

Tumor-induced Osteomalacia with Proximal Tubulopathy: A Case Report

Chamanant Satjanon, Rungthiwa Kitpermkiat

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Abstract

Tumor-induced osteomalacia (TIO) is a rare paraneoplastic syndrome that poses diagnostic challenges. Most patients present with symptoms such as bone pain, fractures, or muscle weakness, which are caused by the tumor's production of fibroblast growth factor-23 (FGF-23). This phosphaturic hormone decreases the expression of type 2 sodium-phosphate cotransporters (NaPi-2a and NaPi-2c) in the kidney's proximal tubule, leading to hypophosphatemia due to increased phosphate excretion. Additionally, FGF-23 inhibits the enzyme 1 α -hydroxylase (CYP27B1), which converts 25(OH)D to the active form of vitamin D, 1,25(OH)₂D, while stimulating the enzyme 24-hydroxylase (CYP24A1), which increases the breakdown of 1,25(OH)₂D. This reduction in active vitamin D contributes to the development of osteomalacia. Diagnosing TIO is often delayed due to the small size of the tumor, which is difficult to locate, and the non-specific symptoms. This article reports the case of a 58-year-old man who experienced bilateral thigh pain for three years. Initially diagnosed with osteoporosis, he was treated with pain medication, anti-resorptive therapy, and physical therapy. However, eight months before admission, his thigh pain worsened, and he had difficulty walking. Laboratory tests revealed renal phosphate wasting, hypophosphatemia, and elevated levels of intact FGF-23. Additionally, proteinuria, glucosuria, and elevated urine beta-2 microglobulin indicated proximal tubulopathy. A 99mTc-Hynic-TOC scan with SPECT/CT revealed increased uptake in the right medial thigh. He was diagnosed with TIO and Fanconi syndrome.

Keywords: weakness; osteopenia; phosphaturia; muscle wasting; renal tubular acidosis; bone loss

Corresponding author: Chamanant Satjanon

Email: may.ninthnov@gmail.com

Received: 26 August 2024; **Revised:** 13 October 2024; **Accepted:** 27 October 2024



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

ภาวะกระดูกอ่อนจากเนื้องอกร่วมกับการทำงานบกพร่องของหลอดไตฝอยส่วนต้น: รายงานผู้ป่วย 1 ราย

ฉมนันท์ สัจจนวนนท์ และ รุ่งทิวา กิจเพิ่มเกียรติ

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ภาวะกระดูกอ่อนจากเนื้องอก (Tumor-induced osteomalacia; TIO) เป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อย และค่อนข้างยากต่อการวินิจฉัย โดยผู้ป่วยส่วนมากมักจะพบแพทย์ด้วยอาการที่ไม่จำเพาะ อาจมาด้วยอาการปวดกระดูก กระดูกหัก หรือกล้ามเนื้ออ่อนแรง ซึ่งเป็นผลมาจากเนื้องอกสร้างสารไฟโบรบลาสต์โกรทแฟคเตอร์ 23 (Fibroblast growth factor 23; FGF-23) เพิ่มขึ้น ทำให้หลอดไตฝอยส่วนต้นลดการดูดกลับฟอสเฟต ส่งผลให้มีระดับฟอสเฟตในเลือดต่ำลง และ FGF-23 ยังทำให้ระดับ 1,25-dihydroxyvitamin D ในเลือดลดลง โดยฟอสเฟต แคลเซียม และวิตามินดี เป็นปัจจัยสำคัญที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างและเสริมความแข็งแรงของกระดูก การตรวจร่างกายในผู้ป่วยภาวะกระดูกอ่อนจากเนื้องอกอาจพบก้อนเนื้องอกหรือไม่ก็ได้ เนื่องจากก้อนเนื้องอกมีขนาดเล็กมาก และด้วยอาการแสดงที่ไม่จำเพาะ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะได้รับการวินิจฉัยและรักษาโรคล่าช้า บทความนี้รายงานผู้ป่วยชายไทยอายุ 58 ปี เริ่มมีอาการปวดบริเวณต้นขาทั้ง 2 ข้างนาน 3 ปี ไม่อ่อนแรง ไม่ปวดหลัง ได้รับการรักษาด้วยยาแก้ปวด ยารักษากระดูกพรุน และทำกายภาพบำบัด อาการยังไม่ดีขึ้น 8 เดือนก่อนมาโรงพยาบาลเริ่มมีอาการปวดต้นขาทั้ง 2 ข้างมากขึ้น เดินลำบากมากขึ้น หลังเข้ารับการรักษาในครั้งนี้ ตรวจเลือดพบระดับฟอสเฟตในเลือดต่ำจากการมีฟอสเฟตรั่วทางปัสสาวะ มีระดับ FGF-23 สูง นอกจากนี้ยังพบภาวะโปรตีนและน้ำตาลรั่วทางปัสสาวะ ปัสสาวะมีระดับเบตาทูโมโครโกลบูลิน (beta-2 microglobulin) เพิ่มขึ้น ซึ่งบ่งบอกถึงความผิดปกติของหลอดไตฝอยส่วนต้น (proximal tubulopathy) ผู้ป่วยได้รับการตรวจเพิ่มเติมด้วยการถ่ายภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์พบเนื้องอกด้านในต้นขาข้างขวา จากการรวบรวมข้อมูลทางคลินิก ทำให้สามารถวินิจฉัยได้ว่าผู้ป่วยน่าจะมีโรค TIO ร่วมกับมี proximal tubulopathy ที่เข้าได้กับภาวะ Fanconi syndrome

คำสำคัญ: เนื้องอก; ฟอสเฟตรั่วในปัสสาวะ; กระดูกบาง; ปวดกระดูก; กระดูกพรุน; ฟอสเฟตต่ำ; อ่อนแรง

บทนำ

ภาวะกระดูกอ่อนจากเนื้องอก (Tumor-induced osteomalacia; TIO) เป็นภาวะที่มีเนื้องอกเกิดขึ้นในร่างกาย โดยมักเป็นเนื้องอกขนาดเล็ก 1.5-5 เซนติเมตร¹ ซึ่งในผู้ป่วยบางรายอาจไม่สามารถตรวจพบก้อนเนื้องอกได้โดยอาศัยจากการตรวจร่างกายเพียงอย่างเดียว หรือแม้จะอาศัยการตรวจพิเศษทางรังสีวิทยาก็อาจจะไม่พบก้อนเนื้องอกได้เช่นกัน² อาการนำของภาวะนี้มาได้หลายอาการ ตั้งแต่กล้ามเนื้ออ่อนแรงจากภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำ ปวดกระดูก กระดูกหัก หรืออาจตรวจเจอภาวะกระดูกหักในตำแหน่งที่ไม่ปกติจากการถ่ายภาพรังสี³⁻⁵ เนื้องอกชนิดนี้

มักเป็นเนื้องอกที่ไม่ใช่มะเร็ง แต่เนื้องอกชนิดนี้จะสร้างสารไฟโบรบลาสต์โกรทแฟคเตอร์ 23 (Fibroblast growth factor-23; FGF-23) เพิ่มมากขึ้น ซึ่ง FGF-23 เกี่ยวข้องกับสมดุลฟอสเฟตในร่างกาย กล่าวคือทำให้ไตลดการดูดกลับฟอสเฟตที่หลอดไตฝอยส่วนต้นจากการที่ sodium phosphate transporter 2a (NaPi-2a) และ sodium phosphate transporter 2c (NaPi-2c) แสดงออกลดลง ส่งผลให้ไตไม่สามารถดูดกลับฟอสเฟตที่บริเวณหลอดไตฝอยส่วนต้นผ่าน NaPi-2a และ NaPi-2c ได้ ทำให้ร่างกายสูญเสียแร่ธาตุฟอสเฟตไปทางปัสสาวะเป็นปริมาณมาก อันจะส่งผลให้ผู้ป่วยมีระดับฟอสเฟตในเลือดต่ำลง และ FGF-23 ยังทำให้

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ฉมนันท์ สัจจนวนนท์

อีเมล: may.ninthnov@gmail.com

รับบทความ: 26 สิงหาคม 2567; ปรับปรุงแก้ไข: 13 ตุลาคม 2567; รับผิดชอบ: 27 ตุลาคม 2567



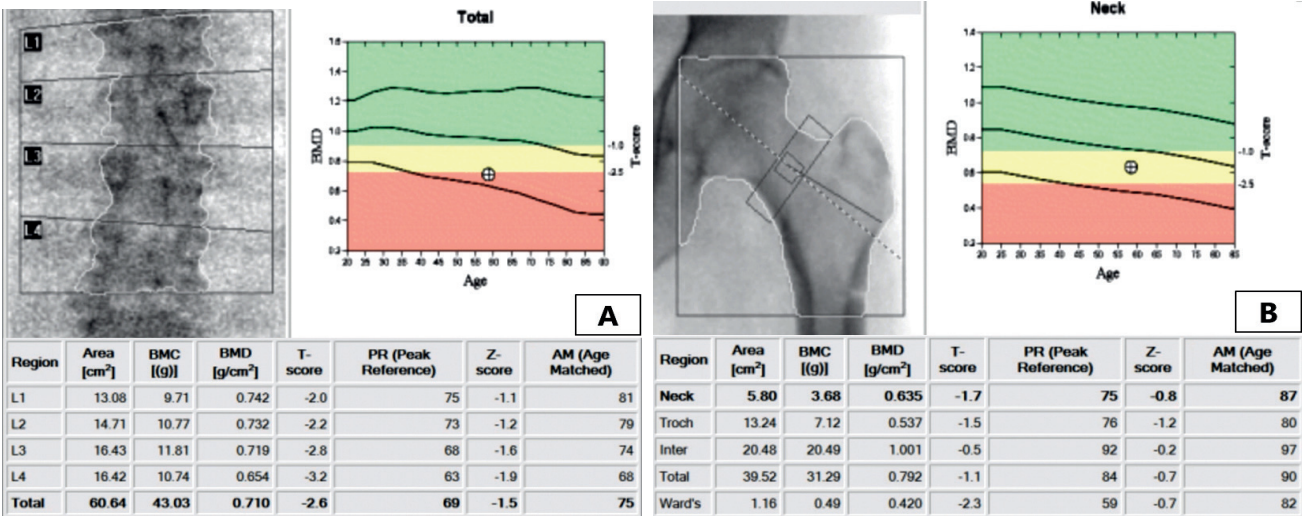
All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

ลดการทำงานของเอนไซม์ 1 α -hydroxylase (CYP27B1) ซึ่งมีหน้าที่เปลี่ยนวิตามินดี 25(OH)D เป็นชนิด 1,25(OH)₂D และในทางกลับกัน FGF-23 ยังกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ 24-Hydroxylase (CYP24A1) ที่ทำให้ 1,25(OH)₂D ถูกสลายไป โดยรวมส่งผลให้วิตามินดีชนิด 1,25(OH)₂D มีค่าลดลง^{2, 6-8} ซึ่งส่งผลต่อเนื่องทำให้การดูดซึมฟอสเฟตที่ลำไส้เล็กลดลง โดยสรุปแล้วผู้ป่วยจึงมีระดับฟอสเฟตในเลือดที่ต่ำลงมาก ซึ่งส่งผลโดยตรงกับกระบวนการสร้างและเสริมความแข็งแรงของกระดูก ทำให้เกิดภาวะกระดูกอ่อน (osteomalacia)^{2, 9}

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 58 ปี มีโรคประจำตัวคือ ความดันโลหิตสูง

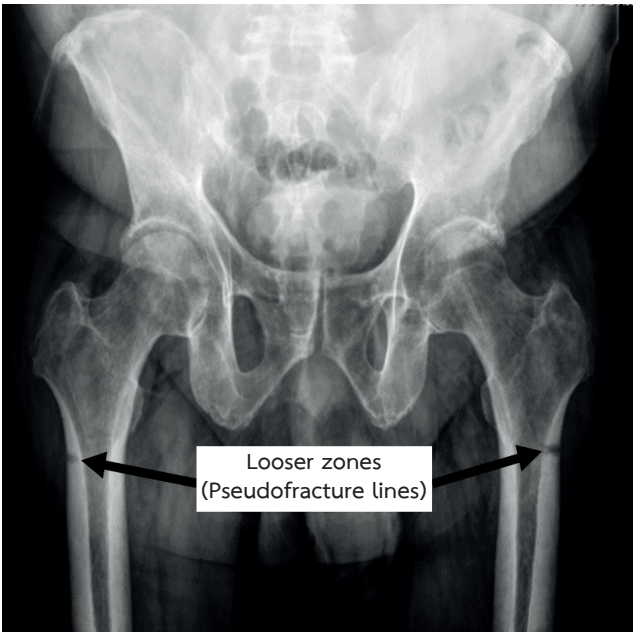
และเบาหวาน ได้รับการวินิจฉัยมาประมาณ 10 ปี โรคประจำตัวผู้ป่วยควบคุมได้ค่อนข้างดี รับประทานยาสม่ำเสมอ วัดความดันโลหิต พบว่าค่าอยู่ในช่วง 127-140/74-80 มิลลิเมตรปรอท และระดับน้ำตาลสะสม (HbA1C) 6.04 เปอร์เซ็นต์ ผู้ป่วยเริ่มมีอาการปวดบริเวณต้นขาทั้ง 2 ข้าง มา 3 ปี ไม่มีอาการอ่อนแรง ไม่มีปวดหลังยังสามารถเดินและทำงานได้ปกติ ซึ่งในช่วง 3 ปีที่ผ่านมาผู้ป่วยได้เข้ารับการรักษาโดยการตรวจกระดูกสันหลังด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging; MRI) และตรวจวัดมวลของกระดูก (bone mineral density; BMD) พบว่ามีกระดูกยุบตัวและมีภาวะกระดูกพรุน T-Score -1.7 ที่คอกระดูกต้นขา (femoral neck) และ T-Score -2.6 ที่กระดูกสันหลังระดับ L1-L4 (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 A) มวลกระดูกบริเวณ lumbar spine และ B) มวลกระดูกบริเวณสะโพก

ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการใช้การแก้ปวด ยารักษากระดูกพรุน alendronate และทำกายภาพบำบัดมาตลอด การนอนโรงพยาบาลครั้งนี้ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาล เนื่องจากปวดขาทั้ง 2 ข้างมากขึ้นมา 8 เดือน เบื้องต้นแรกได้รับแพทย์ผู้ทำการรักษาพบว่าผู้ป่วยมีกระดูกต้นขาหักทั้งสองข้าง (รูปที่ 2) จึงได้ให้การรักษาโดยการใส่เหล็กตาม ร่วมกับการรักษาโรคกระดูกพรุนโดยเปลี่ยนชนิดยาเป็น denosumab

รูปที่ 2 ภาพเอกซเรย์กระดูกสะโพกและต้นขา: พบรอยสีดำแนวนอนที่บริเวณด้านนอกของกระดูกต้นขาทั้ง 2 ข้างคาดว่าเกิดจากการหักที่ผิดปกติร่วมกับภาวะกระดูกบางทั่ว ๆ (X-Ray Hip AP: A horizontal lucent lesions (Looser zones or pseudofracture lines) at the lateral cortex of both proximal femurs, suspected of atypical femoral fractures with degenerative change of both SI and hip joints and diffuse osteopenia.)



แรกได้รับสัญญาณชีพปกติ ไม่มีอ่อนแรง ตรวจร่างกายพบว่ามีก้อนเนื้ออกขนาดประมาณ 3 เซนติเมตรที่ต้นขาขวาด้านใน ขณะรักษาตัวในโรงพยาบาลได้ตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการ พบค่าฟอสเฟตต่ำ 0.9 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (ค่าปกติ 2.3-4.7 มิลลิกรัม/เดซิลิตร), ฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงขึ้นเล็กน้อย (parathyroid hormone; PTH) 142.5 พิโคกรัม/มิลลิลิตร (ค่าปกติ 15-65 พิโคกรัม/มิลลิลิตร), ระดับ 25-OH vitamin D 20.05 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และ 1,25(OH)₂D 12.3 พิโคกรัม/มิลลิลิตร (ค่าปกติ 19.9-79.3 พิโคกรัม/มิลลิลิตร) ผลตรวจปัสสาวะ (Urinalysis; UA) pH 6 protein 1+ glucose 1+ และผลตรวจอื่น ๆ ดังแสดงในตารางที่ 1 ซึ่งค่าระดับน้ำตาลในเลือดระหว่างนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยอยู่ในช่วง 119-127 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ทางทีมแพทย์

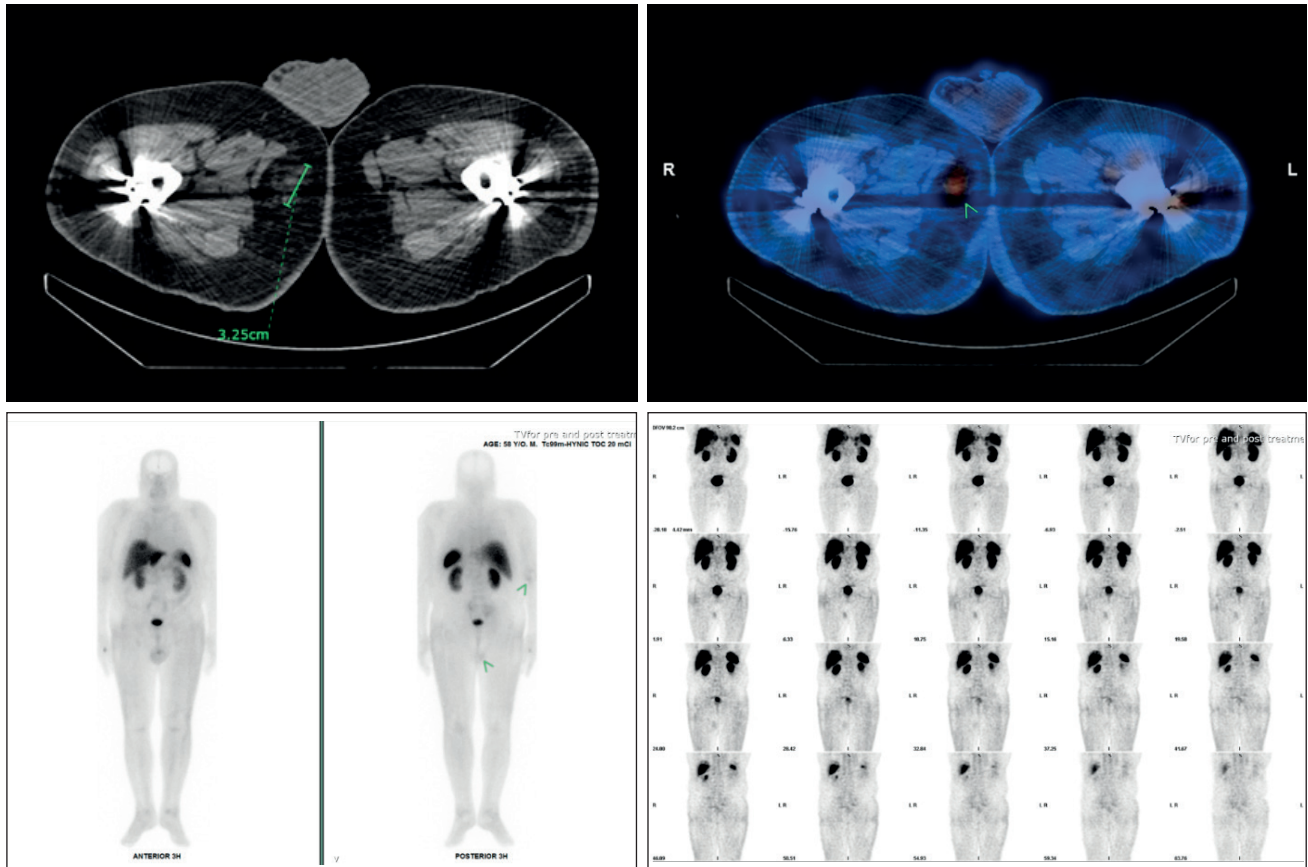
ได้ทำการตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุของภาวะฟอสเฟตต่ำ พบว่าค่าฟอสเฟตในปัสสาวะ 61.3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และค่าครีเอตินินในปัสสาวะ 101.4 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ซึ่งเมื่อนำมาคำนวณสัดส่วนของฟอสเฟตที่มีการกรองผ่านโกลเมอรูลัส (Fraction excretion of phosphate; FEPO₄) พบว่าได้เท่ากับ 47 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งค่า FEPO₄ ที่เกิน 5 เปอร์เซ็นต์ขณะมีฟอสเฟตในเลือดต่ำแปลว่ามีการสูญเสียฟอสเฟตไปทางปัสสาวะ และเมื่อคำนวณเป็นค่าความสามารถในการดูดกลับฟอสเฟตที่ไต (Tubular maximum reabsorption of phosphate/GFR; TmP/GFR) จะได้เท่ากับ 0.477 ซึ่งปกติควรมี TmP/GFR มากกว่า 2.5 ยิ่งทำให้ช่วยสนับสนุนการแปลผลได้ว่าผู้ป่วยรายนี้มีภาวะฟอสเฟตต่ำเนื่องจากการสูญเสียฟอสเฟตไปทางปัสสาวะ

ตารางที่ 1 ผลตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการ

ผลตรวจเลือด	ผลตรวจปัสสาวะ
CBC: WBC 7550 cells/mm ³ Neutrophil 71% Lymphocyte 21% Hemoglobin 14.8 g/dL Hemotocrit 45.4 % Platelet 299,000 cells/mm ³ Electrolyte: Na 135 mmol/L K 3.68 mmol/L Cl 106 mmol/L CO ₂ 20.4 mmol/L BUN 23 mg/dL Creatinine 0.7 mg/dL Ca 8.9 mg/dL Mg 1.8 mg/dL PO ₄ 0.9 mg/dL (normal 2.3-4.7 mg/dL) LFTs: Protein 7.4 g/dL Albumin 3.34 g/dL AST 23 U/L ALT 33 U/L ALP 274 U/L (normal 40-150 U/L) PTH 142.5 pg/mL (normal 15 - 65 pg/mL) 25-OH vitamin D 20.05 ng/mL 1,25(OH) ₂ D 12.3 pg/mL (normal 19.9 – 79.3 pg/mL) Intact FGF-23 138.06 pg/mL	UA: pH 6 protein 1+ glucose 1+ Urine PO ₄ 61.3 mg/dL Urine Creatinine 101.4 mg/dL Urine Beta-2 microglobulin 21,800 mcg/L UPCR 0.82 24-hour urine protein 1056 mg

เมื่อรวมกับอาการแสดง การตรวจร่างกายและผลภาพถ่ายรังสีที่พบว่ามียอดกระดูกบริเวณกระดูกต้นขาทั้งสองข้าง ทำให้ทีมแพทย์ที่รักษาสงสัยภาวะกระดูกอ่อนจากเนื้ออกมากที่สุด ซึ่งเป็นโรคที่พบบ่อย โรคนี้ต้องอาศัยการซักประวัติและการตรวจร่างกายอย่างละเอียด เนื่องจากก้อนเนื้ออกชนิดนี้มักมีขนาดเล็ก หรือในบางครั้งอาจตรวจไม่พบจากการตรวจร่างกาย

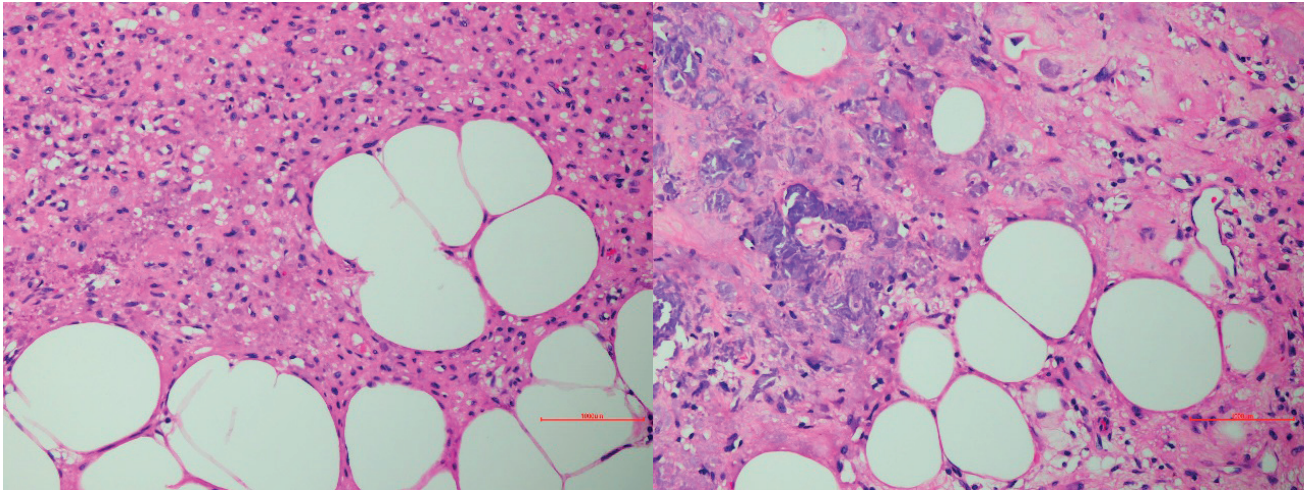
ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการตรวจเพิ่มเติมทางด้านรังสีวิทยา คือการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ร่วมกับการใช้สารเภสัชรังสีไทโรซีนออกทรีโอไทด์ (Tyrosine (3) - Octreotide; TOC) ซึ่งเป็นการตรวจทางรังสีเพื่อหาเซลล์เนื้ออกของระบบประสาทและต่อมไร้ท่อ (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 ^{99m}Tc -Hynic-TOC with SPECT/CT มีการดูดซับสารรังสีที่บริเวณด้านในของต้นขาด้านขวา ก้อนขนาดประมาณ $1.3 \times 3.0 \times 5.4$ เซนติเมตร ซึ่งคาดว่าจะน่าจะเป็นก้อนเนื้ออกที่ทำให้เกิดภาวะ TIO และยังพบการดูดซับสารรังสีที่บริเวณข้อศอกด้านขวา คาดว่าอาจจะเป็น TIO เช่นกัน (หัวลูกศรสีเขียว)

เนื่องจากเนื้องอกชนิดนี้เป็นเนื้องอกที่สร้าง FGF-23 ทีมแพทย์จึงได้ทำการตรวจเลือดเพิ่มเติมเพื่อยืนยันสมมติฐาน พบค่า intact FGF-23 138.06 พิโคกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งช่วยยืนยันสมมติฐานว่าก้อนเนื้องอกนี้น่าจะเป็นตัวสร้าง FGF-23 จริง นอกจากนี้ในผู้ป่วยรายนี้ยังตรวจพบว่ามีโปรตีนและน้ำตาลรั่วทางปัสสาวะ ในขณะที่น้ำตาลอยู่เกณฑ์ปกติ ซึ่งเป็นการบ่งบอกถึงความผิดปกติของหลอดไตฝอยส่วนต้น (proximal tubulopathy) เพื่อยืนยันการวินิจฉัย ผู้ป่วยจึงได้รับการส่งปัสสาวะตรวจสารเบตาไมโครโกลบูลิน (Beta-2 microglobulin) เพิ่มเติมและพบว่าได้ค่า 21,800 ไมโครกรัม/ลิตร ซึ่งเข้าได้กับ proximal tubulopathy หรือ Fanconi syndrome ซึ่งการรักษาที่เป็นมาตรฐานของ TIO คือการผ่าตัดก้อนเนื้องอก ถ้าสามารถทำได้โดยไม่มีข้อห้าม โดยระหว่างที่รอผ่าตัด ผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบประคับประคองด้วยยาเสริมฟอสเฟตชนิดฉีด Intravenous sodium glycerophosphate

ปริมาณ 20 มิลลิตร ทุก 12 ชั่วโมงและชนิดกิน oral phosphate solution 50 มิลลิตร วันละ 4 เวลา ซึ่งรวมต้องใช้ phosphate ถึง 218 มิลลิโมลต่อวัน เพื่อให้ค่าฟอสเฟตในเลือดผู้ป่วยมีค่าใกล้เคียงปกติ ร่วมกับได้รับแคลเซียมและวิตามินดีเสริม จากนั้นผู้ป่วยรายนี้ได้รับการผ่าตัดก้อนเนื้องอกที่บริเวณต้นขาขวา ด้านใน หลังจากการผ่าตัดพบว่าระดับฟอสเฟตในเลือดกลับมาสู่ค่าปกติ ระดับฟอสเฟต 2.5-2.7 มิลลิกรัม/เดซิลิตรภายในเวลา 48 ชั่วโมง โดยไม่ต้องได้รับยาเสริมฟอสเฟต และผู้ป่วยสามารถหยุดการรับประทานยาฟอสเฟตเสริมได้ตั้งแต่ 24 ชั่วโมง หลังการผ่าตัดแบบ wide excision ผลชิ้นเนื้อพบว่ามีขนาด $7.0 \times 5.5 \times 3.2$ เซนติเมตร โดยผลอ่านทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไม่พบลักษณะของมะเร็ง (รูปที่ 4) ด้วยข้อจำกัดของการย้อมพิเศษ จึงไม่ได้ส่งย้อม FGF-23 เพิ่มเติมได้ ร่วมกับข้อจำกัดของการตรวจทางห้องปฏิบัติการจึงไม่ได้ส่งตรวจค่า intact FGF-23 ภายหลังการผ่าตัด



รูปที่ 4 ลักษณะทางพยาธิวิทยาของก้อนเนื้อเข้าได้กับ phosphaturic mesenchymal tumor ซึ่งมี mature adipocytes, spindle cells, and grungy calcifications เป็นส่วนใหญ่

อภิปรายผู้ป่วย

ภาวะกระดูกอ่อนจากเนื้องอก (Tumor-induced osteomalacia; TIO) มักเกิดในผู้ใหญ่วัยกลางคน ช่วงอายุประมาณ 40-50 ปี² เนื่องจากเป็นโรคที่พบน้อย การวินิจฉัยต้องอาศัยการตรวจพิเศษทางห้องปฏิบัติการและภาพถ่ายรังสี ทำให้ผู้ป่วยบางส่วนอาจได้รับการวินิจฉัยล่าช้าได้ ตั้งแต่ 2-28 ปีนับแต่เริ่มมีอาการ²⁻⁵ จากข้อมูลจากการรายงานเคสผู้ป่วยส่วนใหญ่พบที่อายุเฉลี่ย 46 ปี ประมาณร้อยละ 58 เป็นเพศชาย ซึ่งบางรายพบในผู้ป่วยเด็กตั้งแต่อายุ 9 เดือน¹ ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ ตรวจวินิจฉัยได้หลังจากเริ่มมีอาการปวดต้นขาถึง 3 ปี โดยอาการแสดงมักมาด้วยปวดกระดูกซึ่งเป็นอาการนำที่พบบ่อยที่สุดมากกว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วย อาการอื่น ๆ ที่พบได้ เช่น กระดูกหักที่ตำแหน่งไม่ปกติ ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้พบ atypical femoral fracture เช่นกัน ซึ่งคาดว่า เป็นผลอันเนื่องมาจาก TIO มากกว่าผลข้างเคียงจากการใช้ยา anti-resorptive drug เช่น alendronate เพราะจากรายงานส่วนใหญ่พบว่า atypical femoral fracture มักจะเกิดตามหลังการใช้ยาเหล่านี้เป็นเวลานานโดยเฉลี่ยเกิน 5 ปีขึ้นไป^{10, 11} แต่ในผู้ป่วยรายนี้ใช้ยามาเพียง 3 ปี และอาจมีกล้ามเนื้อส่วนต้นอ่อนแรงจากเกลือแร่ผิดปกติ^{1, 3, 5} ซึ่งผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่มักจะพบได้ คือ ภาวะฟอสเฟตต่ำ, วิตามินดีต่ำ, FGF-23 สูงขึ้น (ค่าปกติ 10-50 พิโคกรัม/มิลลิลิตร)^{2, 12} โดยที่แคลเซียมปกติหรืออาจต่ำลงเล็กน้อย ค่าฮอริโมนพาราไทรอยด์ต่ำ, ปกติ, หรืออาจสูงขึ้นได้เล็กน้อยจากการขาดวิตามินดี^{2, 13, 14} ซึ่งผลตรวจเลือดเข้าได้ในผู้ป่วยรายนี้

เนื่องจากฟอสเฟตเป็นโมเลกุลที่เกี่ยวข้องกับความแข็งแรงของกระดูกรวมทั้งเป็นส่วนประกอบสำคัญของการสร้างพลังงาน (Adenosine triphosphate; ATP) และกระบวนการสร้าง DNA และ RNA (ค่าปกติ 2.3-4.7 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) โดยถ้าระดับต่ำลง

เล็กน้อยมักไม่มีอาการทางคลินิก ซึ่งอาจจะเป็นการตรวจเจอโดยบังเอิญ แต่หากระดับลดเป็น 1-2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ผู้ป่วยอาจมีอาการอ่อนเพลีย ปวดกล้ามเนื้อ อ่อนแรง แต่หากระดับฟอสเฟตต่ำมากคือน้อยกว่า 1 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ผู้ป่วยมักมีอาการรุนแรงทางระบบประสาทและหัวใจ เช่น ชัก สับสน หรือ หัวใจวาย เป็นต้น¹⁵

นอกจากนี้ ผู้ป่วยรายนี้ยังมีผลปัสสาวะที่เข้าได้กับ proximal tubulopathy หรือ Fanconi syndrome ซึ่งอาจอธิบายได้จากการมี FGF-23 ปริมาณมาก ที่ผ่านมาที่หลอดเลือดส่วนต้นสามารถทำให้หลอดเลือดส่วนต้นเกิดความผิดปกติในการทำงาน ดูกลับของสารต่าง ๆ เช่น โปรตีนหรือกลูโคส ในรายที่มี FGF-23 สูงมากอาจทำให้เกิด proximal RTA หรือ Fanconi Syndrome ได้^{16, 17} ซึ่งคาดว่ามาจากตัวขนส่ง (Transporter) ที่ผิดปกติจาก FGF-23 ที่สูงเป็นเวลานานแต่กลไกยังไม่ชัดเจน โดยจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า มีผู้ป่วยที่เป็น TIO บางรายมีภาวะ Fanconi syndrome ร่วมด้วยเช่นกัน¹⁶ ซึ่งคาดว่าสาเหตุน่าจะมาจาก FGF-23 ที่เพิ่มสูงขึ้นแต่กลไกยังไม่แน่ชัด บางรายพบว่า หลังผู้ป่วยได้รับการตัดก้อนเนื้องอกออก ภาวะ Fanconi syndrome สามารถหายได้เองประมาณ 3 สัปดาห์หรือนานกว่านั้น เป็นผลจากการที่ FGF-23 สูงมากมาเป็นเวลานาน^{16, 18} รวมทั้งผลเลือดอื่น ๆ เช่น ระดับฟอสเฟต มักกลับสู่ค่าปกติเช่นกัน ส่วนใหญ่ภายหลังผ่าตัดเนื้องอกผู้ป่วยมักสามารถหยุดยาเสริมฟอสเฟตได้ และระดับฟอสเฟตในเลือดมักค่อย ๆ สูงขึ้นและกลับเป็นปกติ ตั้งแต่ 72 ชั่วโมงถึง 3 สัปดาห์¹⁶ และ FGF-23 มักลดลงหลังผ่าตัดตั้งแต่หลักชั่วโมงจนถึงค่าปกติประมาณ 7 วัน ส่วนอาการอ่อนแรง ปวดกระดูก รวมถึงการเปลี่ยนแปลงของกระดูกมักค่อย ๆ ดีขึ้นใช้เวลา 6 - 24 เดือน⁸

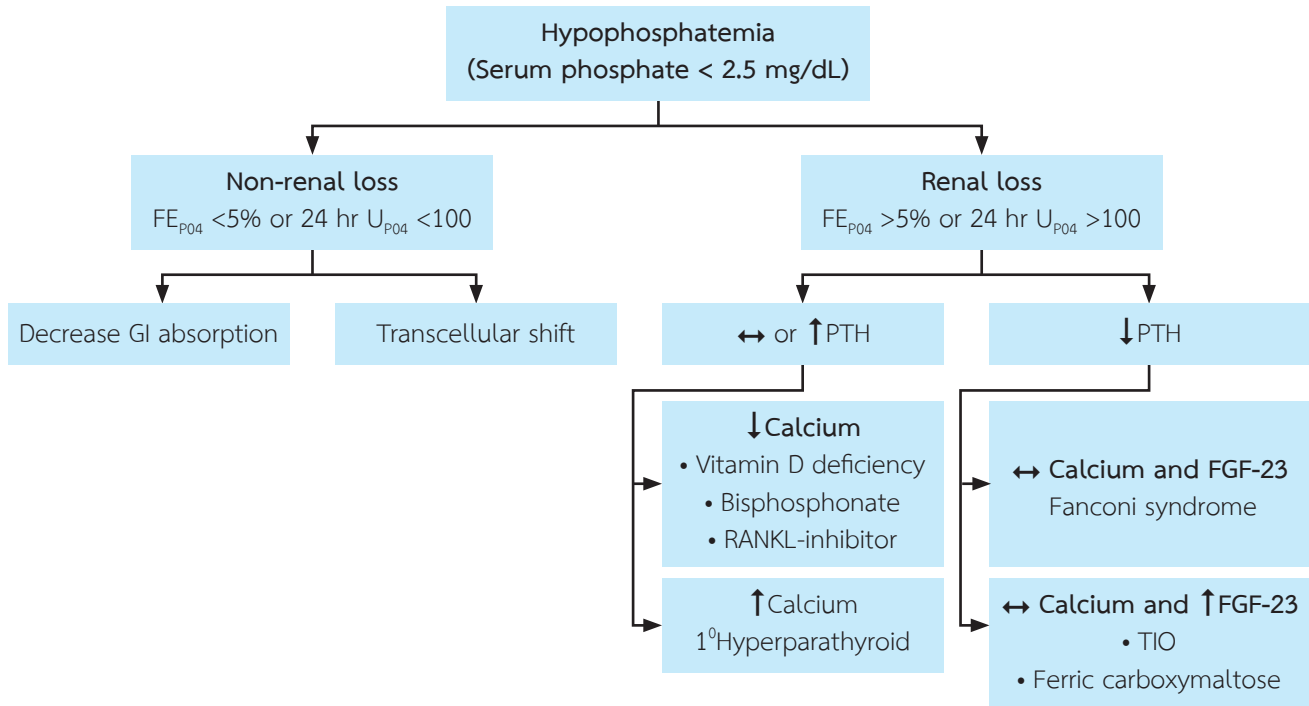
สาเหตุของการเกิดโรค

โรคนี้นับเป็นภาวะ paraneoplastic syndrome² ที่พบได้ไม่บ่อยและวินิจฉัยยาก ก่อนเนื้องอกมีขนาดเล็กและโตช้า โดยเนื้องอกอาจเกิดได้ที่บริเวณกระดูกหรือกล้ามเนื้อ โดยสามารถจำแนกชนิดตามพยาธิวิทยาได้ 4 ลักษณะ คือ 1. Phosphaturic mesenchymal tumor mixed connective tissue type พบได้บ่อยที่สุดประมาณ 75%, 2. Osteoblastoma-like tumor, 3. Non-ossifying fibroma-like tumor, และ 4. Ossifying fibroma-like tumor¹⁹ ส่วนภาวะ TIO-like อาจเจอในเนื้องอกจากมะเร็ง เช่น มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งทางระบบโลหิตวิทยา หรือ neurofibromatosis แต่พบได้น้อยกว่า²⁰ สาเหตุเกิดจากเนื้องอกผลิต FGF-23 เพิ่มขึ้น ซึ่งส่งผลให้การแสดงออกของ Sodium-phosphate cotransporter (NaPi-2a and NaPi-2c) ที่บริเวณหลอดไตฝอยส่วนต้นลดลง ทำให้ความสามารถดูดกลับฟอสเฟตลดลง มีการสูญเสียฟอสเฟตออกไปทางปัสสาวะ ส่งผลให้ฟอสเฟตในเลือดต่ำ อีกทั้ง FGF-23 ยังลดการทำงานของเอนไซม์ 1 α -hydroxylase (CYP27B1) ซึ่งมีหน้าที่เปลี่ยน วิตามินดีเป็นชนิดแอคทีฟ (1,25(OH)₂D) และ FGF-23 ยังกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ 24-Hydroxylase (CYP24A1) ที่ทำให้ 1,25(OH)₂D ถูกสลายไป ส่งผลให้ 1,25(OH)₂D มีค่าลดลง^{2-6,8} ซึ่งส่งผลต่อเนื่องทำให้การดูดซึมฟอสเฟตที่ลำไส้เล็กต่ำลง เมื่อผู้ป่วยมีระดับฟอสเฟตในเลือดที่ต่ำลงมาก ทำให้กระบวนการสร้างและเสริมความแข็งแรงของกระดูก (bone mineralization) ไม่สมบูรณ์ ทำให้มีภาวะกระดูกอ่อน (Osteomalacia)⁹ ไปจนถึงภาวะทุพโภชนาการได้ในที่สุด²¹

นอกจาก FGF-23 แล้ว TIO ยังอาจจะมี gene อื่น ๆ ที่อาจเกี่ยวข้องกับการเสียฟอสเฟตไปทางปัสสาวะได้ด้วย เช่น Matrix extracellular phosphoglycoprotein (MEPE), Frizzled-related protein (FRP4), และ FGF-7 เป็นต้น แต่กลไกที่เกี่ยวข้องยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจน โดยมีการศึกษาพบว่าระดับ MEPE จะสูงขึ้นในผู้ป่วย osteosarcoma เนื่องจากพบว่า MEPE จะ expression สูงในช่วง bone mineralization ดังนั้น MEPE อาจไม่ได้เป็นตัวควบคุมระดับฟอสเฟต แต่ MEPE อาจเป็นผลจากการเปลี่ยนแปลงของระดับฟอสเฟต โดยหาก MEPE สูงขึ้นมากอาจจะไปรบกวนกระบวนการ bone mineralization ได้ และมีการศึกษาพบว่า FRP4 และ FGF-7 สามารถยับยั้ง sodium-dependent phosphate uptake ที่ไตได้ ทำให้สูญเสียฟอสเฟตไปทางปัสสาวะเช่นกัน¹⁹

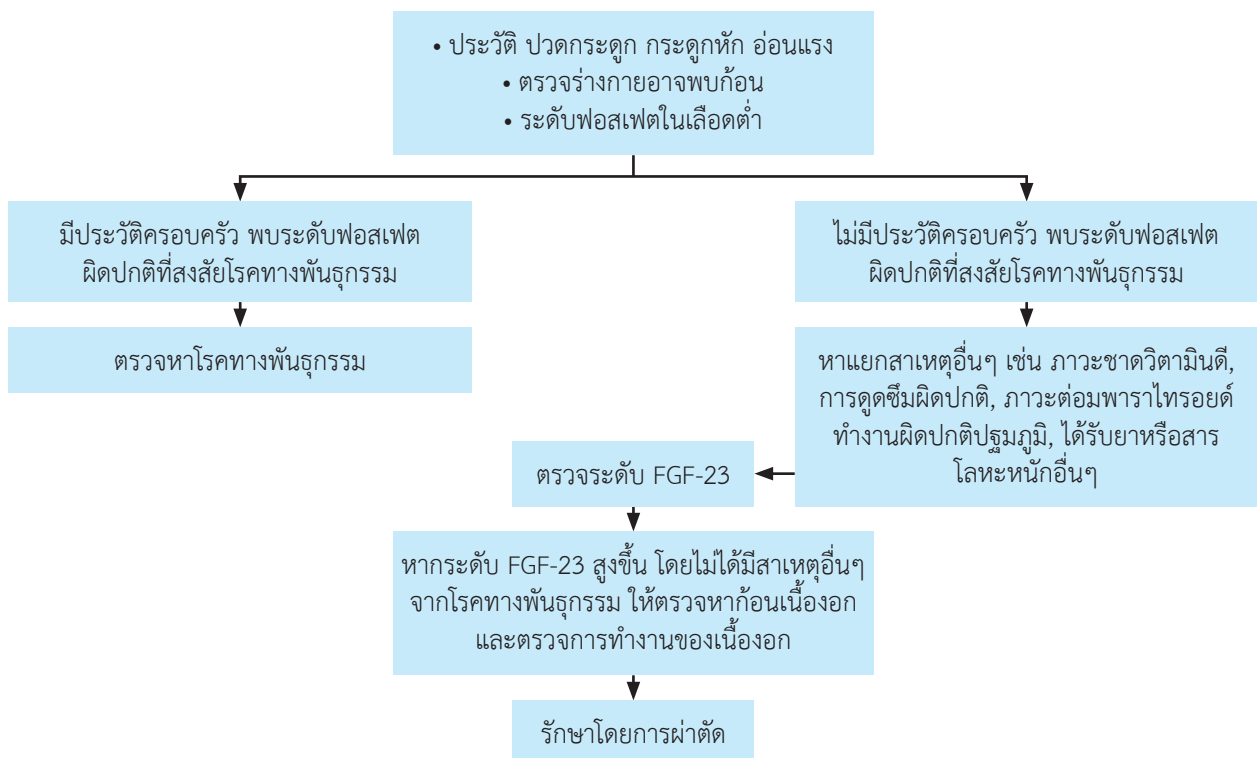
การวินิจฉัย

อาศัยการซักประวัติที่สำคัญ คือ ปวดกระดูก กล้ามเนื้ออ่อนแรง รวมถึงประวัติกระดูกหักหลาย ๆ ตำแหน่ง การตรวจร่างกายเพื่อหาข้อเนื้องอก รวมทั้งผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สนับสนุน คือ ระดับฟอสเฟตที่ต่ำมาก จากการที่มีค่า FGF-23 สูงขึ้นเนื่องจากเนื้องอกสร้างสารชนิดนี้โดยตรง เกิดการสูญเสียฟอสเฟตไปทางปัสสาวะ ระดับแคลเซียมอาจปกติหรือต่ำได้เล็กน้อย ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์อาจปกติหรือสูงก็ได้จากภาวะที่มี active vitamin D ที่ลดลง ระดับ alkaline phosphatase อาจพบสูงได้หากมีภาวะกระดูกหัก ในปัจจุบันยังไม่มีตัวเลขตัดค่าปกติของ FGF-23 ที่ชัดเจน ซึ่งในผู้ที่ไม่เป็นโรคนี้นี้ หากฟอสเฟตในเลือดมีค่าต่ำลง ระดับ FGF-23 ควรต่ำลงด้วย แต่ถ้าหากตรวจพบค่า FGF-23 เกิน 30 พิโคกรัม/มิลลิลิตร²¹ หรือบาง case report แสดงค่าปกติของ intact FGF-23 ที่ 26.1 พิโคกรัม/มิลลิลิตร (11.7-48.6) และ C-terminal FGF-23 ที่ 49 รีเลทีฟยูนิต/มิลลิลิตร (21.6-91)²² แสดงว่าค่า FGF-23 นั้นสูงเกินค่าปกติ หรือแม้แต่ว่า FGF-23 ที่อยู่ในเกณฑ์ปกติ (ไม่ถูกกดการทำงาน) ก็แปลว่ามีความผิดปกติซึ่งจำเป็นต้องหาสาเหตุต่อไป ดังนั้นการแปลผลอาจต้องใช้ความระมัดระวัง⁸ และนอกจากนี้ยังอาศัยการตรวจภาพทางรังสีวิทยา ซึ่งแบ่งได้เป็น 3 ชนิดดังนี้ 1. เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ร่วมกับสารเภสัชรังสีเพื่อหาตำแหน่งก้อนและตรวจการจับสารกัมมันตรังสี (Tyrosine (3) - Octreotide; TOC) ร่วมกับ CT Scan เช่น ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT หรือ ^{99m}Tc-Hynic-TOC with SPECT/CT ซึ่งเป็นการตรวจที่มีความไวและความแม่นยำสูงที่สุด แนะนำให้ทำเพื่อหาตำแหน่งของก้อนและสามารถตรวจการทำงานของก้อนเนื้องอกได้ว่าสร้างสารที่สังสัยหรือไม่^{1, 2, 5} 2. Octreoscan-SPECT/CT เพื่อตรวจสอบว่าก้อนที่พบเป็นก้อนเนื้องอกที่สร้างสารที่สังสัยหรือไม่เรียกว่า functional imaging แต่ข้อเสียคือภาพที่ได้อาจไม่ชัดเจนเท่าวิธีแรก และ 3. FDG-PET เพื่อตรวจหาตำแหน่งก้อนและการทำงานของก้อนเนื้องอก โดยอาศัยหลักการที่ว่าเนื้องอกจะมีกระบวนการเมตาบอลิซึมที่สูงกว่าเซลล์ปกติทั่วไป แต่ความไวและความจำเพาะอาจไม่เท่า octreotide with SPECT/CT ตำแหน่งของเนื้องอกพบได้ทั่วทั้งร่างกาย ส่วนมากพบที่บริเวณ แขน ขา ศีรษะ ลำคอ หรืออาจพบที่บริเวณข้างกระดูกสันหลังก็ได้ แนวทางการตรวจวินิจฉัยแยกโรคและการรักษาแสดงในแผนภูมิที่ 1 และ 2



แผนภูมิที่ 1 แสดงแนวทางการตรวจวินิจฉัยแยกโรคผู้ป่วยที่มาด้วยฟอสเฟตในเลือดต่ำ

ดัดแปลงจาก Koumakis E, Cormier C, Roux C, Briot K. The Causes of Hypo- and Hyperphosphatemia in Humans. *Calcified Tissue International*. 2021;108(1):41-73.²³



แผนภูมิที่ 2 แสดงแนวทางการตรวจวินิจฉัยแยกโรคและการรักษา

ดัดแปลงจาก Laurent MR, De Schepper J, Trouet D, Godefroid N, Boros E, Heinrichs C, et al. Consensus Recommendations for the Diagnosis and Management of X-Linked Hypophosphatemia in Belgium. 2021;12.²⁴

การรักษา

การรักษาที่เป็นหลักและสามารถหายขาดได้ คือ การตัดก้อนเนื้อออกแบบ wide excision ซึ่งผลการรักษาหลังผ่าตัดค่อนข้างดีมาก พบค่าฟอสเฟตในเลือดมักกลับมาปกติภายใน 72 ชั่วโมงถึง 3 สัปดาห์¹⁶ หากสามารถตรวจค่า FGF-23 ได้จะพบว่าค่าจะลดลงกลับสู่ปกติได้ตั้งแต่ 2 ชั่วโมงแรกหลังผ่าตัดไปจนถึง 7 วัน ส่วนภาวะ Fanconi syndrome จะดีขึ้นพบว่าสามารถหายได้เองประมาณ 3 สัปดาห์¹⁶ และอาการปวดกระดูกรวมทั้งอ่อนแรงก็ดีขึ้นได้ตามลำดับ โดยอาจใช้เวลาประมาณ 6-24 เดือนหลังผ่าตัด^{2, 8} แต่ในบางกรณีที่ไม่สามารถหาเนื้อออกเจอได้ หรือมีข้อจำกัดในการผ่าตัด เช่น เนื้อออกอยู่ในตำแหน่งที่ผ่าตัดได้ยาก หรือเป็นที่ข้อจำกัดของตัวผู้ป่วยเอง อาจให้การรักษาด้วย radiofrequency หรือ cryoablation และให้ยาประคับประคอง เช่น ฟอสเฟตเสริม โดยแบ่งให้ตามความรุนแรงของระดับฟอสเฟตในเลือด หากฟอสเฟตต่ำกว่า 1 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ควรรักษาด้วยยาฟอสเฟตทางหลอดเลือดดำโดยบริหารยาให้ 0.2-0.4 มิลลิโมล/กิโลกรัมของ elemental phosphate drip ใน 4-6 ชั่วโมง ไม่เกินครั้งละ 50 มิลลิโมล แต่ถ้าระดับฟอสเฟตอยู่ที่ 1-2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร สามารถให้การรักษาโดยการกินทางปากได้หากไม่มีอาการ เช่น การอ่อนแรง โดยให้ขนาด 1.3 - 1.4 มิลลิโมล/กิโลกรัมของ elemental phosphate แบ่งให้ 3-4 ครั้งต่อวัน สูงสุดไม่เกิน 100 มิลลิโมล และเฝ้าระวังระดับฟอสเฟตอย่างใกล้ชิด ทุก 6-12 ชั่วโมง^{25, 26} และเนื่องจากผู้ป่วยมีระดับ 1,25(OH)₂D ที่ต่ำลง ทำให้อาจมีแคลเซียมในเลือดต่ำ หรือภาวะพาราไทรอยด์สูงเหตุทุติยภูมิ (secondary hyperparathyroidism) แนะนำให้รักษาและป้องกันด้วยการให้ active vitamin D เป้าหมาย เพื่อให้ค่าฮอร์โมนพาราไทรอยด์อยู่ในเกณฑ์ปกติ และอาจให้แคลเซียมเสริมหากมีแคลเซียมต่ำหรือภาวะกระดูกพรุนร่วมด้วย² นอกจากการรักษาข้างต้น มีการศึกษาพบว่ายาแอนติบอดีต่อ FGF-23 ชื่อ Burosumab (KRN23) ขนาด 0.3-2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ให้ทุก 4 สัปดาห์ ระดับฟอสเฟตในเลือดและค่า TmP/GFR เพิ่มขึ้นอยู่ในค่าปกติและคงอยู่ตลอดการศึกษาเป็นเวลา 144 สัปดาห์ พารามิเตอร์ของการตรวจวัดโครงสร้างกระดูกและอาการกระดูกหักดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 50 ภายใน 96 สัปดาห์²⁷

พยากรณ์โรค

เนื่องจากโรคนี้ไม่ใช่เนื้องอกและสามารถหายขาดได้ ถ้าหากสามารถผ่าตัดก้อนเนื้อออกได้หมด โดยแนะนำให้ติดตามระดับฟอสเฟต แคลเซียม และตรวจปัสสาวะหากมีความผิดปกติ เช่น Fanconi syndrome ร่วมด้วย ภายหลังการผ่าตัดช่วง 1-3 วันแรกภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำมักจะดีขึ้นและสามารถหยุดยาเสริมฟอสเฟตได้ โอกาสในการกลับเป็นซ้ำค่อนข้างต่ำหากผ่าตัด

ก้อนเนื้อออกได้หมด แต่ถ้าในรายที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ หรือผ่าตัดเอาเนื้อออกไม่หมด ให้รักษาแบบประคับประคอง ติดตามระดับ ฟอสเฟต แคลเซียม วิตามินดี รวมทั้งค่าพาราไทรอยด์ให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ

สรุป

ภาวะกระดูกอ่อนจากเนื้อออก (Tumor-induced osteomalacia; TIO) แม้จะเป็นโรคที่วินิจฉัยได้ยาก ผู้ป่วยมักได้รับการวินิจฉัยและรักษาล่าช้า เนื่องจากอาการแสดงแรกเริ่มมักไม่จำเพาะ เช่น ปวดกระดูก อ่อนเพลีย อ่อนแรง หรือ กระดูกหัก ทำให้ต้องอาศัยการซักประวัติและตรวจร่างกายโดยละเอียด แต่อย่างไรก็ตาม หากแพทย์ผู้ทำการรักษาสามารถวินิจฉัยและระบุตำแหน่งของก้อนเนื้อออกได้ การรักษาโดยการผ่าตัดได้ผลค่อนข้างดี อาการปวดกระดูกจะดีขึ้น รวมทั้งผลเลือดจะกลับมาเป็นปกติได้

เอกสารอ้างอิง

1. Bosman A, Palermo A, Vanderhulst J, De Beur SMJ, Fukumoto S, Minisola S, et al. Tumor-Induced Osteomalacia: A Systematic Clinical Review of 895 Cases. *Calcif Tissue Int.* 2022;111(4):367-79.
2. Florenzano P, Gafni RI, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Bone Rep.* 2017;7:90-7.
3. Yin Z, Du J, Yu F, Xia W. Tumor-induced osteomalacia. *Osteoporos Sarcopenia.* 2018;4(4):119-27.
4. Aligail K, Dave JA, Ross IL. Tumor-induced osteomalacia: a case report. *J Med Case Rep.* 2022;16(1):22.
5. Agarwal A, Bathla G, Gupta V. Tumor-induced Osteomalacia Secondary to Phosphaturic Mesenchymal Tumor. *Radiol Imaging Cancer.* 2023;5(2):e220170.
6. Bacchetta J, Salusky IB. Evaluation of hypophosphatemia: lessons from patients with genetic disorders. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(1):152-9.
7. Beil FT, Sturznicke J, Rolvien T, Amling M, Oheim R. [Tumor localization and treatment of tumor-induced osteomalacia]. *Z Rheumatol.* 2022;81(3):182-8.
8. Minisola S, Peacock M, Fukumoto S, Cipriani C, Pepe J, Tella SH, et al. Tumour-induced osteomalacia. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3(1):17044.
9. Cianferotti L. Osteomalacia Is Not a Single Disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23).
10. Tile L, Cheung AM. Atypical femur fractures: current

- understanding and approach to management. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1759720X20916983.
11. Liu L, Li C, Yang P, Zhu J, Gan D, Bu L, et al. Association between alendronate and atypical femur fractures: a meta-analysis. *Endocr Connect.* 2015;4(1):58-64.
12. Chong WH, Yavuz S, Patel SM, Chen CC, Collins MT. The importance of whole body imaging in tumor-induced osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(12):3599-600.
13. Crotti C, Bartoli F, Coletto LA, Manara M, Marini E, Daolio PA, et al. Tumor induced osteomalacia: A single center experience on 17 patients. *Bone.* 2021;152:116077.
14. Takeuchi Y, Suzuki H, Ogura S, Imai R, Yamazaki Y, Yamashita T, et al. Venous sampling for fibroblast growth factor-23 confirms preoperative diagnosis of tumor-induced osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3979-82.
15. David WM, Arthur DM. 27 - Hypophosphatemia. 2018:280-6.e1.
16. Norden AG, Laing RJ, Rowe P, Unwin RJ, Wrong O, Crisp AJ. Oncogenic osteomalacia, raised FGF-23, and renal Fanconi syndrome. *QJM.* 2014;107(2):139-41.
17. Gou M, Ma Z. Osteomalacia, renal Fanconi syndrome, and bone tumor. *J Int Med Res.* 2018;46(8):3487-90.
18. Leehey DJ, Ing TS, Daugirdas JT. Fanconi syndrome associated with a non-ossifying fibroma of bone. *Am J Med.* 1985;78(4):708-10.
19. Farrow EG, White KE. Tumor-induced osteomalacia. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2009;4(5):435-42.
20. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18(3):R53-77.
21. Zhang Z, Li J, Zhang Z, Shao Z. Tumor-induced Osteomalacia: A Case Report and Etiological Analysis with Literature Review. *Orthop Surg.* 2023;15(12):3342-52.
22. Smith ER, Cai MM, McMahon LP, Holt SG. Biological variability of plasma intact and C-terminal FGF23 measurements. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):3357-65.
23. Koumakis E, Cormier C, Roux C, Briot K. The Causes of Hypo- and Hyperphosphatemia in Humans. *Calcif Tissue Int.* 2021;108(1):41-73.
24. Laurent MR, De Schepper J, Trouet D, Godefroid N, Boros E, Heinrichs C, et al. Consensus Recommendations for the Diagnosis and Management of X-Linked Hypophosphatemia in Belgium. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:641543.
25. Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA, Roos AN, Spronk PE, Schultz MJ. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review. *Crit Care.* 2010;14(4):R147.
26. Felsenfeld AJ, Levine BS. Approach to treatment of hypophosphatemia. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(4):655-61.
27. Minisola S, Fukumoto S, Xia W, Corsi A, Colangelo L, Scillitani A, et al. Tumor-induced Osteomalacia: A Comprehensive Review. *Endocr Rev.* 2023;44(2):323-53.