

# Tumeurs mésenchymateuses phosphaturiques : une situation souvent non diagnostiquée chez les patients présentant une ostéomalacie.

## Présentation de deux cas cliniques et revue de la littérature

*Phosphaturic mesenchymal tumors : a quite often-non-diagnosed situation in patients presenting with osteomalacia. Presentation of two clinical cases and review of the literature*

**Janssens R. et Gebhart M.**

Chirurgie des Tumeurs osseuses et conjonctives, Institut Jules Bordet, Université libre de Bruxelles (ULB)

### RESUME

*Introduction : L'ostéomalacie oncogénique est un syndrome paranéoplasique rare induisant une ostéomalacie et une hypophosphatémie par perte non régulée de phosphate par le tubule contourné proximal rénal. Dans la plupart des cas, les tumeurs provoquant ce syndrome sont d'origine mésenchymateuse, avec des caractéristiques histologiques qui ont permis de les classer en une entité propre : la tumeur mésenchymateuse phosphaturique. Ces tumeurs sécrètent un facteur phosphaturique récemment découvert, le FGF23, responsable de cette ostéomalacie. Elles sont généralement bénignes, de petite taille, indolores et d'évolution lente, ce qui en fait une véritable difficulté diagnostique.*

*Cas cliniques : Deux patients ayant présenté des signes cliniques et biologiques d'ostéomalacie d'origine indéterminée pendant plusieurs années sont présentés. Le premier présentait une tumeur située dans les tissus mous au contact de la diaphyse humérale, tandis que chez le second, la tumeur se trouvait près du tissu cartilagineux de la jonction sterno-costale de la première côte droite. Ces deux patients ont bénéficié d'une chirurgie de résection tumorale et le diagnostic de tumeur mésenchymateuse phosphaturique a été posé sur base de l'analyse histologique. La symptomatologie et les analyses biologiques de ces deux patients se sont normalisées directement dans les jours suivant l'intervention chirurgicale.*

### ABSTRACT

*Introduction : The oncogenic osteomalacia is a rare paraneoplastic syndrome inducing osteomalacia and hypophosphatemia by unregulated loss of phosphate by the proximal renal convoluted tubule. In most cases, the tumors causing this syndrome are of mesenchymal origin with histological features that helped to classify them into its own entity: phosphaturic mesenchymal tumor. These tumors produce a recently discovered phosphaturic factor, FGF23, responsible for this osteomalacia. They are usually painless, benign, small, in hidden locations and of slow evolution, making it a real difficulty to be diagnosed.*

*Clinical cases : Two patients with clinical and laboratory signs of osteomalacia of unknown origin for several years are presented. The first showed a tumor in the soft tissues in contact with the humeral shaft, while in the second, the tumor was close to the sterno-costal junction cartilaginous tissue of the first right rib. Both patients underwent tumor resection and the diagnosis of mesenchymal phosphaturic tumor was made based on histological analysis. Symptoms and biological abnormalities of these two patients resolved in the days following surgery.*

*Discussion : A literature review was conducted on the etiologic, physio-pathological, histological, clinical, and diagnostic aspects and therapeutic methods for treating these phosphaturic mesenchymal tumors.*

*Discussion : Une revue de la littérature a été menée concernant l'étiologie, la physiopathologie, l'histologie, la clinique et les moyens diagnostiques et thérapeutiques concernant ces tumeurs mésoenchymateuses phosphaturiques.*

*Conclusion : L'ostéomalacie oncogénique est un syndrome rare dont les découvertes récentes ont permis une meilleure compréhension. Cette pathologie reste toutefois méconnue de la communauté médicale, laissant supposer un potentiel nombre de cas non diagnostiqués.*

*Rev Med Brux 2019 ; 40 : 458-61  
Doi : 10.30637/2019.19-008*

*Conclusion : Oncogenic osteomalacia is a rare syndrome whose recent discoveries allowed a better understanding. This condition not well known by the medical community, the asymptomatic presentation of the tumor and its hidden location suggests a potential for large number undiagnosed cases.*

*Rev Med Brux 2019 ; 40 : 458-61  
Doi : 10.30637/2019.19-008*

*Key words : oncogenic osteomalacia, phosphaturic mesenchymal tumors, FGF23*

## INTRODUCTION

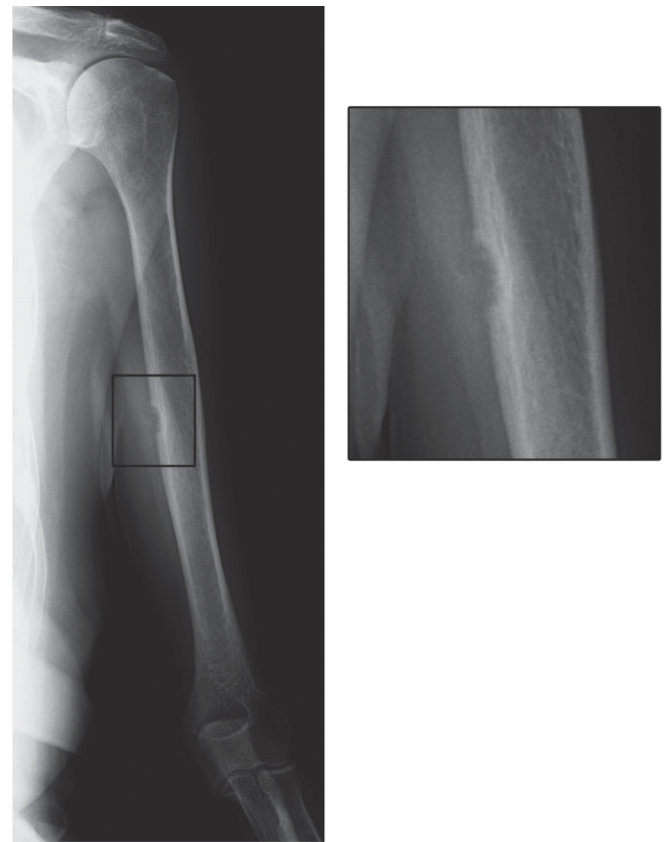
L'ostéomalacie est un défaut de minéralisation de l'ostéoïde. Elle se manifeste par des douleurs musculosquelettiques, une faiblesse musculaire et une fragilité osseuse<sup>1</sup>. L'ostéomalacie oncogénique (OO) est un syndrome rare paranéoplasique. Les tumeurs causant ce syndrome touchent autant les hommes que les femmes, sont souvent situées dans les tissus mous proche du squelette périphérique<sup>1</sup>, sont petites et de croissance lente, ce qui retarde le diagnostic. La majorité de ces tumeurs dérivent de cellules mésoenchymateuses et sont regroupées sous l'appellation de tumeurs mésoenchymateuses phosphaturiques (TMP). On recense 250 cas dans la littérature<sup>2</sup>. Ces tumeurs sécrètent des facteurs phosphaturiques dont le plus étudié est le fibroblast growth factor-23 (FGF23) qui est responsable d'une hypophosphatémie induisant l'ostéomalacie.

## CAS CLINIQUES

### Cas 1

Une patiente de 77 ans ayant bénéficié d'une tumorectomie pour néoplasie mammaire 24 ans auparavant présente depuis 6 ans des douleurs osseuses. Elle a présenté de multiples fractures sans traumatisme majeur. La biologie (calcium, phosphatases alcalines [PAL], parathormone [PTH], calcidiol) est normale, excepté une hypophosphatémie (dosages entre 1,1 et 2,0 mg/dL aux différentes prises de sang, la normale étant de 2,4 à 4,1 mg/dL). Une scintigraphie osseuse est positive aux sites fracturaires, mais également au niveau huméral gauche, où on démontre à la radiographie une lésion expansive sous-périostée avec érosion corticale (figure 1). La tomographie à émission de positrons (PET-CT) démontre une zone hypermétabolique au niveau huméral évoquant une métastase tardive du cancer du sein. La supposée métastase est réséquée mais l'analyse histologique posera un diagnostic de TMP. La patiente rapporte la disparition immédiate des symptômes, sans récurrence avec un recul de 5 ans.

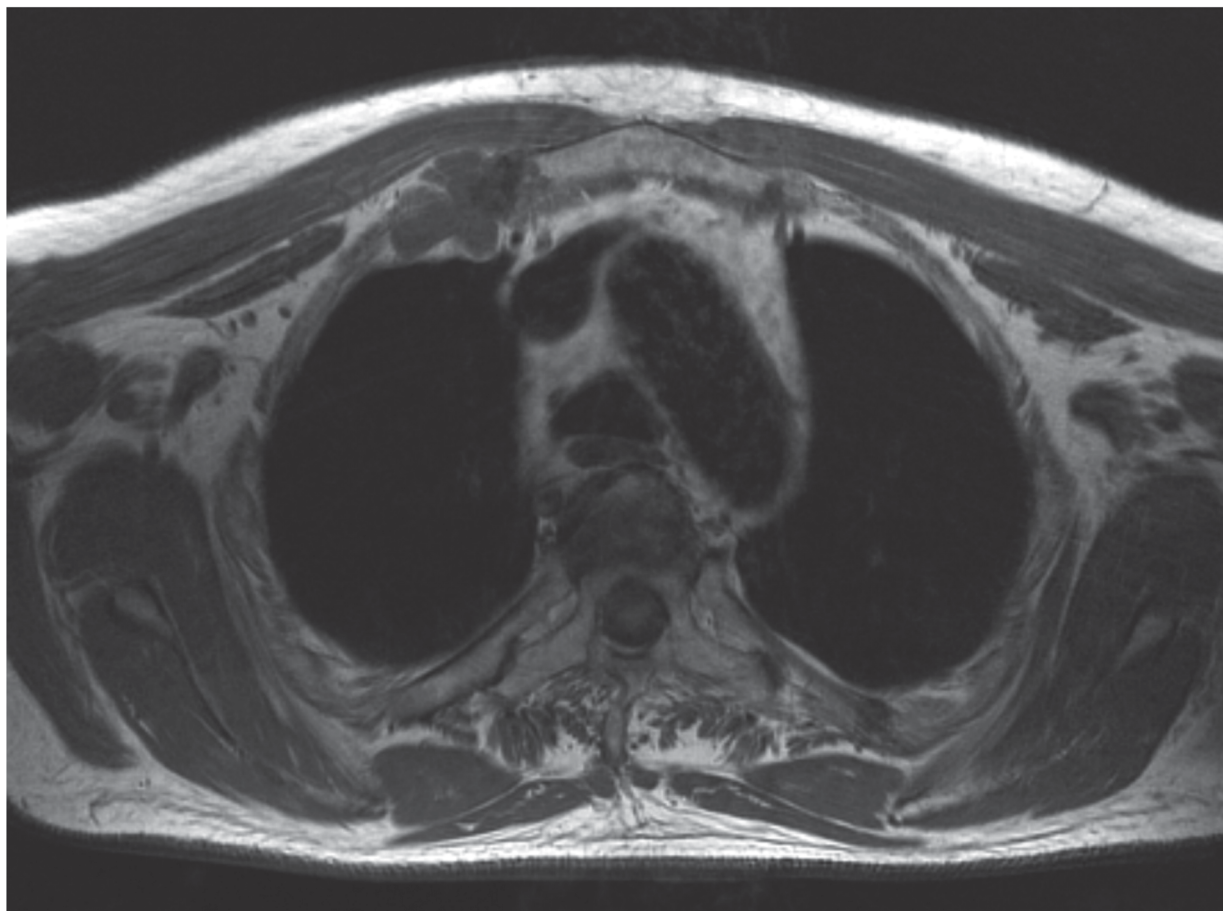
**Figure 1** : Radiographie de l'humérus gauche démontrant une lésion de localisation sous-périostée avec érosion corticale.



### Cas 2

Un patient de 74 ans souffre de douleurs osseuses depuis 25 ans, avec un diagnostic d'ostéomalacie connu mais sans origine déterminée, outre une perte rénale excessive en phosphates. Il est supplémenté en calcium, calcitriol et phosphate. Aucune fracture n'est décrite. À la suite d'une augmentation du PSA, un adénome prostatique est diagnostiqué et ensuite réséqué. Une scintigraphie recherchant des métastases osseuses démontre un foyer d'hypercaptation parathyroïdien, ainsi qu'un autre rétro-sternocostal semblable à une parathyroïde ectopique. Une IRM confirme une masse hypervascularisée (figure 2).

**Figure 2 :** IRM en pondération T1 du médiastin supérieur démontrant une lésion inflammatoire polylobée postérieurement au cartilage de la première côte droite.



Une parathyroïdectomie sélective est réalisée, avec biopsie de la lésion sterno-costale. Cette lésion démontrera une TMP à l'histologie. L'exérèse de l'adénome parathyroïdien n'a pas soulagé les douleurs osseuses. Une résection large de la lésion sterno-costale sera ensuite réalisée, faisant disparaître les symptômes de manière immédiate et persistante avec 9 ans de recul et normalisant les valeurs biologiques.

## DISCUSSION

Les tumeurs mésenchymateuses phosphatériques, décrites pour la première fois en 1987<sup>3</sup>, se retrouvent majoritairement dans les os et les tissus mous. Histologiquement, on retrouve des cellules géantes ostéoclastiques, pas d'activité mitotique, ni de nécrose<sup>2</sup>. De manière physiologique, le calcitriol stimule l'absorption gastro-intestinale du phosphate et, avec la PTH et la calcitonine, le relargage osseux de calcium et de phosphate, ainsi que la réabsorption rénale du phosphate filtré. Le FGF23 est un peptide physiologique codé par un gène sur le chromosome 12. Les tumeurs mésenchymateuses le produisent en excès par sécrétion paranéoplasique. Après la liaison du FGF23 à son récepteur FGF23R au niveau rénal, il provoque la dégradation des cotransporteurs rénaux sodium-potassium, la dégradation de la  $1\alpha$ -hydroxylase, enzyme convertissant le calcidiol inactif en calcitriol actif et la stimulation de la 24-hydroxylase, enzyme dégradant le calcitriol. Le FGF23 provoque donc une fuite urinaire de phosphates et une diminution de son

absorption intestinale<sup>4</sup>.

Les méthodes diagnostiques sont multiples. La biologie révèle une hypophosphatémie, une hyperphosphaturie, un calcitriol abaissé, des PAL élevées et des taux de calcium et de PTH normaux<sup>1</sup>. Le dosage sanguin du FGF23 par ELISA est le meilleur outil diagnostique, mais ne précise pas la localisation tumorale<sup>5</sup>. Le meilleur examen pour localiser ces tumeurs est la scintigraphie à l'octréotide marqué à l'indium-111<sup>6</sup>. L'octréotide est un analogue de la somatostatine dont des récepteurs ont été mis en évidence à la surface de cellules tumorales, particulièrement celles induisant une ostéomalacie. Le PET-CT au FDG (fluorodéoxyglucose) a montré son efficacité à détecter des TMP chez certains patients dont la scintigraphie à l'octréotide s'était avérée négative. La scintigraphie osseuse au technétium est plus efficace pour déceler les os touchés par l'ostéomalacie que pour la détection de la tumeur elle-même. Le diagnostic définitif se fait par analyse histologique.

Les anomalies biologiques et la symptomatologie sont remarquablement résolues après l'exérèse chirurgicale de la TMP, ce qui fait de la chirurgie le traitement de choix<sup>7</sup>. Les récurrences sont exceptionnelles. Des alternatives à la chirurgie existent dans le cas de tumeurs non-opérables, mais les résultats sont peu concluants. Une supplémentation en calcitriol et en phosphore est proposée en première intention.

L'administration d'octréotide pendant 10 jours a permis d'inhiber la sécrétion paranéoplasique de FGF23 dans une étude ne portant que sur un seul cas<sup>8</sup>. Une autre étude a démontré que l'injection intraveineuse de dipyridamole permet de diminuer l'excrétion rénale de phosphates à court terme<sup>9</sup>. Une voie prometteuse serait l'utilisation d'auto-anticorps anti-FGF23 qui ont démontré une normalisation des valeurs biologiques chez des souris mutées exprimant un excès de FGF23<sup>10</sup>.

Les deux patients présentés souffraient d'ostéomalacie causée par une TMP depuis plusieurs années. Ce diagnostic ne fut pas suspecté avant les analyses histologiques. Dans le premier cas, la scintigraphie osseuse a poussé à investiguer cette lésion par PET-CT, suggérant une métastase tardive du cancer du sein. Ce n'est qu'après résection chirurgicale que le diagnostic de TMP fut posé. Dans le deuxième cas, c'est la biopsie de passage qui a permis le diagnostic de TMP. Cette errance diagnostique est expliquée par l'extrême rareté de ces tumeurs et la méconnaissance de cette pathologie. Il n'a donc pas été possible, dans le cadre de la présentation de ces deux cas, de comparer leur prise en charge avec la démarche et les méthodes diagnostiques proposées dans la littérature.

## CONCLUSION

Le diagnostic de TMP est excessivement difficile à établir et la connaissance de cette pathologie est nécessaire pour une bonne prise en charge. Les investigations face à un patient présentant une ostéomalacie par perte rénale de phosphate devraient comprendre un dosage du FGF23 et une scintigraphie à l'octréotide. Bien que nous ayons manqué de faire ces examens dans notre prise en charge, le diagnostic de TMP a bien été établi et les patients ont été traités de manière efficace. La méconnaissance de cette pathologie nous laisse envisager l'existence potentielle de cas ignorés de TMP.

Conflits d'intérêt : néant.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Woo VL, Landesberg R, Imel EA, Singer SR, Folpe AL, Econs MJ *et al.* Phosphaturic mesenchymal tumor, mixed connective tissue variant, of the mandible: report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;108:925-32.
2. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th ed. 2013.
3. Weidner N, Santa Cruz D. Phosphaturic mesenchymal tumors. A polymorphous group causing osteomalacia or rickets. *Cancer.* 1987;59:1442-54.
4. Marsell R, Jonsson KB. The phosphate regulating hormone fibroblast growth factor-23. *Acta Physiol Oxf Engl.* 2010;200:97-106.
5. 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;89:3979-82.
6. de Beur SMJ, Streeten EA, Civelek AC, McCarthy EF, Uribe L, Marx SJ *et al.* Localisation of mesenchymal tumours by somatostatin receptor imaging. *The Lancet.* 2002;359:761-3.
7. Shane E, Parisien M, Henderson JE, Dempster DW, Feldman F, Hardy MA *et al.* Tumor-induced osteomalacia: clinical and basic studies. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 1997;12:1502-11.
8. Seufert J, Ebert K, Müller J, Eulert J, Hendrich C, Werner E *et al.* Octreotide therapy for tumor-induced osteomalacia. *N Engl J Med.* 2001;345:1883-8.
9. Michaut P, Prié D, Amiel C, Friedlander G. Dipyridamole for renal phosphate leak? *N Engl J Med.* 1994;331:58-9.
10. Aono Y, Hasegawa H, Yamazaki Y, Shimada T, Fujita T, Yamashita T *et al.* Anti-FGF-23 neutralizing antibodies ameliorate muscle weakness and decreased spontaneous movement of Hyp mice. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2011;26:803-10.

### Correspondance :

R. JANSSENS  
Hôpitaux Iris Sud / Site Molière-Longchamps  
Rue Marconi, 142  
1190 Bruxelles  
E-mail : raphaeljanssens@hotmail.com

Travail reçu le 16 janvier 2019 ; accepté dans sa version définitive le 19 avril 2019.