

## Bölüm 18

# ONKOJENİK OSTEOMALAZİ

Gülay ŞİMŞEK BAĞIR<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Onkojenik osteomalazi (OO) veya tümörün indüklediği osteomalazi (TİO), oldukça nadir görülen bir paraneoplastik sendromdur. Onkojenik osteomalazide fosfopenik bir ortamda yeni oluşmakta olan organik matrikse çöken kemikte normal mineralizasyon sağlanamaz (1-2). Genellikle mezenkimal tümör ilişkili olmasına rağmen adenokarsinomlarda gelişen somatik mutasyonlar sonucu da görülebilir. Olguların çoğunda küçük, benign, vücudun herhangi bir yerinde bulunabilen mezenkimal tümörler saptanır (3,4). Hastalarda fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23) gibi fosfatoninler renal fosfat rezorbsiyonunu azaltarak hipofosfatemi, kas güçsüzlüğü ve osteomalaziye neden olurlar (5). Onkojenik osteomalaziye neden olan tümörler genellikle soliter olup kemik ve yumuşak dokuda lokalizedir. Hastalarda, lokal semptomların klinikte nadiren görülmesi nedeni ile tanı konulması zaman alır (6). Tümör lokalizasyonu için oktreotid sintigrafisi, Ga-68 DOTATATE gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemleri oldukça duyarlıdır. Onkojenik osteomalazide tedavi fosfatürik mezenkimal tümörün rezeksiyonudur.

### GENEL BİLGİLER

Ortalama görülme yaşı 45 olup, kadın-erkek oranı 1:1.2'dir (7). Onkojenik osteomalazide, inorganik fosforun renal klirensi artarak hipofosfatemi gelişir. Bu duruma neden olan fosfatoninlerden en önemlisinin fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23) olduğu gösterilmiştir (8). X-bağlı hipofosfatemi, en sık FGF-23 ilişkili genetik hastalık nedeni iken, OO'nin ise en sık kazanılmış FGF-23 ilişkili hipofosfatemik hastalık nedeni olduğu söylenmektedir. Patogenezden sorumlu olduğu düşünülen diğer genler arasında FGF 7, matriks ekstraselüler fosfoglikoproteini (MEPE) ve frizzled ile bağlantılı protein 4 (FRP4) yer alır.

Onkojenik osteomalaziye neden olan tümörlerin büyük kısmı mezenkimal kökenlidir (6,8,9). Olguların büyük bir kısmını fosfatürik mezenkimal tümör (PMT) mikst konnektif doku varyant (%70-80) oluşturur (10). Diğer histolojik subtipleri

<sup>1</sup> Dr. Öğretim Üyesi, Başkent Üniversitesi Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Hastanesi, gulaysimsekbagir@yahoo.com

## TAKİP

Uzun süreli tedavi alacak olan hastalarda 3 ayda bir renal ultrasonografi, PTH, kalsiyum ve fosfor ölçümleri yapılmalıdır.

Tam tümör rezeksiyonu yapılan olgularda başlangıçta 6 ayda bir, daha sonra yıllık serum fosfat ölçümleri önerilmektedir. Takipte hastanın klinik olarak semptomları rekürrensi düşündürüyor ise kalsiyum metabolizmasını içeren ayrıntılı biyokimyasal tetkikler tekrar edilmelidir.

**Tablo 1. Hipofosfatemik Osteomalazi Nedenleri**

### 1. Azalmış alım:

Fosfat bağlayıcı antiasitler  
Diyetle fosfat kısıtlaması

### 2. Bozulmuş renal geri emilim:

Primer defektler;

X'e bağlı hipofosfatemik rikets  
Hiperkalsüürlü herediter hipofosfatemik rikets  
Fankoni sendromu(sistinozis, multipl myelom, wilson hastalığı, pr. amiloidozis...)

Sekonder defektler;

Primer hiperparatiroidizm  
Sekonder hiperparatiroidizm (vitamin D metabolizması bozuklukları)  
Onkojenik osteomalazi

## KAYNAKÇA

- 1 Sahoo J, Balachandran K, Kamalanathan S, et al. (2014) Tumor(s) induced osteomalacia--a curious case of double trouble. *J Clin Endocrinol Metab*, 99(2), 395-398. doi: 10.1210/jc.2013-3791.
- 2 Onkojenik Osteomalazi. Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu. *TEMD Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu*, 2018; 141-143.
- 3 Tonello L, Gatti AP, Neto JD, et al. (2017) A case of oncogenic osteomalacia owing to inguinal tumor. *Oxf Med Case Reports*, 2017(10):omx045. doi: 10.1093/omcr/omx045.
- 4 Satyaraddi A, Cherian KE, Shetty S, et al. (2017) Musculoskeletal oncogenic osteomalacia-An experience from a single centre in South India. *J Orthop*, 14(1), 184-188. doi: 10.1016/j.jor.2016.12.010.
- 5 Mumford E, Marks J, Wagner T, et al. (2018) Oncogenic osteomalacia: diagnosis, localisation, and cure. *Lancet Oncol*, 19(7):e365. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30276-6.
- 6 Chiam P, Tan HC, Bee YM, et al. (2013) Oncogenic osteomalacia -- hypophosphataemic spectrum from "benignancy" to "malignancy". *Bone*, 53(1), 182-187. doi: 10.1016/j.bone.2012.11.040.
- 7 Dey B, Gochhait D, Subramanian H, et al. (2017) Oncogenic Osteomalacia: An Approach to Diagnosis with a Case Report. *Clin Diagn Res*, 11(4), ED05-ED07. doi: 10.7860/JCDR/2017/25055.9634.

- 8 Nanes MS. (2013) Phosphate wasting and fibroblast growth factor-23. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 20(6),523-531. doi:10.1097/01.med.0000436189.80104.80.
- 9 Piemonte S, Romagnoli E, Cipriani C, et al. (2013) Six-year follow-up of a characteristic osteolytic lesion in a patient with tumor-induced osteomalacia. *Eur J Endocrinol*, 170(1), K1-4. doi: 10.1530/EJE-13-0581.
- 10 Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Billings SD, et al. (2014) Most osteomalacia-associated mesenchymaltumours are a single histopathologic entity: An analysis of 32 cases and a comprehensive review of the literature. *Am J Surg Pathol*, 28:1–30.
- 11 Minisola S, Peacock M, Fukumoto S, et al. (2017) Tumour-induced osteomalacia. *Nat Rev Dis Primers*, 13;3:17044. doi: 10.1038/nrdp.2017.44.
- 12 Feng J, Jiang Y, Wang O, et al. (2017) The diagnostic dilemma of tumor induced osteomalacia: a retrospective analysis of 144 cases. *Endocr J*, 64(7), 675-683. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0587.
- 13 González G, Baudrand R, Sepúlveda MF, et al. (2017) Tumor-induced osteomalacia: experience from a South American academic center. *Osteoporos Int*, 28(7), 2187-2193. doi: 10.1007/s00198-017-4007-2.
- 14 Bringham F, Demay M, Kronenberg H. (2016). Hormones and Disorders of Mineral Metabolism. In Melmed S, Polonsky K, Larsen P, Kronenberg H (Eds.), *Williams Textbook of Endocrinology* (13th ed., pp:1277).
- 15 Colangelo L, Cipriani C, Pepe J, et al. (2018) A Challenging Case of Tumor-Induced Osteomalacia: Pathophysiological and Clinical Implications. *Calcif Tissue Int*, doi: 10.1007/s00223-018-0429-x.
- 16 Geller JL, Khosravi A, Kelly MH, et al. (2007) Cinacalcet in the management of tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res* 22, 931–937.
- 17 Kinoshita Y, Fukumoto S (2014) Anti-FGF23 antibody therapy for patients with tumor-induced osteomalacia. *Clin Calcium*, 24,1217– 1222.
- 18 Fukumoto S. (2016) FGF23–FGF receptor/klotho pathway<sup>[11]</sup> as a new drug target for disorders of bone and mineral metabolism. *Calcif. Tissue Int*,98: 334–340.