

# Tumeur mésoenchymateuse thoracique : une cause rare d'ostéomalacie

Côme Bosse\*, Ludovic Fournel, Emelyne Canny-Hamelin

## RÉSUMÉ

Il s'agit d'un cas d'ostéomalacie paranéoplasique chez une femme de 47 ans consultant pour myalgies diffuses avec multiples fractures atraumatiques. La biologie montre une hypophosphatémie, une hypocalcémie, une hyperphosphaturie avec une élévation de Fibroblast Growth Factor 23. La tomographie par émission de positons a objectivé une tumeur à localisation pleuropariétale. L'exérèse de cette tumeur a été réalisée par pariéctomie vidéo-assistée, l'examen anatomopathologique retrouve une tumeur mésoenchymateuse phosphaturique dont la localisation décrite ici est très rare.

**Mots clés :** ostéomalacie paranéoplasique, Fibroblast Growth Factor 23, tumeur mésoenchymateuse phosphaturique, hypophosphatémie.

## ABSTRACT

*Thoracic phosphaturic mesenchymal tumor: a rare cause of osteomalacia*

This article presents a case of a 47-year-old woman consulting for muscle weakness and pain with multiple bone fractures. Labs showed low serum phosphate and calcium, high urine phosphate and high levels of fibroblast growth factor 23. Positron emission tomography showed a pleuroparietal tumor. We performed video-assisted thoracotomy resection of the tumor and histopathology showed a phosphaturic mesenchymal tumor. The rarity of this case lies in its thoracic location.

**Keywords:** oncogenic osteomalacia, fibroblast growth factor 23, phosphaturic mesenchymal tumor.

## 1. INTRODUCTION

L'ostéomalacie est un syndrome paranéoplasique rare caractérisé par un diabète phosphaté et une hypophosphatémie par diminution de la réabsorption rénale de phosphate. Les premières manifestations cliniques sont souvent des myalgies diffuses avec une faiblesse musculaire.

Les tumeurs le plus fréquemment associées à l'ostéomalacie oncogénique sont des tumeurs mésoenchymateuses phosphaturiques (PMT). Les PMT sont rares, avec un âge moyen de 45 ans et une discrète prédominance masculine. Elles sont principalement localisées aux membres (os et tissus mous). Elles sécrètent du Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) dans 80 % des cas, dont le taux diminue après exérèse [1].

Selon la classification 2012 de l'Organisation mondiale de la santé des sarcomes [2], les tumeurs mésoenchymateuses phosphaturiques sont des tumeurs à différenciation incertaine, d'agressivité intermédiaire, rarement métastatiques, bénignes ou malignes.

Le cas présenté ici est caractérisé par la rareté de sa localisation thoracique.

## 2. OBSERVATION

Une femme de 47 ans, sans antécédent, consulte pour myalgies diffuses, s'aggravant depuis 20 mois, associées à des fractures atraumatiques avec une fatigabilité musculaire et une diminution de force musculaire.

L'examen clinique est normal en dehors de la symptomatologie douloureuse. Elle ne présente pas de carence, pas de symptôme de maladie auto-immune ni point d'appel pour une localisation de cancer primitif.

Le bilan biologique retrouve une hypophosphatémie associée à une hypocalcémie sans hyperparathyroïdie (ostéomalacie), avec

un diabète phosphaté (phosphaturie élevée). Le bilan biologique est présenté dans le tableau 1. Aucune origine auto-immune n'est retrouvée et les marqueurs tumoraux sont négatifs. Un premier traitement par supplémentation phosphocalcique avec vitamine D est instauré mais le tableau clinico-biologique de la patiente continue de s'aggraver.

Tableau 1. Bilan biologique de la malade à l'admission.

Valeurs biologiques anormales	Résultat	Normes
FGF23 sérique	125 RU/mL	30-120
Phosphorémie	0,46 mmol/L	0,8-1,4
Calcémie	2,18 mmol/L	2,25-2,6
Phosphatases alcalines sériques	238 UI/L	35-120

FGF23 : Fibroblast Growth Factor 23.

L'imagerie retrouve de multiples fractures osseuses avec une ostéopénie diffuse. Le TEP-TDM au 18-FDG retrouve un hypermétabolisme modéré associé aux fractures osseuses ainsi qu'à un épaississement pleuropariétal centimétrique au niveau des 4<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> côtes gauches (SUVmax=2) [figure 1]. L'octréoscan ne montre pas de fixation du marqueur. Le TEP-TDM DOTATOC (68 Ga) confirme l'existence d'un foyer hypermétabolique pleuro- pariétal en regard de la 4<sup>e</sup> côte gauche (SUV max = 5,2).

L'ostéomalacie est alors attribuée à ce nodule thoracique et une indication d'exérèse chirurgicale à but diagnostique et thérapeutique est posée.

La patiente bénéficie d'une thoracoscopie gauche première exploratrice confirmant la localisation pariétale de la tumeur. Celle-ci est bien limitée, extrapleurale et adhérente au plan musculaire et osseux du 4<sup>e</sup> espace. Une pariéctomie élective par minithoracotomie est donc réalisée pour effectuer une exérèse complète de la tumeur [figure 2]. L'histologie retrouve une tumeur paracostale de la 5<sup>e</sup> côte de 10 mm de grand axe correspondant à une tumeur mésoenchymateuse phosphaturique [figure 3].

Service de chirurgie thoracique, hôpital Cochin, Paris, France.

\* Auteur correspondant : comebosse@gmail.com

Conflit d'intérêt : aucun. / Conflict of interest statement: none declared.



Figure 1. TEDTDM 18FDG.

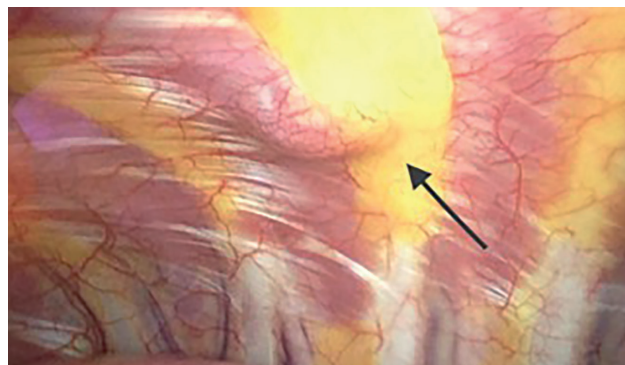


Figure 2. Aspect vidéothoroscopique de la lésion.

L'exérèse est complète (R0) et les suites postopératoires sont simples.

À la visite de contrôle à un mois, la patiente présente une amélioration clinique avec diminution des douleurs et normalisation du bilan biologique. À 2 mois, le bilan phosphocalcique est toujours normal et le taux sérique de FGF23 a diminué de 54 %. Pendant une durée de suivi de 3 mois, aucun signe de récurrence n'est survenu. Le tableau 2 présente les constantes biologiques postopératoires de la patiente. Les phosphatases alcalines sont normalisées.

Tableau 2. Suivi des valeurs biologiques avant et après chirurgie.

Délai postopératoire (jours)	Ca	P	FGF23
J2	2,22	0,55	
J40	2,40	1,51	25
J75	2,29	1,43	57

Ca : calcémie ; P : phosphatémie ; FGF23 : Fibroblast Growth Factor 23.

### 3. DISCUSSION

Les PMT sont des tumeurs rares et leur localisation thoracique est exceptionnelle. Seulement un autre cas de PMT de localisation thoracique (à l'exception du rachis) a été décrit dans la littérature [3].

La majorité des cas retrouvés de tumeurs mésoenchymateuses concernaient des adultes, avec un âge moyen de 42 ans (intervalle 7-71 ans) et un sexe ratio équivalent. L'histoire clinique révélatrice de la maladie était généralement similaire : douleurs osseuses, fractures pathologiques, fatigabilité et altération de l'état général avec perturbation du bilan biologique (diabète phosphaté et élévation du FGF23).

La localisation était le plus souvent osseuse (61 % des cas retrouvés lors d'une recherche exhaustive), au niveau des membres (tibia, os du carpe, pied) ou du rachis. Une autre localisation fréquemment décrite était la sphère ORL (éthmoïde, mandibule, sinus). La taille moyenne des tumeurs était de 49,7 mm de diamètre maximal (10-140 mm). La présentation de la maladie était très rarement métastatique d'emblée avec un délai moyen nécessaire au diagnostic variant de 5 à 6 ans.

Les récurrences restent rares en cas d'exérèse complète avec marges R0 et peuvent être locales ou à distance avec un délai de survenue d'environ 24 mois dans les différents cas décrits (4-72 mois).

Les tumeurs responsables d'ostéomalacie paranéoplasique sont souvent difficiles à localiser en raison de leur petite taille, de leur croissance lente et asymptomatique et de leur tropisme potentiel dans le corps entier. Pour cette raison le délai moyen entre le début des symptômes et le diagnostic précis est de 5 ans [4]. Plusieurs examens d'imagerie comme l'IRM et le scanner peuvent localiser la tumeur mais manquent de spécificité. Généralement l'ostéoscanner est conseillé pour les tumeurs mésoenchymateuses mais chez cette patiente la tumeur ne fixait pas.

Certains auteurs recommandent la possibilité d'une cartographie veineuse de FGF23, avec des mesures supérieures autour de la tumeur, et de combiner cette méthode avec un examen d'imagerie (IRM, TDM) [5].

Dans notre cas, le TEP-TDM 18FDG et TEP-TDM DOTATOC ont été utiles pour localiser la tumeur et éliminer des localisations secondaires.

Les PMT sont caractérisées par leur sécrétion de FGF23, une hormone qui contrôle l'homéostasie du phosphate dans l'organisme, il est présent chez l'homme sain et dosable par ELISA. Il est principalement exprimé par l'os (ostéocytes et moelle osseuse) mais aussi par le thymus, les ganglions lymphatiques et le thalamus. Son principal mécanisme d'action est la baisse de réabsorption de phosphate dans le tubule proximal rénal. Le FGF 23 est connu pour être responsable de l'ostéomalacie paranéoplasique, surtout de l'hypophosphatémie.

Le mécanisme serait une surexpression de FGF23 par la tumeur qui causerait une hypophosphatémie avec diabète phosphaté, hyperphosphaturie, baisse de la synthèse de 1-25OH vitamine D3 et ostéomalacie [6,7].

La plupart des patients sont résistants aux traitements de supplémentation par vitamine D, phosphore et calcium. Étant donné la sécrétion de FGF23 par la tumeur, une exérèse chirurgicale est indispensable même si 90 % des tumeurs sont bénignes.

Aucune alternative thérapeutique n'est actuellement décrite dans la littérature.

Les récurrences sont rares et facilement détectables par un dosage régulier de FGF23.

Il n'existe dans la littérature actuelle aucune recommandation concernant le suivi, la supplémentation éventuelle postopératoire et les dosages biologiques. Nous n'avons pas réalisé de dosage de FGF23 précoce postopératoire mais d'autres études ont montré que le niveau de FGF23 baisse significativement dès J1 [8].

Il est probable qu'un suivi clinique et biologique régulier, notamment du FGF23, permette de dépister plus précocement les récurrences à l'aide également des examens d'imagerie.

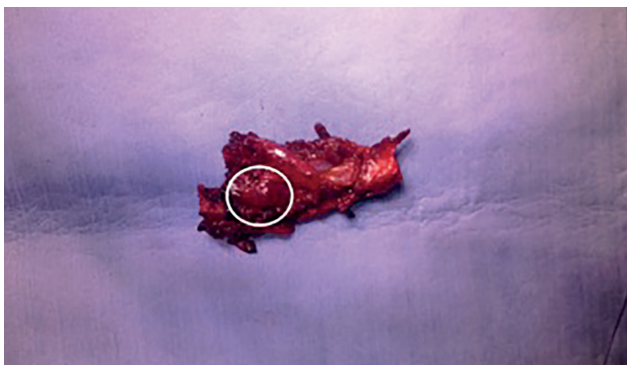


Figure 3. Pièce de parietectomie.

#### 4. CONCLUSION

Ce cas clinique présente un cas de PMT de localisation rare : thoracique. La tumeur a été localisée par TEP-TDM et traitée par chirurgie. Malgré leur grande rareté, les médecins doivent connaître les PMT comme cause possible d'ostéomalacie et savoir les détecter par des examens d'imagerie comme le TEP-TDM.

Ces tumeurs sont en général facilement accessibles à la chirurgie et les patients présentent une régression nette et rapide de leur maladie.

#### RÉFÉRENCES

1. Klein MJ, Bonar SF, Freemont T et al. Non-neoplastic diseases of bones and joints. American registry of pathology, Armed forces institute of pathology; 2011.
2. World Health Organization et International Agency for Research on Cancer, WHO Classification of tumours of soft tissue and bone, 4th éd. Lyon: IARC Press; 2013.
3. Okiror L, Khalil H, Vaiyapuri S, Kalkat M. Complete resection of a large phosphaturic mesenchymal tumour by chest wall resection and reconstruction. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2014 Dec 13 [Epub ahead of print].
4. Seufert J, Ebert K, Muller J et al. Octreotide therapy for tumor induced osteomalacia. N Engl J Med 2001;345(26):1883-8.
5. Nasu T, Kurisu S, Matsuno S et al. Tumor-induced hypophosphatemic osteomalacia diagnosed by the combinatory procedures of magnetic resonance imaging and venous sampling for FGF23. J Intern Med 2008;47(10):957-61.
6. Ramon I, Kleyne P, Body JJ et al. Fibroblast growth factor 23 and its role in phosphate homeostasis. Eur J Endocrinol, 2009;162(1):1-10.
7. Shimada T, Mizutani S, Muto T et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98(11):6500-5.
8. Hu FK, Yuan F, Jiang CY et al. Tumor-induced osteomalacia with elevated fibroblast growth factor 23: a case of phosphaturic mesenchymal tumor mixed with connective tissue variants and review of the literature. Chin J Cancer 2011;30(11):794-804.