

Osteomalaci på grund av tumörorsakad fosfatbrist

Fokus på FGF23 i fysiologi och klinik

PER-ANTON WESTERBERG, specialistläkare, njurmedicin
per-anton.westerberg@medsci.uu.se

TORBJÖRN LINDE, docent, överläkare, verksamhetschef, specialmedicin

HAMPUS EKLÖF, överläkare, Bild- och funktionsmedicinskt centrum

ÖSTEN LJUNGGREN, professor, överläkare, endokrinologi; samtliga Akademiska sjukhuset, Uppsala

En 73-årig kvinna med låg bentäthet, kotkompressioner, fraktur på lårbenshalsen, insufficiensfrakturer i revben, tibia och metatarsalben, invalidiserande smärta och muskelsvaghet trots adekvat osteoporosbehandling visade sig ha en fosfatkoncentration i serum på 0,45 mmol/l (referensvärde 0,8–1,4 mmol/l). Serumkoncentrationen av kalcium, kalcidiol och parathormon (PTH) var normal, men fosfatutsöndringen i urin var klart ökad. Sammantaget talade bilden för hypofosfatem osteomalaci, dvs störd skelettmineralisering på grund av renala fosfatförluster.

Detta tillstånd kan orsakas av en sällsynt form av bindvävs-tumör, som producerar ett ämne som orsakar fosfaturi: fibroblasttillväxtfaktor 23 (FGF23). Upptäckten av FGF23 har kastat nytt ljus över fosfatmetabolismen och bidragit till att diagnostik och lokalisering av dessa tumörer underlättats.

Omsättning av fosfat

Fosfatupptaget i tunntarmen är beroende av mängden fosfat i kosten och koncentrationen av aktivt D-vitamin (kalcitriol), som stimulerar absorptionen via tunntarmens natrium-fosfatkotransportör, NaPi-2b. Normalt absorberas ca 65 procent av kostens fosfat, men vid brist ökar den andelen. Från cirkulationen tar cellerna upp fosfat enligt behov för tillväxt och energiomsättning. I skelettets mineral finns majoriteten, ca 85 procent, av kroppens fosfat. Kontinuerligt sker upptag och frisättning från intracellulära rummet och skelettmineral, och vid katabola tillstånd är frisättningen större än upptaget.

Fosfat filtreras relativt fritt i glomeruli, och 80–95 procent reabsorberas i proximala tubuli med hjälp av specifika natrium-fosfatkotransportörer (NaPi-2a och NaPi-2c) [1, 2].

Kroppens nettofosfatbalans avgörs av mängden som transporteras genom tunntarmsepitetet, mängden som filtreras i njurarna och andelen fosfat som reabsorberas i proximala tubuli [1].

Förekomsten av NaPi-2b i tunntarmen ökas av kalcitriol, medan mängden NaPi-2a och NaPi-2c i njuren ökar vid fosfatbrist men nedregleras av PTH [3] och FGF23 [4].

FGF23 bildas av osteocyter och osteoblaster, och dess pro-

duktion stimuleras av kalcitriol och fosfatintag. FGF23 binder till FGF-receptorer i njure och bisköldkörtlar i närvaro av koreceptorn Klotho [5, 6].

För en schematisk bild av fosfatomsättningen, se den övre bilden i Figur 1. Fosfatbalansen är intimt associerad med kalciumbalansen. Störning i tarmfunktion, D-vitaminomsättning, bisköldkörtelfunktion eller njurfunktion leder till förändringar i fosfatbalansen.

FGF23 stiger tidigt vid nedsatt njurfunktion, eftersom filtrationen av fosfat minskar och det är fysiologiskt meningsfullt att minska reabsorptionen för att utsöndra samma mängd fosfat som vid normal glomerulär filtrationshastighet (GFR) [7]. Dessutom nedreglerar FGF23 kalcitriolbildningen och därmed det intestinala fosfatupptaget [8]. Vid mer uttalad njursvikt (GFR <30 ml/min) stiger fosfatkoncentrationen, och FGF23 stiger exponentiellt.

Ökad produktion av FGF23 i skelettet orsakar ärftliga former av hypofosfatem rakit med debut i barndomen.

Onkogen osteomalaci – sällsynt paraneoplastiskt syndrom

Onkogen osteomalaci är ett sällsynt paraneoplastiskt syndrom som beror på en, vanligen benign, tumör av mesenky-malt ursprung. Man har sedan 1950-talet känt till kopplingen mellan sådana tumörer och fosfatbrist, som går i regress när tumören avlägsnas. Man förmodade tidigt att dessa tumörer producerar en faktor, fosfatonin, som ökar den renala fosfatutsöndringen och nedreglerar en adekvat stegring av kalcitriol [9].

Nästa pusselbit hittades när en mutation i en ny gen, den 23:e i familjen fibroblasttillväxtfaktorer, FGF23, beskrevs hos personer med dominant nedärvd rakit [10]. Mutationen gör FGF23 motståndskraftigt mot enzymatisk nedbrytning, med hypofosfatem, kalcitriolbrist och rakit som följd. Kort därefter gick det att påvisa förhöjda nivåer av FGF23 i blodet hos patienter med onkogen osteomalaci och att nivån normaliserades efter avlägsnande av tumören [11, 12].

Onkogen osteomalaci är sällsynt; dess exakta prevalens är okänd. Cirka 350 fall har beskrivits i engelskspråkiga tidskrifter, de flesta under de senaste tio åren.

En FGF23-producerande tumör orsakar negativ fosfatbalans på grund av hyperfosfaturi samtidigt som kalcitriolaktiveringen hämmas, vilket beskrivs schematiskt i den nedre bilden i Figur 1. Följden blir förlust av fosfat från benmineral och intracellulärrum, vilket leder till frakturer och muskelsvaghet hos patienten.

Sjukdomen är invalidiserande men kan botas om tumören går att lokalisera, vilket kan vara mycket svårt och tidskrävande [13]. Helkroppsundersökning med magnetresonansto-

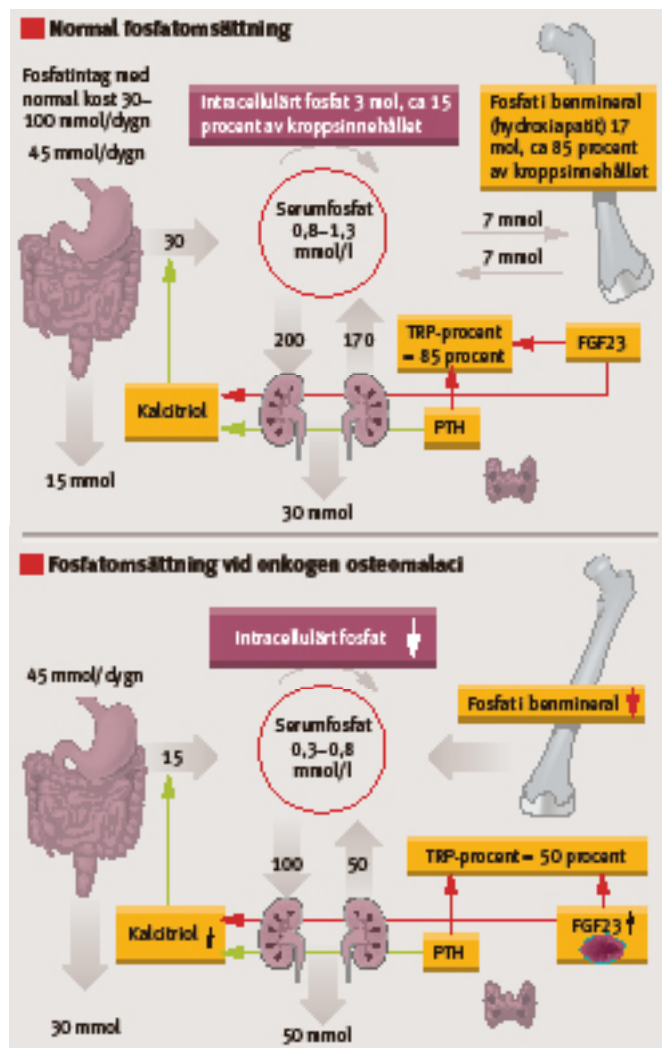
SAMMANFATTAT

Onkogen osteomalaci är en sällsynt, förvärvad och invalidiserande skelettsjukdom, som beror på fosfatbrist orsakad av en FGF23-producerande tumör.

FGF23 (fibroblasttillväxtfaktor 23) är en tillväxtfaktor med hormonliknande egenskaper som bildas av osteocyter och osteoblaster och som reglerar fosfathomeostas och D-vitaminaktivering.

Serumfosfat bör ingå i utredning av frakturbenägenhet, skelettsmärta och proximal muskelsvaghet.

Hypofosfatem med renala fosfatförluster bör föranleda bestämning av serum-FGF23. Om det är förhöjt (>50 ng/l) krävs vidare utredning för att lokalisera en liten bindvävs-tumör.



Figur 1. Schematisk beskrivning av normal fosfatomsättning (övre bilden) och av överproduktion av FGF23 (nedre bilden) (FGF23 = fibroblasttillväxtfaktor 23, PTH = parathormon). Siffrorna i pilar indikerar fosfatflöde i mmol/dygn. Grön pil betyder stimulerar, röd pil indikerar inhibering. TRP-procent betyder tubulär reabsorption av fosfat och beräknas enligt formeln:

$$[1 - (\text{urinfosfat} \times \text{serumkreatinin}) / (\text{urinkreatinin} \times \text{serumfosfat})] \times 100.$$



Figur 2. Till vänster: Avbildning med 18-fluorodeoxyglukospositron-emissionstomografi (FDG-PET). Det ses ett svagt upptag i höger framfot (pil) och ett kraftigare upptag i vänster fot (pilspets), vilket motsvaras av en insufficiensfraktur i metatarsalben. Till höger: FDG-PET med överlappande datortomografi visar en struktur med ökat upptag i mjukdelarna i höger framfot.

mografi (MR) och datortomografi är ofta för okänslig. Undersökning med 18-fluorodeoxyglukospositronemissionstomografi (FDG-PET), som utnyttjar att tumörens glukosupptag är större än den omgivande vävnadens, är användbar förutsatt att tumören är belägen i metaboliskt lågaktiv vävnad. Tumörerna uttrycker ofta somatostatinreceptorer, vilket gör att oktreotidskintigrafi kan vara vägledande.

FGF23 har en relativt kort halveringstid, och prov som tas från ven som dränerar området där tumören är belägen uppvisar högre värden. Detta kan utnyttjas för att begränsa ett område, som sedan kan avbildas med tillräckligt stor noggrannhet, eller för att avgöra vilket undersökningsfynd som är relevant, eftersom oriktade undersökningar ofta påvisar flera förändringar såsom lipom, hemangiom och lymfkörtlar [14].

I vissa fall går det inte att lokalisera tumören. Det kan bero på att den inte ligger tillräckligt nära någon stor ven och saknar somatostatinreceptorer.

Tumörer som orsakar onkogen osteomalaci är nästan alltid en variant av mesenchymal tumör med drag av olika slags bindväv (phosphaturic mesenchymal tumor-mixed connective tissue type; PMT-MCT), vilka uppvisar en blandning av fibroblastliknande celler och broskliknande vävnad med förkalkningar samt osteoklastliknande flerkärniga celler och metaplastiskt ben [15]. Tumörerna innehåller också rikt vasculariserade områden. I vissa fall dominerar bilden av blodkärlsnybildning, och dessa tumörer klassificeras som hemangiopericytom.

Det är viktigt att tumören avlägsnas med god marginal. Trots benigt utseende kan tumörerna recidivera och till och med metastasera många år efter operation.

Efter framgångsrikt avlägsnande av en tumör normaliseras FGF23 inom två timmar, kalcitriol stiger kraftigt inom ett dygn, fosfatutsöndringen upphör, och skelettet återmineraliseras under flera månader.

Symtomen på onkogen osteomalaci lindras av behandling med fosfattillskott och aktivt D-vitamin [13], men effekten är partiell, och den kan orsaka hyperkalciuri och nefrokalcinos som skadar njurfunktionen.

Tio patienter har utretts hittills

Vi har sedan 2005 medverkat i utredningen av tio patienter med kliniskt övertygande onkogen osteomalaci, varav två fall har publicerats [16, 17]. Vi har använt detektion av en venös gradient av FGF23 och FDG-PET. Om ökad isotopaktivitet ses i förväntat område, görs noggrannare avbildning med MR och ultraljud. Vensamlingen görs av radiologisk interventionist, som lägger in en intravenös kateter för provtagning av venblod från elva olika ställen. Serum analyseras omedelbart med en kommersiell ELISA för FGF23 (Kainos, Japan).

Av de tio undersökta patienterna har åtta opererats, en väntar på avlägsnande av tumör och i ett fall har det, trots användning av alla tillgängliga metoder, inte gått att identifiera någon tumör.

Patienten som beskrevs inledningsvis hade förhöjt FGF23, 90 ng/l (referensvärde 10–50 ng/l), och hon genomgick en venkatetrering där en klar gradient påvisades från höger ben. Därefter undersöktes benet med MR och oktreotidskintigrafi utan något klart fynd. Upprepad katetrering kunde påvisa en gradient så distalt man kom i höger nedre extremitet, och FDG-PET kunde därefter påvisa ett fokalt upptag i framfoten (Figur 2). En liten tumör av typen PMT-MCT avlägsnades, fosfatmetabolismen normaliserades, och patientens kliniska tillstånd förbättrades dramatiskt under de närmaste månaderna.

Förhöjt FGF23 – leta efter bindvävstumör

Serumfosfat mäts inte längre som ett rutinprov, men man bör ha det i åtanke vid skelettsmärter, spontana frakturer och nedsatt proximal muskelstyrka. Vid oklar, förvärvad, hypo-

fosfatemi bör utredningen kompletteras med bestämning av FGF23. Ett förhöjt värde talar för att FGF23 driver hypofosfatemin. Vid andra orsaker till kronisk hypofosfatemi ses lågt FGF23 och calcitriolstegring.

Om FGF23 är förhöjt, bör man leta efter en bindvävstumör med noggrann klinisk undersökning och venkatetrering för bestämning av FGF23-gradient samt funktionsundersökningar – för närvarande har vi haft störst nytta av FDG-PET tack vare god tillgänglighet och högre känslighet än okteotidskintigrafi.

REFERENSER

- Brenner BM, editor. Brenner and Rector's The kidney. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 1786-7.
- Murer H, Hernando N, Forster L, et al. Molecular mechanisms in proximal tubular and small intestinal phosphate reabsorption (plenary lecture). Mol Membr Biol. 2001;18(1):3-11.
- Biber J, Hernando N, Traebert M, et al. Parathyroid hormone-mediated regulation of renal phosphate reabsorption. Nephrol Dial Transplant. 2000;15 Suppl 6:29-30.
- Murer H, Biber J. Phosphate transport in the kidney. J Nephrol. 2010;23 Suppl 16:S145-51.
- Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. J Biol Chem. 2006;281(10):6120-3.
- Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. J Am Soc Nephrol. 2007;18(6):1637-47.
- Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, et al. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. Kidney Int. 2003;64(6):2272-9.
- Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2005;16(7):2205-15.
- Econs MJ, Drezner MK. Tumor-induced osteomalacia – unveiling a new hormone. N Engl J Med. 1994;330(23):1679-81.
- ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. Nat Genet. 2000; 26(3):345-8.
- Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, et al. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. N Engl J Med. 2003;348(17):1656-63.
- Yamazaki Y, Okazaki R, Shibata M, et al. Increased circulatory level of biologically active full-length FGF-23 in patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(11):4957-60.
- Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, et al. Tumor-induced osteomalacia. Endocr Relat Cancer. 2011;18(3):R53-77.
- Ito N, Shimizu Y, Suzuki H, et al. Clinical utility of systemic venous sampling of FGF23 for identifying tumours responsible for tumour-induced osteomalacia. J Intern Med. 2010;268(4):390-4.
- Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Billings SD, et al. Most osteomalacia-associated mesenchymal tumors are a single histopathologic entity: an analysis of 32 cases and a comprehensive review of the literature. Am J Surg Pathol. 2004;28(1):1-30.
- Westerberg PA, Olauson H, Toss G, et al. Preoperative tumor localization by means of venous sampling for fibroblast growth factor-23 in a patient with tumor-induced osteomalacia. Endocr Pract. 2008;14(3):362-7.
- Westerberg PA, Linde T, Eklöf H, et al. Repeated venous sampling for determination of a gradient of fibroblast growth factor 23 for localization of an osteomalacia causing tumor. Acta Endocrinologica (Bucharest). 2011;7(3):395-404.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Östen Ljunggren erhåller föreläsararvoden och utför konsultuppdrag åt Amgen, Lilly, AstraZeneca och Novartis.*

■ *Författarna utgör kärnan i ett nätverk, Uppsala fosfatforskningsenhet (UFFE), som strävar efter att öka och sprida kunskapen om rubbningar i fosfatomsättningen och förbättra omhändertagandet av dem som drabbas av dessa sjukdomar.*

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se