

## Bölüm 16

# Paraneoplastik Osteomalazi

*Nail PAKSOY<sup>1</sup>*

*Nijat KHANMAMMADOV<sup>2</sup>*

### GİRİŞ

Onkogenik osteomalazi olarak da bilinen tümör ilişkili osteomalazi (TİO), tanı ve tedavisi zor olan oldukça nadir görülen bir paraneoplastik sendromdur. TİO kafatasından ayaklara kadar vücudun hemen her yerinde yumuşak dokuda veya kemikte bulunan tipik olarak küçük, yavaş büyüyen, iyi huylu fosfatürik mezenkimal tümörlerden (FMT) kaynaklanır ve fosfat metabolizmasının temel fizyolojik düzenleyicilerinden biri olan fibroblast büyüme faktörü 23'ün (FGF-23) tümör tarafından aşırı düzeylerde salınmasından kaynaklanan hipofosfatemi ile karakterizedir [1]. Yüksek FGF-23, renal fosfat kaybı ve bozulmuş D vitamini aktivasyonuna yol açar ve sonuçta osteomalazi ile sonuçlanır. Hastalar tipik olarak kemik ağrısı, çoklu patolojik kırıklar ve ilerleyici kas güçsüzlüğü gibi nonspesifik semptomlarla kliniğe başvururlar [1]. Şikayetlerin spesifik olmayan doğası ve hastalık farkındalığının azlığı nedeniyle tanı genellikle gecikir veya atlanır. Ek olarak, hastalığa neden olan tümörün genellikle küçük olması, lokalize semptom ve bulgularının olmaması ve çok değişken anatomik lokasyonlarda olabilmesinden dolayı TİO'ya neden olan tümörün saptanması ve lokalize edilmesini oldukça zorlaştırır [1,2]. Düşük serum fosfat düzeyi ile birlikte açıklanamayan osteomalazi, patolojik kemik kırıkları ve kas güçsüzlüğü gibi klinik bulgular değerlendirilirken TİO ayrıcı tanıda mutlaka akılda tutulmalıdır. Normal veya düşük 1,25-dihidroksi D vitamini düzeyiyle birlikte hipofosfatemi vakalarında renal fosfat kaybının olası

<sup>1</sup> Uzm. Dr., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD., nailpaksoy@gmail.com

<sup>2</sup> Uzm. Dr., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD., nicatxanmemmedli@gmail.com

FMT fizyopatolojisinin ve moleküler özelliklerinin daha iyi anlaşılması ile son dönemde yeni tedavi opsiyonları geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bunların en önemlisi yakın zamanda X'e bağlı hipofosfatemide için onaylanan FGF-23'e karşı insan kaynaklı monoklonal bir antikor olan burosumab'tır [20]. Burosumab ile yapılan çalışmaların ön sonuçlarında belirgin klinik iyileşmeler gösterilmiştir. Bununla birlikte umut verici bir tedavi olarak ortaya çıkan burosumab'ın uzun vadeli etkinliği ve güvenliği hakkında hala bilgi eksikliği vardır [1,2]. FN1-FGFR1 translokasyonunun bazı FMT'lerin sürücü mutasyon olarak tanımlanmasıyla tümör büyümesini ve FGF-23 salgısını bloke etmek için FGFR1'in doğrudan hedeflenmesi ilgi çekici konulardan biridir [1,21]. İnsanlarda pan-FGFR tirozin kinaz inhibitörü BGJ398/infigratinib'in metastatik FMT'li bir hastada FGF-23 düzeylerini normalleştirdiği ve tümör yükünü azalttığı gösterilmiştir [22]. FGFR inhibitörlerinin TİO'daki güvenliği ve etkinliği halen araştırılan aktif konulardan biridir.

## KAYNAKLAR

1. Brandi, M. L., Clunie, G. P., Houillier, P., de Beur, S. M. J., Minisola, S., Oheim, R., & Seefried, L. (2021). Challenges in the management of tumor-induced osteomalacia (TIO). *Bone*, 152, 116064.
2. Florenzano, P., Hartley, I. R., Jimenez, M., Roszko, K., Gafni, R. I., & Collins, M. T. (2021). Tumor-induced osteomalacia. *Calcified Tissue International*, 108(1), 128-142.
3. Florenzano, P., Gafni, R. I., & Collins, M. T. (2017). Tumor-induced osteomalacia. *Bone reports*, 7, 90-97.
4. Yin, Z., Du, J., Yu, F., & Xia, W. (2018). Tumor-induced osteomalacia. *Osteoporosis and sarcopenia*, 4(4), 119-127.
5. Kumar, R. (2000). Tumor-induced osteomalacia and the regulation of phosphate homeostasis. *Bone*, 27(3), 333-338.
6. Endo, I., Fukumoto, S., Ozono, K., Namba, N., Inoue, D., Okazaki, R., ... & Matsumoto, T. (2015). Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphatemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment. *Endocrine journal*, EJ15-0275.
7. Chong, W. H., Andreopoulou, P., Chen, C. C., Reynolds, J., Guthrie, L., Kelly, M., ... & Collins, M. T. (2013). Tumor localization and biochemical response to cure in tumor induced osteomalacia. *Journal of Bone and Mineral Research*, 28(6), 1386-1398.
8. Jiang, Y., Xia, W. B., Xing, X. P., Silva, B. C., Li, M., Wang, O., ... & Meng, X. W. (2012). Tumor-induced osteomalacia: an important cause of adult onset hypophosphatemic osteomalacia in China: report of 39 cases and review of the literature. *Journal of Bone and Mineral Research*, 27(9), 1967-1975.
9. Jung, G. H., Kim, J. D., Cho, Y., Chung, S. H., Lee, J. H., & Sohn, K. R. (2010). A 9-month-old phosphaturic mesenchymal tumor mimicking the intractable rickets. *Journal of Pediatric Orthopaedics B*, 19(1), 127-132.
10. Adnan, Z., Nikomarov, D., Weiler-Sagie, M., & Maor, N. R. (2019). Phosphaturic mesen-

- chymal tumors among elderly patients: a case report and review of literature. *Endocrinology, diabetes & metabolism case reports*, 2019(1).
11. Feng, J., Jiang, Y., Wang, O., Li, M., Xing, X., Huo, L., ... & Xia, W. B. (2017). The diagnostic dilemma of tumor induced osteomalacia: a retrospective analysis of 144 cases. *Endocrine Journal*, EJ16-0587.
  12. Minisola, S., Peacock, M., Fukumoto, S., Cipriani, C., Pepe, J., Tella, S. H., & Collins, M. T. (2017). Tumour-induced osteomalacia. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-15.
  13. Yang, M., Doshi, K. B., Roarke, M. C., & Nguyen, B. D. (2019). Molecular imaging in diagnosis of tumor-induced osteomalacia. *Current Problems in Diagnostic Radiology*, 48(4), 379-386.
  14. Andreopoulou, P., Dumitrescu, C. E., Kelly, M. H., Brillante, B. A., Cutler Peck, C. M., Wodajo, F. M., ... & Collins, M. T. (2011). Selective venous catheterization for the localization of phosphaturic mesenchymal tumors. *Journal of Bone and Mineral Research*, 26(6), 1295-1302.
  15. Chong, W. H., Andreopoulou, P., Chen, C. C., Reynolds, J., Guthrie, L., Kelly, M., ... & Collins, M. T. (2013). Tumor localization and biochemical response to cure in tumor-induced osteomalacia. *Journal of Bone and Mineral Research*, 28(6), 1386-1398.
  16. Li, X., Jiang, Y., Huo, L., Wu, H., Liu, Y., Jin, J., ... & Xia, W. (2020). Nonremission and recurrent tumor-induced osteomalacia: a retrospective study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 35(3), 469-477.
  17. Sun, Z. J., Jin, J., Qiu, G. X., Gao, P., & Liu, Y. (2015). Surgical treatment of tumor-induced osteomalacia: a retrospective review of 40 cases with extremity tumors. *BMC musculoskeletal disorders*, 16(1), 1-8.
  18. Tarasova, V. D., Trepp-Carrasco, A. G., Thompson, R., Recker, R. R., Chong, W. H., Collins, M. T., & Armas, L. A. (2013). Successful treatment of tumor-induced osteomalacia due to an intracranial tumor by fractionated stereotactic radiotherapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(11), 4267-4272.
  19. Huang, Q. L., Feig, D. S., & Blackstein, M. E. (2000). Development of tertiary hyperparathyroidism after phosphate supplementation in oncogenic osteomalacia. *Journal of endocrinological investigation*, 23(4), 263-267.
  20. Jan De Beur, S., Miller, P., Weber, T., Peacock, M., Insogna, K., Kumar, R., ... & Carpenter, T. (2019). OR13-1 Burosumab improves the biochemical, skeletal, and clinical symptoms of tumor-induced osteomalacia syndrome. *Journal of the Endocrine Society*, 3(Supplement\_1), OR13-1.
  21. Lee, J. C., Su, S. Y., Changou, C. A., Yang, R. S., Tsai, K. S., Collins, M. T., ... & Folpe, A. L. (2016). Characterization of FN1-FGFR1 and novel FN1-FGF1 fusion genes in a large series of phosphaturic mesenchymal tumors. *Modern Pathology*, 29(11), 1335-1346.
  22. Collins, M. T., Bergwitz, C., & Aitcheson, G. (2015). Striking response of tumor-induced osteomalacia to the FGFR inhibitor NVP-BGJ398. *J Bone Miner Res*, 30(1).