

УДК 616-006.34

ОНКОГЕННАЯ ОСТЕОМАЛЯЦИЯ/ ФОСФАТУРИЧЕСКАЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНАЯ ОПУХОЛЬ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Булычева И.В.¹, Близнюков О.П.¹, Родионова С.С.², Буклемишев Ю.Е.², Белая Ж.Е.³

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»; 115478, г. Москва, Каширское ш., д. 24

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России; 127299, г. Москва, ул. Приорова, д. 10

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Ключевые слова: онкогенная остеомалация, остеопороз, фосфатурическая мезенхимальная опухоль

Первое описание индуцированной или так называемой опухолевой остеомалации принадлежит McCance, который в 1947 г. удалил у 15-летней пациентки, страдавшей в течение 2 лет скелетными деформациями и болями в костях и мышцах, васкуляризированный фрагмент бедренной кости с гигантскими клетками [1]. Некоторое время спустя у пациентки исчезли признаки деформации скелета. Описание McCance считается первым упоминанием опухолевой остеомалации в мировой литературе, тем не менее, на момент публикации своего наблюдения, автор не связывал развитие остеомалации с опухолью. Впервые взаимосвязь клинических симптомов с изменениями в костях и опухолью заметил Prader в 1957 г. на примере «гигантоклеточной гранулемы» в ребре [5]. Последующие описания схожих состояний описаны в широком диапазоне с различными названиями и характеристиками. Однако, как правило, во всех публикациях упоминалась мезенхимальная природа описываемых новообразований костной ткани и выраженный сосудистый компонент в структуре опухоли [3]. В настоящее время развитие заболевания связывают с метаболизмом фактора FGF-23 [2, 7, 8].

Общая характеристика

Онкогенная остеомалация является приобретенным паранеопластическим синдромом, связанным с повышенной потерей фосфора почками, что индуцировано мутацией фибробластического фактора роста-23 или FGF-23 (рис. 1).

Остеомалация, или метаболический процесс неадекватной минерализации остеоида в зрелой кости, может быть вызвана различными причинами. К остеомалации приводят гипофосфатемический рахит, X-зависимый гипофосфатемический рахит, хроническая почечная недостаточность [5, 6]. Самой редкой формой остеомалации является онкогенная остеомалация (мезенхимальная фосфатурическая опухоль), при которой удаление опухоли приводит к

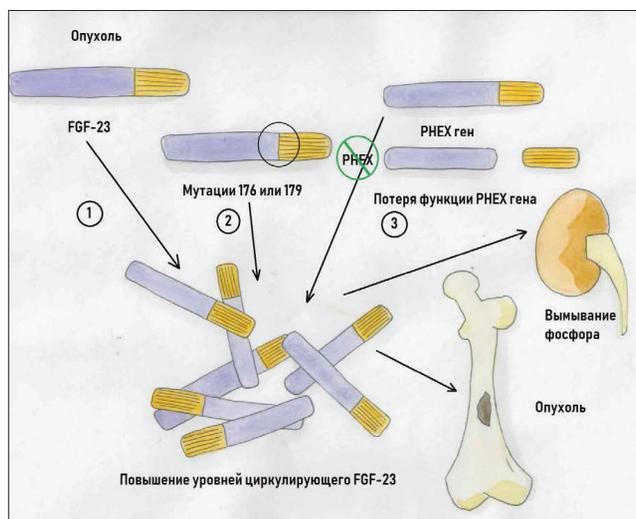


Рис. 1. Схема развития онкогенной остеомалации

исчезновению симптомов заболевания. В настоящее время описано более 100 случаев онкогенной остеомалации, как правило, в литературе встречаются

Адрес для корреспонденции

Булычева Ирина Владиславовна
E-mail: irena@boulytcheva.com

описания отдельных случаев или небольших групп пациентов [4].

Индукцированная остеомалация в равной степени поражает мужчин и женщин среднего возраста. Наиболее характерным симптомом является боль, связанная с остеомалацией. При длительном течении без адекватного лечения возникают переломы костей различной локализации. Лабораторные показатели характеризуются нормальным или незначительно сниженным уровнем кальция, а также и щелочной фосфатазы в сыворотке крови, снижением сывороточного содержания 1,25-дигидроксивитамина D, выраженной гипофосфатемией, повышением уровня фосфора в моче. Заместительная терапия витамином D остается без эффекта. Уровни паратиреоидного гормона могут быть минимально изменены. Во многих случаях остеомалация распознается раньше, чем выявляется опухолевый очаг. Коррекция остеомалации применением препаратов фосфора нормализует гипофосфатемию и улучшает состояние пациентов, однако удаление опухоли является обязательным в лечении фосфатурической мезенхимальной опухоли. Нерадикальное удаление опухолевого узла, как правило, приводит к повторному развитию симптомов.

Рентгенологическая картина

Рентгенологическая картина включает широкий спектр изменений, однако для всех пациентов характерны остеомалация и переломы костей различной локализации (рис. 2–7).

Морфологическое исследование

Морфологическое исследование наиболее интересно и разнообразно [4]. Мезенхимальная фосфатурическая опухоль встречается крайне редко, как правило, заболевание диагностируется как мезенхимальная опухоль иной природы: остеосаркома, гемангиоперцитомы, гигантоклеточная опухоль

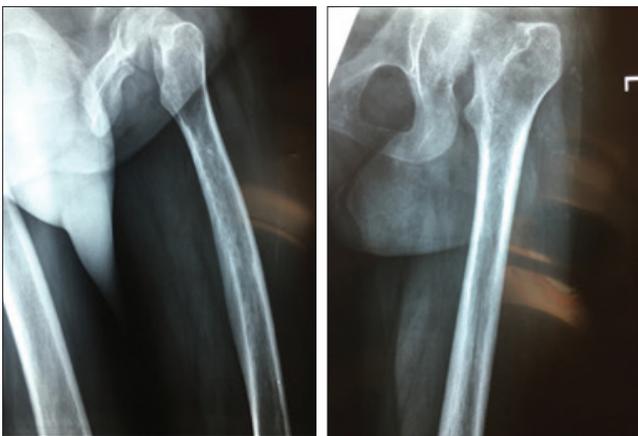


Рис. 2, 3. Пациентка N., 35 лет, с переломами шеек обеих бедренных костей. Новообразование в метадиафизе бедренной кости имеет нечеткие контуры, значительную протяженность по длине кости. Рентгенограмма, прямая и боковая проекции

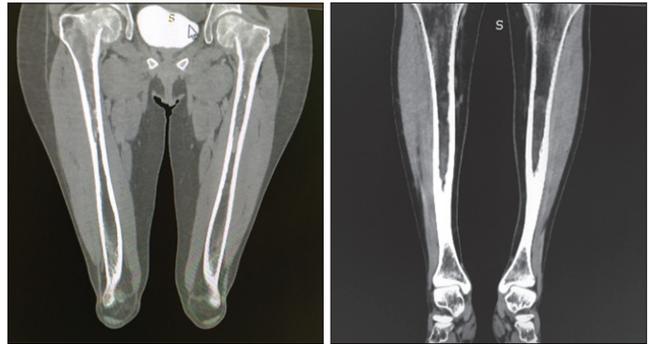


Рис. 4, 5. Пациентка N. Диффузное поражение костей скелета, картина остеомалации, переломы бедренных костей в области шейки. КТ

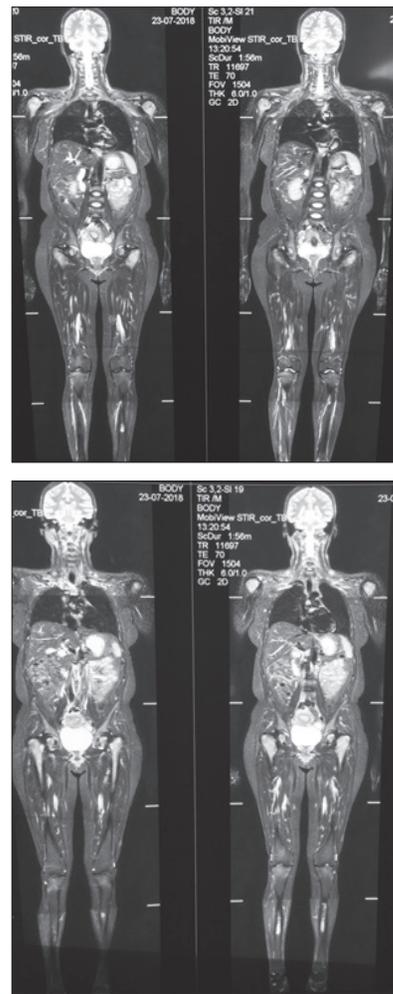


Рис. 6, 7. КТ всего скелета. Диффузное поражение костей различных локализаций

или прочие первичные костные опухоли. Морфологическая картина включает различную клеточность, миксоматоз матрикса, веретеновидный клеточный компонент, грубодисперсный кальциноз, жировые включения, сосудистые фокусы гемангиоперцитарного строения, микрокисты, кровоизлияния, группы гигантских остеокластов, нечеткий ободок оссификации по периферии, возможен матрикс типа остеоида (рис. 8–18). Подтверждение экспрес-

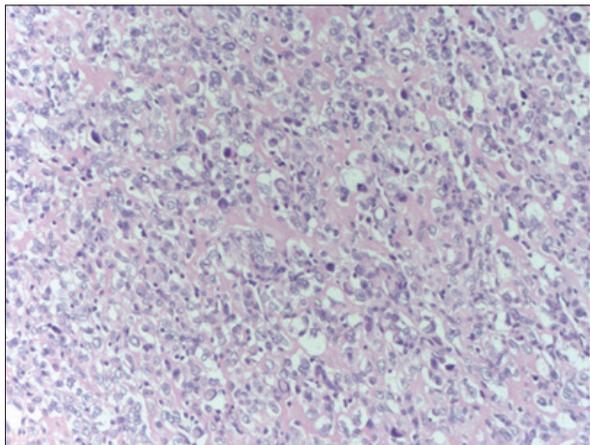


Рис. 8. Фокус опухоли с высокой клеточностью, округлыми клетками с крупными разнокалиберными полигональными ядрами, гомогенным эозинофильным межклеточным веществом. Митозы единичные. Микропрепарат. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

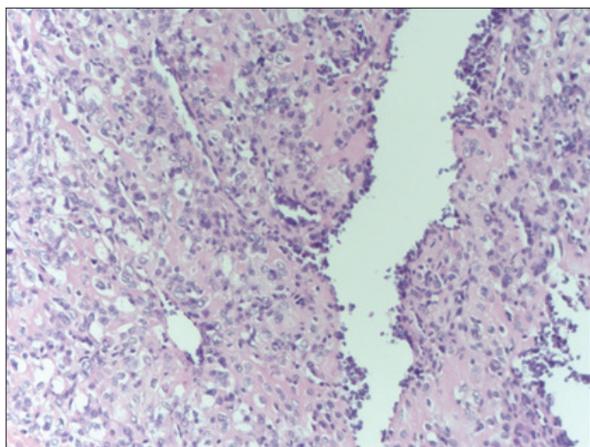


Рис. 9. Меньшая клеточность, преобладание округлых или овальных ядер, сосудистые и кистозные структуры, гомогенный матрикс. Микропрепарат, окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

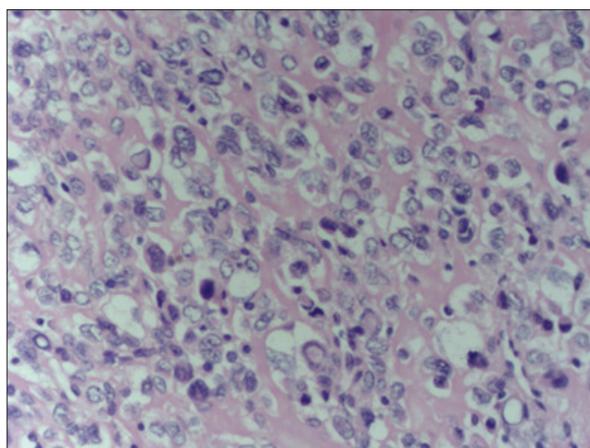


Рис. 10. При большем увеличении видны полигональные клетки, заключенные в эозинофильный гомогенный матрикс. Несмотря на выраженный клеточный полиморфизм, митотические фигуры встречаются крайне редко. Микропрепарат. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

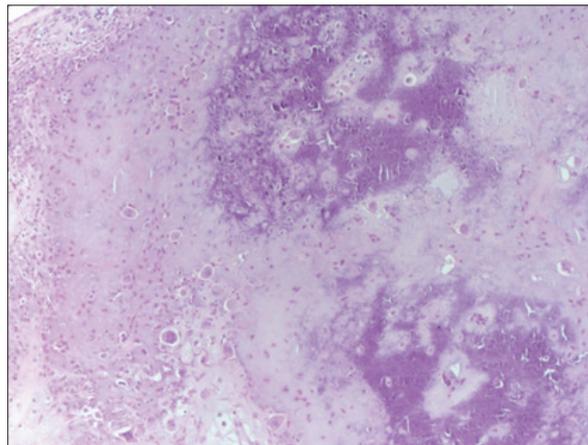


Рис. 11. Характерная для фосфатурической мезенхимальной опухоли морфологическая картина: малая клеточность, редко расположенные в хондроидном матриксе оvoidные однопипные клетки, грубодисперсное отложение кальция с фестончатыми краями, отдельные хондроидные лакунарные структуры. Микропрепарат. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

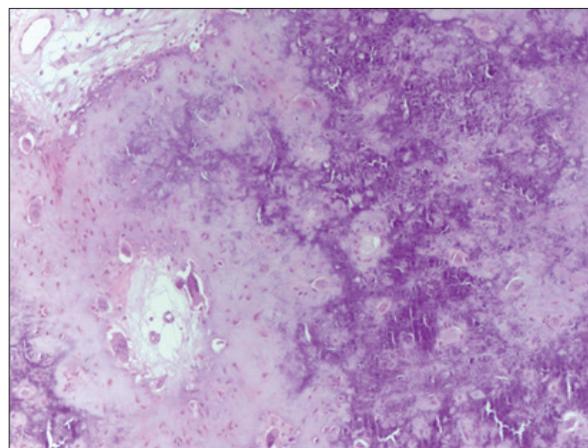


Рис. 12. Грубодисперсный кальциноз является важным морфологическим признаком при опухолевой остеомалации. Микропрепарат. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

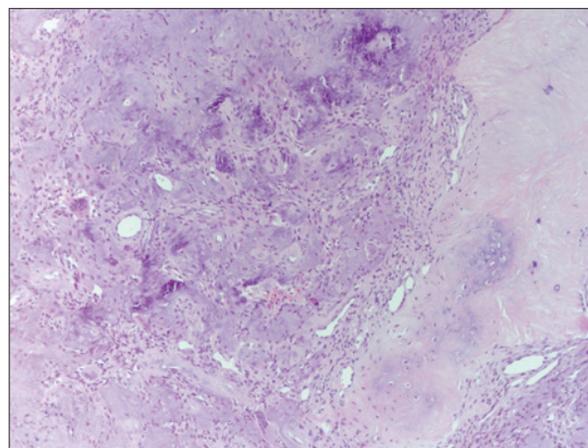


Рис. 13. Данное поле зрения подчеркивает малоклеточность стромы, пылевидный дисперсный кальциноз, встречаются единичные остеокласты, гомогенный хондроидный матрикс, сосудистые структуры. Микропрепарат. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

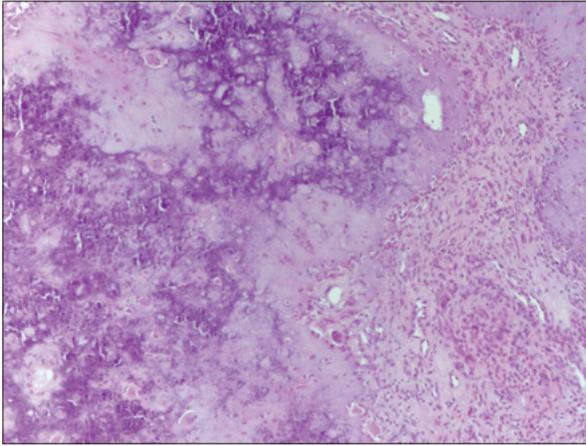


Рис. 14. Характерное обызвествление, мелкие капиллярные пролифераты, однотипные овоидные и веретеновидные клетки без ядерной атипии. Микропрепарат. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

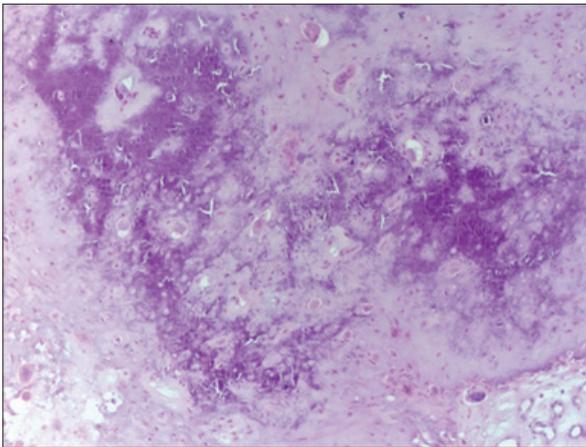


Рис. 15. В структуре опухоли встречаются гигантские клетки, сосудистые зоны. Матрикс с шероховатым, грубым кальцинозом является визитной карточкой мезенхимальной фосфатурической опухоли. Микропрепарат. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

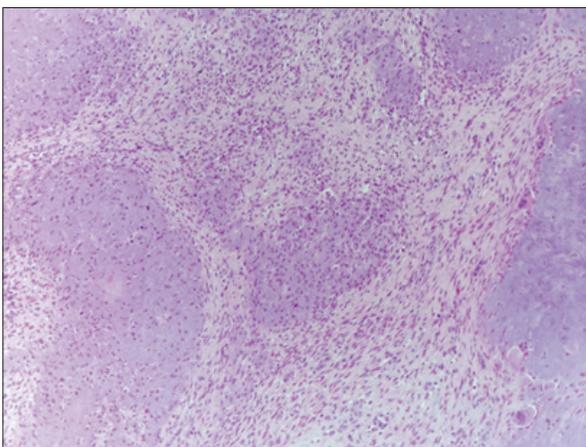


Рис. 16. Мелкие веретеновидные клетки без выраженных морфологических особенностей, миксоидный или хондронидный матрикс, единичные остеокласты. Микропрепарат. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

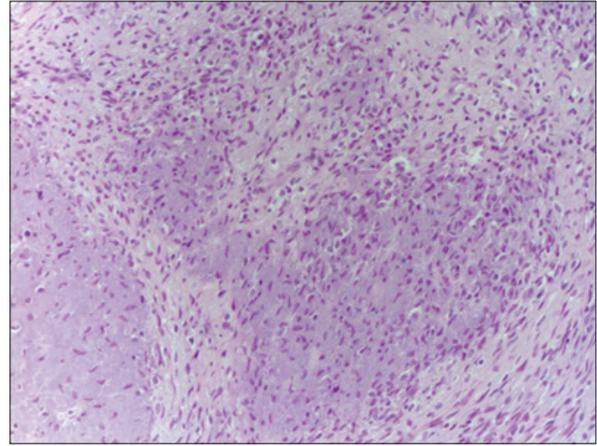


Рис. 17. При большем увеличении по-прежнему не удается установить особенностей в строении клеток, они мелкие, овоидные или вытянутые, свободно располагаются в матриксе. Микропрепарат. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

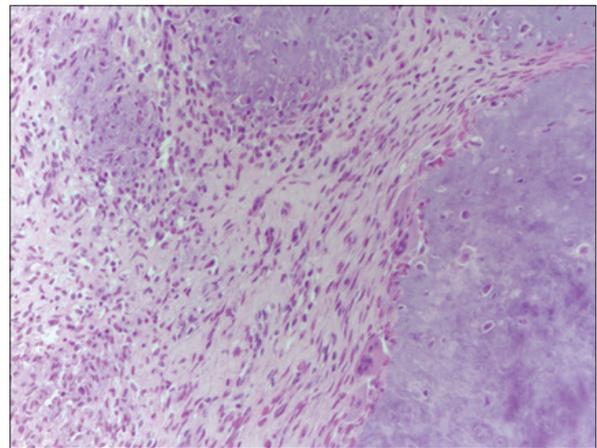


Рис. 18. Фрагменты аморфного матрикса с редко расположенными в нем клетками без признаков ядерной атипии. Пучки веретеновидных и овоидных клеток, единичные гигантские клетки, характеризующие классическую морфологическую картину мезенхимальной фосфатурической опухоли. Микропрепарат. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

сии фибробластического фактора роста-23 клетками опухоли крайне важно, так как этот белок играет ключевую роль в вымывании фосфора почками и развитии остеомалиции, которая является ведущим симптомом заболевания.

Важным фактом в понимании патогенеза опухолевой остеомалиции является описание случаев с морфологической ртиной идентичных изменений в опухоли и отсутствием признаков остеомалиции или фосфатурии [4]. По-видимому, не все детали патогенеза мезенхимальной фосфатурической опухоли известны, накапливаемый клинический материал, безусловно, окончательно прольет свет на сохраняющиеся белые пятна [9, 10].

Заключение

Необходимо уточнить, что мезенхимальная фосфатурическая опухоль может проявлять себя

как злокачественная саркома. Как правило, клетки опухоли при доброкачественном процессе имеют слегка вытянутую форму, могут быть звездчатыми или овоидными, при этом все клеточные элементы обладают однотипными мелкими ядрами без выраженных ядрышек или признаков цитологической атипии. По мере нарастания клеточности изменения ядерно-цитоплазматического соотношения и митотической активности ($<1/10$ при ув. $\times 400$), полиморфизма ядер и гиперхромии морфологическая картина сдвигается в сторону недифференцированной веретенклеточной саркомы. Морфологическая картина, при которой преобладают клеточные зоны с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением и высокой митотической активностью ($>5/10$ при ув. $\times 400$), сравнима по строению с фибросаркомой или недифференцированной веретенклеточной саркомой.

Матрикс при мезенхимальной фосфатурической опухоли крайне характерен. В типичных случаях это миксоидный или хондроидный эозинофильный субстрат, который подвергается гиалинозу с шероховатым кальцинозом, что является столь важным диагностическим критерием. Микрокисты также характерны, иногда это щели или структуры типа аневризмальной кисты с костеобразованием, иногда сосудистые полости. Продукция остеоида правомерна и не должна смущать патолога, поскольку окружающие клетки и структуры имеют «доброкачественные» признаки. Присутствие гигантских клеток и сосудистых структур завершает ряд характерных морфологических особенностей строения мезенхимальной фосфатурической опухоли. По-прежнему считается, что преобладает смешанный соединительнотканый вариант строения мезенхимальной фосфатурической опухоли, описанный в 1987 г. Weidner и Santa Cruz [11]. Это не включает опухолевую остеомаляцию, ассоциированную с нейрофиброматозом первого типа, McCune Albringt синдромом или синдромом эпидермальных невусов [12]. Распознавание мезенхимальной фосфатурической опухоли всегда является сложной и многогранной задачей. Углубленное внимание к проблеме и накопленный клинический материал помогут отличать опухолевую остеомаляцию от множества прочих мезенхимальных новообразований. Продолженный интерес к метаболизму фибробластического фактора роста 23 (FGF-23), безусловно, приведет к более глубокому пониманию проблемы и ускорит разработку персонализированной терапии при аутосомно доминантных и связанных с X-хромосомой форм гипофосфатурического рахита, а также для случаев мезенхимальной фосфатурической опухоли.

Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

- Концепция и дизайн исследования – И.В. Булычева.
- Сбор и обработка материала – И.В. Булычева, О.П. Близиюков.
- Статистическая обработка данных – Ю.Е. Буклемишев.
- Написание текста – И.В. Булычева.
- Редактирование – Ю.Е. Буклемишев.

ЛИТЕРАТУРА

1. McCance RA. Osteomalacia with Looser's nodes (Milkman's syndrome) due to a raised resistance to vitamin D acquired about the age 15 years. *QJMed*. 1947;16:33-47.
2. Sundaram M., McCarthy EF. Oncogenic osteomalacia. *Skeletal radiol*. 2000;29:117-124.
3. Vincent J. Vigorita. *Orthopaedic Pathology*. Lippincott Williams and Wilkins. 2008:141-143.
4. Folpe AL, Fanberg-Smith JC, Billings SD et al. Most osteomalacia-associated mesenchymal tumors are a single histopathic entity: an analysis of 32 cases and a comprehensive review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2004;1:1-30.
5. Prader A, Illig R, Uehlinger RE et al. Rachitis infolge knochentumors [rickets caused by bone tumors]. *Helv Pediatr Acta*. 1959;14:554-565.
6. ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF-23. *Nat Genet*. 2000;26:345-348.
7. Bowe AE, Finnegan R, Jan de Beur SM et al. FGF-23 inhibits renal tubular phosphate transport and is a PENX substrate. *Biochem Biophys res Commun*. 2001;284:977-981.
8. Shimada T, Mizutani S, Muto T et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:6500-6505.
9. Siegel HJ, Rock MG. Occult phosphaturic mesenchymal tumor detected by Tc-99m sestamibi scan. *Clin Nucl Med*. 2002;27:608-609.
10. Reis-Filho JS, Paiva ME, Lopes JM. Pathologic quiz case. A 36-year-old woman with muscle pain A 36-year-old woman with muscle pain and weakness. Phosphaturic mesenchymal tumor (mixed connective tissue variant)/oncogenic osteomalacia. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126(10):1245-1246.
11. Weidner N, Santa Cruz D. Phosphaturic mesenchymal tumors: a polymorphous group causing osteomalacia or rickets. *Cancer*. 1987;59:1442-1454.
12. Asching LC, Solomon LM, Zeis PM et al. Vitamin D-resistant rickets associated with epidermal nevus syndrome: demonstration of a phosphaturic substance in dermal lesions. *J Pediatr*. 1977;91:56-60.

Статья поступила 10.02.2019 г., принята к печати 12.03.2019 г.

Рекомендована к публикации О.А. Ануровой

Информационная страница

Булычева И.В., доктор медицинских наук, НМИЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России, г. Москва, врач-патологоанатом.

Близнюков О.П., доктор медицинских наук, НМИЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России, г. Москва, врач-патологоанатом.

Родионова С.С. доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова, г. Москва, руководитель научно-клинического центра остеопоза.

Беклемишев Ю.В., кандидат медицинских наук, ФГБУ НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова, хирург-ортопед.

Белая Ж.Е., доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России, г. Москва, зав. отделением нейроэндокринологии и остеопатий.

Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы.

Авторы утверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

ONCOGENIC OSTEOMALACIA/PHOSPHATURIC MESENCHYMAL TUMOR. CLINICAL OBSERVATION. LITERATURE REVIEW

Bulycheva I.V.¹, Bliznyukov O.P.¹, Rodionova S.S.², Buklemishev Y.E.², Belaya Zh.E.³

¹ Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» Ministry of Health of Russia; 24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, Russia

² Federal State Budgetary Institution «N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics» Ministry of Health of Russia; 10, str. Priorov, Moscow, 127299, Russia

³ Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Endocrinology» of the Ministry of Health of Russia; 11, Dmitry Ulyanov, Moscow, 117292, Russia

Key words: oncogenic osteomalacia, osteoporosis, phosphaturic mesenchymal tumor

In 1947, McCance removed a tumor in a 15-year old girl who had experienced 2 years of bone and muscle pain, with weakness and skeletal deformity. The lesion consisted of a degenerative osteoid tissue with giant cells that were well vascularized [1]. At that time, McCance did not put together clinical manifestations and skeletal changes. Several months later the patient recovered from her symptoms. This case history is considered to be the first report of oncogenic osteomalacia. The first correlation of clinical symptoms, osteomalacia and tumor described Prader in 1957 based on the case of giant cell granuloma of the rib [5]. Subsequently described lesions, although given a plethora of names, may be characterized as mostly vascular and mesenchymal in nature [3]. It has been shown that mesenchymal tumors, associated with oncogenic osteomalacia overexpress fibroblast growth factor-23, a recently described protein capable of inhibiting renal tubular epithelial phosphate transport. This is now thought to be the mechanism underlying most cases of oncogenic osteomalacia [2, 7, 8].