



다발성 부전골절을 동반한 종양성 골연화증 - 증례 보고 -

박영창 · 서준오 · 양규현[✉]

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 정형외과학교실

Oncogenic Osteomalacia with Multiple Insufficiency Fractures - A Case Report -

Young-Chang Park, M.D., Joon-Oh Seo, M.D., Kyu-Hyun Yang, M.D., Ph.D.[✉]

Department of Orthopaedic Surgery, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Received May 2, 2017

Revised May 27, 2017

Accepted May 27, 2017

✉Correspondence to:

Kyu-Hyun Yang, M.D., Ph.D.
Department of Orthopaedic Surgery,
Gangnam Severance Hospital, Yonsei
University College of Medicine, 211
Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06273,
Korea

Tel: +82-2-2019-3414

Fax: +82-2-573-5393

E-mail: kyang@yuhs.ac

Financial support: None.

Conflict of interests: None.

Oncogenic osteomalacia is a rare paraneoplastic syndrome, characterized by hypophosphatemia, renal phosphate wasting, osteomalacia, and multiple insufficiency fractures, as a result of the tumor. A wide excision of the causative tumor is considered as the treatment of choice, following which, a dramatic recovery is expected. Authors report a case in which the symptoms and bone mineral density were dramatically recovered after an excision of the causative tumor around the tibialis posterior muscle in oncogenic osteomalacia.

Key Words: Oncogenic osteomalacia, Insufficiency fractures, Hypophosphatemia

종양성 골연화증은 종양에서 분비하는 fibroblast growth factor (FGF)-23으로 인하여 발생하는 저인산혈증, 신장 인산염 소모(renal phosphate wasting), 골연화증 및 다발성 부전골절을 특징으로 하는 드문 부종양성 증후군이다. 1947년 McCance¹⁾에 의해 처음 기술되었으며, 이후 전 세계적으로 약 350예 이상이 보고되었다.²⁾ 환자는 골통, 근력 약화, 근무력감, 골절 등 비특이적인 임상증상을 호소하기 때문에 진단 및 종양의 존재를 확인하는 데 상당한 시간이 소요되는 사례

가 많다.³⁾ 궁극적인 치료로는 원인이 되는 종양을 찾아내어 완전절제하는 것이며, 이로써 수술 후 극적인 회복을 기대할 수 있다. 저자들은 종양성 골연화증으로 진단된 31세 남자 환자에서 종양 제거만으로도 다발성 부전골절 유희과 증상 및 골밀도가 극적으로 회복된 사례를 보고하면서 빠른 진단과 종양의 탐색 및 제거가 이 병의 치료에 얼마나 중요한가를 강조하기 위하여 증례 보고하고자 한다.

증례 보고

31세 남자 환자가 2년 전부터 특이 수상력 없이 발생한 등과 허리, 족관절 등 다발성 부위의 통증을 주소로 내원하여 척추의 다발성 압박 골절 소견으로 강남세브란스병원에 입원하였다(Fig. 1).

특별한 과거력이나 가족력은 없었으며, 전신 골 스캔상 늑골, 골반골, 근위 대퇴골 등에서 다발성 열소가 관찰되었다



Fig. 1. Spine simple x-ray lateral view shows that vertebral height of T10, 11, 12, L1, and 2 decreased slightly (A) and magnetic resonance imaging T1-weighted enhanced image shows multiple compression fracture (B).

(Fig. 2). 골밀도상 Z값은 좌측 대퇴 경부에서 -2.0, 제3 요추에서 -3.2, 제4 요추에서 -3.6으로 측정되었고 척추 골밀도는 평균 -3.4였다. 제1, 2 요추는 압박골절로 인한 변형으로 판독에서 제외되었으며, 골절을 동반한 심한 골다공증으로 진단되었다. 혈액검사상 인 수치의 감소, 알칼리성 인산분해효소(alkaline phosphatase, ALP)의 증가, 부갑상선 호르몬



Fig. 2. Whole body bone scan shows multifocal bony uptakes in the bilateral ribs, pelvis, femoral neck, knee, and ankle. RT: right, LT: left.

Table 1. Laboratory Findings in Oncogenic Osteomalacia

Variable	Oncogenic osteomalacia	Case				Reference range
		Initial visit	Preoperative	POD 1 day	POD 1 week [†]	
Phosphorus (mg/dl)	↓	1.7*	1.9*	3.5	3.7	2.9-4.6
25(OH)D (ng/ml)	NL or ↓	11.1*	12.1*	-	16.5*	30-100
1,25(OH) ₂ D (pg/ml)	↓ or NL	-	18.79	-	278.62*	19.6-54.3
Alkaline phosphatase (IU/L)	↑	172*	215*	201*	220*	44-99
PTH (pg/ml)	NL or ↑	118.3*	48	-	-	15-65
Calcium (mg/dl)	NL	8.8	8.9	8.6	8.8	8.5-10.1
FGF-23 (RU/ml)	↑	-	608*	-	72	<180

*Abnormal laboratory findings. [†]Serum phosphate and FGF-23 levels were normalized 1 week after excision of phosphaturic mesenchymal tumor. POD: postoperative day, PTH: parathyroid hormone, FGF-23: fibroblast growth factor-23, NL: normal.

(parathyroid hormone, PTH)의 증가, 25(OH) vitamin D는 감소되었다(Table 1). 신장 및 갑상선 기능 검사는 정상이었으며, 부갑상선 스캔 상에서 특별한 병변은 관찰되지 않았다. PTH 피하 주사 투여 및 칼슘, 비타민 D를 복용하며 1주일 입원 후에 퇴원, 외래 추시하였다.

퇴원 후 4개월 뒤, 보행 중 좌측 고관절 통증이 갑자기 악화되어 응급실로 내원하였으며, 고관절 방사선 사진상 좌측 대퇴골 경부 내측 기저부에 부전골절 소견이 관찰되어 본과



Fig. 3. Insufficiency fracture of the femoral neck. A lucent line (arrow) is called a Looser's zone or pseudofracture.

로 입원하였다(Fig. 3). 환자의 통증 조절과 조기 보행을 위하여 예방적 금속정 삽입술을 시행하였다. 혈액검사상 지속적인 저인산혈증과 1,25(OH)₂ vitamin D의 감소, ALP의 증가 소견을 보였다. 뇨 검사상 과인산뇨증은 아니지만 신장에서 인산염이 부적절하게 소모되는 소견을 보였다(24 hr urine P: 782 mg, 정상치: 400–1,300 mg/24 hr; tubular maximum of phosphate/glomerular filtration rate: 1.27 mg/dl, 정상치: 2.3–4.3 mg/dl).⁴⁾ 지속적인 저인산혈증은 1-alpha hydroxylase를 자극하여 1,25(OH)₂ vitamin D의 농도를 증가시켜서 장내 인의 흡수를 촉진시킴으로써 저인산혈증을 교정한다. 본 증례와 같이 저인산혈증임에도 불구하고 1,25(OH)₂ vitamin D의 농도가 낮은 것은 1-alpha hydroxylase를 억제하는 물질이 혈중에 있는 것을 의미하며, 이런 물질 중의 하나인 FGF-23을 측정한 결과 608 RU/ml (정상치: <180 RU/ml)로 크게 증가된 것이 확인되었다(Table 1). FGF-23은 골연화증을 일으키는 종양에서 자주 분비하기 때문에 종양의 위치 추적을 진행하였다. 원인이 되는 종양의 위치를 확인하기 위해 ¹¹¹Indium-octreoscan을 시행하였으며, 좌측 하지의 경골 주위에서 열소가 확인되었다. 하퇴부에 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI) 검사를 시행하였으며 후 경골근내에 종양을 확인하였다(Fig. 4). 종양은 피막에 쌓여 주위와 잘 분리되어 있었으며, 수술적으로 완전히 절제하였다(Fig. 5). 조직 병리상 인산노성 간엽성 종양(phosphaturic mesenchymal tumor)으로 진단되었다.

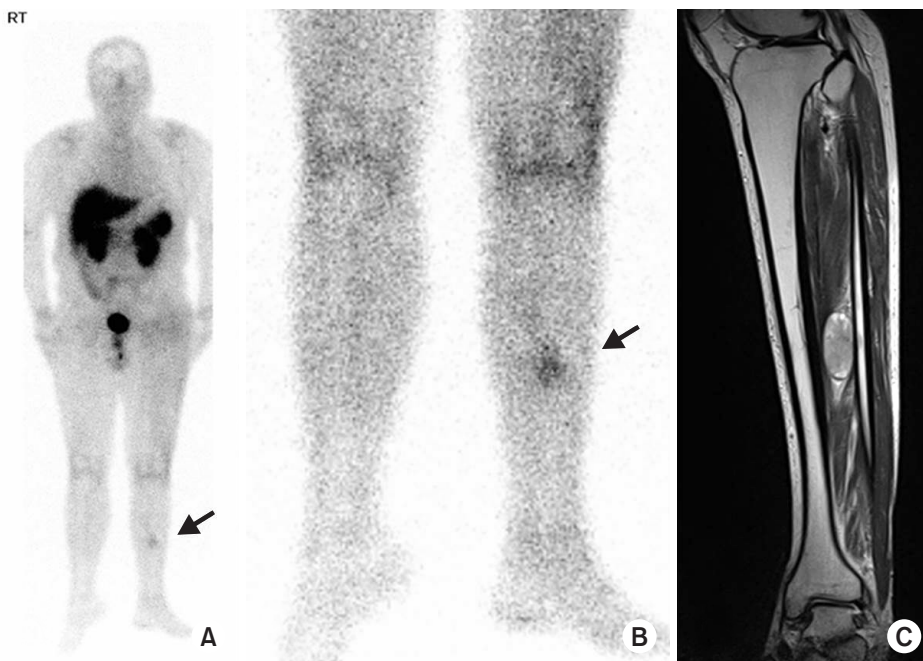


Fig. 4. (A, B) Tumor localization. Causative tumor (arrows) was found on the left lower leg by Octreoscan. (C) Magnetic resonance imaging T2-weighted image shows 4.5×2.0×2.0-cm-sized soft tissue tumor located at the tibialis posterior muscle belly. Tumor had a round, well-defined margin with heterogeneous signal intensity. RT: right.

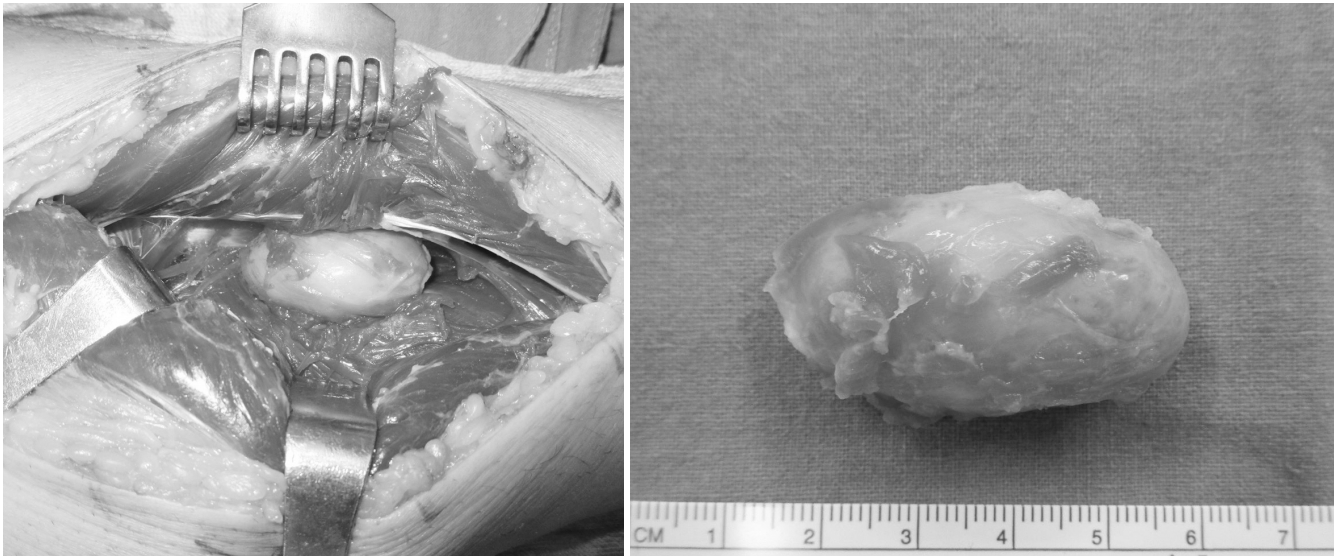


Fig. 5. Intraoperative image. Tumor was excised completely.

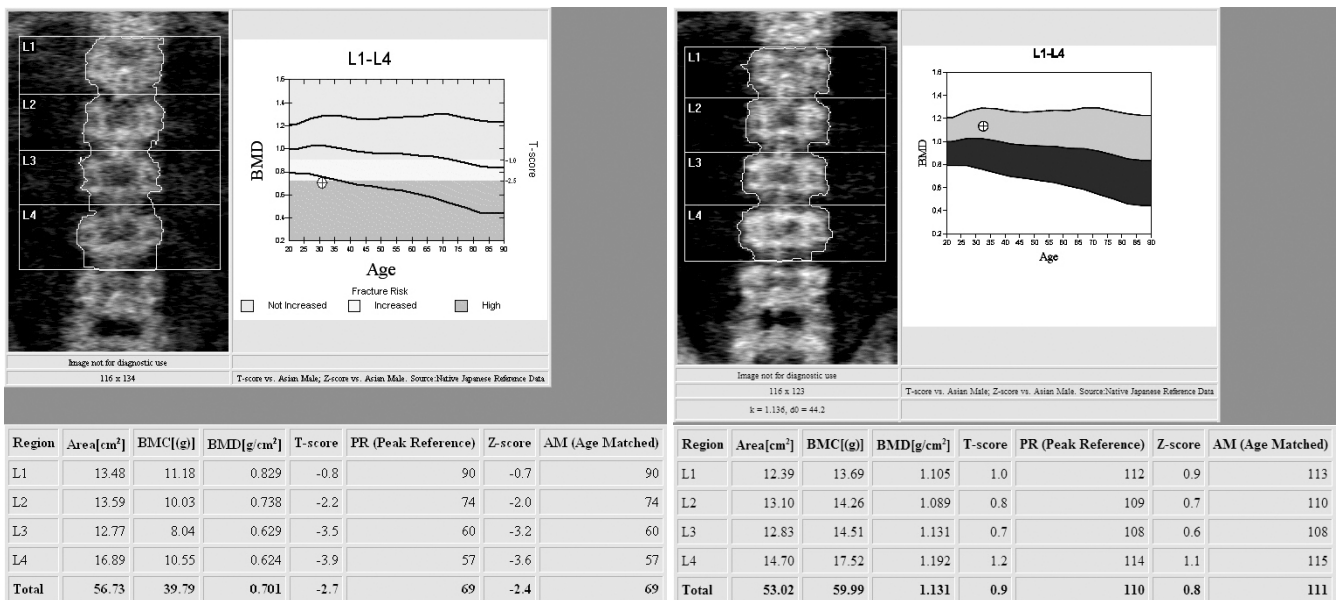


Fig. 6. Bone mineral density (BMD) change. Compared to the preoperative status, BMD and Z-score at 1 year and six months follow-up after surgery showed good recovery. BMC: bone mineral content.

혈중 인 수치는 수술 후 1일째 정상이 되었다. 수술 후 7일째 시행한 혈액검사상 1,25(OH)₂D는 증가하였으며, FGF-23 (72 RU/ml)은 정상으로 회복되었다(Table 1). 이후 다른 치료 없이 경과 관찰하였으며 수술 후 1년 6개월째 시행한 골 밀도상에서 제3 요추의 Z값은 -3.2에서 0.6으로, 제4 요추의 Z값은 -3.6에서 1.1로 회복되었다(Fig. 6). 좌측 전자부의 부전골절도 치유되어 금속정을 제거하였다.

고찰

Jiang 등⁵⁾이 1987년부터 2011년까지 총 308명의 종양성 골연화증 환자를 분석하여 발표한 논문에 따르면, 평균 연령은 45±16세(2-86세)였으며, 여성 47%, 남성 53%의 비율이었다. 골 조직 기원이 40%, 연부조직 기원이 55%였으며, 약 3%의 환자군에서는 종양 위치를 찾지 못하였고, 2%의 환자군에서는 다발성 종양이 발견되었었다.

종양에서 분비되는 FGF-23은 근위세뇨관에서 type II sodium-phosphate co-transporters (NaPi-IIa and NaPi-IIc)의 발현을 감소시켜서, 인의 재흡수를 막아서 신장에서 인 배출을 증가시켜서 저인산혈증을 일으킨다. 또한 1- α hydroxylase를 억제하여 25(OH) vitamin D가 1,25(OH)₂ vitamin D로 활성화되는 것을 억제한다.

종양성 골연화증의 임상 증상은 비특이적이고 모호하여 진단이 종종 늦어지며, 증상 발현 후 진단되는 데까지 10여 년 이상이 걸리기도 한다.³⁾ 본 증례에서도 비특이적 증상을 호소하였으며 진단까지 2년 4개월이 걸렸다. 따라서 전형적인 생화학적인 패턴인 저인산혈증, 신장 인산염 소모 및 골연화증 소견을 보일 시에는 종양성 골연화증을 반드시 의심해야 한다.

원인이 되는 종양은 보통 크기가 작고 전신의 어디에도 발생할 수 있어 종양 탐색 시 많은 어려움이 따른다. 일반적으로 전신에 대한 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography (PET/CT), octreotide scintigraphy 등의 기능적 이미지 검사(functional imaging)를 시행해야 하며, 의심되는 병변이 확인되면 MRI 같은 해부학적 이미지 검사(anatomical imaging)로 위치를 확인하여야 한다.⁶⁾ 그러나 종양의 위치가 확인되지 않을 시에는 낮은 인과 1,25(OH)₂ vitamin D로 인한 이차성 부갑상선 항진증을 예방하기 위해 인과 1,25(OH)₂ vitamin D를 보충하면서 1년마다 주기적으로 종양을 찾기 위한 검사를 시행하여야 한다. 최근에는 68 Ga DOTATATE PET/CT가 정확하다는 발표들이 있었으며, 정확성은 97.7%, 민감도 100%, 특이도 90.9%로 보고되었다.⁷⁾ 또한 다발성 병변이 발견되거나 수술 전 정확한 종양의 위치 확인이 필요할 때는 selective venous catheterization을 시행하는 것이 도움이 되는 것으로 보고되었다.⁸⁾

치료의 원칙은 종양의 완전 절제이며 완전 절제 시에는 극적인 치료 효과가 있다. 절제 후 특별한 치료 없이 임상증상의 호전 및 생화학적 검사 소견의 정상화가 수일 내 빠르게 진행되며,⁶⁾ 감소된 골밀도는 수술 후 약 1년째에 정상에 가깝게 회복되는 것으로 몇몇 보고들에서 보고되었다.⁹⁾ 본 증례에서도 수술 후 특별한 치료 없이 임상증상 및 생화학적 비정상 소견이 빠르게 정상화되었으며, 골밀도 또한 정상으로 회복되었음을 확인하였다. 결론적으로 종양성 골연화증 치료에서 빠른 진단과 종양의 탐색 및 제거가 무엇보다 중요하며, 저자들이 경험한 증례를 통하여 다시 한 번 강조하기 위하여 보고한다.

요 약

종양성 골연화증은 종양에서 분비하는 FGF-23으로 인하여 발생하는 저인산혈증, 신장 인산염 소모, 골연화증 및 다발성 부전골절을 특징으로 하는 드문 부종양성 증후군이다. 치료는 원인이 되는 종양을 찾아내어 완전절제 하는 것이 원칙이며, 수술 후 극적인 회복을 기대할 수 있다. 저자들은 후 경골근 주위에 발생한 종양성 골연화증의 원인이 되는 종양을 제거하여 증상 및 골밀도가 극적으로 회복된 사례를 보고하는 바이다.

색인 단어: 종양성 골연화증, 부전골절, 저인산혈증

ORCID

박영창, <http://orcid.org/0000-0003-3726-4707>

서준오, <http://orcid.org/0000-0002-2070-3438>

양규현, <http://orcid.org/0000-0001-7183-588X>

References

1. McCance RA: Osteomalacia with Looser's nodes (Milkman's syndrome) due to a raised resistance to vitamin D acquired about the age of 15 years. *Q J Med*, 16: 33-46, 1947.
2. Kumar R, Folpe AL, Mullan BP: Tumor-induced osteomalacia. *Transl Endocrinol Metab*, 7: 1871, 2015.
3. Ledford CK, Zelenski NA, Cardona DM, Brigman BE, Eward WC: The phosphaturic mesenchymal tumor: why is definitive diagnosis and curative surgery often delayed? *Clin Orthop Relat Res*, 471: 3618-3625, 2013.
4. Jan de Beur SM: Tumor-induced osteomalacia. *JAMA*, 294: 1260-1267, 2005.
5. Jiang Y, Xia WB, Xing XP, et al: Tumor-induced osteomalacia: an important cause of adult-onset hypophosphatemic osteomalacia in China: report of 39 cases and review of the literature. *J Bone Miner Res*, 27: 1967-1975, 2012.
6. Chong WH, Andreopoulou P, Chen CC, et al: Tumor localization and biochemical response to cure in tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res*, 28: 1386-1398, 2013.
7. Zhang J, Zhu Z, Zhong D, et al: 68Ga DOTATATE PET/CT is an accurate imaging modality in the detection of culprit tumors causing osteomalacia. *Clin Nucl Med*, 40: 642-646, 2015.
8. Andreopoulou P, Dumitrescu CE, Kelly MH, et al: Selective venous catheterization for the localization of phosphaturic mesenchymal tumors. *J Bone Miner Res*, 26: 1295-1302, 2011.
9. Umphrey LG, Whitaker MD, Bosch EP, Cook CB: Clinical and bone density outcomes of tumor-induced osteomalacia after treatment. *Endocr Pract*, 13: 458-462, 2007.