

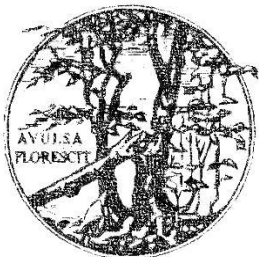
APPROCCI INTERDISCIPLINARI IN REUMATOLOGIA  
*5<sup>a</sup> edizione*  
REUMATOLOGIA E MALATTIE NEOPLASTICHE

NH Torino Lingotto Tech, via Nizza 230, Torino

13-14 ottobre 2017



## OSTEOMALACIA ONCOGENICA



Maria Manara  
Dipartimento di Reumatologia  
Istituto Ortopedico Gaetano Pini  
Milano



*O.M. donna di 35 anni*

*Familiarità per psoriasi*

*Psoriasi dall'età di 30 anni*

*All'età di 33 anni comparsa di una sintomatologia dolorosa altamente invalidante a carico di caviglie e ginocchia, con cadenza prevalentemente meccanica, non responsiva al trattamento con FANS o steroide.*

*Vista in ambiente internistico: viene posta diagnosi di artropatia psoriasica e iniziato trattamento con Methotrexate monosettimanale e steroide a basso dosaggio. Dopo sei mesi persistono i dolori articolari a carico delle articolazioni portanti con marcata limitazione alla deambulazione.*

*Nell'ultimo anno calo ponderale di 9 Kg e calo staturale di 5 cm.*

La paziente giunge alla nostra attenzione per un marcato **deficit funzionale a carico degli arti inferiori**, conseguente a localizzazioni dolorose a carico delle anche, delle ginocchia e delle caviglie. La sintomatologia è presente soprattutto al carico ed è associata ad una **miopatia** che condiziona una tipica **andatura anserina**. Sono inoltre comparsi **dolori al torace** accentuati dal movimento e dalla respirazione.

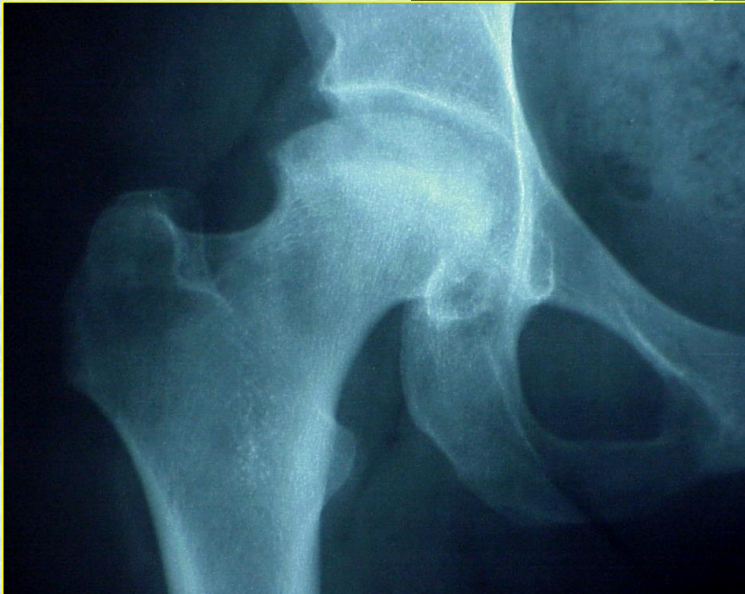
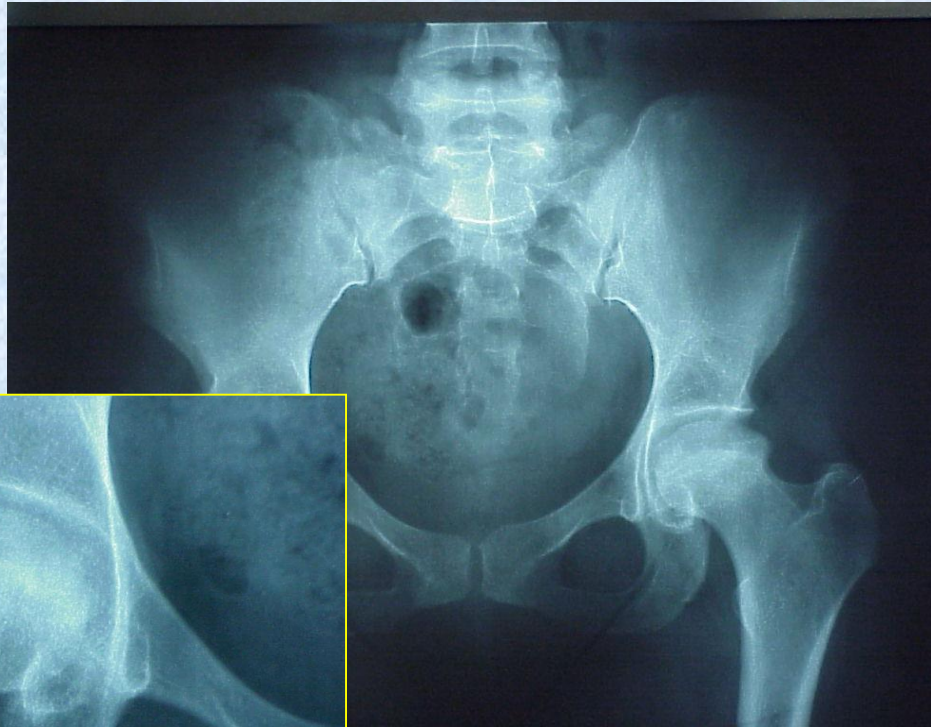
#### Esame obiettivo:

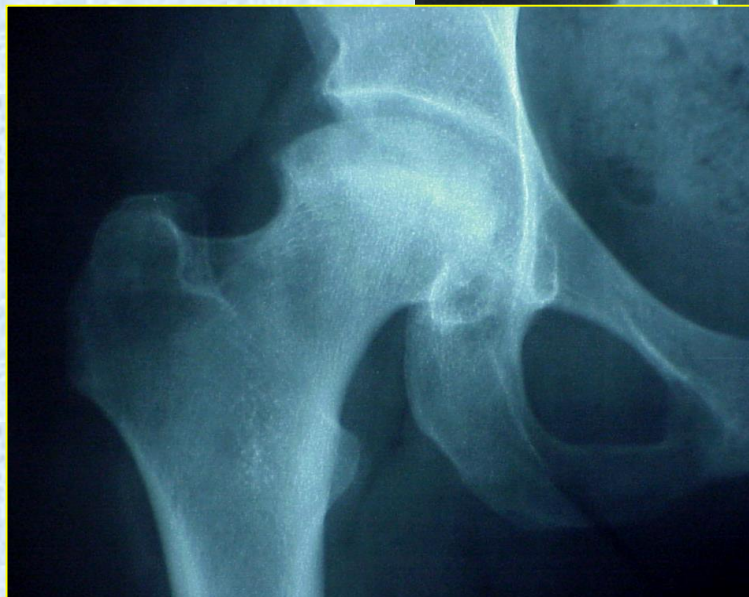
E.O. articolare: **assenza di segni di sinovite in atto** ma marcata limitazione funzionale a carico dell'articolazione coxo-femorale bilateralmente. Dolente la mobilizzazione di ginocchia e caviglie in assenza di tumefazioni obiettivabili.

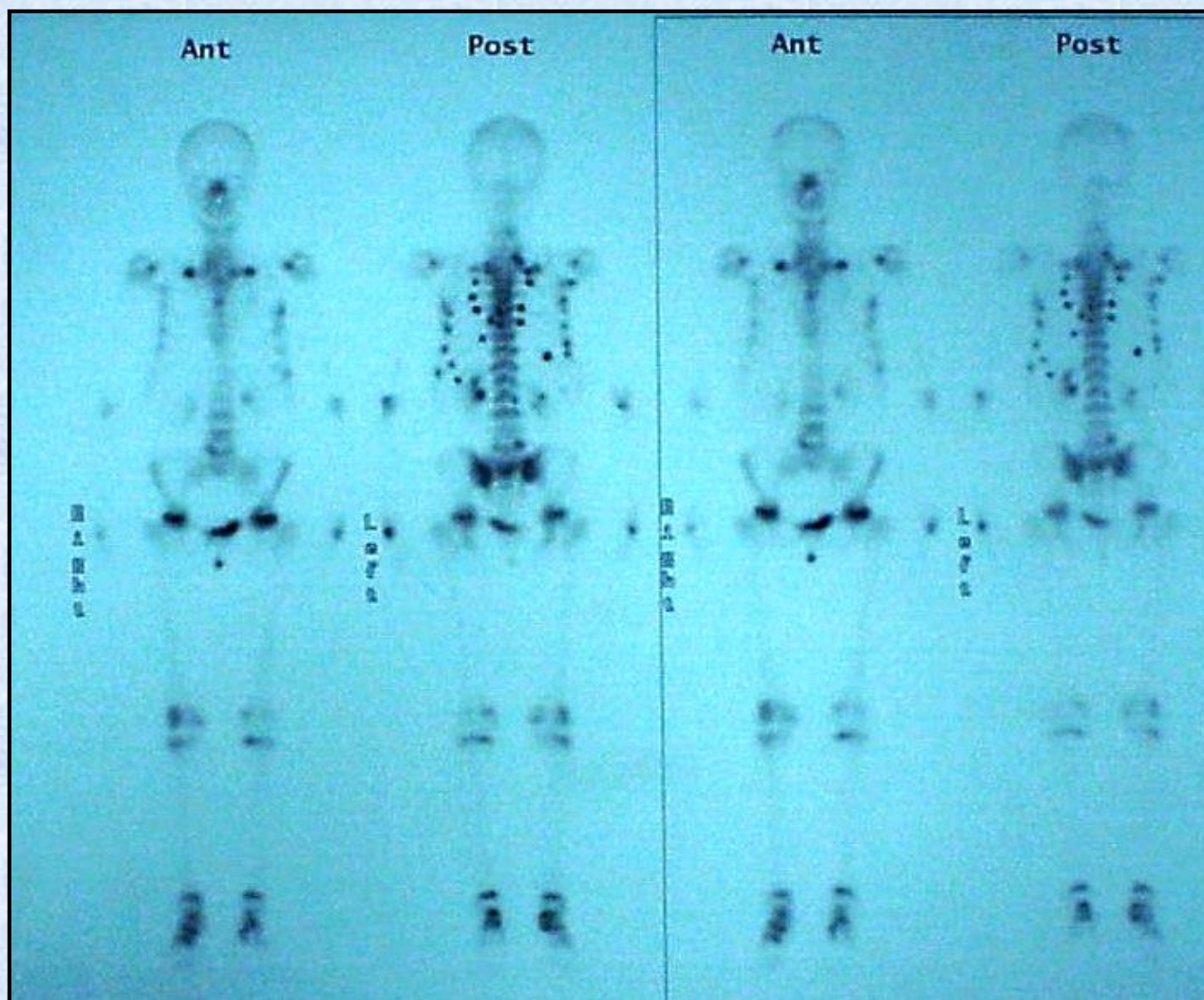
E.O. neurologico: **non deficit stenici né sensitivi; normoreflessia a carico di arti superiori e inferiori.**

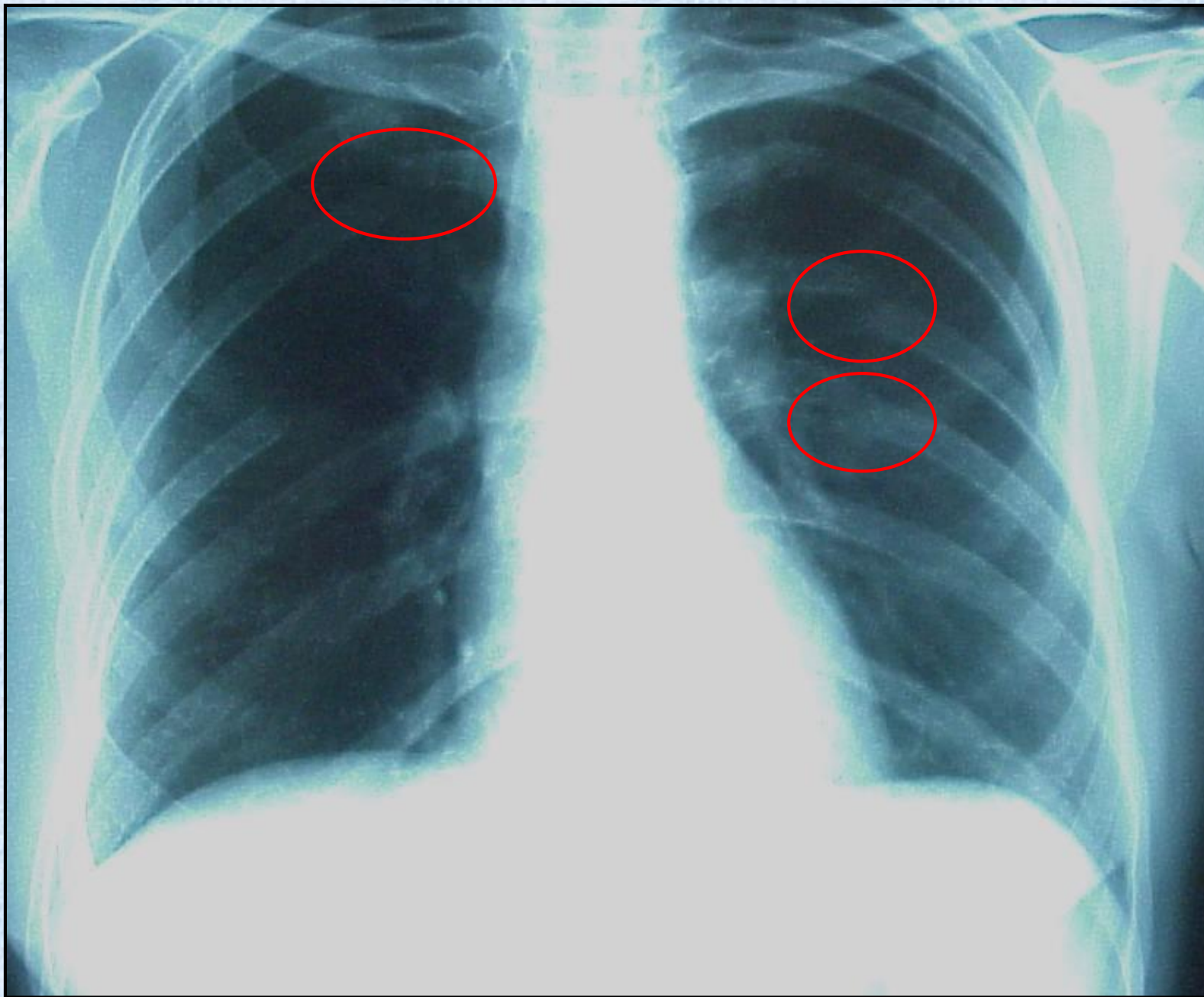
E.O. torace, cuore, addome: **rilievi di normalità.**













## Dati di laboratorio

- *Calcemia* = 8.4 mg/dL (v.n.=8.4-10.2)
- *Fosforemia* = 0.7 mg/dL (v.n.=2.5-4.6)
- *Fosfatasi alcalina* = 194 U/L (v.n.=32-92)
- *Emocromo, elettroforesi, funzionalità renale, epatica, tiroidea, enzimi muscolari, indici di flogosi* = nella norma

## Dati di laboratorio

- *Calcemia* = 8.4 mg/dL (v.n.=8.4-10.2)
- *Fosforemia* = 0.7 mg/dL (v.n.=2.5-4.6)
- *Fosfatasi alcalina* = 194 U/L (v.n.=32-92)
- *Emocromo, elettroforesi, funzionalità renale, epatica, tiroidea, enzimi muscolari, indici di flogosi* = nella norma

- *Calcio urinario* = 86 mg/24h (v.n.=100-300)
- *Fosforo urinario* = 458 mg/24h (v.n.=400-1000)
- *Clearance dei fosfati* = 26.3 ml/min (v.n.=6-15)
- *25(OH) Vit D* = 27 ng/ml (v.n.=15-40)
- *1,25(OH) Vit D* = 7 pg/ml (v.n.=14-50)
- *PTH* = 5.6 pmol/dL (v.n. 1.3-7.6)
- *Profilo aminoacidurico* = nella norma
- *Ab anti-gliadina e anti-endomisio* = nella norma

# Densitometria ossea

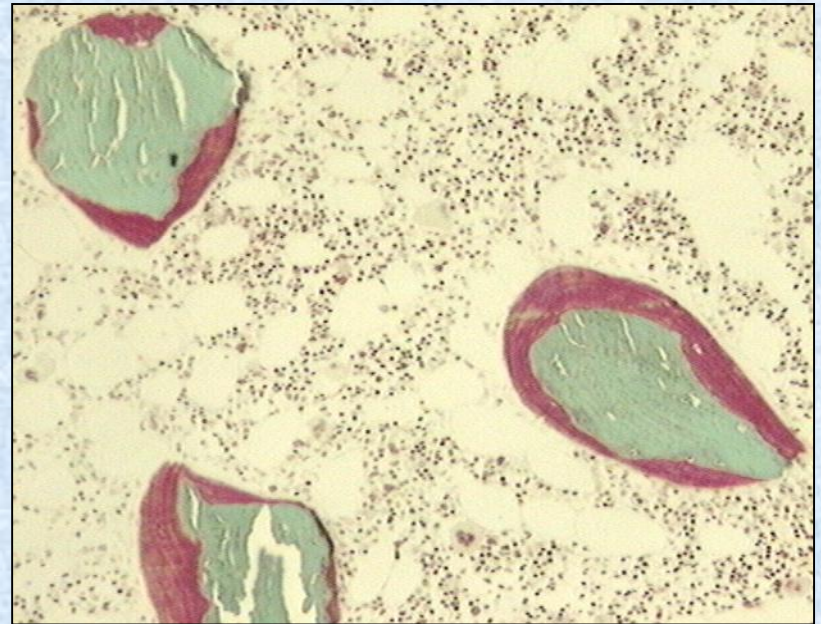
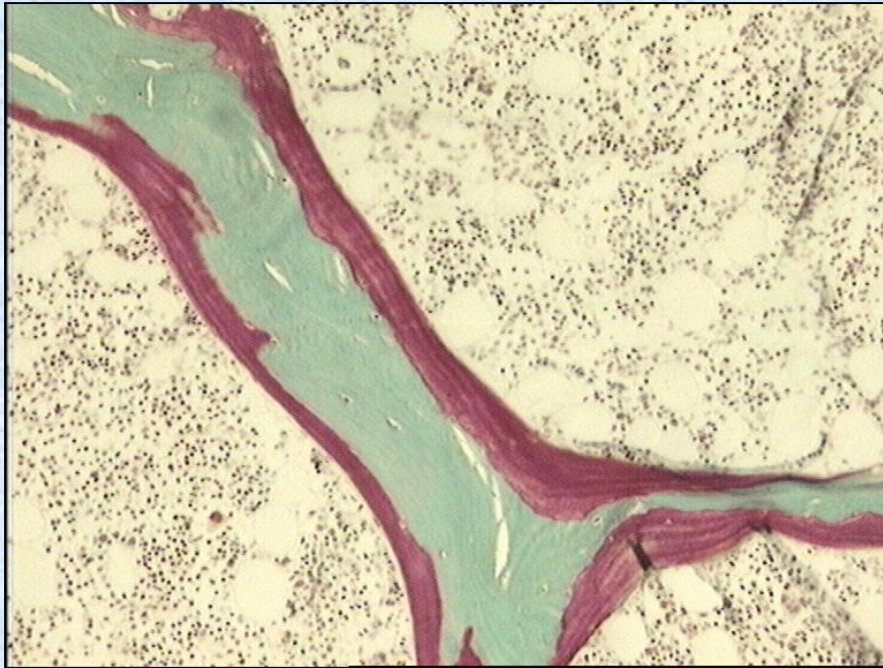
## MOC vertebrale:

- $BMD = 0.779 \text{ g/cm}^2$
- $T\text{-score} = -2.72 \text{ DS}$
- $Z\text{-score} = -2.65 \text{ DS}$

## MOC femorale:

- $BMD = 0.844 \text{ g/cm}^2$
- $T\text{-score} = -0.80 \text{ DS}$
- $Z\text{-score} = -0.71 \text{ DS}$

## *Biopsia ossea*



# *Epicrisi (1)*

*Osteomalacia*

# Epicrisi (1)

*Osteomalacia*

*ipofosforemica iperfosfaturica*

# Epicrisi (1)

*Osteomalacia*

*ipofosforemica iperfosfaturica*

*con livelli di 1,25OH vitamina D ridotti*

# Quadro biochimico e genetico delle Osteomalacie Ipofosfatemiche

	Calcium metabolism				Phosphate metabolism		Vitamin D metabolism	Mutation
	Serum calcium	Urine calcium	Serum PTH	GI calcium absorption	Serum phosphate	TMP/ GFR	Serum 1,25(OH) <sub>2</sub> D	Gene
FGF23-mediated								
XLH	N	↓	N, ↑	↓	↓	↓	(↓)	PHEX
ADHR	N	↓	N	↓	↓	↓	(↓)	FGF23
ARHR1	N	N, ↓	N, ↑	?	↓	↓	(↓)	DMP1
TIO	N	N, ↓	N, ↓, ↑	↓	↓	↓	↓	(acquired)
ARHR2	N	N, ↓	N	?	↓	↓	(↓)	ENPP1
McCune–Albright	N, ↑	N	N, ↑	?	N, ↓	N, ↓	N, ↓	GNAS1
ENS	N, ↑	N, ↓	N, ↑	?	N, ↓	N, ↓	(↓)	? FGFR3 <sup>a</sup>
NF	N, ↓	N, ↓	N	?	N, ↓	N, ↓	N, (↓)	NF1
OGD	N	N	N	?	↓	↓	(↓)	FGFR1
HRHPT	N, ↑	N, ↑	↑	?	↓	↓	(↓)	Klotho
Non-FGF23-mediated								
XLRH	N	↑	N, ↓, ↑	N, ↑	↓	↓	↑	CLCN5
HHRH	N, ↑	↑	N, ↓	↑	↓	↓	↑	SLC34A3
Fanconi	N, ↓, ↑	N, ↑	N	?	N, ↓	N, ↓	N, ↓	Various (SLC34A1)
NHERF1	N	? (stones)	N	?	↓	↓	N, ↑	NHERF1

*ADHR* autosomal-dominant hypophosphatemic rickets, *ARHR* autosomal-recessive hypophosphatemic rickets, *ENS* epidermal nevus syndrome, *HHRH* hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria, *HRHPT* hypophosphatemic rickets with hyperparathyroidism, *NF* neurofibromatosis, *N* normal, *NHERF* N<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger regulatory factor, *OGD* osteoglophonic dysplasia, *TIO* tumor-induced osteomalacia, *XLH* X-linked hypophosphatemia, *XLHR* X-linked recessive hypophosphatemia (Dent's disease)

↓ Decreased, (↓) decreased relative to the serum phosphorus concentration, ↑ increased, ? not well documented

<sup>a</sup> Mosaic FGF3 mutations account for some cases of ENS; however, in reported cases due to this mutation hypophosphatemia is not reported

# Quadro biochimico e genetico delle Osteomalacie Ipofosfatemiche

	Calcium metabolism				Phosphate metabolism		Vitamin D metabolism	Mutation
	Serum calcium	Urine calcium	Serum PTH	GI calcium absorption	Serum phosphate	TMP/ GFR	Serum 1,25(OH) <sub>2</sub> D	Gene
FGF23-mediated								
XLH	N	↓	N, ↑	↓	↓	↓	(↓)	PHEX
ADHR	N	↓	N	↓	↓	↓	(↓)	FGF23
ARHR1	N	N, ↓	N, ↑	?	↓	↓	(↓)	DMP1
TIO	N	N, ↓	N, ↓, ↑	↓	↓	↓	↓	(acquired)
ARHR2	N	N, ↓	N	?	↓	↓	(↓)	ENPP1
McCune–Albright	N, ↑	N	N, ↑	?	N, ↓	N, ↓	N, ↓	GNAS1
ENS	N, ↑	N, ↓	N, ↑	?	N, ↓	N, ↓	(↓)	? FGFR3 <sup>a</sup>
NF	N, ↓	N, ↓	N	?	N, ↓	N, ↓	N, (↓)	NF1
OGD	N	N	N	?	↓	↓	(↓)	FGFR1
HRHPT	N, ↑	N, ↑	↑	?	↓	↓	(↓)	Klotho
Non-FGF23-mediated								
XLRH	N	↑	N, ↓, ↑	N, ↑	↓	↓	↑	CLCN5
HHRH	N, ↑	↑	N, ↓	↑	↓	↓	↑	SLC34A3
Fanconi	N, ↓, ↑	N, ↑	N	?	N, ↓	N, ↓	N, ↓	Various (SLC34A1)
NHERF1	N	? (stones)	N	?	↓	↓	N, ↑	NHERF1

*ADHR* autosomal-dominant hypophosphatemic rickets, *ARHR* autosomal-recessive hypophosphatemic rickets, *ENS* epidermal nevus syndrome, *HHRH* hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria, *HRHPT* hypophosphatemic rickets with hyperparathyroidism, *NF* neurofibromatosis, *N* normal, *NHERF* N<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger regulatory factor, *OGD* osteoglophonic dysplasia, *TIO* tumor-induced osteomalacia, *XLH* X-linked hypophosphatemia, *XLHR* X-linked recessive hypophosphatemia (Dent's disease)

↓ Decreased, (↓) decreased relative to the serum phosphorus concentration, ↑ increased, ? not well documented

<sup>a</sup> Mosaic FGF3 mutations account for some cases of ENS; however, in reported cases due to this mutation hypophosphatemia is not reported

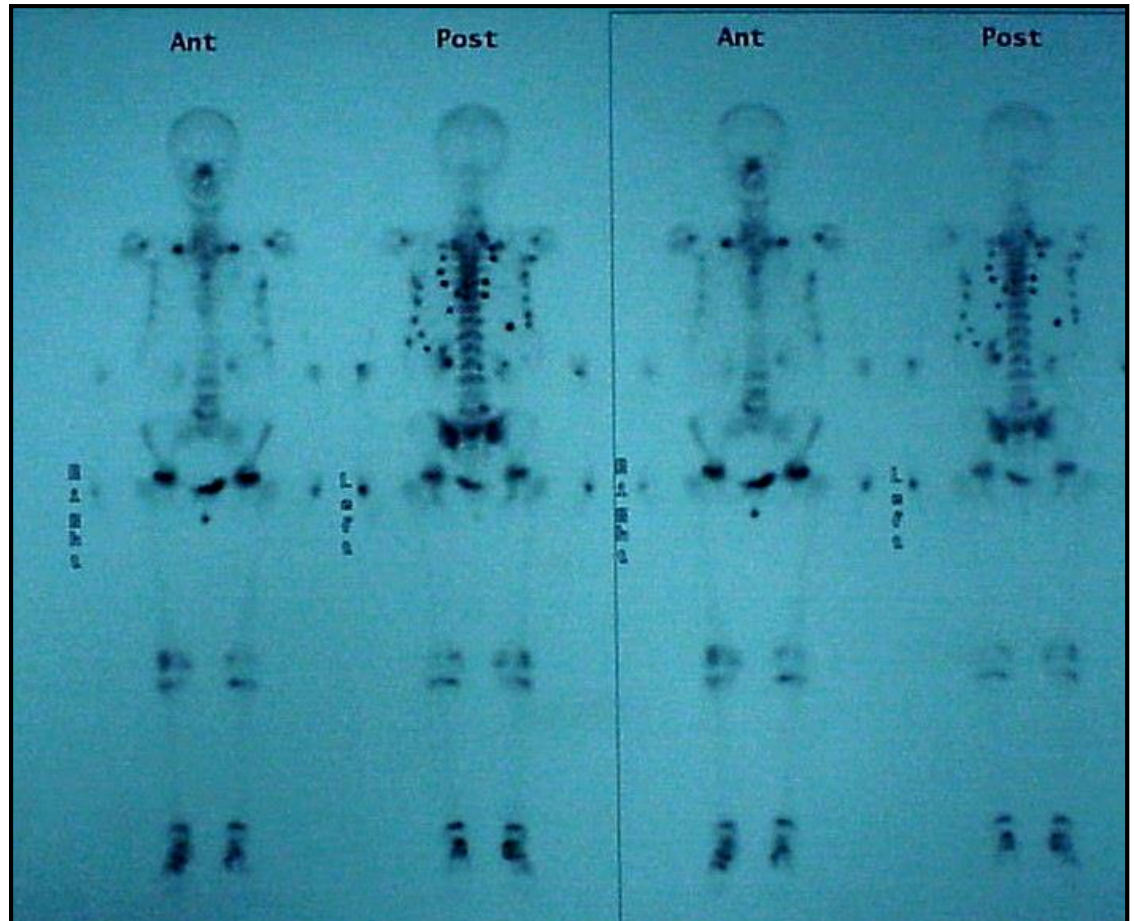
# Osteomalacia oncogenica: definizione

(Osteomalacia indotta da tumore)

Rara sindrome paraneoplastica caratterizzata da un alterato metabolismo del fosforo e della Vitamina D, causata da un tumore endocrino (tipicamente di piccole dimensioni) che secreta l'ormone fosfaturico Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23).

# Osteomalacia Oncogenica: quadro clinico

- Ipofosfatemia
- Perdita renale di fosforo (iperfosfaturia)
- Ridotta concentrazione sierica di  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$
- Livelli elevati di Fosfatasi Alcalina



# Osteomalacia Oncogenica: tumori responsabili

---

>10%	<1%
Hemangiopericytoma	Benign Connective Tissue tumor
<b>5-10%</b>	Brown tumor
Mesenchymal Tumor	Degenerated Osteoid
Nonossifying Fibroma	Diffuse Giant Cell tumor
Prostatic Carcinoma	Extraskeletal Chondroma
<b>1-5%</b>	Mesenchymal Chondrosarcoma
Angiolipoma	Atypical chondroma
Epidermal Nevi	Giant Cell Fibrous malignant Histiocytoma
Malignant Chondroblastoma	Hemangiofibroma
Giant Cell Chondroma	Mesenchymal Spindle Cell Tumor
Giant Cell Granuloma	Mesenchymoma
Giant Cell tumor	Mixed Mesenchymal tumor
Hemangioma	Vascular Mesenchymoma
Hemangioendothelioma	Myelomatosis
Cavernous Hemangioma	Neurinoma
Ossifying mesenchymal tumor	Neuroma
Ossifying Fibroma	Malignant Neuroma
Fibroangioma	Oat Cell Carcinoma
Osteoblastoma	Odontogenic Fibroma
Benign Osteoblastoma	Fibrosarcoma
Polyostotic Fibrous Dysplasia	Low Grade Fibrosarcoma
Primary Bone tumor	Fibrous Xanthoma
Sebaceous Naevi	Osteochondroblastoma
Sclerosing Hemangioma	Osteosarcoma
Synovial tumors	Paraganglioma
	Sarcoma
	Small Cell Carcinoma
	Transitional Cell Carcinoma
	Vascular Tumor

---

## Osteomalacia Oncogenica: caratteristiche del tumore

- Descritti come “*strange tumors in strange places*”
- Spesso di piccole dimensioni (1 cm-7 cm)
- A lenta crescita
- Spesso situati nelle ossa o nei tessuti molli, specialmente della regione cranio-faciale e degli arti inferiori

# Osteomalacia Oncogenica: localizzazione del tumore

Riscontro di recettori per la somatostatina su tumori mesenchimali

(Yumle Rhee, Clin.Endocrinology, 2001)

5 differenti sottogruppi: il n°2-3-5 presentano un alto grado di risposta ad un analogo della somatostatina, l'octreotide

(Yumle Rhee, Clin.Endocrinology, 2001)

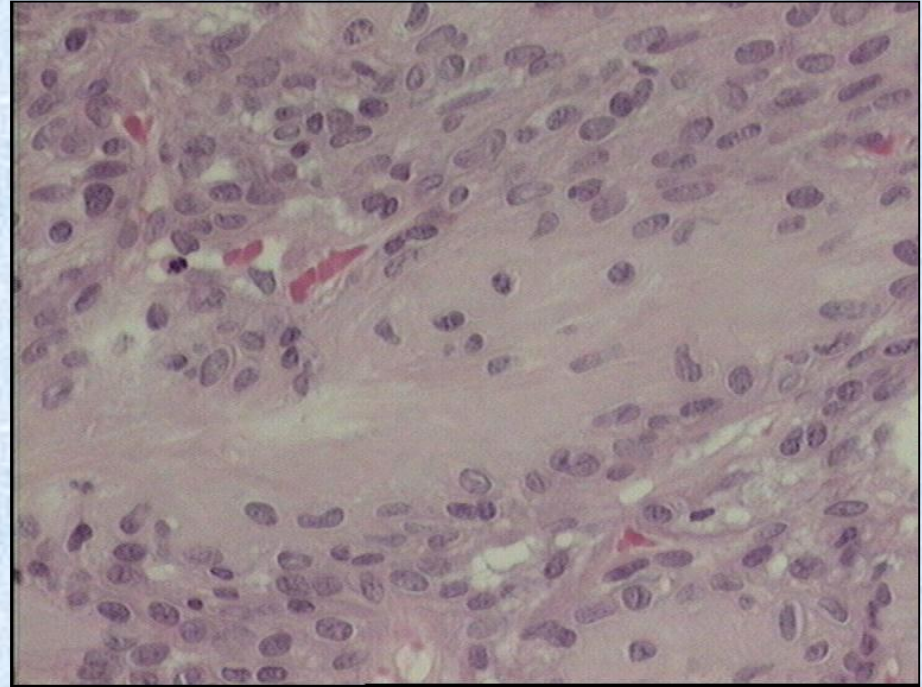
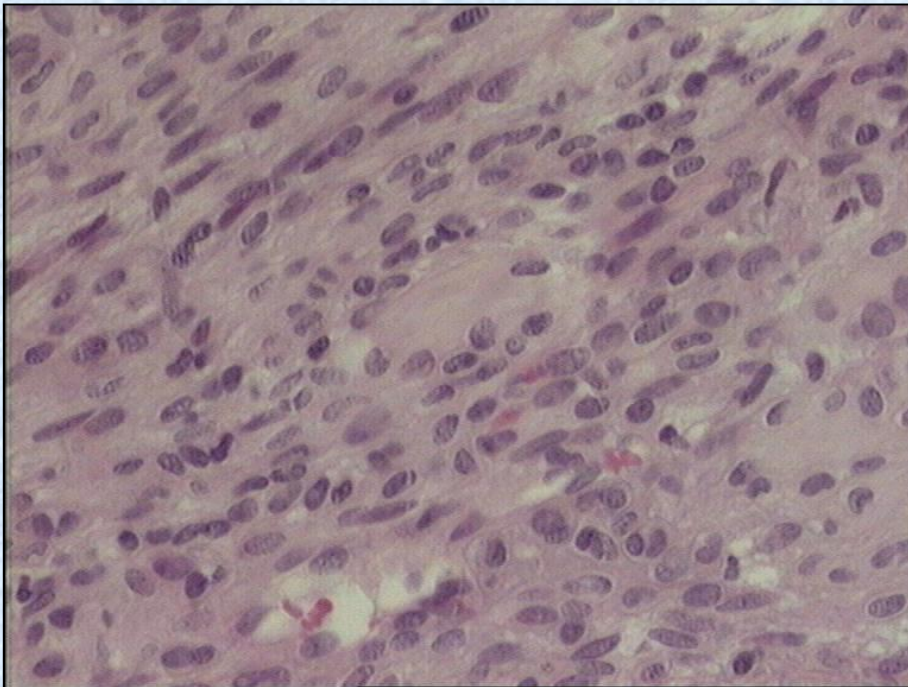
Ruolo chiave della scintigrafia con Indio 111 per identificare il tumore

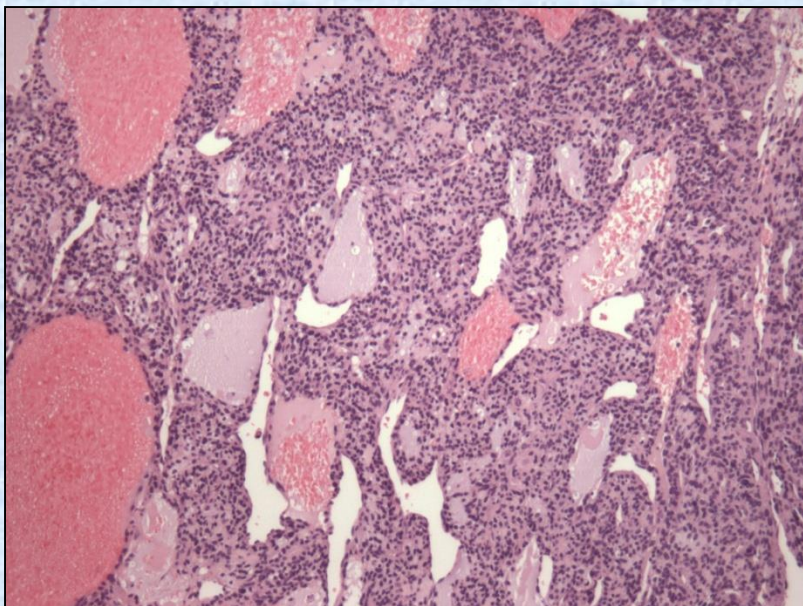




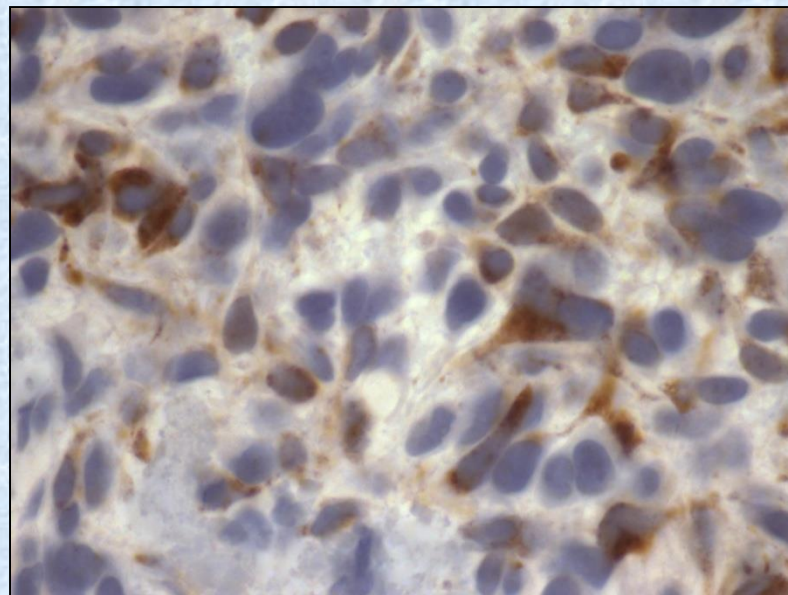
## Esame istologico

*«Proliferazione mesenchimale di cellule fusate, senza atipie nucleari, a basso indice mitotico e proliferativo (MIB 1), localmente disposte intorno a una matrice osteoide-simile, con uno spiccato pattern vascolare»  
(Tumore vascolare simil emangiopericitoma)*





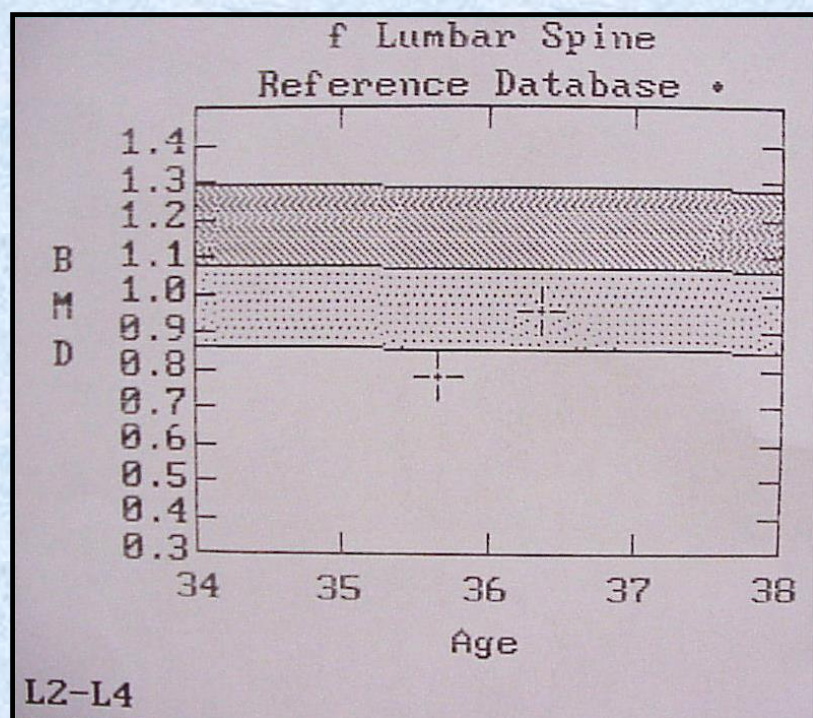
*Ematossilina-eosina*



*Anticorpi umani anti-FGF23*

## Confronto dei parametri biochimici prima e dopo l'escissione del tumore

<i>Esami pre-operatori</i>	<i>Esami post operatori (dopo 2 settimane)</i>
<i>Fosforemia = 0.7 mg/dl</i> <i>Fosfaturia = 458 mg/24h</i> <i>1,25 OH Vit·D = 7 pg/ml</i>	<i>Fosforemia = 4 mg/dl</i> <i>Fosfaturia = 609 mg/24h</i> <i>1,25 OH Vit·D = 36 pg/ml</i>



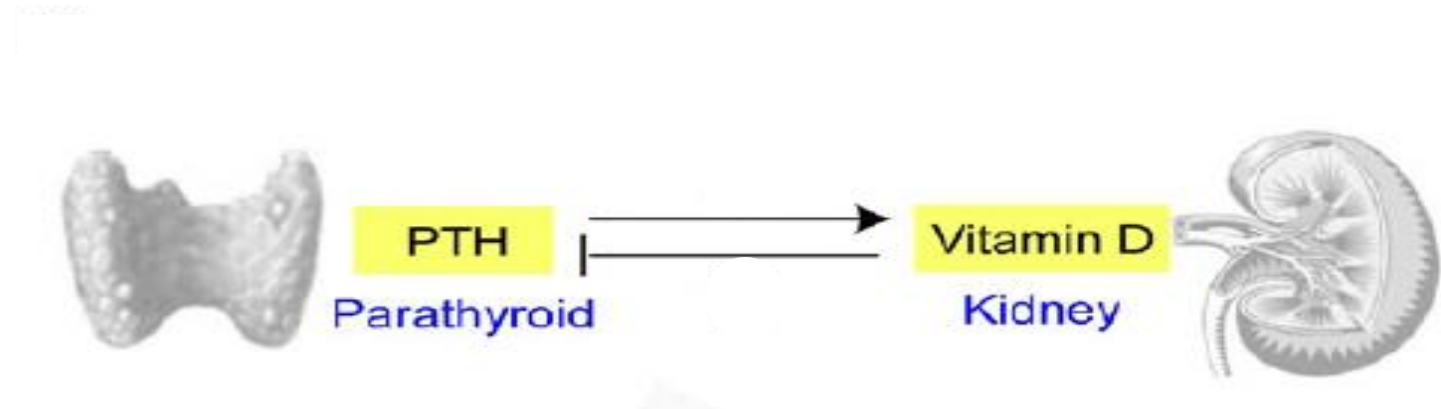
Date of Scan	Age
03 Oct 00	35.7
14 Jun 01	36.4

Region	Est.Area (cm <sup>2</sup> )	Est.BMC (grams)	BMD (gms/cm <sup>2</sup> )
L2	12.05	11.64	0.966
L3	14.62	13.57	0.928
L4	17.19	16.46	0.957
TOTAL	43.86	41.67	0.950

L2-L4			
Rate of Change/yr $\pm$ SD**		% Change /yr	$\pm$ % SD
+0.2452 0.0164		+31.46	2.10

## *Osteomalacia oncogenica: patogenesi*

# Omeostasi del fosforo



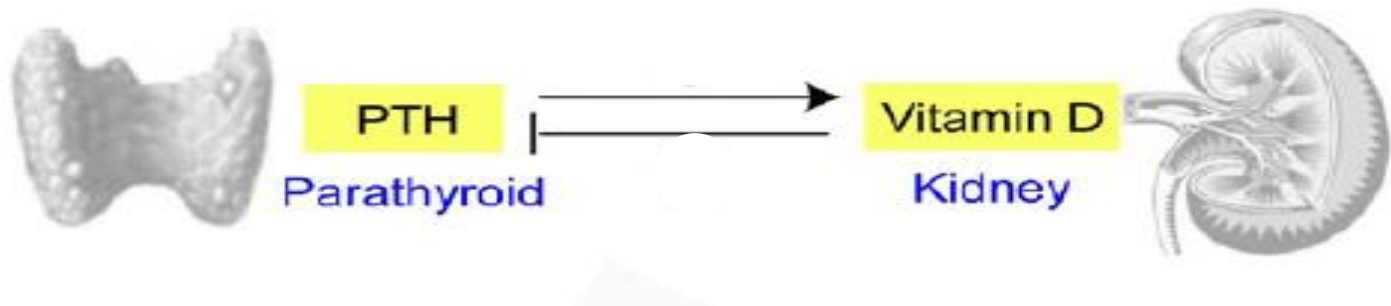
## PTH

- Inibisce il riassorbimento del fosforo tramite una ridotta espressione dei cotrasportatori NPT-2a e NPT-2c
- Incrementa la sintesi di  $1,25 (\text{OH})_2 \text{D}$

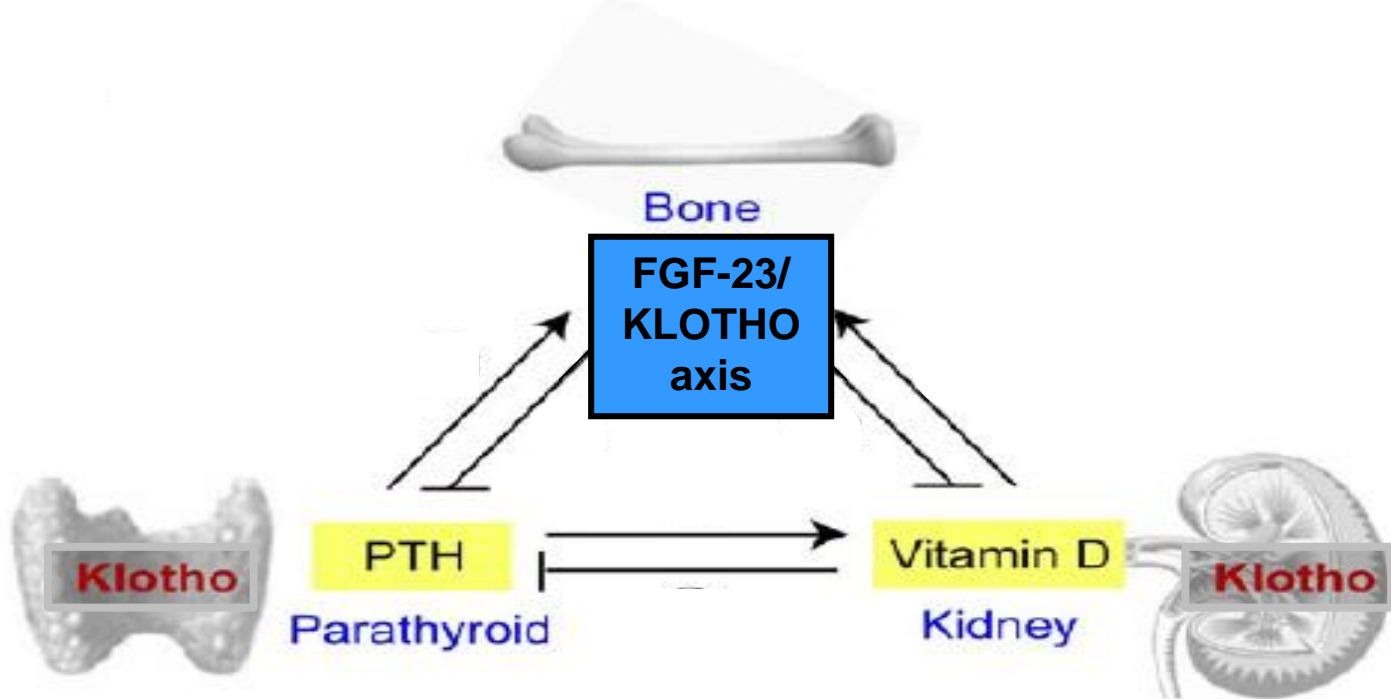
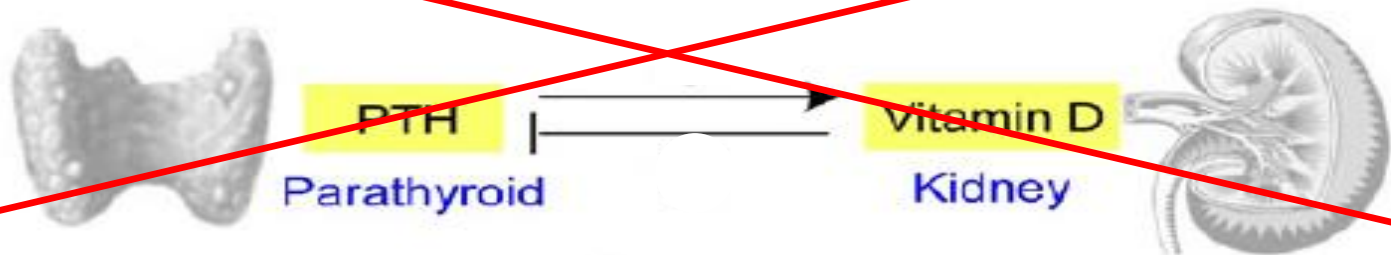
## $1,25 (\text{OH})_2 \text{D}$

- Incrementa l'assorbimento intestinale di fosforo tramite un'aumentata espressione di NPT-2b
- Inibisce la sintesi di PTH

# Omeostasi del fosforo



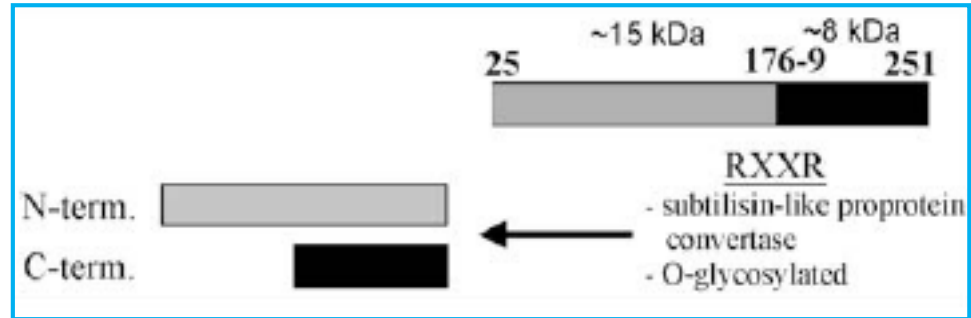
# Omeostasi del fosforo



# FGF-23 e Klotho

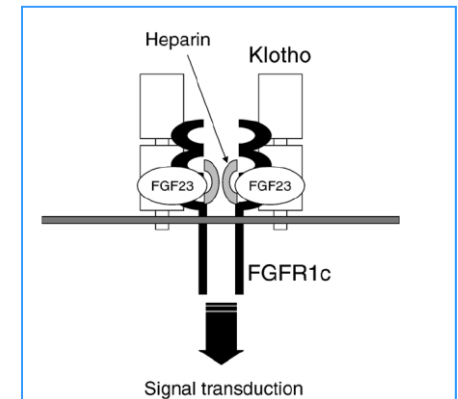
## FGF-23:

- Proteina di 30 kD prodotta da **osteociti** (osteoblasti ed altri tessuti)
- FGF-Rs presenti in molti organi e tessuti

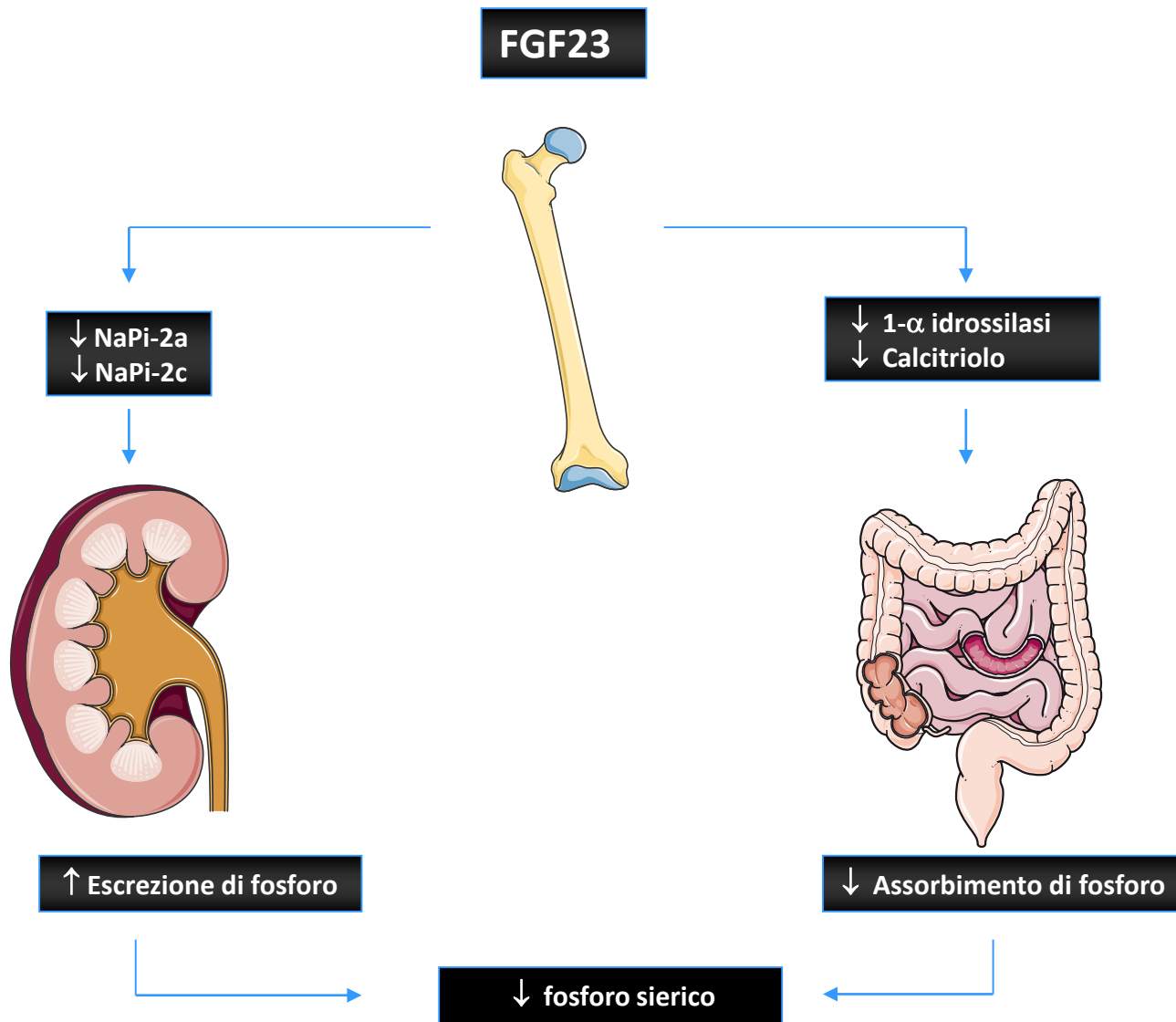


## Klotho:

- Gene individuato nel 1997 come “aging-suppressor”
- Codifica per una proteina transmembrana espressa principalmente nel **tessuto renale e paratiroideo**, co-recettore obbligato di FGF-23



# Azione ipofosforemizzante di FGF-23

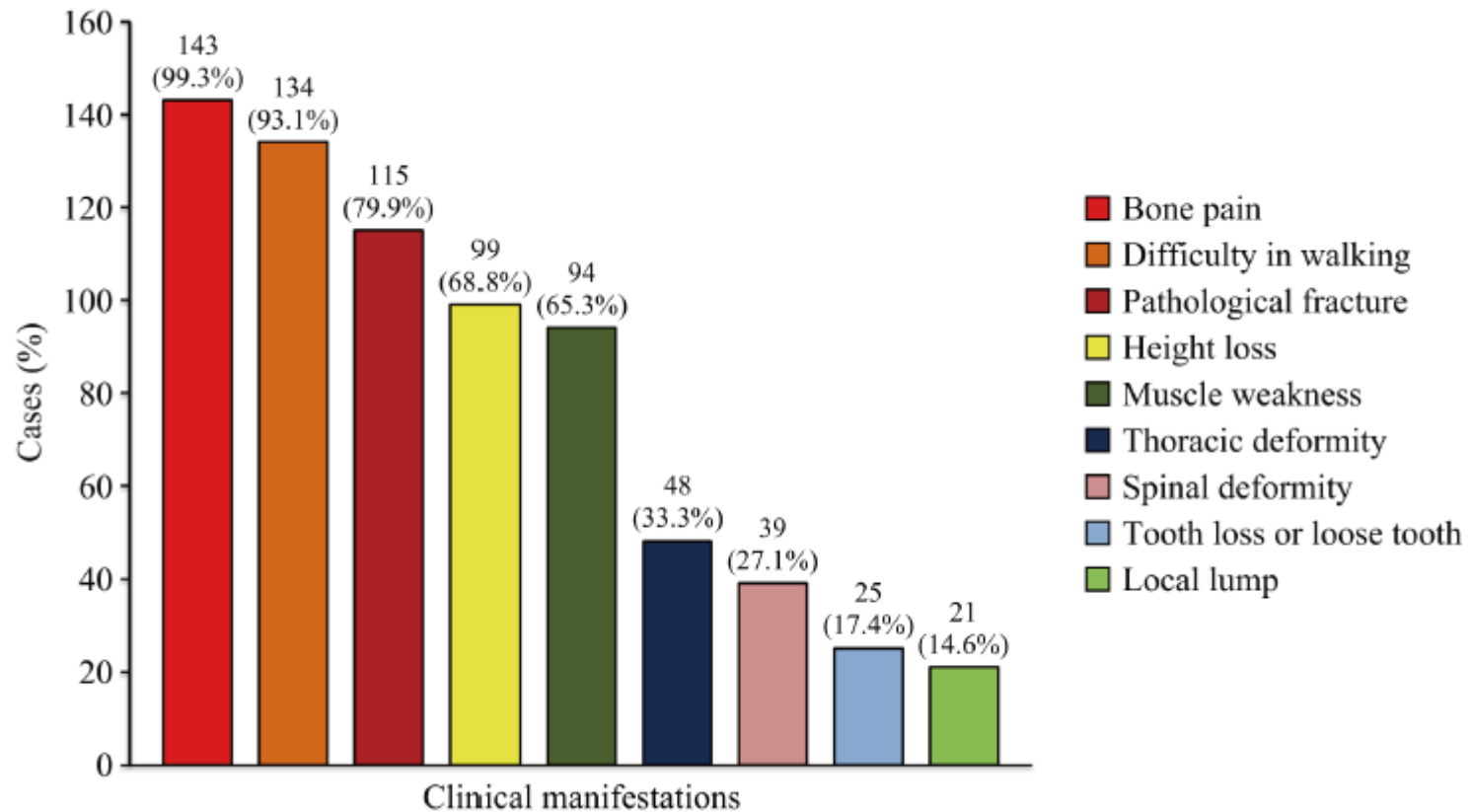


## *Osteomalacia oncogenica: clinical challenges*

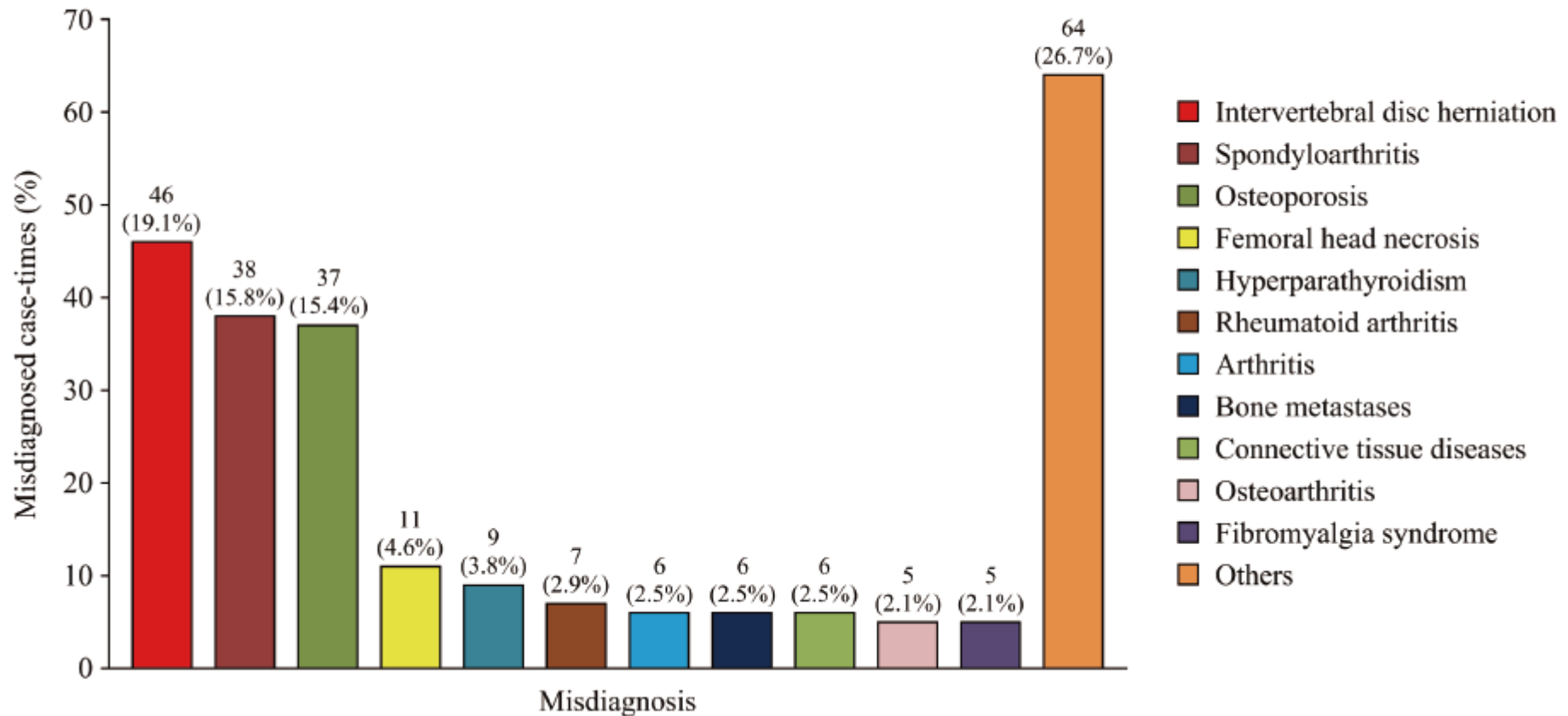
## *Clinical challenges* nella gestione dell'Osteomalacia Oncogenica

- Da un punto di vista clinico, nelle fasi iniziali di malattia può essere difficile sospettare un'osteomalacia per la presenza di **sintomi aspecifici**.

# Presentazione clinica di 144 casi di Osteomalacia Oncogenica



## Diagnosi errate in 144 casi di Osteomalacia Oncogenica



## *Clinical challenges* nella gestione dell'Osteomalacia Oncogenica

- Da un punto di vista clinico, nelle fasi iniziali di malattia può essere difficile sospettare un'osteomalacia per la presenza di **sintomi aspecifici**.
- I **dati di laboratorio** suggestivi per un'osteomalacia oncogenica possono essere **sottostimati** (ipofosfemia considerata non rilevante; iperfosfaturia non sempre evidente; i livelli sierici di 1,25 OH vitamina D non vengono dosati di routine).

# Quadro di laboratorio in 144 casi di Osteomalacia Oncogenica

**Table 2** Biochemical features of TIO patients

Biochemical markers	Mean $\pm$ SD	Range of patients	Reference range
P (mmol/L)	0.48 $\pm$ 0.13 (n=144)	0.17-0.80	0.81-1.45
Ca (mmol/L)	2.28 $\pm$ 0.12 (n=144)	1.99-2.61	2.13-2.70
ALP (U/L)	277.9 $\pm$ 152.6 (n=144)	69-1101	Male 45-125 Female 35-100
PTH (pg/mL)	66.4 $\pm$ 39.1 (n=144)	4.8-277	12.0-65.0
TMP/GFR	0.39 $\pm$ 0.14 (n=117)	0.12-0.70	0.80-1.35
25(OH)D (ng/mL)	15.6 $\pm$ 6.8 (n=99)	2.9-37.1	8.0-50
1,25(OH) <sub>2</sub> D (pg/mL)	9.1 $\pm$ 6.2 (n=77)	0.01-23.00	19.6-54.3

Abbreviations: P, phosphorus; Ca, calcium; ALP, alkaline phosphatase; PTH, parathyroid hormone; TMP/GFR, tubular maximum for phosphorus/glomerular filtration rate; 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; 1,25(OH)<sub>2</sub>D, 1,25-dihydroxyvitamin D. The number of cases involved is presented in parentheses.

# Quadro di laboratorio in 144 casi di Osteomalacia Oncogenica

**Table 2** Biochemical features of TIO patients

Biochemical markers	Mean $\pm$ SD	Range of patients	Reference range
P (mmol/L)	0.48 $\pm$ 0.13 (n=144)	0.17-0.80	0.81-1.45
Ca (mmol/L)	2.28 $\pm$ 0.12 (n=144)	1.99-2.61	2.13-2.70
ALP (U/L)	277.9 $\pm$ 152.6 (n=144)	69-1101	Male 45-125 Female 35-100
PTH (pg/mL)	66.4 $\pm$ 39.1 (n=144)	4.8-277	12.0-65.0
TMP/GFR	0.39 $\pm$ 0.14 (n=117)	0.12-0.70	0.80-1.35
25(OH)D (ng/mL)	15.6 $\pm$ 6.8 (n=99)	2.9-37.1	8.0-50
1,25(OH) <sub>2</sub> D (pg/mL)	9.1 $\pm$ 6.2 (n=77)	0.01-23.00	19.6-54.3

Abbreviations: P, phosphorus; Ca, calcium; ALP, alkaline phosphatase; PTH, parathyroid hormone; TMP/GFR, tubular maximum for phosphorus/glomerular filtration rate; 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; 1,25(OH)<sub>2</sub>D, 1,25-dihydroxyvitamin D. The number of cases involved is presented in parentheses.

## *The situation of missed diagnoses in TIO patients*

A total of 43.1% (62/144) cases with hypophosphatemia presented on their laboratory sheets were neglected and missed diagnosed. Moreover, only a small proportion (17/144, 11.8%) of patients received laboratory test of serum phosphorus when they sought medical care for the first time.

## *Clinical challenges* nella gestione dell'Osteomalacia Oncogenica

- Da un punto di vista clinico, nelle fasi iniziali di malattia può essere difficile sospettare un'osteomalacia per la presenza di **sintomi aspecifici**.
- I **dati di laboratorio** suggestivi per un'osteomalacia oncogenica possono essere **sottostimati** (ipofosfatemia considerata non rilevante; iperfosfaturia non sempre evidente; i livelli sierici di 1,25 OH vitamina D non vengono dosati di routine).
- Il **dosaggio di FGF-23 circolante** è difficilmente effettuabile nella pratica clinica quotidiana.



**Tumor induced osteomalacia: associated with elevated circulating levels of fibroblast growth factor-7 in addition to fibroblast growth factor-23**

Shweta Bansal<sup>1,3</sup>, Khaled Khazim<sup>1,3</sup>, Rajeev Suri<sup>2</sup>, DeAndra Martin<sup>1,3</sup>, Sherry Werner<sup>4</sup>, Paolo Fanti<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Division of Nephrology, Departments of Medicine, <sup>2</sup> Department of Radiology, University of Texas Health Sciences Center at San Antonio, <sup>3</sup> Renal Section, South Texas Veterans Healthcare System, <sup>4</sup> Department of Pathology, University of Texas Health Sciences Center at San Antonio, San Antonio, TX, USA

DOI 10.5414/CN108596

## *Clinical challenges* nella gestione dell'Osteomalacia Oncogenica

- Da un punto di vista clinico, nelle fasi iniziali di malattia può essere difficile sospettare un'osteomalacia per la presenza di **sintomi aspecifici**.
- I **dati di laboratorio** suggestivi per un'osteomalacia oncogenica possono essere **sottostimati** (ipofosfatemia considerata non rilevante; iperfosfaturia non sempre evidente; i livelli sierici di 1,25 OH vitamina D non vengono dosati di routine).
- Il **dosaggio di FGF-23 circolante** è difficilmente effettuabile nella pratica clinica quotidiana.
- I tumori responsabili dell'osteomalacia oncogenica sono spesso piccoli e **difficili da localizzare**.

# Confronto tra Octreo-SPECT e FDG PET/CT nella localizzazione dei tumori mesenchimali in corso di Osteomalacia Oncogenica

- Whole body  $^{111}\text{Indium}$ -octreotide with single photon emission computed tomography (Octreo-Spect)
- Whole body  $^{18}\text{fluorodeoxyglucose}$  positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT)

	Tumor positive	Tumor negative	Total		
Octreo-SPECT positive	18	4	21	Sensitivity	0.95
Octreo-SPECT negative	1	7	9	Specificity	0.64
Total	19	11		PPV	0.82
				NPV	0.88
FDG PET/CT positive	14	7	21	Sensitivity	0.88
FDG PET/CT negative	2	4	6	Specificity	0.36
Total	16	11		PPV	0.62
				NPV	0.50

Octreo-SPECT =  $^{111}\text{Indium}$ -octreotide with single photon emission computed tomography; FDG PET/CT =  $^{18}\text{fluorodeoxyglucose}$  positron emission tomography/computed tomography; PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value.

# Confronto tra Octreo-SPECT e FDG PET/CT nella localizzazione dei tumori mesenchimali in corso di Osteomalacia Oncogenica

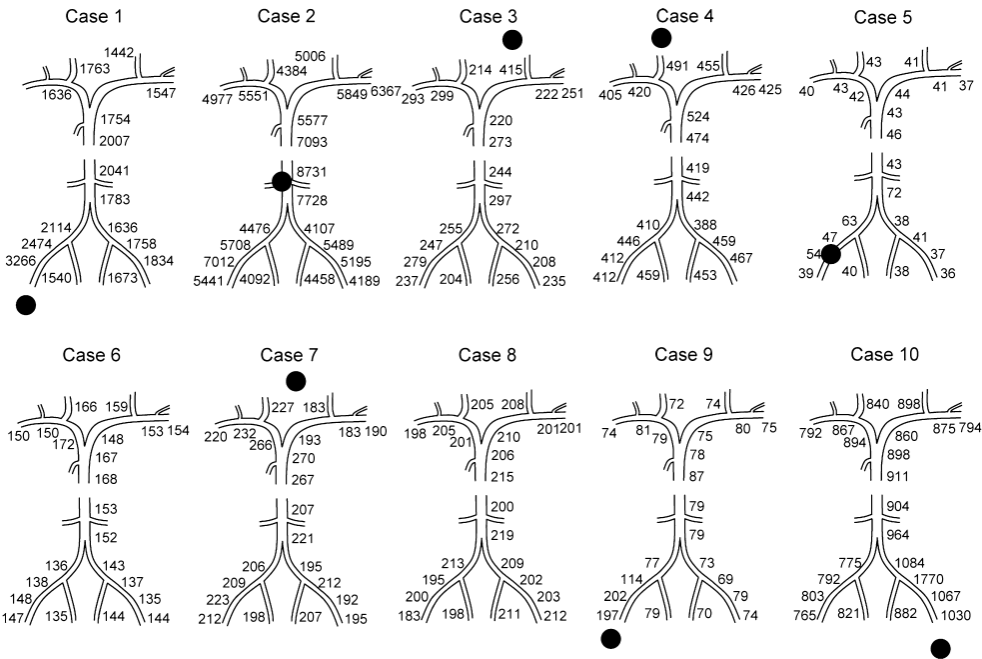
- Whole body  $^{111}\text{Indium}$ -octreotide with single photon emission computed tomography (Octreo-Spect)
- Whole body  $^{18}\text{fluorodeoxyglucose}$  positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT)

	Tumor positive	Tumor negative	Total		
Octreo-SPECT positive	18	4	21	Sensitivity	0.95
Octreo-SPECT negative	1	7	9	Specificity	0.64
Total	19	11		PPV	0.82
				NPV	0.88
FDG PET/CT positive	14	7	21	Sensitivity	0.88
FDG PET/CT negative	2	4	6	Specificity	0.36
Total	16	11		PPV	0.62
				NPV	0.50

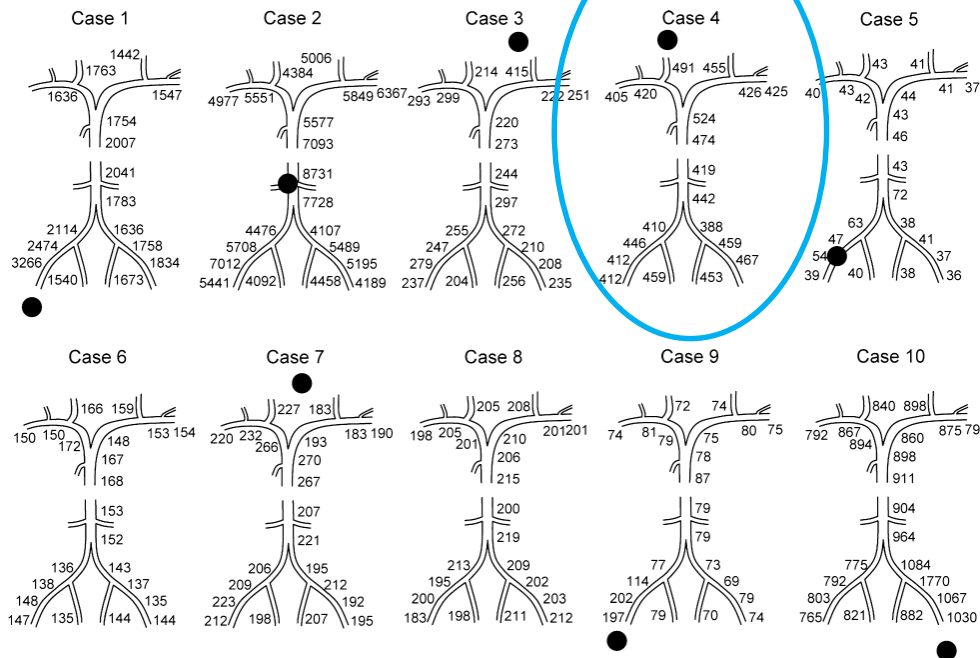
Octreo-SPECT =  $^{111}\text{Indium}$ -octreotide with single photon emission computed tomography; FDG PET/CT =  $^{18}\text{fluorodeoxyglucose}$  positron emission tomography/computed tomography; PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value.

- Combinazione delle due metodiche per l'identificazione del tumore
- Successivo utilizzo di TC o RMN per la migliore localizzazione

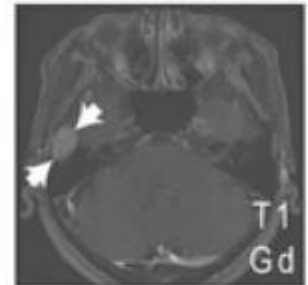
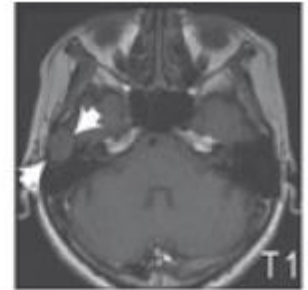
# Clinical utility of systemic venous sampling of FGF23 for identifying tumours responsible for tumour-induced osteomalacia



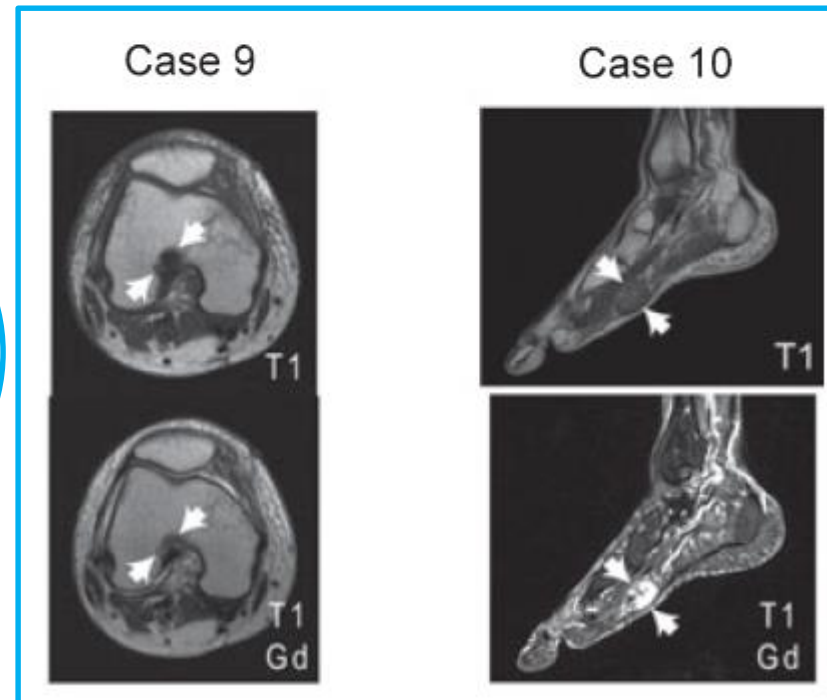
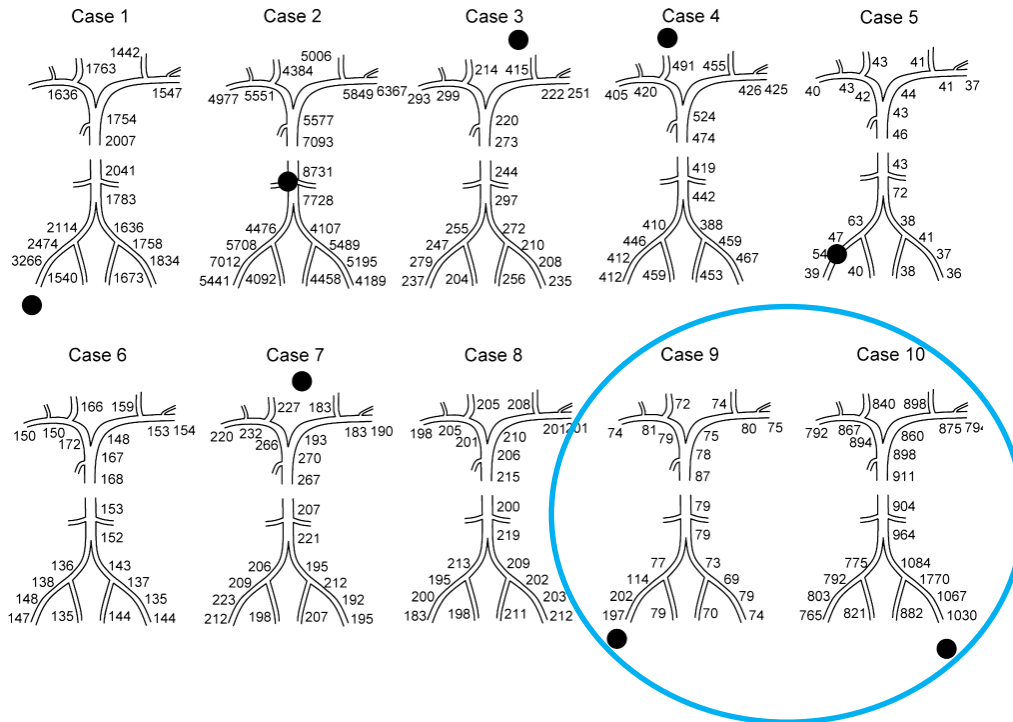
# Clinical utility of systemic venous sampling of FGF23 for identifying tumours responsible for tumour-induced osteomalacia



Case 4

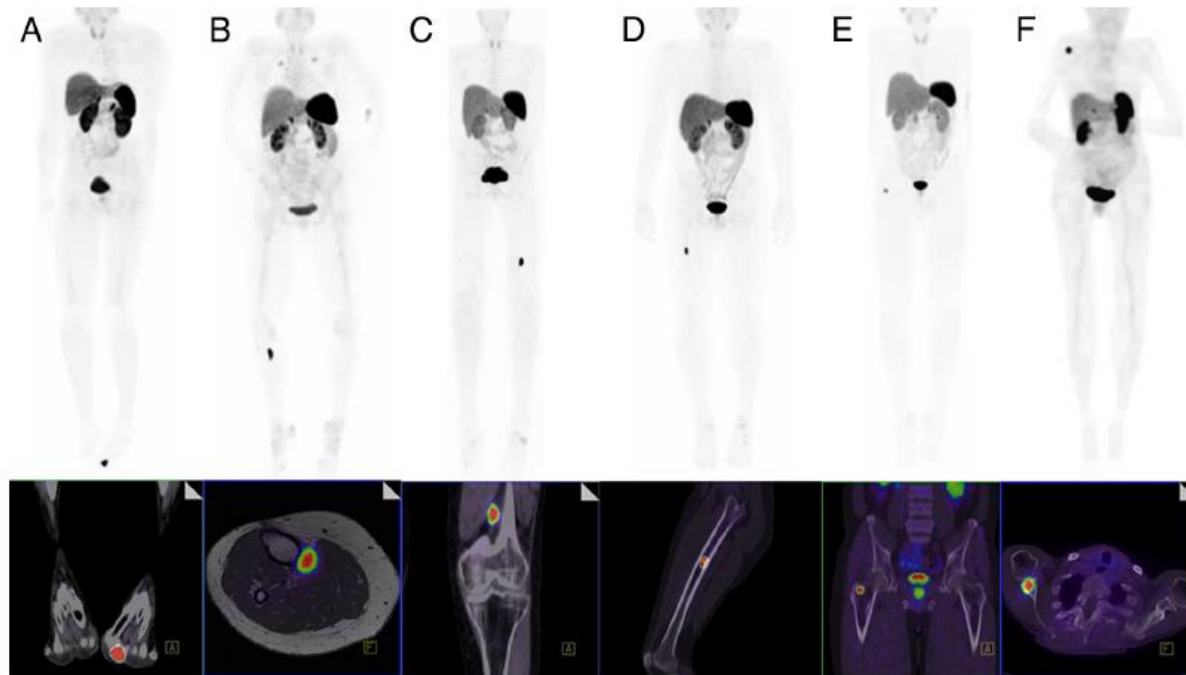


## Clinical utility of systemic venous sampling of FGF23 for identifying tumours responsible for tumour-induced osteomalacia



# Improving Diagnosis of Tumor-Induced Osteomalacia with Gallium-68-DOTA-Octreotate (DOTATATE)\* Somatostatin Receptor PET/CT imaging

Roderick J. Clifton-Bligh,\* Michael S. Hofman,\* Emma Duncan, le-Wen Sim, David Darnell, Adele Clarkson, Tricia Wong, John P. Walsh, Anthony J. Gill, Peter R. Ebeling, and Rodney J. Hicks



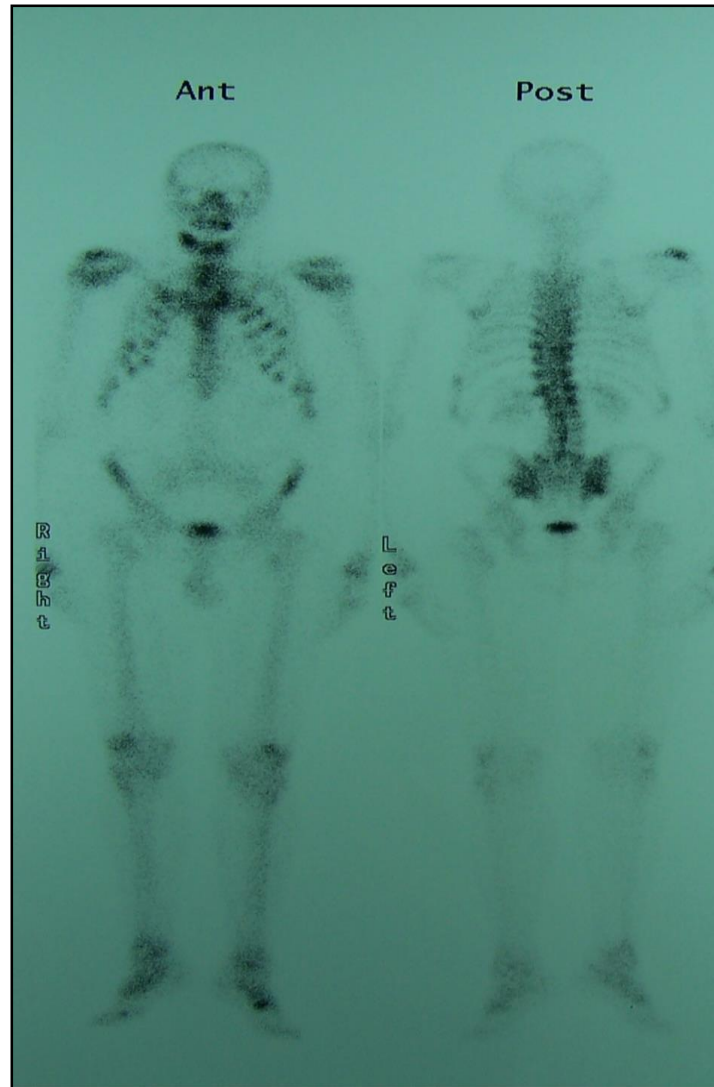
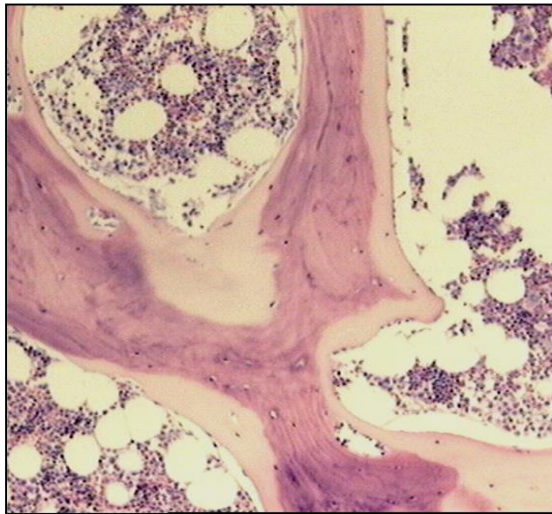
\* Highest affinity for Somatostatin Receptor type 2

## *Clinical challenges* nella gestione dell'Osteomalacia Oncogenica

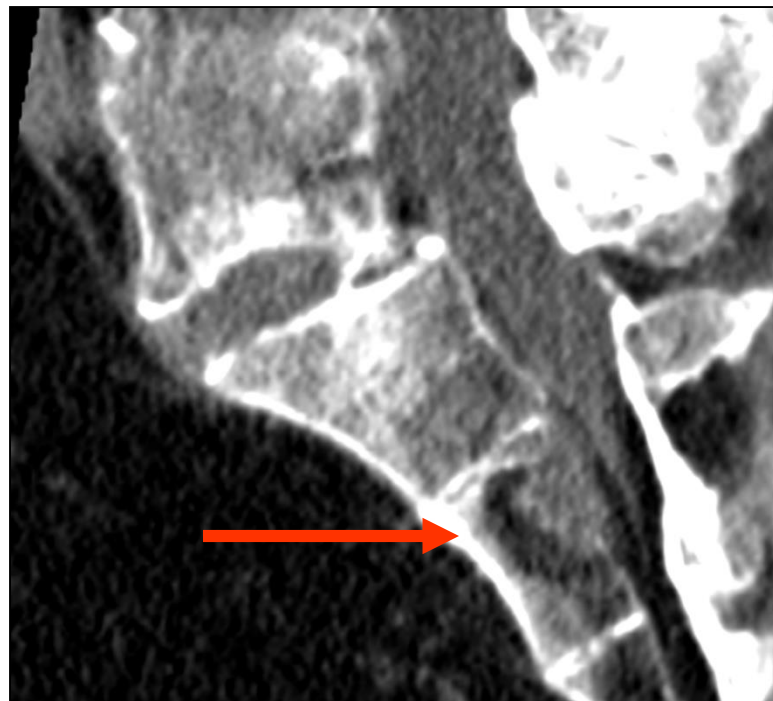
- Da un punto di vista clinico, nelle fasi iniziali di malattia può essere difficile sospettare un'osteomalacia per la presenza di **sintomi aspecifici**.
- I **dati di laboratorio** suggestivi per un'osteomalacia oncogenica possono essere **sottostimati** (ipofosfatemia considerata non rilevante; iperfosfaturia non sempre evidente; i livelli sierici di 1,25 OH vitamina D non vengono dosati di routine).
- Il **dosaggio di FGF-23 circolante** è difficilmente effettuabile nella pratica clinica quotidiana.
- I tumori responsabili dell'osteomalacia oncogenica sono spesso piccoli e **difficili da localizzare**.
- La **lenta crescita** del tumore può portare a un ritardo nell'identificazione.

**Mario M, 61 anni  
novembre 2006**

Osteomalacia  
Ipofosforemica Iperfosfaturica  
Ridotti livelli di 1,25OH vitamina D



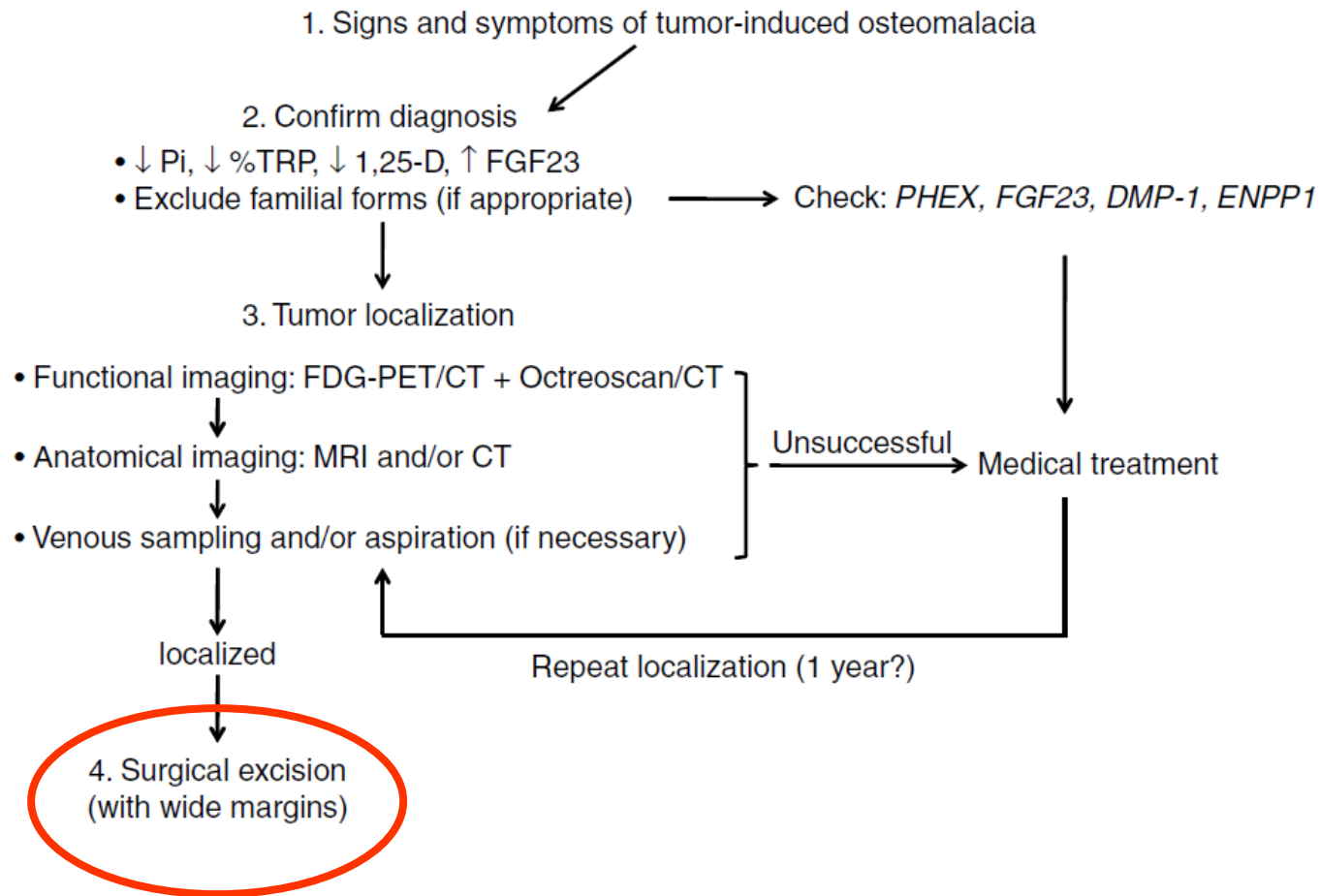
**Mario M, 71 anni**  
**novembre 2016**



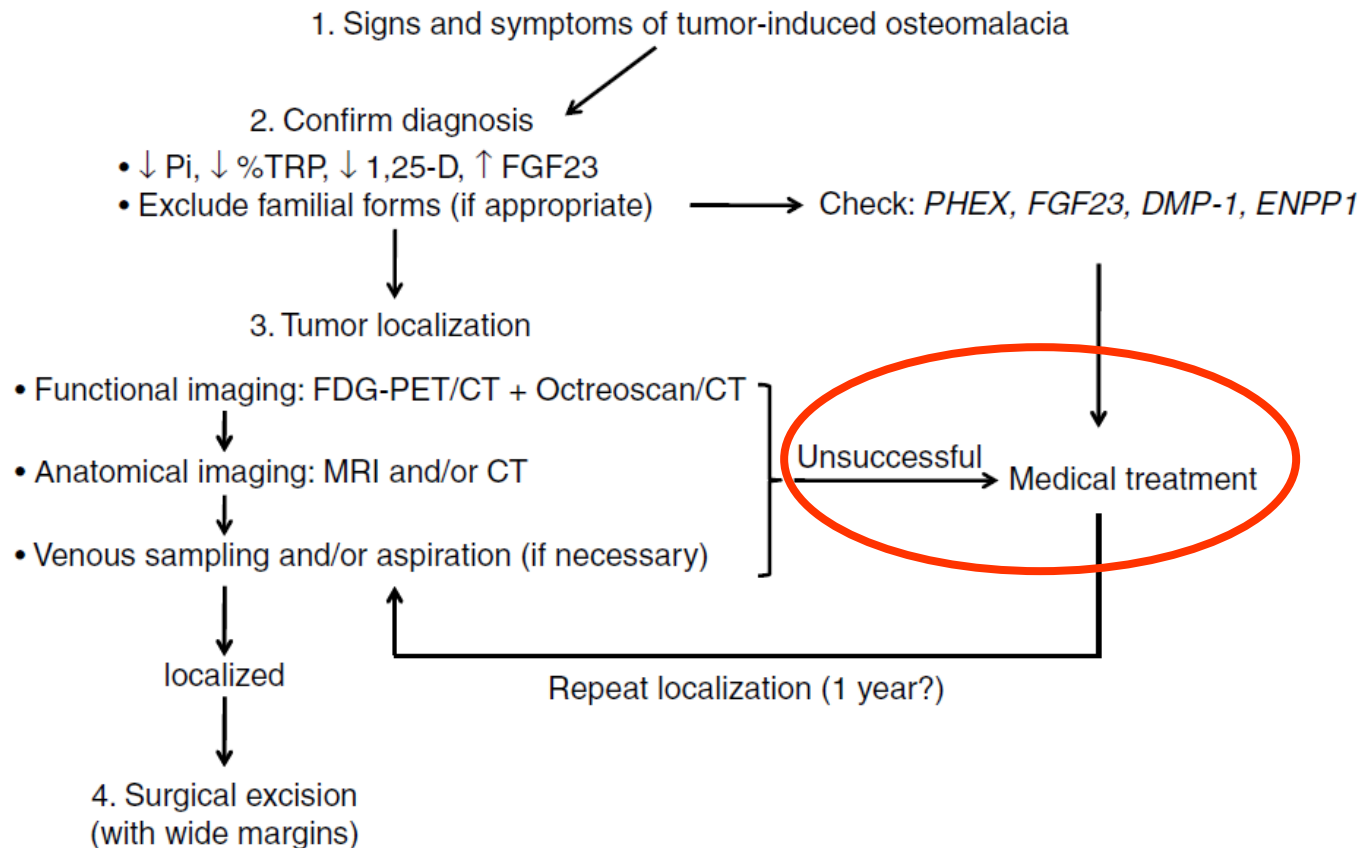
## *Clinical challenges nella gestione dell'Osteomalacia Oncogenica*

- Da un punto di vista clinico, nelle fasi iniziali di malattia può essere difficile sospettare un'osteomalacia per la presenza di **sintomi aspecifici**.
- I **dati di laboratorio** suggestivi per un'osteomalacia oncogenica possono essere **sottostimati** (ipofosfemia considerata non rilevante; iperfosfaturia non sempre evidente; i livelli sierici di 1,25 OH vitamina D non vengono dosati di routine).
- Il **dosaggio di FGF-23 circolante** è difficilmente effettuabile nella pratica clinica quotidiana.
- I tumori responsabili dell'osteomalacia oncogenica sono spesso piccoli e **difficili da localizzare**.
- La **lenta crescita** del tumore può portare a un ritardo nell'identificazione.
- La **rimozione del tumore** è l'unica cura definitiva. Nei casi in cui **non sia effettuabile**, sono stati proposti altri trattamenti (es. anticorpi monoclonali contro FGF-23) la cui efficacia clinica è da dimostrare su casistiche adeguate.

# Diagnosi e terapia dell'Osteomalacia Oncogenica



# Diagnosi e terapia dell'Osteomalacia Oncogenica



## Terapia medica dell'Osteomalacia Oncogenica

Scopo della terapia	Raggiungere livelli sierici di fosforo nel range di normalità per l'età del paziente
- Fosforo	<p>Dose</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 15-60 mg/kg al giorno (~ 1-3 g/die negli adulti)</li><li>- La dose dovrebbe essere frazionata in 4-5 somministrazioni al giorno per migliorare la tolleranza</li></ul>
- Calcitriolo	<ul style="list-style-type: none"><li>- 15-60 ng/kg al giorno (~ 0.75-3 µg/die negli adulti)</li><li>- Iniziare da 1.5 µg/die e aggiustare il dosaggio (2-3 somministrazioni al giorno)</li></ul>

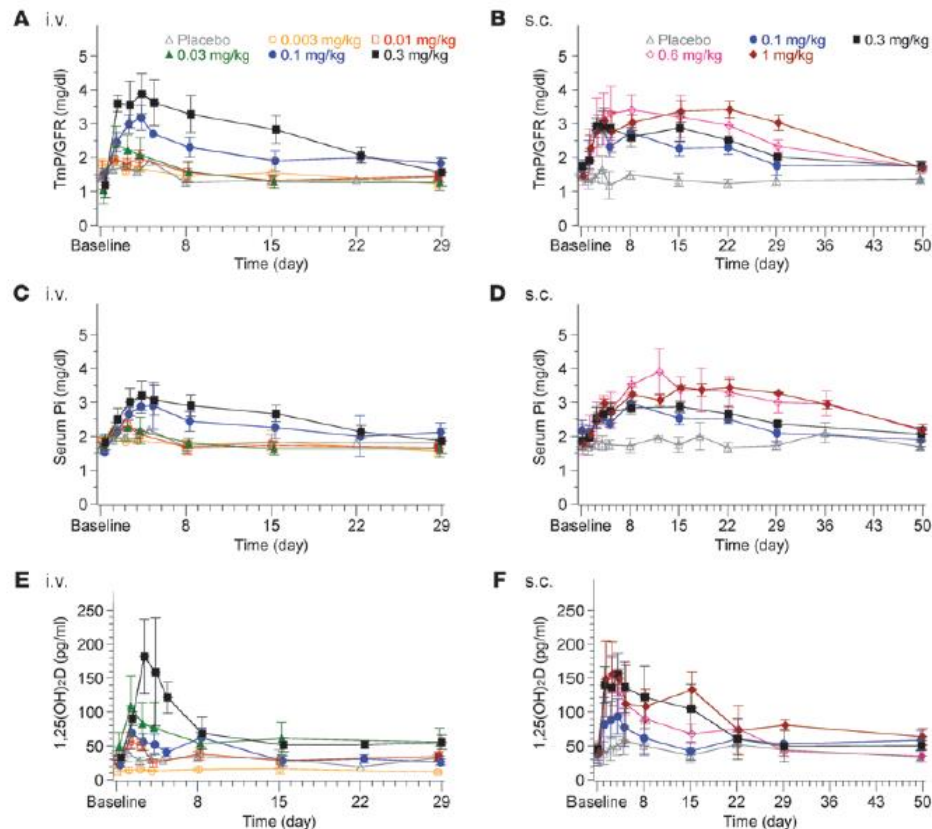
# Osteomalacia Oncogenica: altre opzioni terapeutiche

- Cinacalcet (calcio-mimetico)
  - Inibizione del PTH
  - Incremento della fosforemia
  - Rischio di ipercalciuria
- Analoghi della Somatostatina (Octreotide)
  - Non efficaci da un punto di vista clinico
- Radioterapia e chemioterapia
  - Ridotta efficacia in tumori a lenta crescita
- Calcitonina
  - Non dati a lungo termine
- Anticorpi monoclonali contro FGF-23/FGFR1

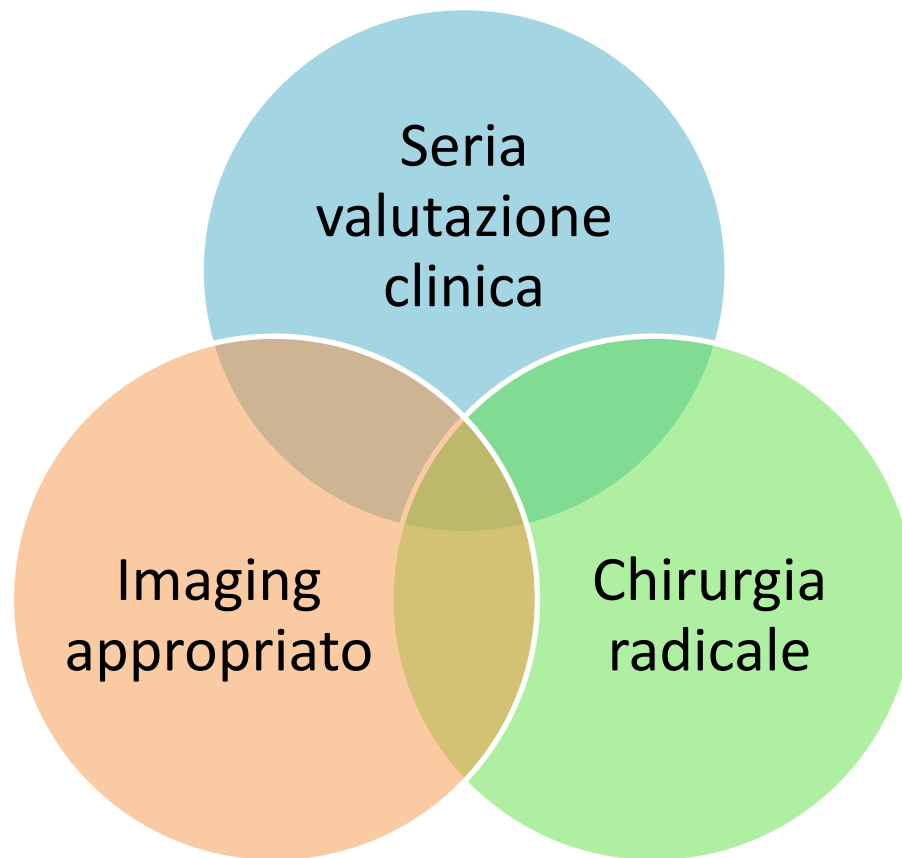


# Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia

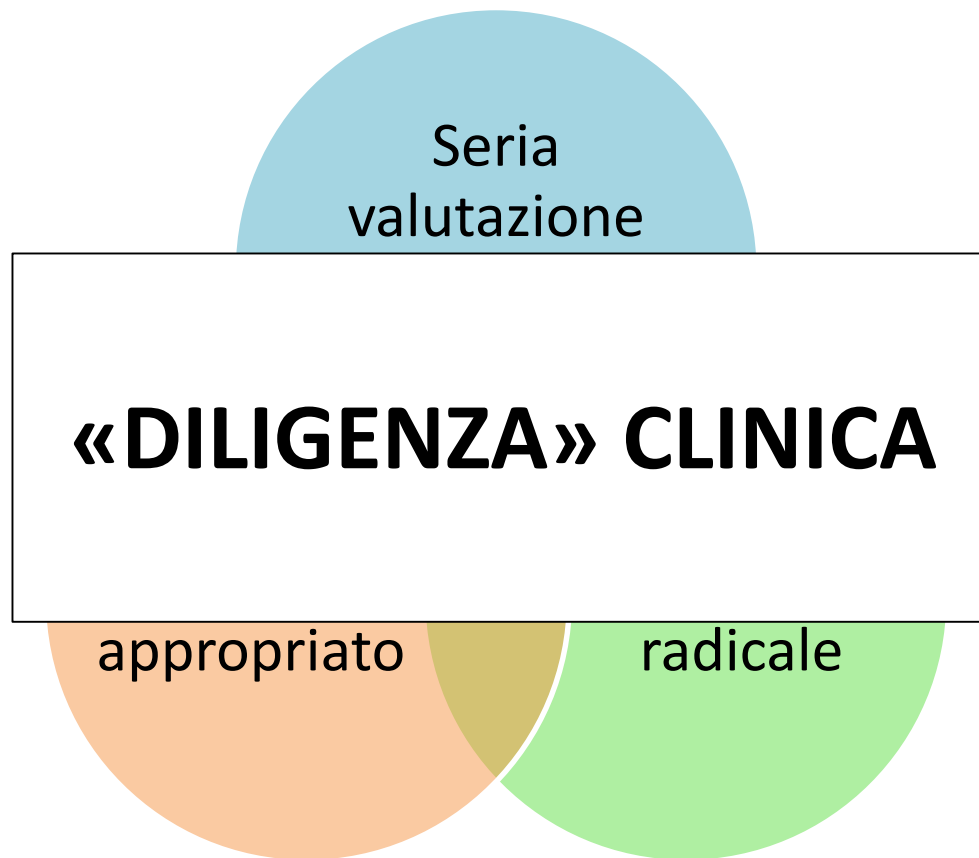
Thomas O. Carpenter,<sup>1</sup> Erik A. Imel,<sup>2</sup> Mary D. Ruppe,<sup>3</sup> Thomas J. Weber,<sup>4</sup> Mark A. Klausner,<sup>5</sup> Margaret M. Wooddell,<sup>5</sup> Tetsuyoshi Kawakami,<sup>5</sup> Takahiro Ito,<sup>5</sup> Xiaoping Zhang,<sup>5</sup> Jeffrey Humphrey,<sup>5</sup> Karl L. Insogna,<sup>1</sup> and Munro Peacock<sup>2</sup>



# La «cura» dell'Osteomalacia Oncogenica



# La «cura» dell'Osteomalacia Oncogenica



EDITORIAL

## **“Slow and steady wins the race”: the importance of perseverance in the management of oncogenic osteomalacia**

Maria Manara<sup>1</sup> · Luigi Sinigaglia<sup>1</sup>

