

## · 病例报告 ·

## 肿瘤性骨软化症 1 例

罗程<sup>1,2,4</sup>, 张元斌<sup>1,2,4</sup>, 劳杨骏<sup>2,3,4</sup>, 徐涛涛<sup>2,4</sup>, 金红婷<sup>2,3,4</sup>, 季卫峰<sup>3,4</sup>, 肖鲁伟<sup>2,4</sup>, 童培建<sup>2,3,4</sup>

(1. 杭州市富阳中医骨伤医院, 浙江 杭州 311400; 2. 浙江省骨伤研究所, 浙江 杭州 310053; 3. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310006; 4. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053)

**关键词** 肿瘤性骨软化症; 低磷血症; 成纤维细胞生长因子-23; 病例报告

**DOI:** 10.3969/j.issn.1003-0034.2017.10.018

**Tumor-induced osteomalacia: a case report** LUO Cheng, ZHANG Yuan-bin, LAO Yang-jun, XU Tao-tao, JIN Hong-ting\*, JI Wei-feng, XIAO Lu-wei, and TONG Pei-jian. \*Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang, China

**KEYWORDS** Tumor-induced osteomalacia; Hypophosphatemia; Fibroblast growth factor 23; Case reports

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2017, 30(10):968-971 www.zggszz.com

患者,男,58岁,因“反复腰背部疼痛2年余,双下肢乏力1年余,加重6月”于2016年5月16日入院。患者2年前无明显诱因出现腰背部疼痛伴有下坠感,四肢乏力,当时未予重视,后腰背痛与四肢乏力症状进行性加重,无法行走,需轮椅代步,生活无法自理。先后于当地医院抗骨质疏松治疗,但疼痛未见明显好转。2014年10月至2015年2月,患者因腰背部疼痛多次住院治疗,全身骨骼ECT示:全身多发性骨代谢异常增强,恶性肿瘤骨转移首先考虑。血清游离Kappa轻链8.14 g/L,尿游离lambda轻链4.172 g/L,尿游离Kappa/尿游离lambda 1.95。尿游离Kappa轻链25 mg/L,尿游离lambda轻链<50 mg/L。腰椎MRI平扫+增强示T<sub>8</sub>-T<sub>12</sub>椎体压缩性骨折,T<sub>12</sub>为著。2014年10月31日当地市级医院在局麻下行T<sub>11</sub>-T<sub>12</sub>椎体成形术+病检术,病理结果示:红系增生活跃占29.0%,以中晚幼红细胞增生为主,形态基本正常,淋巴细胞占14.5%,形态正常,全片骨髓瘤细胞可见约占3%,结果意见:多发性骨髓瘤象复查。诊断为多发性骨髓瘤?住院期间主要予以止痛、抗骨质疏松等对症治疗,患者症状仍然未见明显好转。

2016年5月,为进一步诊治到本院就诊。发病以来,因疼痛难忍睡眠较差,精神焦虑,胃纳差,体重减轻,二便可。既往有2次心脏射频消融史,1次

T<sub>11,12</sub>椎体成形术史,1次腹股沟斜疝修补史。有青霉素皮试过敏史,既往无特殊疾病史,家族中无类似疾病患者。查体:行走困难,轮椅代步。胸腰部及全身多处关节压痛、叩击痛(+),四肢肌肉明显萎缩,四肢肌力Ⅲ级,肌张力无殊,病理反射未引出,四肢肢端血循环无殊,左食指中节肿块2 cm×2 cm×1.5 cm大小肿块,推之可移,无压痛,无波动感,质软,指端血循环无殊。辅助检查:左掌正位X线片(图1a)示食指中节指骨球形密度增高影。胸腰椎CT示T<sub>11,12</sub>椎体成形术后改变,T<sub>8,9</sub>、L<sub>1,2</sub>椎体压缩骨折;L<sub>3,4</sub>-L<sub>5</sub>S<sub>1</sub>椎间盘膨出,腰椎退行性改变。胸腰椎MRI示胸腰段脊柱后凸,所示脊柱椎体和附件骨质疏松,T<sub>11,12</sub>椎体成形术后改变,T<sub>8,9</sub>、L<sub>1,2</sub>椎体压缩骨折;椎管未见狭窄,脊髓无受压或移位;L<sub>4,5</sub>椎间盘膨出。全身骨骼ECT(图1b)示双肩关节、双膝关节、双踝关节骨质代谢活跃。全身FDG-PET-CT(图1c)示T<sub>11,12</sub>椎体成形术后改变,余扫描区骨骼骨密度稍减低,以脊柱椎体及双侧髌骨较明显,骨小梁略稀疏,髌骨局部多发小圆形低密度影,FDG代谢不均匀,建议骨穿活检;右侧上臂近肘关节外侧小片状FDG代谢增高灶,右侧上臂近肘关节外侧小片状FDG代谢增高灶,双侧膝关节周围不均匀FDG代谢影,考虑炎症。临床诊断:低磷性骨软化症。

完善术前检查及排除手术禁忌证,术前标记(图1d)后于2016年5月17日在臂丛神经阻滞麻醉下行左食指中节腱鞘巨细胞瘤切除+活检术,术程顺利,术中见一约2 cm×1.5 cm×1.5 cm肿块(图1e, 1f),切除并送病理检查。治疗采取复方磷酸氢钾静滴,1~2 ml,每日2次;中性磷溶液5 ml,每8 h 1次;罗盖全0.25 μg,每日1次;钙尔奇D 0.6 mg,每日1次;福美加70 mg,每周1次,并密切观测血磷、钙

基金项目:浙江省科技厅重大专项(编号:2012C13017-2);浙江省中西医结合骨关节病研究科技创新团队(编号:2011R50022);浙江省骨关节病中医药干预技术研究重点实验室(编号:2013E10024)

Fund program: Major Projects of Zhejiang Province Department (No. 2012C13017-2)

通讯作者:金红婷 E-mail: hongtingjin@163.com

Corresponding author: JIN Hong-ting E-mail: hongtingjin@163.com

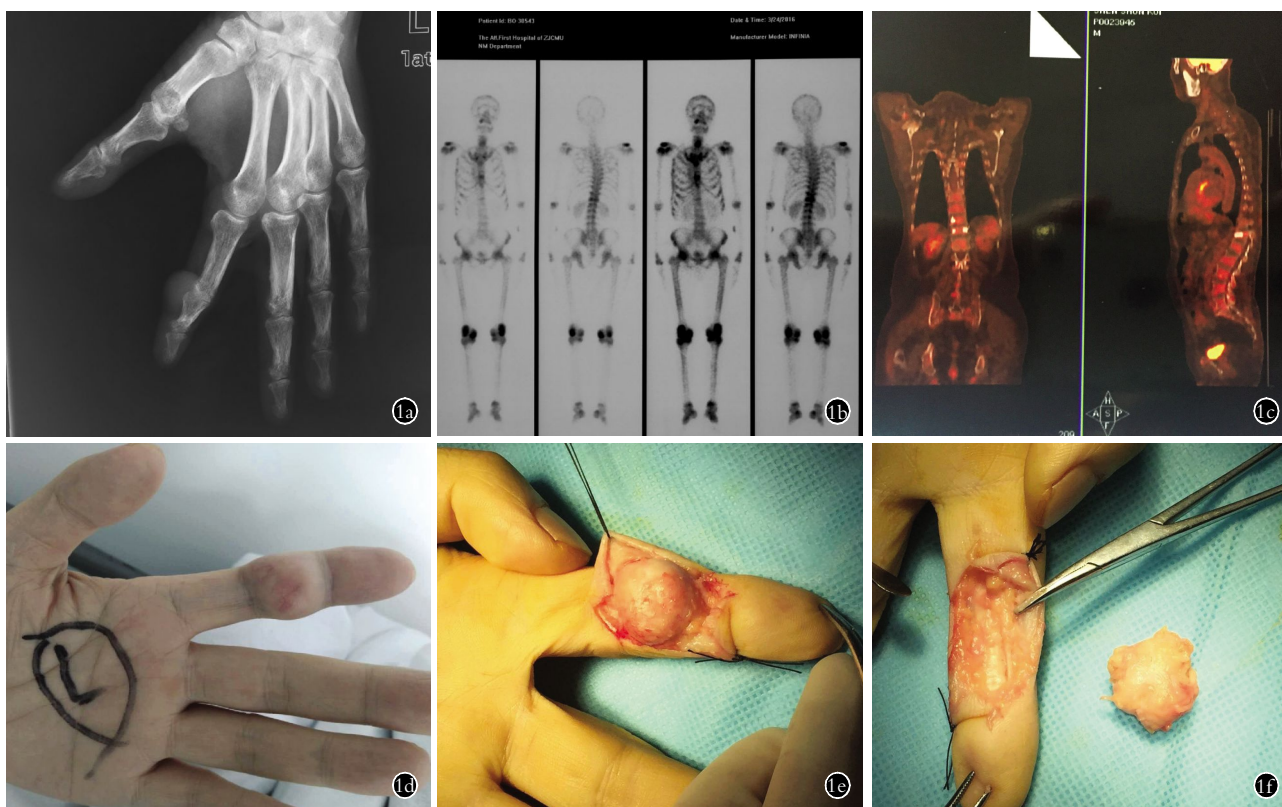


图 1 患者,男,58 岁,肿瘤性骨软化病 1a. 术前左掌正位 X 线,可见食指中节指骨球形密度增高影 1b. 全身 ECT 扫描可见双肩关节、膝关节及踝关节骨质代谢活跃 1c. 全身 FDG-PET-CT 显像可见全身多处不均匀 FDG 代谢影 1d. 术前标记 1e, 1f. 术中切除肿瘤

Fig.1 A 58-year-old male patient with tumor-induced osteomalacia 1a. AP X-ray of left hand showed a spherical high-density shadow in middle phalanx of index finger 1b. Image of ECT showed active metabolism of bone tissue in both shoulders, knees and ankles 1c. Image of PET-CT showed several unevenness metabolism shadow 1d. Mark before operation 1e, 1f. Tumor excision, a 2 cm×1.5 cm×1.5 cm lump

及 ALP 等水平,术后 48 h 磷 0.8 mmol/L,患者全身疼痛症状缓解明显,无明显不适。术后病理返回示:左手食指腱鞘巨细胞瘤。肿瘤组织 HE 染色(图 1g, 1h)可见大量骨巨细胞,免疫组化结果示(图 1i, 1j, 1k, 1l):P53 少数(+),Ki-67 (3%+),CD68 灶(+),CD163(+),S-100(-),CD34(-),SMA(-),Desmin(-),CK 广谱(-)。结合术后症状及血磷的变化,修正诊断为肿瘤性骨软化症。

术后定期随访 8 个月,患者血磷一直维持在正常水平,治疗 2 个月疼痛消失,可自行行走,但久行后四肢仍然乏力;治疗 3 个月基本恢复至病前状态(患者手术前后生化及骨密度变化见表 1)。

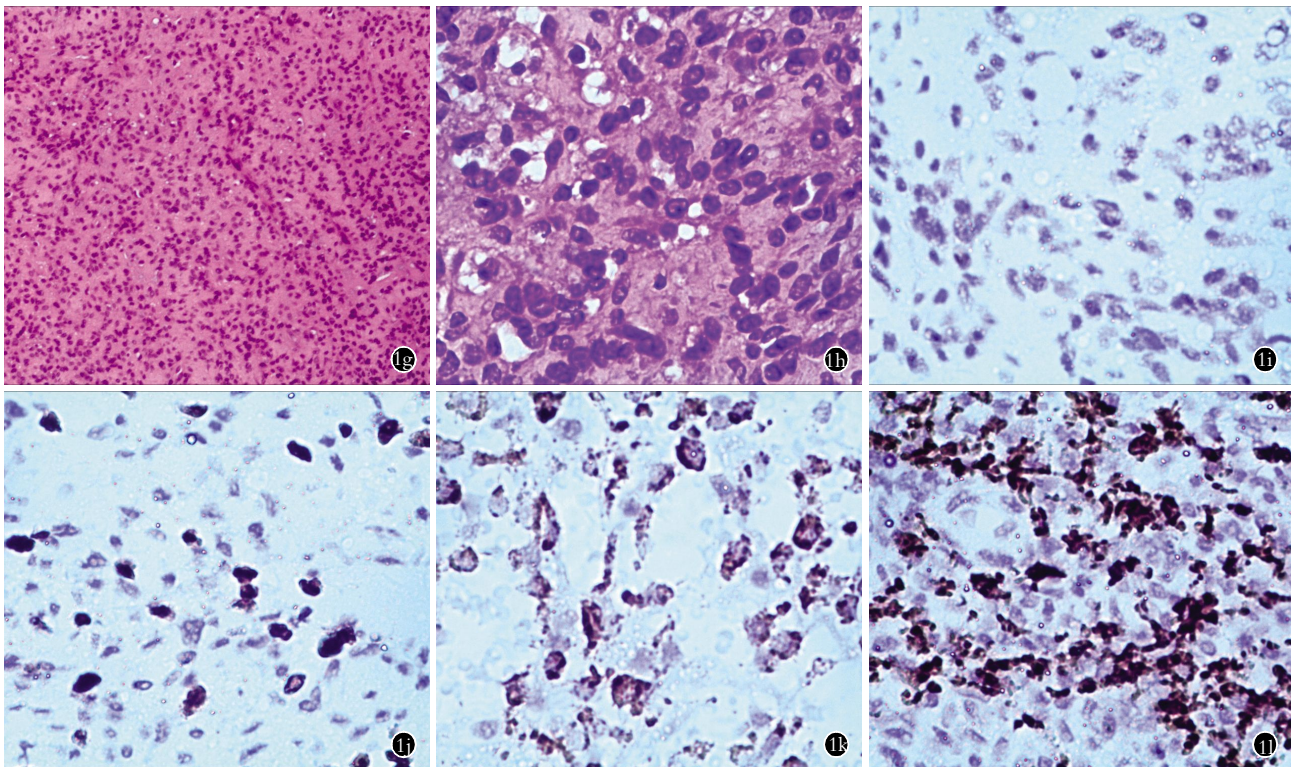
### 讨论

(1)概述。肿瘤性低磷骨软化症(tumor-induced osteomalacia, TIO)是一种罕见全身代谢性疾病,多因肿瘤造成肾脏排磷增加,血磷水平低下,骨组织无法正常矿化而造成的骨软化症<sup>[1]</sup>。其主要特征为:低血磷、高尿磷,肾小管重吸收磷百分比(%TRP)降低,1,25(OH)2D3 降低或正常,FGF23 水平升高,血钙水平多在正常范围;骨密度多提示骨质疏松,影像学

检查可见骨骼多部位骨质疏松或假性骨折<sup>[2]</sup>。由于引发 TIO 肿瘤多为源于间叶组织的良性肿瘤,可位于骨或软组织内,位置隐匿且遍布全身,生长缓慢,不易发现等特点<sup>[3]</sup>,TIO 早期诊断难度极大,极易漏诊误诊,应引起重视。临床实践中当患者出现持续性低磷血症,并伴有长时间骨痛且多呈进行性加重,肌肉无力等症状时,应怀疑本病。

(2)鉴别诊断。全身骨痛、乏力是多数 TIO 患者首诊症状<sup>[4]</sup>,与原发骨质疏松症症状相似,故疑似 TIO 患者应特别注意与其相鉴别,以免误诊耽误病情。多数 TIO 患者抗骨质疏松治疗后骨痛并未好转,不明原因的低血磷,且患者骨质疏松程度与患者年龄不符,加之影像学及体格检查发现的肿瘤,是 TIO 与 OP 鉴别要点。本例患者在诊断明确前,长达 2 年时间内被误诊为 OP,抗骨质疏松治疗效果不佳后,并未进一步查找原因,且实验室检查中低血磷并未引起足够重视,这些教训都应吸取。此外,详细的病史追问和全身体格检查有助于 TIO 与其他类型低磷骨软化症相鉴别<sup>[5]</sup>。

(3)TIO 肿瘤定位。TIO 肿瘤的定位是其诊断和



**图 1** 患者,男,58 岁,肿瘤性骨软化病 **1g.** 肿瘤组织 HE 染色(10×10)可见大量瘤细胞 **1h.** 肿瘤组织 HE 染色(10×40)可见大量骨巨细胞 **1i.** P53 免疫组化染色(10×40)未见棕色瘤细胞 **1j.** Ki-67 免疫组化染色(10×40)可见少量散在分布棕色瘤细胞 **1k.** 肿瘤组织灶 CD68 免疫组化染色(10×40),可见较多棕褐色瘤细胞 **1l.** CD163 免疫组化染色(10×40),可见大量棕褐色瘤细胞

**Fig.1** A 58-year-old male patient with tumor-induced osteomalacia **1g.** HE staining of the excised tumor tissue, showed many tumor cells (10×10) **1h.** HE staining of the excised tumor tissue, showed many giant cells of bone(10×40) **1i.** Immunohistochemical staining of P53(+), showed few brown tumor cells(10×40) **1j.** Immunohistochemical staining of Ki-67(3%), showed several brown tumor cells(10×40) **1k.** Immunohistochemical staining of CD-68(+), showed many brown tumor cells(10×40) **1l.** Immunohistochemical staining of CD-163(+), showed lots of brown tumor cells(10×40)

**表 1 肿瘤性骨软化病患者实验室生化及骨密度检查结果**

**Tab.1 Results of laboratory biochemical and bone mineral density in patients with tumor-induced osteomalacia**

时间	Ca(mmol/L)	P(mmol/L)	ALP(U/L)	PTH(pg/ml)	βCTX(pg/ml)	25OHD(ng/ml)	BMD-T	BMD-Z
2014.7	2.23	0.34	364	37.7	-	-	-1.2	-0.9
2015.1	2.37	0.43	311	19.9	561.4	55.5	-	-
2015.8	2.31	0.44	293	-	-	-	-2.1	-2.1
2016.3	1.96	0.27	359	42.03	1 154	15.34	-	-
术前 1 d	2.2	0.32	588	-	-	-	-2.4	-2.5
术后 1 d	2.14	0.5	495	-	-	-	-	-
术后 2 d	2.14	0.8	504	41.84	4 071	13.7	-	-
术后 5 d	2.19	0.85	514	-	-	-	-	-
术后 9 d	2.02	0.79	476	-	-	-	-	-
术后 14 d	2.1	0.83	506	70.98	4 993	11.52	-	-
术后 19 d	2.06	1.1	414	72.65	6 000	12.06	-	-
术后 27 d	2.02	1.41	438	-	-	-	-	-
术后 43 d	2.05	1.46	354	-	-	-	-	-
术后 52 d	2.14	1.58	314	85.99	6 000	12.91	-	-
术后 2 个月	2.04	1.61	279	76.5	6 000	12.51	-2.2	-2.3
术后 4 个月	2.24	1.53	228	99.4	2 743	35.2	-1.9	-2.0
术后 7 个月	2.21	1.47	230	50.1	1 200	44.7	-1.8	-2.0

治疗的重要环节,其定位方法都存在检测盲区,故需有序相互补充以明确定位,临床多遵循先行肿瘤性质相关影像学检查(PET-CT)—形态相关的影像学检查(X线、CT和MRI)—静脉血检查这一顺序<sup>[5]</sup>。虽然本例患者先后多次行ECT及18F-FDG PET-CT,但并未发现左食指中节指骨FDG代谢异常,而在双膝、踝关节见FDG代谢异常。分析其出现原因,认为可能与PET-CT未扫描手掌部位有关,而非肿瘤区(双膝、踝关节区域)FDG代谢异常则可能与18F-FDG PET-CT不能特异性识别新陈代谢旺盛区(如在愈合期骨折区域)有关<sup>[6]</sup>。

(4)严格的体格检查。TIO的准确定位除了需借助医学设备的辅助外,严格全面的体格检查也应贯穿诊断始终。参考辅助检查的结果,仔细的体格检查常可找到疑似肿瘤灶,收获意想不到的结果<sup>[4]</sup>。就本例患者而言,最终诊断的明确更多是基于术后的病理结果及术后观察,而肿瘤的发现仅为入院体格检查时发现左食指中节指骨掌侧球形肿块,结合患者症状,高度怀疑为肿瘤性骨软化症,为患者诊断明确提供了坚实的依据。

(5)预防继发性骨折的发生。诊治过程还应时刻警惕继发性骨折的发生。由于多数患者在明确诊断前,都经历较长的漏诊误诊期,继发于TIO的全身性骨质疏松表现多与年龄不相符且进行性加重。患者

在起居或诊治过程细小主、被动动作应缓慢,如翻身、术中体位、检查过程中搬运,防范骨质疏松性骨折发生,同时也应在补磷基础上积极抗骨质疏松治疗。本例患者术后影像学复查搬运过程中造成肋骨多处骨折,故应引起重视。

#### 参考文献

- [1] Kumar R, Folpe AL, Mullan BP. Tumor-induced osteomalacia[J]. *Transl Endocrinol Metab*, 2015, 7(3): Pii: 1871.
- [2] Feng J, Jiang Y, Wang O, et al. The diagnostic dilemma of tumor induced osteomalacia; a retrospective analysis of 144 cases[J]. *Endocr J*, 2017, 64(7): 675-683.
- [3] 郭德斌, 闫安. 瘤源性低磷软骨病临床误诊分析[J]. *中国骨伤*, 2010, 23(3): 230-232.  
GUO DB, YAN A. Misdiagnosis analysis of tumor-induced hypophosphatemic osteomalacia; a report of 3 cases[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2010, 23(3): 230-232. Chinese with abstract in English.
- [4] Chong WH, Andreopoulou P, Chen CC, et al. Tumor localization and biochemical response to cure in tumor-induced osteomalacia[J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(6): 1386-1398.
- [5] Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, et al. Tumor-induced osteomalacia[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2011, 18(3): R53-R77.
- [6] Kawai S, Ariyasu H, Furukawa Y, et al. Effective localization in tumor-induced osteomalacia using 68Ga-DOTATOC-PET/CT, venous sampling and 3T-MRI[J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2017, 2017: Pii: 16-0005.

(收稿日期: 2017-05-20 本文编辑: 李宜)

·读者·作者·编者·

### 本刊关于作者姓名排序的声明

凡投稿本刊的论文,其作者姓名及排序一旦在投稿时确定,在编排过程中不再作改动,特此告知。

《中国骨伤》杂志社