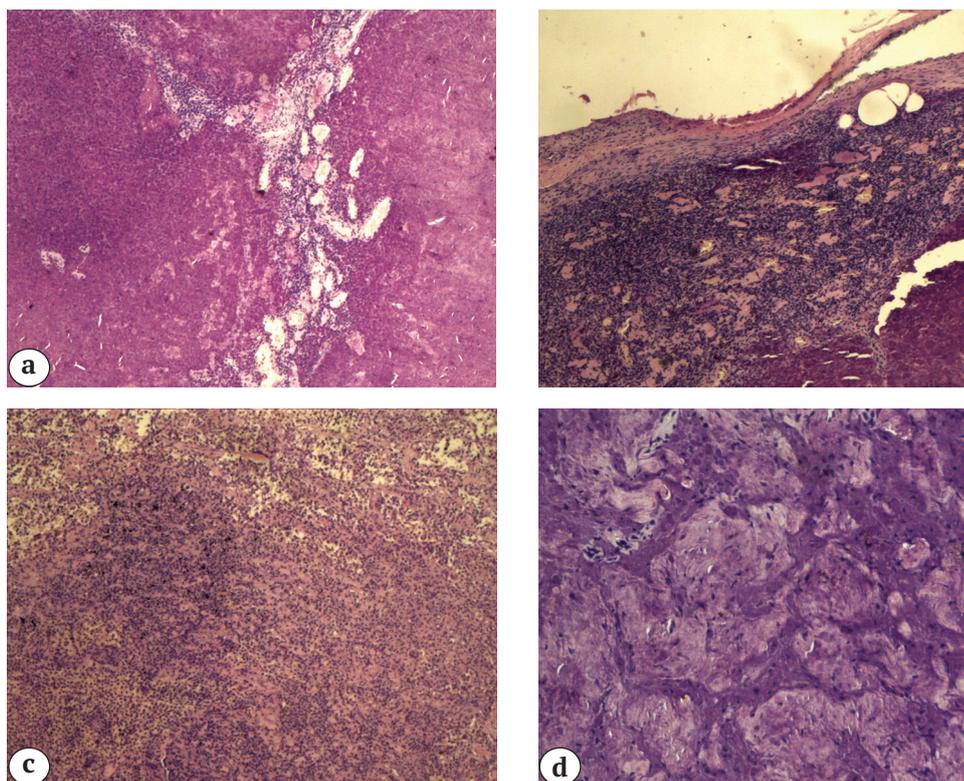


Рис. 8. Микропрепарат удаленной опухоли:
 а — опухоль состоит из полей веретенообразных клеток; б — имеет хорошо выраженную капсулу;
 с — вокруг скоплений веретенообразных клеток дистрофические участки и поля некроза;
 д — в толще опухоли «комковатые» гиалиноподобные участки, напоминающие патологический остеоид.
 Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: а, б — $\times 40$; с, д — $\times 100$

Figure 8. Micropreparation of the removed tumor:
 а — the tumor consists of fusiform cells fields; б — the tumor has a well-defined capsule;
 с — dystrophic areas and necrosis fields around fusiform cells clusters;
 д — “lumpy” hyaline-like areas that looks like a pathological osteoid.
 Stained with hematoxylin and eosin. Mag.: а, б — $\times 40$; с, д — $\times 100$

Что касается клинических проявлений, то через две недели после операции отмечено уменьшение слабости и появление мышечной силы. Через месяц пациент стал передвигаться без дополнительной опоры, через два месяца отмечен регресс таких патологических симптомов, как боль в костях, мышечная слабость, он начал набирать вес и вернуться к своему хобби — мотогонкам.

Таким образом, у пациента с выраженными болями в костях скелета, мышечной слабостью, нарушением опороспособности и возможности передвижения без опоры, возникших без видимой причины, с множественными переломами тел позвонков, ребер, костей таза (заболевание началось в возрасте старше 40 лет) фосфопеническая форма остеомалации опухолевого генеза подтверждена гипофосфатемией (фосфор — 0,49 ммоль/л), низким уровнем реабсорбции фосфатов (73%), повышением щелочной фосфатазы (164 Ед/л). Для диагностического поиска образования, секретирующего ФРФ-23, были выполнены соматостатин-

рецепторная скintiграфия с ^{99m}Tc -тектротидом и ОФЭКТ/КТ, по результатам которых образование в подкожной жировой клетчатке области левого колена общими размерами $34 \times 14 \times 35$ мм было расценено как, вероятнее всего, секретирующая ФРФ-23 опухоль. Гистологическое подтверждение мезенхимальной опухоли и обратное развитие гипофосфатемии подтвердили, что образование в области коленного сустава и было причиной онкогенной остеомалации.

Обсуждение

Первый случай гипофосфатемической остеомалации, индуцированной опухолью, описан R.A. McCance в 1947 г. [5]. Однако связь между опухолью и остеомалацией была выявлена только в 1959 г. А. Prader [6], причем у ребенка, хотя патология чаще всего встречается у взрослых. К настоящему времени описано около 10 таких случаев у детей, в то время как у взрослых — больше 500. Судя по публикациям клинических случаев,

средний возраст начала заболевания — 40–45 лет, что указывает на большую уязвимость взрослых [3].

У нашего пациента был типичный для начала заболевания возраст и характерные для патологии симптомы. Ранее опубликованный ретроспективный анализ показал, что боль в костях и мышечная слабость являются не только практически общими (99,3 и 91,3%, соответственно), но и первыми симптомами недуга [1]. Однако существует точка зрения, что присутствие таких неспецифических симптомов затрудняет постановку диагноза, и в этом заключается главная причина поздней диагностики заболевания [7]. Однако анализ нашего материала (мы наблюдали 15 пациентов с ФРФ-23 индуцированной остеомалацией) и данные литературы свидетельствуют, что поздняя диагностика обусловлена отсутствием информации о патологии у широкого круга врачей.

Возникшая без видимой причины у взрослого человека выраженная боль в костях скелета, сочетающаяся с прогрессирующей мышечной слабостью, нарушением походки и появлением не связанных с травмой переломов различных костей скелета требует исключения приобретенной фосфопенической остеомалации, так как при генетически обусловленных формах последней (сцепленная с X-хромосомой гипофосфатемическая остеомалация, аутосомно-доминантное гипофосфатемическое поражение костей скелета, синдром Фанкони) симптомы появляются в раннем детстве, сопровождаются задержкой роста, гипоплазией эмали, кариесом, а многоплоскостные деформации костей периферического скелета предшествуют появлению боли в костях и выраженной мышечной слабости. Сильным признаком наследственной гипофосфатемии может быть и положительный семейный анамнез. Если описанные выше неспецифические симптомы без видимой причины возникают у взрослого пациента, для уточнения диагноза прежде всего нужно провести лабораторную оценку гомеостаза кальция и фосфора, так как гипофосфатемия и повышенное содержание фосфора в моче являются абсолютными симптомами гипофосфатемической остеомалации. Ответственным за нарушение гомеостаза фосфора в этом случае является ФРФ-23, который экспрессируется опухолью [8]. В норме ФРФ-23 также присутствует в организме (синтезируется остеоцитами), и его роль сводится к снижению уровня сывороточного фосфата в случае избыточного поступления элемента с пищей [9]. В процессе эволюции ФРФ-23 приобрел и эндокринные функции, поэтому участвует в гомеостазе фосфора и за счет регуляции образования активного метаболита витамина D в почках. Под влиянием 1,25-ОН D3 одновременно с кальцием происходит всасывание и аниона фосфата.

При остеомалации, индуцированной опухолью, гипофосфатемия обусловлена тем, что избыток ФРФ-23, с одной стороны, блокирует всасывание фосфора в кишечнике, а с другой уменьшает экспрессию натрий-фосфатного котранспортера NPT2 в почечных проксимальных канальцах, снижает его реабсорбцию. У пациента уровень фосфора в крови впервые оценили только через три года от начала заболевания, но отмеченное снижение (0,3 ммоль/л, норма — 0,81–1,45) хотя и послужило основанием для назначения препаратов фосфора и витамина D, ошибочно рассматривалось как проявление остеопороза. Последнее является грубейшей ошибкой, так как при остеопорозе (как первичном, так и вторичном) уровень фосфора в крови остается в пределах колебаний нормы.

Наше наблюдение еще раз подтвердило, что не все переломы тел позвонков у взрослых следует рассматривать как проявление остеопороза. При остеомалации, в том числе при остеомалации, индуцированной секреторирующей ФРФ-23 опухолью, нарушение минерализации костной ткани обусловлено хронической гипофосфатемией. Можно было заподозрить нарушение минерализации у пациента и по результатам МРТ (режимы DWIBS и STIR), где были отмечены метаболические нарушения в костной ткани.

При остеомалации (любого генеза) назначение бисфосфонатов, которые широко используются для лечения остеопороза, только усугубило нарушения минерализации, что проявилось усилением боли.

Оценка уровня ФРФ-23 для уточнения диагноза возможна, но его повышение не является специфическим для опухолевой формы остеомалации, так как может иметь место и при хронической почечной недостаточности, и при сцепленной с X-хромосомой остеомалации [10]. Опухоли, секреторирующие ФРФ-23, располагаются как в мягких тканях, так и в костях [4].

Поиск опухоли затруднен, поскольку она небольшого размера и недоступна (за редким исключением, как, например, в нашем случае) для физического обследования. Существует несколько функциональных методов ее визуализации, включая соматостатин-рецепторную скинтиграфию с тектротидом-Тс99m и ОФЭКТ/КТ. Хотя ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой может локализовать фосфатурические опухоли, исследование неспецифично, так как выявляет и области повышенной метаболической активности, например активно заживающие участки перестроенных переломов [8]. Октреотидное сканирование может быть полезным для определения локализации, поскольку большинство фосфатурических опухолей экспрессируют рецепторы соматостатина [11]. Недавние исследования показали, что ПЭТ/КТ с радиофармпрепаратом, меченным галлием-68

(68Ga-DOTA-TATE), имеет более высокую чувствительность и специфичность по сравнению с ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой и другими функциональными сканированиями на основе рецепторов соматостатина [12].

Гистологически при остеомалации, в том числе при фосфатурической форме, определяется повышенное содержание остеоида или некальцинированного костного матрикса, в то время как для остеопороза характерна потеря минерализованной кости, а количество остеоида сохраняется в норме или даже снижается [13]. Только в 1987 г. было отмечено, что ассоциированные с гипофосфатемической остеомалацией опухоли являются единым гистопатологическим образованием и характеризуются такими общими признаками, как низкая клеточность, миксоидные изменения, веретенообразные клетки, характерный «шероховатый» кальцифицированный матрикс, наличие жира, сосудов, участков кровоизлияний и зон перепончатого окостенения [14]. В 2013 г. ВОЗ выделила эти опухоли как «морфологически отличительные новообразования мягких тканей и костей, которые вызывают индуцированную опухолью остеомалацию из-за чрезмерной продукции ФРФ-23». Удаление опухоли приводит к полному выздоровлению в короткие сроки, причем гомеостаз фосфора нормализуется уже в течение первой недели, а в некоторых случаях даже в первые три дня, но для полного восстановления минерализации требуется не менее года [15].

В ретроспективном исследовании 230 пациентов, выполненном X. Li, частота стойких рецидивов после первой операции составила 11,3%, что авторы связывали прежде всего с нерадикальным иссечением образования [16].

Для подтверждения адекватного иссечения опухоли и длительности назначения добавок фосфора рекомендуется послеоперационный мониторинг фосфора сыворотки. Прием кальцитриола и препаратов кальция необходимо продолжать до восстановления нормальной минерализации скелета.

Заключение

У взрослых пациентов с множественными низкоэнергетическими переломами, выраженной мышечной слабостью и болями в костях необходимо исключать гипофосфатемическую остеомалацию, индуцированную мезенхимальной опухолью, секретирующей ФРФ-23.

Информированное согласие

Пациент дал письменное добровольное информированное согласие на публикацию клинического наблюдения.

Литература [References]

- Feng J., Jiang Y., Wang O., Li M., Xing X., Huo L. et al. The diagnostic dilemma of tumor induced osteomalacia: a retrospective analysis of 144 cases. *Endocr J.* 2017;64(7):675-683. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0587.
- Родионова С.С., Снетков А.И., Акиншина А.Д., Бульчева И.В., Торгашин А.Н., Гребенникова Т.А. и др. Фосфопеническая форма остеомалации, индуцированная ФРФ23-секретирующей опухолью левой бедренной кости. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(6):708-712. doi: 10.14412/1995-4484-2019-708-712.
- Rodionova S.S., Snetkov A.I., Akinshina A.D., Bulycheva I.V., Torgashin A.N., Grebennikova T.A. et al. [Hypophosphatemic osteomalacia induced by FGF23-secreting tumor of the left femur]. *Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(6):708-712. (In Russian). doi: 10.14412/1995-4484-2019-708-712.
- Yin Z., Du J., Yu F., Xia W. Tumor-induced osteomalacia. *Osteoporos Sarcopenia.* 2018;4(4):119-127. doi: 10.1016/j.afos.2018.12.001.
- Jiang Y., Xia W.-B., Xing X.-P., Silva B.C., Li M., Wang O. 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):1967-1975. doi: 10.1002/jbmr.1642.
- McCance R.A. Osteomalacia with Looser's nodes (Milkman's syndrome) due to a raised resistance to vitamin D acquired about the age of 15 years. *Q J Med.* 1947;16:33-46.
- Prader A., Illig R., Uehlinger E., Stalder G. Rickets following bone tumor. *Helv Paediatr Acta.* 1959;14:554-565.
- Hautmann A.H., Hautmann M.G., Kolbl O., Herr W., Fleck M. Tumor-Induced Osteomalacia: an Up-to-Date Review. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(6):512. doi: 10.1007/s11926-015-0512-5.
- Chong W.H., Molinolo A.A., Chen C.C., Collins M.T. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18(3):53-77. doi: 10.1530/ERC-11-0006.
- Добронравов В.А. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов 23 и klotho. *Нефрология.* 2011;15(4):11-20. doi: 10.24884/1561-6274-2011-15-4-11-20.
- Dobronravov V.A. [Current view on the pathophysiology of secondary hyperparathyroidism: role of fibroblast growth factor 23 and klotho]. *Nefrologia Nephrology.* 2011;15(4):11-20. doi: 10.24884/1561-6274-2011-15-4-11-20.
- Lee J.Y., Imel E.A. The Changing Face of Hypophosphatemic Disorders in the FGF-23 Era. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013;10(2):367-379.
- Jadhav S., Kasaliwal R., Lele V., Rangarajan V., Chandra P., Shah H. et al. Functional imaging in primary tumour-induced osteomalacia: relative performance of FDG PET/CT vs somatostatin receptor-based functional scans: a series of nine patients. *Clin Endocrinol.* 2014;81(1):31-37. doi: 10.1111/cen.12426.
- Zhang J., Zhu Z., Zhong D., Dang Y., Xing H., Du Y. et al. 68Ga DOTATATE PET/CT is an Accurate Imaging Modality in the Detection Of Culpit Tumors Causing Osteomalacia. *Clin Nucl Med.* 2015;40(8):642-646. doi: 10.1097/RLU.0000000000000854.
- Bhan A., Qiu S., Rao S.D. Bone histomorphometry in the evaluation of osteomalacia. *Bone Rep.* 2018;8:125-134. doi: 10.1016/j.bonr.2018.03.005.
- Weidner N., Santa Cruz D. Phosphaturic mesenchymal tumors. A polymorphous group causing

- osteomalacia or rickets. *Cancer*. 1987;59:1442-1454. doi: 10.1002/1097-0142(19870415)59:8<1442::aid-cncr2820590810>3.0.co;2-q.
15. Chen D.W., Clines G.A., Collins M.T., Douyon L., Choksi P.U. A rare cause of atraumatic fractures: case series of four patients with tumor-induced

- osteomalacia. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2020;6:12. doi: 10.1186/s40842-020-00101-8.
16. Li X., Jiang Y., Huo L., Wu H., Liu Y., Jin J. et al. Nonremission and Recurrent Tumor-Induced Osteomalacia: A Retrospective Study. *J Bone Miner Res*. 2020;35(3):469-477. doi: 10.1002/jbmr.3903.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Родионова Светлана Семеновна — д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, г. Москва, Россия
e-mail: rod06@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2726-8758>

Буклемишев Юрий Витальевич — врач травматолог-ортопед, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, г. Москва, Россия
e-mail: buklemishev@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0039-2118>

Карпов Игорь Николаевич — канд. мед. наук, врач рентгенолог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, г. Москва, Россия
e-mail: igorkarpoff@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3135-9361>

Шугаева Ольга Борисовна — врач-патологоанатом, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, г. Москва, Россия
e-mail: cito@cito-priorov.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0778-51-09-9>

Торгашин Александр Николаевич — канд. мед. наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, г. Москва, Россия
e-mail: dr.torgashin@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-2789-6172>

Заявленный вклад авторов

Родионова С.С. — лечение пациента, написание текста статьи, обзор литературы.

Буклемишев Ю.В. — лечение пациента, написание статьи, обзор литературы.

Карпов И.Н. — сбор и анализ материала.

Шугаева О.Б. — сбор материала.

Торгашин А.Н. — обзор литературы.

Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи статьи. Все авторы согласны нести ответственность за все аспекты работы, чтобы обеспечить надлежащее рассмотрение и решение всех возможных вопросов, связанных с корректностью и надежностью любой части работы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

AUTHORS' INFORMATION:

Svetlana S. Rodionova — Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov, Moscow, Russia
e-mail: rod06@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2726-8758>

Yuri V. Buklemishev — National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov, Moscow, Russia
e-mail: buklemishev@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0039-2118>

Igor N. Karpov — Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov, Moscow, Russia
e-mail: igorkarpoff@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3135-9361>

Olga B. Shugaeva — National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov, Moscow, Russia
e-mail: cito@cito-priorov.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0778-51-09-9>

Alexander N. Torgashin — Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov, Moscow, Russia
e-mail: dr.torgashin@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-2789-6172>