

Nádorem indukovaná hypofosfatémie s osteomalácií – kazuistika

E. LOKOČOVÁ¹, N. CIBIČEK², P. HORÁK¹, P. FLODROVÁ³, J. ZADRAŽIL¹

¹III. interní klinika – NRE, FN a LF UP Olomouc; ²Ústav lékařské chemie a biochemie, LF UP Olomouc;

³Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc

SOUHRN

Lokočová E., Cibiček N., Horák P., Flodrová P., Zadražil J.: **Nádorem indukovaná hypofosfatémie s osteomalácií – kazuistika**

Hypofosfatémie je často přehlédnutým laboratorním nálezem, jelikož její příznaky jsou většinou nespecifické. Způsobuje však významnou morbiditu a může přispět i ke zvýšené mortalitě postižených nemocných. Existují tři základní příčiny hypofosfatémie: zvýšená ledvinná exkrece, snížená střevní absorpce či přesun fosfátů z extra – do intracelulárního prostoru. Autoři prezentují neobvyklý případ získané formy hypofosfatemické osteomalacie u 68leté ženy vyšetřené pro bolesti páteře, hrudního koše, dlouhých kostí a pánve. V biochemických nálezech byla nápadná výrazná hypofosfatémie (0,49 mmol/l) a elevace kostního izoenzymu alkalické fosfatázy (97 ug/l) s výrazně sníženým ledvinným prahem pro fosfáty (RTP 0,58 mmol/l) a výrazně zvýšená hladina FGF-23 (90,76 ng/l). Pomocí metody PET/CT byla prokázána přítomnost viabilní nádorové tkáně v oblasti zadní části kosti křížové. Tumor byl odstraněn neurochirurgicky, histologicky se jednalo o obrovskobuněčný tumor vyžadující i následnou onkologickou léčbu. Klinický stav se při léčbě pomocí dihydrogenfosforečnanu draselného, substitucí vápníku a podání vitamínu D₃ výrazně zlepšil, laboratorní nálezy se upravovaly méně ochotně. Jedná se o klasický příklad tumorem indukované osteomalacie, tato poměrně vzácná získaná osteomalacie doprovází většinou benigní nádory mezenchymálního původu. Je způsobena tumory, které produkují fosfatoniny, zejména FGF-23, inhibující zpětnou reabsorpci fosforu v proximálním renálním tubulu a snižující syntézu kalcitriolu. V článku jsou diskutovány otázky diferenciální diagnostiky hypofosfatémie.

Klíčová slova: hypofosfatémie, tumorem indukovaná osteomalacie, obrovskobuněčný tumor, FGF-23

SUMMARY

Lokočová E., Cibiček N., Horák P., Flodrová P., Zadražil J.: **Tumor-induced hypophosphatemia with osteomalacia – a case report**

Hypophosphatemia is a frequently overlooked laboratory finding as the signs are mostly non-specific. However, it causes considerable morbidity and may contribute to increased mortality of the affected patients. There are three main causes of hypophosphatemia: increased renal secretion, decreased intestinal absorption or transfer of phosphates from the extra- to the intracellular space. Presented is a rare case of acquired hypophosphatemic osteomalacia in a 68-year-old female presenting with pains in the spine, ribcage, long bones and pelvis. Biochemistry tests showed marked hypophosphatemia (0.49 mmol/L) and an elevated level of the bone isoenzyme of alkaline phosphatase (97 ug/L) with a considerably decreased renal phosphate threshold (0.58 mmol/L) and a markedly increased FGF-23 level (90.76 ng/L). A PET/CT scan showed viable tumor tissue in the posterior part of the sacrum. The tumor was neurosurgically removed. Histological examination showed a giant cell tumor requiring subsequent cancer therapy. The clinical condition improved considerably after treatment with potassium dihydrogen phosphate, calcium replacement and vitamin D₃; the laboratory findings were less favorable. This is a typical example of tumor-induced osteomalacia. This relatively rare acquired osteomalacia usually accompanies benign mesenchymal tumors. It is caused by tumors producing phosphatonins, in particular FGF-23, inhibiting reabsorption of phosphorus in the proximal renal tubule and decrease calcitriol synthesis. Also discussed is the differential diagnosis of hypophosphatemia.

Keywords: hypophosphatemia, tumor-induced osteomalacia, giant cell tumor, FGF-23

Osteologický bulletin 2016; 21(4):136–141

Adresa: MUDr. Eva Lokočová, III. interní klinika – NRE, FN a LF UP Olomouc, e-mail: eva.lokocova@fnol.cz

Došlo do redakce: 18. 10. 2016

Přijato k tisku: 16. 11. 2016

Úvod

Osteomalacie patří mezi časté metabolické choroby kosti. Je způsobena nedostatečnou mineralizací kosti, která se projevuje typickými kostními deformitami, poruchami hybnosti a bolestmi v kostech. Její příčiny jsou heterogenní. Na jejím vzniku se může podílet například nedostatek vitamínu D,

hereditární poruchy kalcium-fosfátového metabolismu, získaný nedostatek fosforu, poruchy funkce ledvin, tubulární poruchy spojené často s acidózou, choroby jater, některé užívané léky a podobně. Autoři prezentují neobvyklý případ získané formy hypofosfatemické osteomalacie.

Popis případu

68letá žena byla přijata k hospitalizaci k došetření rok a půl trvajících bolestí bederní páteře, ramen, žeber, kolen, kotníků. Byla sledována neurology pro lumboischiadický syndrom páteře v oblasti L5 a S1, opakovaně absolvovala infuzní analgetickou léčbu, denně užívala nesteroidní antirevmatika, paracetamol a tramadol bez většího efektu. Stále přetrvávala intenzivní bolest kostí a kloubů, potíže při chůzi. Byla léčena pro diabetes mellitus 2. typu a hypertenzi. Při klinickém vyšetření nemocné byla patrná především kolébavá „kachní“ chůze, byla schopna chůze pouze s oporou, dále byla patrná bolestivost ramen, žeber a palpační i poklepová bolestivost bederní páteře. Ostatní fyzikální nálezy nevykazovaly podstatné odchylky od fyziologických norem. Byly provedeny standardní laboratorní testy s nálezem opakovaně nízké hladiny fosforu pohybující se mezi 0,46–0,54 mmol/l (norma 0,81–1,45 mmol/l) a zvýšené hladiny alkalické fosfatázy 9,84 ukat/l (norma 0,58–1,74 ukat/l) s výrazně zvýšeným kostním izoenzymem alkalické fosfatázy 97 ug/l (norma 3,8–22,6 ug/l). Hladina vápníku byla opakovaně v normě, stejně tak i sérové hladiny sodíku, chloridů, urey, kreatininu, kyseliny močové, alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy, gamma-glutamyltransferázy, laktátdehydrogenázy, CRP, parametrů krevního obrazu či acidobazické rovnováhy. Diabetes mellitus byl dobře kompenzován s hladinami glykémie okolo 6,0–7,0 mmol/l, glykovaným hemoglobinem 48 mmol/mol. Hladina parathormonu byla v normě, snížené byly hodnoty 25-hydroxyvitamínu D na 24,5 nmol/l (norma 75–250 nmol/l), a 1,25-dihydroxyvitamínu D na 12,3 pmol/l (norma 47–130 pmol/l). Biochemické vyšetření moči a močového sedimentu nevykazovalo významnější patologii. Hodnoty odpadů fosforu do moči za 24 hodin byly 28 mmol/d (norma 13–42 mmol/d), nicméně s přihlédnutím na významně sníženou sérovou hladinu fosforu a při použití nomogramu pro určení normalizovaného renálního prahu pro fosfát (dle Waltona a Bijvoeta) byl prokázán výrazně snížený renální fosfátový práh – RTP 0,58 mmol/l (norma 0,80–1,35 mmol/l) [1,2]. V moči nebyla přítomna aminoacidurie.

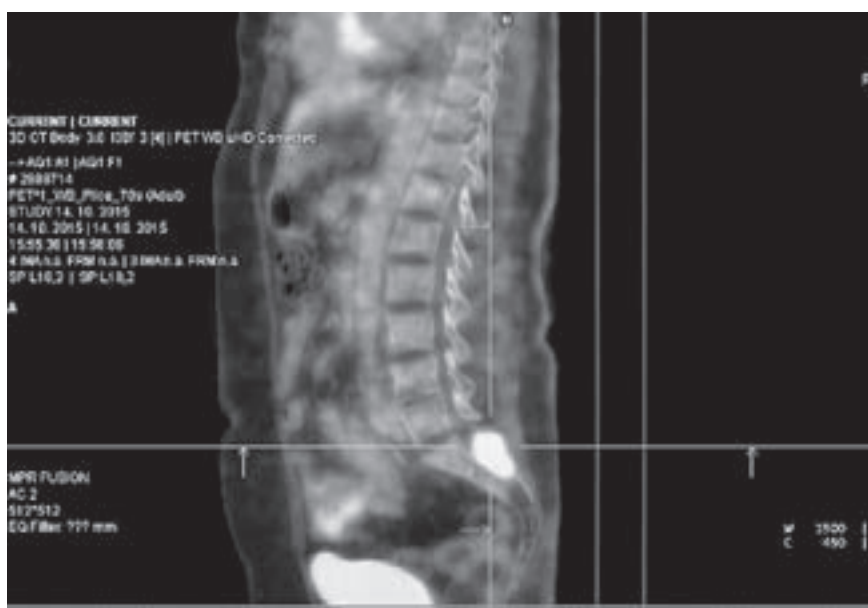
Denzita kostního minerálu v oblasti L páteře svědčila pro osteopenii (T-skóre –2,2), v oblasti proximálního femuru odpovídala osteoporóze (T-skóre –2,8). Na celotělové scintigrafii skeletu byla patrná vícečetná ložiska zvý-

šené kostní přestavby ve skeletu, v pravé lopatce, na žebrech jevící se jako změny po četných frakturách, dále v kosti kyčelní, v přechodu kosti křížové v kostrč, distálních metafýzách tibií, v kostech patních a kolenních kloubech.

Na základě uvedených nálezů byla stanovena diagnóza získané formy hypofosfatemické osteomalácie při vyšších renálních ztrátách fosfátu. Diferenciálně diagnosticky jsme jako nejpravděpodobnější příčinu zvažovali tumorem indukovanou osteomalácií vzhledem k charakteristickému klinickému i laboratornímu obrazu. Hereditární forma byla nepravděpodobná, nebyl přítomen familiární výskyt ani symptomy odpovídající dědičným poruchám metabolismu fosforu, které jsou spojené s manifestací v dětství. Pátrali

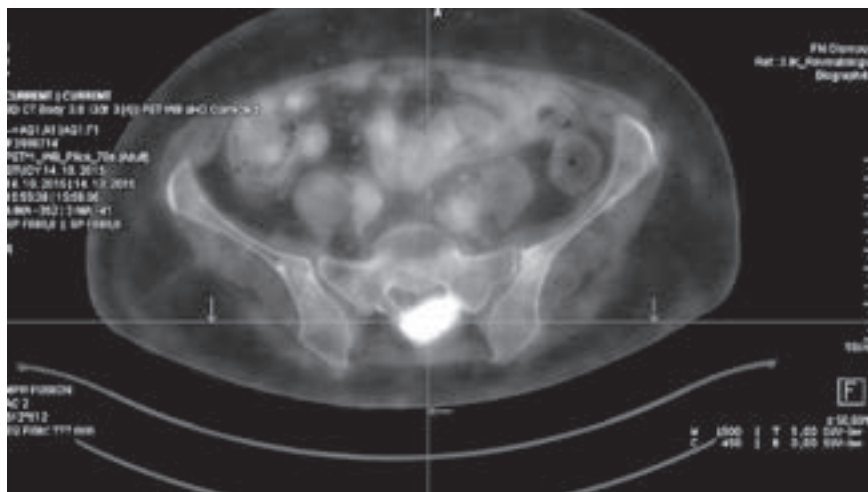
Obr. 1

Nádorem indukovaná hypofosfatémie s osteomalácií PET/CT



Obr. 2

Zvýšená akumulace 18F-FDG v osteolytickém ložisku v oblasti zadní části kosti křížové s měkkotkáňovou složkou velikosti 40 x 22 x 40 mm (Klinika nukleární medicíny, FN a LF UP v Olomouci, pracoviště PET/CT)



jsme po přítomnosti možného nádoru. Běžná zobrazovací i klinická vyšetření v rámci onkologického screeningu byla bez patologického nálezu, doplnili jsme PET/CT (*obr. 1, 2*), které svědčilo pro zvýšenou akumulaci ^{18}F -fluodeoxyglukózy v osteolytickém ložisku v oblasti zadní části kosti křížové s měkkotkáňovou složkou suspektní pro viabilní nádorovou tkáň. Lymfatické uzliny nebyly patologicky změněné. Magnetická rezonance zobrazovala tumor v úrovni zadní části křížové kosti v oblasti S1–S3 velikosti $40 \times 35 \times 20$ mm. Nádor byl neurochirurgicky odstraněn a vyžadoval i následnou onkologickou léčbu. Histologicky se jednalo o obrovskobuněčný tumor, s obrazem nádorové populace protáhlé až vřetenité morfologie, ložiskově se skupinkami velkých mnohоядерných buněk. Vícejaderné buňky osteoklastoidní morfologie vykazovaly pozitivitu CD68, pozitivita CD68 byla zastižena i v mononukleární frakci (*obr. 3, 4*). Sérová koncentrace FGF-23 vyšetřená ze vzorku před operačním výkonem vykazovala zvýšenou hodnotu 90,76 ng/l (v souboru 50 zdravých jedinců byly naměřeny hodnoty pod 41 ng/l). Protilátky anti-FGF23, které byly aplikovány na nádorové buňky, vykazovaly pozitivitu.

Diskuze

Fosfor

Fosfor je hojně zastoupený intercelulární anion, v lidském těle se ho vyskytuje cca 700 g. Z tohoto množství je 90 % uloženo v kostech, 9 % ve svalech a 1 % se nachází v krevní plazmě. Denní příjem fosforu se pohybuje v rozmezí 800–1 600 mg [3]. Vstřebávání, které je výrazně závislé na sérové hladině vitamínu D, probíhá v duodenu a jejunu. Primární moč obsahuje až 7 g fosforu, 70 % je však reabsorbováno prostřednictvím nejméně tří aktivních Na-PO₄ kotransportérů (Npt1, Npt2, Npt3). Zásadní roli v inhibici těchto kotransportérů fosfátů hraje parathormon (PTH) a fibroblastový růstový faktor 23 (FGF-23), považovaný za hlavní fosfatonin.

Hypofosfatémie a její diferenciální diagnostika

K hypofosfatémii vedou tři primární mechanismy: a) zvýšená renální exkrece, b) snížená intestinální resorpce a c) přesuny fosfátů z extracelulárního od intracelulárního prostoru (často například vlivem infuze glukózy či respirační alkaló-

Tabulka 1
Diferenciální diagnóza stavů spojených s hypofosfatémií

Ledvinné	Zvýšená koncentrace FGF-23	Hereditární: Hypofosfatemická křivice vázaná na X chromozom Autozomálně dominantní hypofosfatemická křivice Kraniofaciální dysplazie s hypofosfatémií
	Stavy nezávislé na FGF-23	Získané: Kostní fibrózní dysplazie Syndrom lineárního sebaceózního névu Nádory indukovaná hypofosfatémie a malárie
Ostatní příčiny	Porucha příjmu nebo gastrointestinálního vstřebávání	Hereditární hypofosfatemická křivice s hyperkalciurií Fanconiho syndrom Dentova choroba Polékové (diuretika, teofylin, parathormon, glukagon) Hyperparatyreóza Otrava těžkými kovy Hyperglykemie
	Přesuny fosfátů z extracelulárního do intracelulárního prostoru	Nedostatek vitamínu D Těžké malnutriční stavy Anorexie Alkoholizmus Kompletní parenterální výživa Nadužívání antacid
	Polékové	Otrava salicyláty Mechanická plicní ventilace Respirační alkalóza Popáleniny Hypokalémie, hypomagnezémie Infuze sacharidů s inzulinem
	Hormonální	Paracetamol, manitol, bisfosfonáty, antacida
		Cushingův syndrom hypotyreóza

zy), přičemž celkové množství fosforu v organismu je normální či dokonce zvýšené. Identifikace mechanismu vzniku hypofosfatémie stejně jako její diferenciální diagnostika jsou poměrně složité. Rozhodující význam má anamnéza, biochemická analýza močové exkrece fosforu a jeho renálního prahu, zjištění sérových koncentrací vápníku, vitamínu D (25 OH D3 i 1,25 OH D3), parathormonu, určení parametrů acidobazické rovnováhy, popřípadě stanovení sérové koncentrace FGF-23.

Diferenciální diagnóza hypofosfatémie (tabulka 1)

Klinické důsledky hypofosfatémie

Hypofosfatémie spojená se skutečnou deplecí fosforu má za následek významnou orgánovou dysfunkci.

Negativním způsobem ovlivňuje hemopoézu (dysfunkce erytrocytů, leukocytů i destiček, hemolýza), vede k poruchám centrálního a periferního nervového systému (bolesti hlavy slabost, parestázie, zmatenost, křeče až kóma). Hypofosfatémie rovněž snižuje glomerulární filtraci a negativně ovlivňuje ledvinné transportní mechanismy (hyperkalciurie, bikarbonaturie, metabolická acidóza) a ledvinný metabolismus vitamínu D. Nízká hladina fosforu vede také k myopatiím, svalovým bolestem a v těžkých případech až k rabdomyolýze. Poškození myokardu se projevuje poklesem jeho kontraktility, srdečního výdeje a může být doprovázeno hypotenzí a arytmiemi. Nízká koncentrace fosforu způsobuje vznik křivice či osteomalácie [4].

Stavy spojené s hypofosfatémií

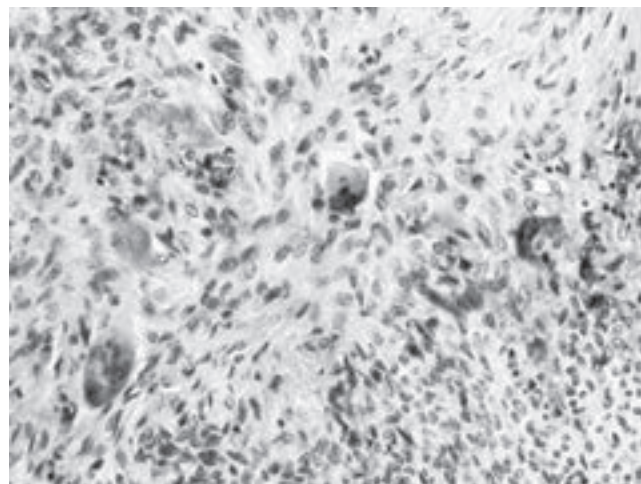
1. Ledvinné

Stavy zprostředkované sekrecí FGF-23

Hereditární formy představují model patogeneze hypofosfatémie. Nejčastější (1 z 20 000 osob) hereditární formou je **hypofosfatemická křivice vázaná na chromozom X** (XLH- X linked hypophosphatemia), popsána poprvé v roce 1937 Albrightem [5]. Je charakterizovaná růstovou retardací, rachitidou či osteomalácií, hypofosfatémií, renálními poruchami reabsorpce primárně filtrovaného fosforu a poruchami metabolismu vitamínu D [6,7]. Gen odpovědný za rozvoj XLH byl identifikován prostřednictvím sekvenčního klonování a označen jako PHEX (phosphate-regulating gene with homology to endopeptidases located on X chromosome) [8]. Na myších kmenech označovaných jako *Hy* a *Gy*, které slouží jako modely lidské nemoci, byly v oblasti tohoto genu detekovány rozsáhlé delece [9,10]. Na základě dosavadního výzkumu se předpokládá, že produkty genu PHEX exprimované v kostech mohou aktivovat či inaktivovat autokrinní či parakrinní faktory hrající roli v diferenciaci osteoblastů a mineralizaci. Tím pádem by ztráta funkce PHEX vedla k abnormálnímu kostnímu fenotypu [11]. Navíc PHEX produkty mohou inaktivovat cirkulující faktory inhibující reabsorpci fosforu modulací Npt1 a Npt2 či dalších Na/P kotransportérů v ledvině, což se zřejmě podílí na renálních ztrátách fosforu. Předpokládá se, že FGF-23 je inaktivován PHEX genem kódovanou proteázou [12], což v případě zmiňované inaktivační mutace PHEX vede k výraznému zvýšení hladin FGF-23 a k hyperfosfaturii [13].

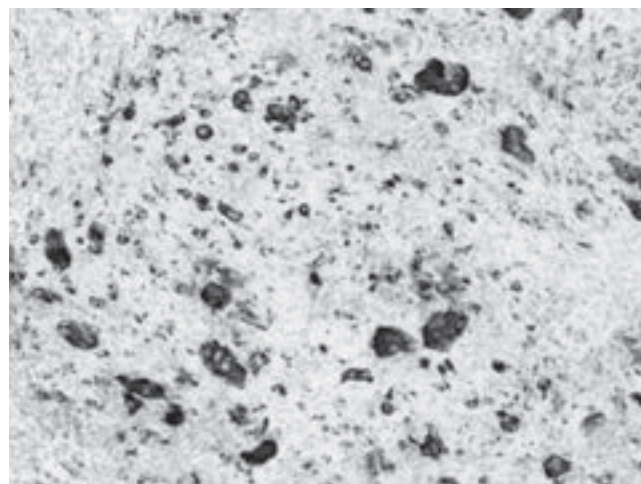
Obr. 3

Nádory indukovaná hypofosfatémie s osteomalácií



Obr. 4

Histologický nálezn: obrovskobuněčný tumor, barvení hematoxylin-eozin, celkové zvětšení 400 x (MUDr. Flodrová P., Ústav klinické a molekulární patologie, FN Olomouc)



Autosomálně dominantní hypofosfatemická křivice (ADHR) je dalším hereditárním onemocněním klinicky podobným XLH [14,15]. ADHR je vzácnější poruchou než XLH, přenáší se v mužské linii a má nižší penetranci s různým věkem nástupu choroby. ADHR je geneticky charakterizovaná aktivační mutací genu pro FGF23, která zabraňuje jeho štěpení [16,17]. FGF23 stejně jako u XLH se zde vyskytuje ve vysokých sérových koncentracích.

Velmi vzácným geneticky podmíněným stavem je pak kraniofaciální dysplazie s hypofosfatémií (CFDH). CFDH charakterizuje mutace genu pro FGF receptor 1 a klinicky

se projevuje trpasličím vzrůstem, brachydaktylií a kraniofaciálními deformacemi [8,18].

Získanými formami hypofosfatémií, vznikajícími prostřednictvím FGF-23 jsou kostní fibrózní dysplazie, syndrom lineárního sebaceózního névu a zejména nádory indukovaná hypofosfatémie a malárie [19,20]. Doprovází nádory, které produkují fosfatony (zejména FGF-23) inhibující zpětnou reabsorpci fosforu v proximálním renálním tubulu a snižující syntézu kalcitriolu [21,22,23]. Tato získaná hypofosfatémie poškozuje kostní mineralizaci a způsobuje křivici či osteomalácii. Tumory u nemocných s TIO jsou často benigního charakteru a mezenchymálního původu (fibromy, hemangiopericytomy), nebo nejistého chování (obrovskobuněčný tumor), nicméně tento paraneoplastický syndrom byl popsán i u maligních nádorů, včetně mnohočetného myelomu [24]. Klinické projevy TIO zahrnují bolesti kostí, fraktury, únavnost a výraznou proximální svalovou slabost. Pokud je nádor nalezen a je-li chirurgicky odstraněn, ve valné většině případů dojde k úpravě hypofosfatémie.

Hypofosfatémie způsobená zvýšenou prolongovanou sekrecí FGF-23 se může rovněž objevit po transplantaci ledvin [25].

Stavy nezávislé na FGF-23

Mezi vzácné genetické poruchy spojené s hypofosfatémií nezávislé na FGF-23 patří vzácný defekt genu pro kotransportér Npt2 zvaný **hereditární hypofosfatemická křivice s hyperkalciurií (HHRH)**.

Hypofosfatémie nezávislá na sekreci FGF-23 se vyskytuje rovněž u hereditárních i získaných forem Fanconiho syndromu včetně Dentovy choroby, může vzniknout vlivem léků (například diuretika). Samostatnou a rozsáhlou kapitolu pak představuje hypofosfatémie zprostředkovaná vlivem parathormonu v rámci hyperparatyroidizmu [26].

Přechodná hypofosfatémie nejasného původu spojená s renálními ztrátami fosfátů se objevuje po resekci jater, není však zprostředkovaná ani FGF-23, ani PTH.

2. Ostatní příčiny

Akutní i chronické formy hypofosfatémie se vyskytují při poruše příjmu či gastrointestinálního vstřebávání. Posuny fosfátů z extracelulárního do intracelulárního prostoru nastupují většinou akutně.

Poruchy vstřebávání fosfátů doprovází nedostatek vitamínu D, těžké malnutriční stavy, anorexii, alkoholismus, hladovění, kompletní parenterální výživu, nadužívání antacid či dalších přípravků vážících fosfor. Respirační alkalóza, otrava salicyláty nebo mechanická plicní ventilace vedou k rychlým přesunům fosfátů intracelulárně a mohou být doprovázeny vznikem hypofosfatémie. K manifestaci hypofosfatémie může také vést podávání řady léků včetně paracetamolu, manitolu či bisfosfonátů. Patofyziologický mechanismus těchto interakcí je velmi heterogenní [27].

Laboratorní vyšetření

V laboratorních nálezech bývá zpravidla snižena sérová koncentrace 25-hydroxyvitamínu D, 1,25-hydroxyvitamínu D, může být zvýšená sérová koncentrace PTH. Hodnota alka-

lické fosfatázy bývá výrazně zvýšená, zejména jejího kostního izoenzymu. Může se vyskytovat hypokalémie a samozřejmě hypofosfatémie, které jsou ale často modifikovány sekundární aktivací příštítných tělísek.

V biochemické diagnostice hypofosfatémie je stanovení fosforu nejčastěji založeno na fotometrických metodách. V heparinizované plazmě, séru, či acidifikované moči se stanovuje anorganický fosfor (představující 90 % celkového plazmatického). Vzhledem k regulační roli ledvin posuzujeme primárně renální hospodaření s fosfáty. Za fyziologických podmínek jsou ledviny schopné i těžší hypofosfatémií korigovat, v případě hypofosfatémie lze očekávat adekvátní šetření fosfátem, projevující se sníženým vylučováním fosfátu a zvýšením hodnot tubulární reabsorpce a RTP. Denní odpad fosfátu přesahující 3,2 mmol a zejména frakční exkrece fosfátu nad 20 % jsou známkami renálně podmíněných ztrát. Je třeba na jedné straně vyloučit poškození ledvin spojené s Fanconiho syndromem a vit-D rezistentní křivici, na straně druhé normální odpověď ledvinových tubulů na extrarenální stimuly. Nízké odpady (pod 3,2 mmol/den) a frakční exkrece fosfátu (nižší než 10 %) svědčí pro normální reakci ledvin na dietní deficit či poruchu absorpce, nebo pro intracelulární přesun fosfátu v rámci anabolismu či elevace pH. Při interpretaci laboratorních parametrů je potřebné uvažovat také o suplementaci fosfátu, který snižuje jak procento tubulární reabsorpce, tak hodnotu RTP. Optimální je proto uvedené parametry vyšetřit ještě před zahájením fosfátové suplementace.

Zobrazovací metody

V časně fázi osteomalacie mohou být rentgenové změny neodlišitelné od osteoporózy, bývá zvýšená transparence kostí, ztenčená kortikální kost, úbytek kostních trámčů obratlů. Charakteristické jsou tzv. Looserovy zóny přestavby (pseudofraktury – zóny projasnění probíhající příčně ke kosti).

Nádory způsobující tumor-indukovanou osteomalácií jsou většinou malé, pomalu rostoucí, vaskularizované, bývají benigní, většinou mezenchymálního původu. Je důležité po nich aktivně pátrat nejčastěji za použití CT a/nebo MRI, MR angiografie, popř. i PET/CT [28]. Lze využít scintigrafickou diagnostiku, jednak ¹¹¹In Octreoscan (jedná se o tumory se somatostatinovými receptory), k hodnocení změn na skeletu se využívá Tc-99m scintigrafie, mnohočetná ložiska zvýšené aktivity mohou mít obdobný obraz jako kostní metastázy.

Léčba

Základem terapie hypofosfatemické osteomalacie je identifikace a případné vyloučení vyvolávacích faktorů v případě získaných poruch, jak vyplývá z široké diferenciální diagnostiky hypofosfatemické osteomalacie. Úpravy hypofosfatémie lze dosáhnout perorálním či parenterálním podáváním preparátů s fosforem (fosforečnan sodný, fosforečnan draselný). Choroba dobře odpovídá na podání fosforu v kombinaci s 1,25-dihydroxyvitamínem D₃ (kalcitriol). Při podezření na nádory indukovanou osteomalácií je třeba se pokusit o identifikaci případného zdroje produkce FGF-23 a o jeho operační odstranění, což může vést i k úpravě metabolické poruchy. Léčba hereditárních forem hypofosfate-

mických syndromů spočívá v náhradě fosforu a podání vysokých dávek vitamínu D₃ [27,29].

Zpátky k případu

Na základě stanovené diagnózy hypofosfatemické osteomalacie jsme zahájili substituční terapii pomocí dihydrogenfosforečnanu draselného (4,1 g/denně), vápníku (1 200 mg/denně ve formě calci carbonas) a kalcitriolu (0,5 ug/denně). Během několika dní došlo k výraznému zlepšení celkového stavu, pacientka udávala vymizení bolesti hrudníku i dolních končetin, k dalšímu výraznému klinickému zlepšení došlo po chirurgickém odstranění tumoru. Pacientka byla zcela bez bolestí, nevyžadovala analgetika, chůzi zvládala bez omezení. Laboratorní nálezy se upravovaly méně ochotně, stejně tak i sérová koncentrace FGF-23, za dva měsíce po operaci přetrvávala zvýšená hodnota 89,183 ng/l. V odstupu 6 měsíců se laboratorní výsledky kompletně normalizovaly, byl patrný vzestup hladiny fosforu k hodnotám 0,95 mmol/l a pokles celkové alkalické fosfatázy jakož i jejího kostního izoenzymu.

Na kontrolním PET/CT za 8 měsíců po operačním výkonu byl nález příznivý bez přítomnosti reziduální nádorové tkáně. V současné době očekáváme výsledek sérové koncentrace FGF-23 v 8-měsíčním odstupu po operaci tumoru.

Nemocná prezentovaná v této kazuistice představuje klasický případ nádory indukované osteomalacie. Věkem a klinickou konstelací nálezů rozhodně nezapadá do kategorie hereditárních hypofosfatemií, které jsou charakterizované manifestací v dětském věku spojenou s těžkou poruchou růstu. Výrazná hypofosfatémie je u ní doprovázena sníženou hladinou 1,25-dihydroxyvitamínu D, snížením ledvinového prahu pro vylučování fosfátů, klinickou a laboratorní manifestací závažné osteomalacie. Jsou k dispozici nálezy vysokých hladin fosfatonu FGF-23, viabilní nádorové tkáně jakož i histologický průkaz tumoru asociovaného s touto jednotkou. Nemocná je dispenzarizovaná a vývoji jejího stavu je věnována velká pozornost. Prakticky důležitou informací je nález nízkých hodnot BMD při předcházejícím denzitometrickém vyšetření, který sám o sobě diagnózu osteoporózy neurčuje. Vždy je třeba mít na zřeteli i jiné příčiny nízké kostní denzity. Autoři chtěli touto kazuistikou poukázat na fakt, že hypofosfatemická osteomalacie se vyskytuje u dospělých jedinců a je na ni třeba v diferenciálně-diagnostické rozbaze pomýšlet.

Podpořeno grantem IGA_LF_2016-014.

Děkujeme za spolupráci doc. MUDr. L. Hrabálkovi, Ph.D., MBA z Neurochirurgické kliniky FN a LF UP v Olomouci a Ing. J. Vávrové, Ph.D. z Ústavu klinické biochemie a diagnostiky FN a LF UK v Hradci Králové.

Literatura

- Walton RJ, Bijvoet OL. Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet* 1975;2(7929):309–310.
- Payne RB. Renal Tubular reabsorption of phosphate, (TmP/GFR): indications and interpretation. *Ann Clin Biochem* 1998;35:201–206.
- Schüick O. Poruchy metabolismu fosforu. In: Schüick O. Poruchy metabolismu vody a elektrolytů v klinické praxi. Grada Publishing, s. r. o., Praha 2000; pp 197–205.
- Takeda E, Yamamoto H, Nashiki K, Sato T, Arai H, Taketani Y. Inorganic phosphate homeostasis and the role of dietary phosphorus. *J Cell Molecular Med* 2004;8:191–200.
- Albright F, Butler AM, Bloomberg E. Rickets resistant to vitamin D therapy. *Am J Dis Child* 1937;54:529.
- Hruska KA, Connolly J. Hyperphosphatemia and hypophosphatemia. In: ASBMR. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Third Edition. Philadelphia, New York, Lippincott-Raven 1996; pp 238–245.
- Rasmussen H, Tenenhouse HS. Mendelian hypophosphatemias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). The metabolic and molecular basis of inherited disease. McGraw Hill, New York 1995; pp 3717–3745.
- Tenenhouse HS. X-linked hypophosphatemia: a homologous disorder in humans and mice. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:333–341.
- HYP Consortium. A gene (PEX) with homology to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nat Genet* 1995;11:130–136.
- Beck L, Soumounou Y, Martel J, Krishnamurthy G, Gauthier C, Goodyer CG, Tenenhouse HS. Pex/PEX tissue distribution and evidence for a deletion in the 3' region of the Pex gene in X-linked hypophosphatemic mice. *J Clin Invest* 1997; 99:1200–1209.
- Biber J. Emerging roles of transporter-PDZ complexes in renal proximal tubular reabsorption. *Pflügers Arch – Eur J Physiol* 2001;443:3–5.
- Tenenhouse HS, Sabagh Z. Novel phosphate-regulating genes in the pathogenesis of renal phosphate wasting disorders. *Pflügers Arch – Eur J Physiol* 2002; 444:317–326.
- Silve C, Beck L. Is FGF23 the long sought phosphaturic factor phosphatonin? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:958–961.
- Liu S, Guo R, Simpson LG, Xiao Z, Quarles LD. Regulation of fibroblastic growth factor 23 expression but not degradation by PHEX. *J Biol Chem* 2003; 278:37419–37426.
- Rowe PS. The wracked pathways of FGF23, MEPE and PHEX. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004; 15:264–281.
- Econs MJ, McEnery PT. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets/osteomalacia: clinical characterization of a novel renal phosphate wasting disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:674–681.
- Cho HY, Lee BH, Kang JH, Ha IS, Cheong HI, Choi Y. A clinical and molecular genetic study of hypophosphatemic rickets in children. *Pediatr Res* 2005; 58:329–333.
- White KE, Carn G, Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Strom TM, Econs MJ. Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) mutations stabilize FGF-23. *Kidney Int* 2001;60:2079–2086.
- ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 2000;26:345–348.
- Evans WE, Ichikawa S, Davis SI, Econs MJ. A missense mutation in FGFR1 causes a novel syndrome: Craniofacial dysplasia with hypophosphatemia (CFDH). *J Bone Miner Res* 2003;18, Suppl 1:4.
- Drezner MK, Lobaugh LK. The pathogenesis and treatment of tumor-induced osteomalacia. In: Normal AW, Shalder K, Herath D, Grlgoleit HG, eds. Vitamin D: Chemical, biochemical and clinical endocrinology of calcium metabolism. Walter de Gruyter, Berlin 1982;945–954.
- Agus ZS. Oncogenic hypophosphatemic osteomalacia. *Kidney Int* 1983;24:113–123.
- Cai Q, Hodgson SF, Kao PC, Lennon VA, Klee GG, Zinsmeister AR, Kumar R. Brief report: inhibition of renal phosphate transport by a tumor product in a patient with oncogenic osteomalacia. *N Engl J Med* 1994;330:1645–1649.
- Narvaez J, Domingo-Domenech E, Narvaez JA, Nolla JA, Valverde J. Acquired hypophosphatemic osteomalacia associated with multiple myeloma. *Joint, Bone, Spine* 2005;72:424–426.
- Riella LV, Rennke HG, Grafals M, Chandraker A. Hypophosphatemia in kidney transplant recipients: report of acute phosphate nephropathy as a complication of therapy. *Am J Kidney Dis* 2011; 57(4):641–645.
- Bergwitz C, Jüppner H. FGF 23 and syndromes of abnormal renal phosphate handling. *Adv Exp Med Biol* 2012;728:41–64.
- Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Medicine* 2005;118:1094–1101.
- Fukumoto S, Takeuchi Y, Nagano A, Fujita T. Diagnostic utility of magnetic resonance imaging skeletal survey in a patient with oncogenic osteomalacia. *Bone* 1999; 25:375.
- Subramanian R, Khadori R. Severe Hypophosphatemia: Pathophysiologic implications, clinical presentations, and treatment. *Medicine* 2000;79:1–8.