



OSTEOMALACIA TUMORAL

Muriel S. Parisi,* Beatriz Oliveri.

Investigadoras del CONICET.

Sección Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

La osteomalacia tumoral (OT) u osteomalacia oncogénica es un síndrome paraneoplásico producido por una pérdida renal de fosfato. Es una enfermedad rara, con aproximadamente 130 casos publicados. Recientemente, se han descrito varios factores de origen óseo que participarían en el mantenimiento de la homeostasis del fósforo; en conjunto se los denomina "fosfatoninas", y el más conocido es el Factor de Crecimiento Fibroblástico 23 (FGF-23). Ésta es una hormona proteica detectable en el suero de sujetos sanos y ha sido relacionado con la fisiopatología de tres tipos de raquitismo/osteomalacia con hipofosfatemia: dos enfermedades hereditarias (raquitismo u osteomalacia hipofosfatémicos asociado/a al cromosoma X [XLH], y raquitismo u osteomalacia autosómicos dominantes [ADHR]), y la OT. Los tumores asociados a la OT son de origen mesenquimático, de crecimiento lento, complejos y polimórficos. En general estos tumores son benignos, de tamaño pequeño, asintomáticos y de localización incierta; también se ha descrito el cuadro en asociación con neoplasias malignas. El diagnóstico presuntivo requiere la documentación de hipofosfatemia y de una disminución marcada en la reabsorción tubular de fósforo. Deben registrarse los antecedentes familiares, y proceder a estudios de localización del tumor: la TC y la RNM son de poca utilidad, y recientemente se ha visto la sensibilidad de centellogramas con análogos de somatostatina y del PET scan con fluorodesoxiglucosa. El diagnóstico de certeza se obtiene si se logra la reversión de la hipofosfatemia con la extracción del tumor. El tratamiento médico requiere dosis altas de fosfatos y calcitriol por vía oral, no siempre bien tolerados. Se han usado también el octreotide y el calcimimético cinacalcet. El tratamiento curativo es la remoción quirúrgica del tumor causante.

Palabras clave: osteomalacia tumoral, tumores mesenquimáticos, fosfatoninas, FGF-23, hipofosfatemia.

Summary

TUMORAL OSTEOMALACIA

Tumoral osteomalacia (TO) or oncogenic osteomalacia is a paraneoplastic syndrome secondary to renal loss of phosphate. It is a rare disease, with approximately 130 cases in the literature. Recently, several bone-derived factors have been described which participate in phosphorus homeostasis; they are called "phosphatonins" and the best known is the Fibroblastic Growth Factor 23 (FGF-23). It is a polypeptidic hormone, present in the serum of normal subjects. It has been pathophysiologically related to three types of hypophosphatemic rickets/osteomalacia: X-linked (XLH), autosomal dominant (ADHR), and TO. Tumors responsible of TO are mesenchymatic in origin, small, asymptomatic, and of uncertain localization. The syndrome has been related to malignant neoplasias as well. Diagnosis requires documentation of hypophosphatemia and low tubular reabsorption of phosphorus. A negative family history is important. CT and MRI are not very useful in the localization of the tumor. More recently whole body scans with somatostatin analogs, and PET scans using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose have shown better sensitivity. Definitive diagnosis is made when the metabolic abnormalities disappear after surgical removal of the tumor. Medical treatment is done with oral calcitriol and phosphate at high doses, which usually are not well tolerated. Some recent reports indicate the usefulness of s.c. octreotide and of an oral calcimimetic (cinacalcet). But the only definitive treatment is surgical removal of the causative tumor.

Key words: tumoral osteomalacia, mesenchymatic tumors, phosphatonins, FGF-23, hypophosphatemia.

* Dirección postal: Hospital de Clínicas, Sección Osteopatías Médicas, Av. Córdoba 2351, 8° piso, (1120) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Correo electrónico: mparisi@hospitaldeclinicas.uba.ar

INTRODUCCIÓN

La osteomalacia tumoral (OT) u osteomalacia oncogénica es un síndrome paraneoplásico producido por una pérdida renal de fosfato, que fuera descrito por primera vez en 1947 por McCrance.¹ Desde entonces, numerosos estudios clínicos y experimentales evidenciaron la existencia de uno o más factores humorales, producidos por las células tumorales, como responsables de las profundas alteraciones del metabolismo óseo y mineral características de la enfermedad.³⁻⁶ La OT es una enfermedad rara, con aproximadamente 130 casos publicados en la literatura.²

FISIOPATOLOGÍA

Pérdida renal de fosfato y metabolismo anormal de la vitamina D.

La fisiopatología básica de la OT es la presencia de hipofosfatemia secundaria a la inhibición de la reabsorción tubular de fósforo, asociado a un defecto en el metabolismo de la vitamina D que bloquea el aumento fisiológico de los niveles de calcitriol en respuesta a la disminución de los niveles de fósforo.²

Los iones fosfato juegan un papel crítico para una correcta mineralización ósea, y sus niveles plasmáticos se mantienen a través de un balance entre la absorción intestinal, el intercambio con el compartimento intracelular y el *pool* de almacenamiento óseo y la reabsorción tubular renal. La parathormona (PTH) y la 1,25-dihidroxitamina D (1,25(OH)₂D) regulan estos procesos y mantienen los niveles séricos de fósforo dentro de un estrecho rango. La hiperfosfatemia favorece la aparición de calcificaciones ectópicas y deterioro funcional de varios órganos, en cambio la hipofosfatemia es una causa de raquitismo/osteomalacia. Recientemente, se han descrito otros factores de origen óseo que participarían en el mantenimiento de la homeostasis del fósforo:

- El Factor de Crecimiento Fibroblástico 23 (FGF-23).
- La Glicoproteína de la Matriz Extracelular (MEPE).
- La Proteína secretada *Frizzled-Related 4* (FRP-4).
- El Factor de Crecimiento Fibroblástico 7 (FGF-7).

Estas proteínas son conocidas como fosfatoninas y producen una disminución de la reabsorción tubular de fósforo.⁶

Se ha demostrado que extractos tumorales de pacientes con OT pueden inhibir *in vitro* el transporte de fosfato, producir hipofosfatemia e hiperfosfatemia *in vivo* e inhibir la actividad de la enzima 1- α -hidroxilasa renal.⁷⁻⁹

El estudio de los genes que se encuentran altamente expresados en los tumores asociados a la OT llevó a la identificación del gen del FGF-23, posterior clonado y caracterización del FGF-23 como posible fosfatonina.¹⁰ El FGF-23 es una hormona proteica detectable en suero de sujetos sanos.² Ha sido relacionado con la fisiopatología de tres tipos de raquitismo/osteomalacia con hipofosfatemia: dos enfermedades hereditarias (raquitismo/osteomalacia hipofosfatémico/a asociado/a al cromosoma X [XLH], y raquitismo/osteomalacia autosómico/a dominante [ADHR])^{11,12} y la OT.⁵ El gen responsable de XLH ha sido clonado, posicionado y nombrado gen regulador de fosfato con homología a endopeptidasas en el cromosoma X (*PHEX*). Este gen codificaría una endopeptidasa relacionada con la metabolización del FGF-23, su mutación inhabilitaría la enzima para clivar y así inactivar al FGF-23. A su vez, la mutación del gen FGF23, cuyo producto es una variante del FGF-23 que carece de la zona de clivaje a través de la cual se inactiva a la proteína, fue identificado como responsable de ADHR. Un alto porcentaje de pacientes con OT presentan niveles séricos anormalmente elevados de FGF-23. El FGF-23, que disminuye la reabsorción tubular de fósforo, sería la base molecular fisiopatológica para explicar la hipofosfatemia y sus consecuencias clínicas en estas patologías.³

Regulación de los niveles de FGF-23

Estudios en animales de experimentación:

- **FGF-23 y fósforo:** En estudios *in vivo* en roedores, la administración endovenosa de FGF-23 recombinante induce hipofosfatemia y aumenta los niveles proteicos y de ARNm del transportador sodio/fosfato 2a (NaPi-2a) renal, luego de 9 horas de la administración.¹³ Esto demuestra que la dis-



minución de la reabsorción tubular de fósforo en el túbulo proximal inducida por FGF-23 es producida, al menos en parte, por la disminución de los niveles del transportador NaPi-2a.

● **FGF-23 y PTH:** La PTH produce un efecto similar al FGF-23 sobre la reabsorción tubular de fósforo pero al cabo de 2 horas.¹⁴ Por otro lado la administración de FGF-23 no aumenta los niveles de PTH en animales de experimentación, sino que tienden a disminuir, y los efectos del FGF-23 se mantienen en animales paratiroidectomizados,¹³ sugiriendo una acción no dependiente de PTH.

● **FGF-23 y vitamina D:** El FGF-23 induce una disminución de los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ dentro de las 3 horas de su administración en roedores, aparentemente causada por una disminución de la expresión de la 1- α -hidroxilasa y aumento en la expresión de la 24-hidroxilasa renales.¹³ Estos cambios se mantienen aun con niveles séricos bajos de fósforo y $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ que, en general, tienden a producir el efecto opuesto. La administración de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en animales de experimentación produce un aumento de los niveles séricos de FGF-23 y de su ARNm en tejido óseo.

Estudios en humanos:

Se han reportado resultados contradictorios sobre la regulación de los niveles fisiológicos de FGF-23 en humanos. Varios autores observaron en voluntarios sanos que la privación de fósforo dietario produjo una disminución de los niveles de FGF-23 y la sobrecarga un aumento de los mismos.¹⁵⁻¹⁷ En cambio Larsson y col. no pudieron demostrar que cambios en la ingesta dietaria de fósforo (deprivación o sobrecarga) modificara los niveles de FGF-23 en sujetos sanos.¹⁸

La interrelación entre los niveles de FGF-23 y PTH es también tema de controversia. A partir de observaciones clínicas en individuos con hipoparatiroidismo, Collins y col sugieren que los niveles séricos de FGF-23 –regulados por $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ – son potenciados en presencia de PTH, y que la ausencia o secreción inadecuada de esta hormona disminuiría el efecto fosfatúrico del FGF-23.¹⁹

En pacientes estudiados con hiper e hipoparatiroidismo, así como en controles sanos, los niveles de FGF-23 se correlacionaron positivamente con los niveles séricos de fósforo. Estos resultados sugieren que en el hipoparatiroidismo el aumento de los niveles de FGF-23 sería una respuesta fisiológica secundaria compensatoria a la hiperfosfatemia presente en este síndrome.^{13,14,21-23}

La Figura 1 resume los mecanismos fisiológicos de regulación de la homeostasis del fósforo evidenciados recientemente.

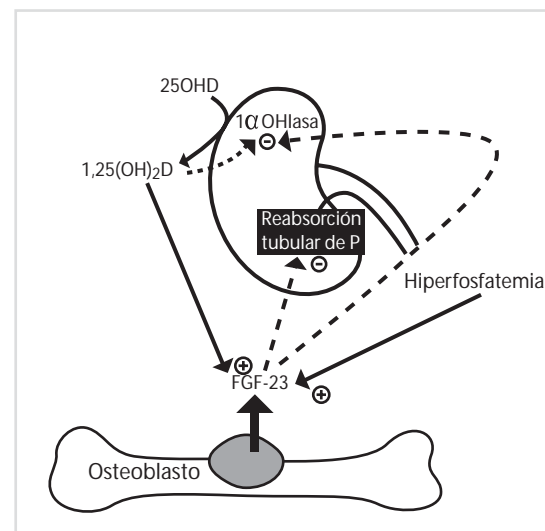


Figura 1. PTH: parathormona; FGF-23: factor de crecimiento fibroblástico 23; 25OH D: 25 hidroxivitamina D; $1,25(\text{OH})_2\text{D}$: 1,25 dihidroxivitamina D; 1 α OHlase: 1-alfa-hidroxilasa; P: fósforo.

La inducción de FGF-23 por $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en los osteoblastos genera un nuevo mecanismo de retroalimentación negativa en el control de la bioactivación de la vitamina D. En condiciones fisiológicas los niveles séricos de fósforo se encuentran entonces regulados por los niveles de PTH, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ y FGF-23.

TUMORES

Los tumores asociados a la OT son de origen mesenquimático, de crecimiento lento, complejos y polimórficos. En general estos tumores son de tamaño pequeño, asintomáticos y de localización incierta. Se han descrito en una gran variedad de sitios anatómicos como en los senos paranasales, huesos largos, nasofaringe y con mayor frecuencia han

sido descritos en extremidades y esqueleto apendicular.² Los tumores mesenquimáticos fosfatúricos del tipo tejido conectivo mixto (*phosphaturic mesenchymal tumors, mixed connective tissue type -PMTMCT-*) son los más frecuentes y han sido descritos en 70-80% de los casos. Si bien la OT es producida la mayoría de las veces por estos tumores mesenquimáticos benignos, también se ha descrito su asociación con neoplasias malignas.³

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS

La OT se presenta en general en pacientes adultos con una historia de larga evolución de síntomas progresivos; dolor muscular y óseo, debilidad y fatiga generalizadas, y con frecuencia fracturas recurrentes que aparecen como complicación de la enfermedad. En niños se manifiesta con hallazgos característicos de raquitismo incluyendo alteraciones de la marcha, retardo del crecimiento y deformidades esqueléticas.³ Debido a la oculta naturaleza de este síndrome, el tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es de aproximadamente 2,5 años.

Las características bioquímicas patognomónicas de la OT son:

- Bajas concentraciones de fósforo sérico.
- Hiperfosfatemia.
- Disminución de la reabsorción tubular de fósforo.
- Niveles bajos de 1,25(OH)₂D.

En general el grado de hipofosfatemia es severo con un rango entre 0,7 y 2,4 mg/dl. Los niveles séricos de calcio y 25OHD son normales y ocasionalmente puede observarse un aumento de PTH. La fosfatasa alcalina se encuentra invariablemente aumentada, a predominio de la isoforma de origen óseo. A su vez puede detectarse secundariamente glucosuria y aminoaciduria. Histológicamente se observa osteomalacia severa con clara evidencia de un defecto de mineralización, consecuencia del efecto aditivo de la hipofosfatemia y los bajos niveles calcitriol.²

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Análisis de laboratorio

Uno de los mayores obstáculos para el diagnóstico de OT es el hecho que la determinación de los niveles séricos de fósforo no se encuentra dentro de los estudios de laboratorio de rutina considerados por el médico clínico.³ La hipofosfatemia no es diagnosticada a menos que sea pedida expresamente por el médico tratante. Ante la sospecha clínica y de confirmarse hipofosfatemia, debe realizarse una completa evaluación del metabolismo mineral incluyendo la determinación de los niveles séricos de fósforo, calcio, fosfatasa alcalina total y ósea, creatinina, PTH, 1,25(OH)₂D y los niveles urinarios de calcio, fósforo, creatinina, aminoácidos, glucosa; y posterior cálculo de la reabsorción tubular de fósforo.²

Estudios por imágenes

Las radiografías ponen en evidencia las características típicas de osteomalacia incluyendo osteopenia generalizada, pseudofracturas y aumento del trabeculado óseo. En niños se observa ensanchamiento epifisario y otros hallazgos del raquitismo. El centellograma óseo con tecnecio suele mostrar el típico *superscan* y aumento focal de la captación del radiotrazador en los sitios de fractura.^{2,3}

Localización del tumor

El lapso de tiempo entre el diagnóstico y la localización del tumor es en promedio de unos 5 años. La detección y localización del tumor es imperativa debido que su resección quirúrgica es curativa.² La tomografía computada y la resonancia magnética nuclear no contribuyen con frecuencia a la localización de estos pequeños tumores.²⁴ La identificación, en los últimos años, de la presencia de receptores para somatostatina en tejido tumoral de pacientes con OT ha centrado el interés en la utilización del isótopo radioactivo ¹¹¹IN-pentetreotide (realización de un centellograma con octreotide), permitiendo en ciertos casos detectar el tumor.^{2,3} En el año 2005 se ha reportado por primera vez la utilidad del PET/CT SCAN con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa en un caso donde el centellograma con octreotide fue negativo.²⁴ Varios autores han



sugerido la mayor sensibilidad de este estudio, ya que no todos los tumores tienen receptores para somatostatina.²⁴⁻²⁶ En la Figura 2 se muestran las imágenes de un tumor de localización tibial en un paciente de 36 años

con diagnóstico de OT. En este caso el diagnóstico se realizó luego de 3 años de evolución de la sintomatología característica de la enfermedad; la localización del tumor se obtuvo al año del diagnóstico.

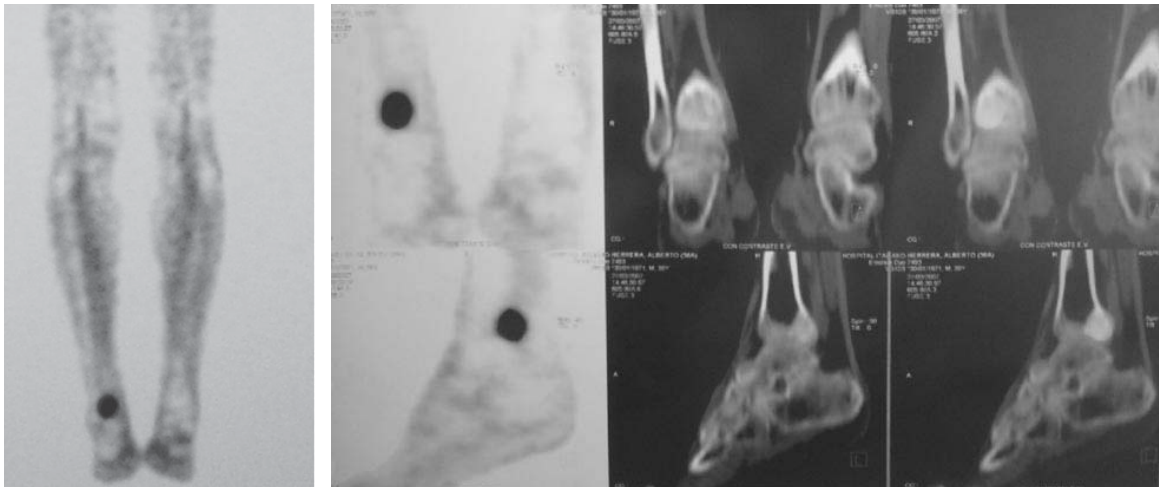


Figura 2: Tomografía con emisión de positrones (PET) combinada con una tomografía computada (TC) helicoidal y fusión de cortes congruentes de ambas modalidades (co-registración) con un equipo PET/TC híbrido (Biograph Duo, Siemens) con detectores de LSO. Las imágenes obtenidas expresan correlación anátomo-metabólica. Radiofármaco: ¹⁸F-FDG (¹⁸F-fluorodesoxiglucosa).

Diagnóstico diferencial

Hasta que el tumor sea localizado, otros síndromes perdedores de fosfatos deben ser considerados. La osteomalacia en adultos y el raquitismo en niños pueden ser secundarios a variadas condiciones, incluyendo alteraciones del metabolismo de la vitamina D, inhibidores de la mineralización, deficiencia de calcio o fósforo y pérdida renal de fosfato.³ Con la batería adecuada de determinaciones bioquímicas, la OT es fácilmente identificable de las formas más comunes de osteomalacia; sin embargo es indistinguible –desde el punto de vista bioquímico– de la XLH y ADHR. La ausencia de historia familiar y la forma de presentación orientan el diagnóstico. En contraste con la XLH, los pacientes con OT exhiben síntomas de debilidad, dolor y fracturas que son más severos, con una rápida progresión inhabilitante. Sin embargo, pacientes adultos con ADHR pueden presentar dolor severo y debilidad. Las fracturas por insuficiencia y estrés son más prominentes en la OT y la deformidad de miembros inferiores y

baja talla son característicos de HLH y ADHR. Cuando es imperativo definir el diagnóstico, el estudio genético de los genes *PHEX* y *FGF-23*, defectuosos en XLH y ADHR respectivamente, se encuentra disponible en la actualidad. El diagnóstico definitivo se obtiene por la identificación del tumor y remisión del síndrome luego de su exéresis.³

Se ha descrito un nuevo desorden hipofosfático en individuos con mutaciones del gen del cotransportador sodio-fosfato (*NPT2*).²⁷ La presencia de hipercalciuria y elevados niveles de calcitriol hacen el diagnóstico diferencial.

TRATAMIENTO

El tratamiento definitivo de la OT es la remoción de la neoplasia responsable de este síndrome paraneoplásico. Siendo estos tumores difíciles de localizar, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hace imperativo el tratamiento médico para tratar de corregir las alteraciones de laboratorio antes descritas

para mejorar la mineralización ósea y reducir la sintomatología. El tratamiento incluye la suplementación oral con altas dosis de fosfatos y calcitriol.³ Las altas dosis de fosfato que son necesarias para alcanzar y mantener la normofosfatemia son con frecuencia poco toleradas debido a trastornos gastrointestinales, incluyendo diarrea. Además, los pacientes pueden desarrollar hiperparatiroidismo secundario o terciario,²⁸ posiblemente como consecuencia de las perturbaciones subyacentes del eje fósforo/vitamina D/calciol, y ser aquél exacerbado por la suplementación con fósforo. Por otro lado, si bien este tratamiento puede normalizar transitoriamente los niveles séricos de fósforo, no se dirige al problema causal que es la pérdida renal del mismo. Otro hecho importante es que la administración oral de sales de fósforo y calcitriol aumentan los niveles séricos de FGF-23, cuestionando si este régimen terapéutico puede producir elevaciones posteriores de los niveles de FGF-23.

Collins y col.¹⁹ y también Gupta y col.²⁰ mostraron que los pacientes con hipoparatiroidismo mantienen niveles elevados de fósforo, aun en presencia de altos niveles de FGF-23, y sugieren que el efecto fosfatúrico depende en parte la presencia de PTH. Basados en esta hipótesis, utilizaron la administración de cinacalcet (agonista del receptor sensor de calcio) para inducir un estado de hipoparatiroidismo en pacientes con OT. En tres pacientes demostraron que su administración resultó en un aumento de la resorción tubular de fósforo y aumento de la fosfatemia permitiendo reducir las dosis de suplementación a niveles más tolerables.²⁹

Como se mencionara anteriormente con frecuencia los tumores responsables de OT son positivos para la presencia de receptores de somatostatina. El octreotide, un agonista de los receptores de somatostatina, administrado en forma subcutánea en pacientes con OT, produjo la normalización de los parámetros de laboratorio.^{30,31}

CONCLUSIONES

La OT es una enfermedad rara, muy inhabilitante, con frecuencia diagnosticada tardíamente luego del inicio de los síntomas. Es

importante destacar que una completa evaluación del metabolismo mineral en un paciente con síntomas/signos de osteomalacia/raquitismo y la rápida evolución clínica –en un individuo previamente sano– debiera orientar rápidamente el diagnóstico. Los nuevos conocimientos sobre la fisiopatología de la enfermedad y el desarrollo de métodos de localización cada vez más sofisticados abren nuevas oportunidades para un diagnóstico más precoz. A su vez los adelantos en el conocimiento de la enfermedad gracias a los nuevos hallazgos experimentales y clínicos descritos, ha conducido al estudio de nuevos tratamientos médicos para, por ejemplo, mejorar la calidad de vida en los casos que, por su localización, la extirpación del tumor no es factible.

(Recibido: diciembre de 2007. Aceptado: enero de 2008).

Referencias

1. McCrance 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* 1947; 16: 33-46.
2. Jan de Beur SM. Tumor-induced osteomalacia. En: Favus MJ, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 6th edition. Philadelphia; Lippincot Williams & Wilkins, 2006. Pp 345-50.
3. Jan de Beur SM. Tumor-induced osteomalacia. *JAMA* 2005; 294: 1260-7.
4. Larsson T, Zahradnik R, Lavigne J, Ljunggren Ö, Jüppner H, Jonsson K. Immunohistochemical detection of FGF-23 protein in tumors that cause oncogenic osteomalacia. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 269-76.
5. Fukumoto S, Yamashita T. Fibroblast growth factor-23 is the phosphaturic factor in tumor-induced osteomalacia and may be the phosphatonin. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 385-9.



6. Sommer S, Berndt T, Craig T, Kumar R. The phosphatonins and the regulation of phosphate transport and vitamin D metabolism. *J Steroid Biochem* 2007; 103: 497-503.
7. Popovtzer MM. Tumor-induced hypophosphatemic osteomalacia (TIO): Evidence for a phosphaturic cyclic AMP-independent action of tumor extract (Abstract). *Clin Res* 1981; 29: 418A.
8. Hodgson SF, Kao PC, Lennon VA, Klee GG, Zinsmiester AR, Kumar R. Brief report: Inhibition of renal phosphate transport by a tumor product in a patient with oncogenic osteomalacia. *N Engl J Med* 1994; 330: 1645-9.
9. Bowe A, Finnegan R, Jan de Beur SM, et al. FGF23 inhibits phosphate transport in vitro and is a substrate for the PHEX endopeptidase. *Biochem Biophys Res* 2001; 284: 977-81.
10. Shimada T, Muto T, Urakawa I, et al. Cloning and characterization of FGF-23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6500-5.
11. The Hyp Consortium. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nat Genet* 1995; 11: 130-6.
12. The ADHR Consortium. Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF-23. *Nat Genet* 2000; 26: 345-8.
13. Shimada T, Hasewaga H, Yamazaki Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 429-35.
14. Kempson SA, Lotscher M, Kaissling B, Biber J, Murer H, Levi M. Parathyroid hormone action on phosphate transporter mRNA and protein in rat renal proximal tubules. *Am J Physiol* 1995; 268: F784-91.
15. Ferrari SL, Bonjour JP, Rizzoli R. Fibroblast Growth Factor 23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men. *J Clin Endocr Metab* 2005; 90: 1519-24.
16. Burnett SA, Gunawardene SC, Bringhurst FR, Jüppner H, Lee H, Kinkelstein JS. Regulation of C-terminal and intact FGF-23 by dietary phosphate in men and women. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1187-96.
17. Antonucci DM, Yamashita T, Portale AA. Dietary phosphorus regulates FGF-23 concentrations in healthy men. *J Clin Endoc Metab* 2006; 91: 3144-9.
18. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Juppner H, Jonsson KB. Circulating concentrations of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int* 2003; 64: 2272-9.
19. Collins MT, Lindsay JR, Jain A, et al. Fibroblast growth factor-23 is regulated by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1944-50.
20. Gupta A, Winer K, Econs MJ, Marx SJ, Collins MT. FGF-23 is elevated by chronic hyperphosphatemia. *J Clin Endocr Metab* 2004; 39: 4489-92.
21. Berndt TJ, Schiavi S, Kumar R. "Phosphatonins" and the regulation of phosphorus homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F1170-82.
22. Kolek OI, Hines ER, Jones MD, et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 upregulates FGF-23 gene expression in bone: the final link in a renal-gastrointestinal-skeletal axis that controls phosphate transport. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: G1036-42.
23. Liu S, Guo R, Simpson LG, Xiao ZS, Burnham CE, Quarles LD. Regulation of fibroblastic growth factor 23 expression but not degradation by PHEX. *J Biol Chem* 2003; 278: 37419-26.
24. Dupond JL, Mahammedi H, Prié D, et al. Oncogenic osteomalacia: diagnostic importance of fibroblast growth factor 23 and F-18 fluorodeoxyglucose PET/CT SCAN for the diagnosis and follow up in one case. *Bone* 2005; 36: 375-8.

25. Roarke MC, Nguyen BD. PET/CT localization of phosphaturic mesenchymal neoplasm causing tumor-induced osteomalacia. *Clin Nuc Med* 2007; 32: 300-1.
26. Hesse E, Moessinger E, Rosenthal H, et al. Oncogenic osteomalacia: exact tumor localization by co-registration of emission and computed tomography. Clinical Vignette. *J Bone Miner Res* 2007; 22:158-62.
27. Prie D, Huart V, Bakouh N, et al. Nephrolithiasis and osteoporosis associated with hypophosphatemia caused by mutations in the type 2a sodium-phosphate cotransporter. *N Engl J Med* 2002; 347: 983-91.
28. Tartaglia F, Minisola S, Sgueglia M, et al. Tumor-induced hypophosphatemic osteomalacia associated with tertiary hyperparathyroidism: a case report. *G Chir* 2006; 27: 9-13.
29. Geller JL, Khosravi A, Kelly MH, Riminucci M, Adams JS, Collins MT. Clinical Vignette: Cinacalcet in the management of tumor induced osteomalacia. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 931-7.
30. Seufert J, Ebert K, Müller J, et al. Octreotide therapy for tumor-induced osteomalacia. *N Engl J Med* 2001; 345: 1883-8.
31. Elston MS, Stewart IJ, Clifton-Bligh R, Conglen JV. A case of osteomalacia with preoperative secondary hyperparathyroidism: description of the biochemical response of FGF-23 to octreotide therapy and surgery. *Bone* 2007; 40: 236-41.