



# ONKOJENİK OSTEOMALASI

**Dr. Berrin Hüner, Dr. Mehmet Hayri Özgüzel**

S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul

## ÖZET

Onkojenik osteomalasi, hipofosfatemik osteomalasi ile karakterize nadir görülen paraneoplastik bir sendromdur. Serum 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D düzeyi neredeyse tespit edilemeyecek kadar düşük olmasına rağmen, 25 (OH) vitamin D düzeyi normaldir. Alkalin fosfataz seviyesi sıklıkla yüksektir, ancak kalsiyum ve paratiroid hormon düzeyleri normaldir. Onkojenik osteomalasili hastalarda, paraneoplastik sendroma neden olan tümörlerin büyük çoğunluğu mezenkimal kökenlidir. Genelde tanı konma yaşı dördüncü dekadadır, ancak 18 yaş altında bildirilmiş olgular da mevcuttur. Hastalarda görülen ağrı, yürüme bozukluğu ve kas kuvveti kaybı kas hastalıkları araştırılmasına sebep olacak kadar ağır seyredebilir.

Literatürde bildirilen olgular incelendiğinde tümörün tespitinin osteomalasi tanısından ortalama 4 yıl sonra olduğu görülmektedir.

Hastalığın en önemli özelliği ise osteomalasi tedavisine yanıt vermemesi ve iyileşmenin sadece tümörün rezeksiyonu ile sağlanabilmesidir. Toplumumuzda sık karşılaştığımız osteomalasi hastalarının takibinde, özellikle tedaviye dirençli ve hipofosfatemik olguların tümoral oluşumlar açısından da değerlendirilmesinin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Onkojenik osteomalasi, mezenkimal tümör, 25(OH) vitamin D **Nobel Med 2012; 8(2): 5-9**

## ONCOGENIC OSTEOMALACIA

### ABSTRACT

Oncogenic osteomalacia is a rarely seen paraneoplastic syndrome characterized by hypophosphatemic osteomalacia. Even though serum 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D level is almost very low to be detected, 25 (OH) vitamin D level is normal. Alkaline phosphatase level is frequently high, however calcium and parathyroid hormone levels are normal. Majority of the tumours leading to the paraneoplastic syndrome with oncogenic osteomalacia patients are mesenchymally originated. Age of diagnosis is usually in the fourth decade however there are also reported cases under the age of 18 in the literature. Pain, gait abnormalities

and loss of muscle strength seen in the patients can be as severe as to be misdiagnosed for muscle diseases. When the cases reported in the literature are evaluated it is seen that detection of the tumours come about on average after 4 years of osteomalacia diagnosis. The most important aspect of the disease is unresponsiveness to osteomalacia treatment and recovery by only tumor resection. We propose that it is important for osteomalacia patients whom we come across frequently in the population, to be evaluated from the point of tumoral constitution during the follow up period especially for the ones who are resistant hypophosphatemic and to treatment.

**Key Words:** Oncogenic osteomalacia, mesenchymal tumor, 25(OH) vitamin D **Nobel Med 2012; 8(2): 5-9**

## GİRİŞ

Onkojenik osteomalasi (OO), malign veya benign bir tümör varlığında gelişen, vitamin D tedavisine dirençli osteomalasi ile karakterize, nadir görülen bir paraneoplastik sendromdur.<sup>1</sup> Renal tübüllerde fosfor reabsorpsiyonunun azalmasına bağlı olarak, hipofosfatemi ve renal fosfor kaybı (fosfatüri) karakteristiktir. Serum fosfor düzeyi genelde 2,5 mg/dL'nin altında, ortalama 1,5 mg/dL (0,7-2,2 mg/dL) düzeyindedir.<sup>2</sup> Serum 25(OH) vitamin D düzeyi normaldir, ancak 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D düzeyi zorlukla tespit edilebilecek kadar düşük seyredir. Alkalin fosfataz aktivitesi kemik döngüsünü yansıtabilecek şekilde sıklıkla yüksektir. Serum kalsiyum ve paratiroid hormon (PTH) düzeyleri tipik olarak normaldir, ancak bazı olgularda serum kalsiyum düzeyi sınırdışı düşük olabilmektedir. İdrar kalsiyumu normal ya da minimal düşük olabilir.<sup>3</sup> Proksimal renal tübül disfonksiyona bağlı olarak glukozüri, aminoasidüri ve sıklıkla glisinüri tespit edilebilir, ancak plazma glukoz düzeyleri normaldir.<sup>4</sup> Sendrom, genel olarak birliktelik gösteren tümörün rezeksiyonu ya da radyoterapi ile ablasyonu sonucu, osteomalasi kliniğinin tam remisyonu ile karakterizedir. Ancak tümörün tam çıkarılmaması ya da rekürrensi sonucu kısmi remisyon da görülebilir.<sup>5</sup>

OO kliniği ilk kez Mc Cance tarafından, 1947 yılında İngiltere'den bildirilmiştir. Bu olgu 15 yaşında kadın hasta olup, femurda dejenere osteoid ile birlikte vitamin D rezistan osteomalasi olarak tanımlanmıştır.<sup>6</sup> Ardından 1956'da Norveç'ten 55 yaşında bir erkek hastada, aksiller malign nörinom ile vitamin D rezistan osteomalasi birlikteliği bildirilmiştir.<sup>7</sup>

### Onkojenik Osteomalasi ile Birlikte Görülen Tümörler ve Özellikleri

Onkojenik osteomalasili hastalarda tespit edilen tümörlerin büyük çoğunluğu mezenkimal tümörlerdir.<sup>8</sup> Ancak memenin fibrokistik hastalığı, prostat kansinomu ve multiple myelom ile de bildirilen olgular vardır.<sup>9-11</sup>

OO'ya neden olan mezenkimal tümörler oldukça çeşitlilik gösterir. Sklerozan anjioma, benign anjiofibroma, hemanjioperisitoma, kondrosarkom, pirimitif mezenkimal tümörler, osteosarkom, kemiğin dev hücreli tümörü ve pigment villonodüler sinovit bildirilen olgulardandır.<sup>4</sup> Ayrıca 10x10 cm boyutunda organize hematomdan kaynaklanan OO kliniği de bildirilmiştir.<sup>12</sup> 72 olguluk bir seride tümörlerin üçte birinden fazlası vasküler tümörler olarak sınıflandırılmış ve bunların da yarısının hemanjioperisitoma olduğu belirtilmiştir.<sup>13</sup> Bu tümöral oluşumların yanı sıra nörofibromatozis ve lineer nevüs sebaceöz sendrom da OO ile birlikte görülebilecek hastalıklardır.<sup>14,15</sup>

Tümörlerin yerleşim yeri, kemik veya yumuşak dokuda olabilmektedir. Folpe ve arkadaşları, 1947 yılındaki Mc Cance'in ilk olgusundan itibaren İngilizce literatürde bildirilmiş tüm OO olgularının kayıtlarını inceledikleri çalışmalarında 109 olgu tespit etmişlerdir. Vertebradan mandibulaya, popliteal fossadan meninkslere kadar her türlü kemik ve yumuşak dokuda tümör tespit edilmiştir.<sup>8,16</sup> Sebebi henüz açıklanamamış olmakla birlikte, OO ile birlikte görülen tümörler retroperitoneal bölgeye ve parankimal organlara yerleşmemektedir.<sup>8,13</sup>

OO'ya eşlik eden tümörler topografik olarak en sık ekstremitelerde, ardından baş-boyun bölgesinde görülmektedirler.<sup>8</sup> Compta ve arkadaşları serilerinde baş-boyun bölgesinde en sık tutulumun sinonazal alanda, ardından da mandibular bölgede olduğunu ifade etmişlerdir.<sup>17</sup>

Weiss'in 1985 yılında bu tümörleri tanımlamak için kullandığı 'strange tumors in strange places' tanımı, bu tümörlerin çoğu kez ulaşılmaması ve tamamen rezeksiyonla tedavi edilmesinin güç yerlerde olması ile haklılığını halen korumaktadır.<sup>18</sup> Oldukça yavaş büyüyen bu tümörler sıklıkla çok küçük boyuttadırlar. Bunlar, 14 cm'ye ulaşmış bir tümör bildirilmiş olsa da, genelde 5-6 cm'yi geçmeyen küçük kitlelerdir.<sup>8</sup>

Sendroma neden olan tümörler genelde benign olsa da, malign özellik taşıyan lezyonlar da mevcuttur. Malign nörinom, osteosarkom, atipik encondrom ve prostat kansinomu literatürde OO ile ilişkilendirilmiş malign tümörlerdir.<sup>7,8,10,13</sup>

Weidner ve Cruz histopatoloji çalışmalarında OO'ya neden olan tümöral dokuyu genel hatlarıyla vasküler yapılardan zengin, osteoklast benzeri dev hücrelerin arasına yayılmış primitif görünümüne stromal hücrelerden oluşan ve kartilaj ya da osteoid doku odaklarının bulunduğu bir yapı şeklinde tarif etmişler ve bu tümörler için 'phosphaturic mesenchymal tumor-mixed connective tissue variant' (PMT-MCT) adını kullanmışlardır.<sup>4</sup> Bu çalışmanın ardından Folpe ve arkadaşları, OO tanısı almış 32 olguyu incelemişler ve tümörlerin tamamının 'PMT-MCT' özelliklerine uyduğunu, ancak 3 tane olguda fosfatüri olmadığını tespit etmişlerdir ve bu olguların 'PMT-MCT' tümörlerinin nonfosfatürik bir varyantı olabileceklerini söylemişlerdir.<sup>8</sup>

### Patofizyoloji

Onkojenik osteomalasi patogenezinde, proksimal renal tübülün fonksiyonunu, özellikle de fosfor reabsorpsiyonunu etkileyen humoral bir faktörün, mevcut tümör tarafından üretildiği düşünülmektedir. Bu →

hipotezi destekleyen en önemli ipuçları; OO'lu hastalardan alınan tümör örneklerinde fosfatürik aktivitenin gösterilmesi ve tümör transplantasyonu yapılan atimik sıçanlarda hipofosfatemi ve artmış üriner fosfor atılımının gerçekleşmesi ile aminoasidüri ve glukozürinin renal fosfor kaybına eşlik etmesidir.<sup>19,20</sup> Siris ve arkadaşları bu mekanizmaya ek olarak, aynı humoral faktörün, PTH cevaplı renal adenilat siklaz üzerinden 25(OH) vitamin D'nin 1- alfa hidroksilasyonunu inhibe ettiğini ve 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D sentezini baskıladığını öne sürmüşlerdir.<sup>2</sup> Ancak ardından Sundaram ve Mc Carthy yaptıkları çalışmalarında, proksimal tübülde fosfor reabsorpsiyonunu inhibe eden PTH'nin aksine, bu humoral faktörün tübül hücrelerindeki siklik adozin monofosfat (AMP) konsantrasyonlarını artırmadığını göstermişlerdir.<sup>21</sup>

Econs ve Drezner 1994 yılında ilk kez 'phosphatonin' terimini kullanmışlar ve 'phosphatonin'i osteomalasi yapan tümörlerin salgıladığı fosfatürik faktör olarak tanımlamışlardır.<sup>22</sup> Bu terimin kullanılmasının ardından Nelson ve arkadaşları tümör hücreleri ile kültür ortamında yaptıkları çalışmada, 'phosphatonin'in düşük moleküler ağırlıklı (8000-20.000 Dalton), ısıya dayanıksız bir madde olduğunu tespit etmişler ve tripsin ile inaktive edilebildiği için muhtemelen peptid yapısında olduğunu belirtmişlerdir.<sup>23</sup>

Deneyssel bir çalışmada, otozomal dominan hipofosfatemik osteomalaside mutasyona uğradığı bilinen fibroblast growth factor 23 (FGF-23) geninin, 'PMT-MCT' tümörlerinde de arttığı gösterilmiştir.<sup>24</sup> Nelson ve arkadaşları FGF-23 geninin ürettiği proteinin OO'daki proksimal renal tübül disfonksiyonuna ve fosfor kaybına neden olduğunu ayrıca, öncesinde yüksek seyreden serum FGF-23 düzeyinin tümörün rezeksiyonu ile normale indiğini ortaya koymuşlardır.<sup>25</sup>

### Klinik ve Radyolojik Tablo

Onkojenik osteomalasideki klinik, osteomalasi ile aynıdır. Hastalar, sıklıkla yaygın kas-iskelet sistemi ağrıları, kas güçsüzlüğü, kramp ve yürüme bozuklukları ile başvururlar. Gençlerde yorgunluk ve yürüyüş bozuklukları daha yaygındır. Çocuklarda, büyümede yavaşlama, eklemelerde şişlik, genu varus/valgus başta olmak üzere çeşitli şekil bozuklukları görülebilir. Uzun kemiklerde rekürren fraktürler bir diğer klinik tablodur.<sup>26</sup> Ağrı, genelde yük taşıyan bölgelerdedir. Bacaklar, ayak bilekleri, kalçalar ve sırtta daha fazladır. Klinik tablo, hastada kas hastalıkları araştırılmasına neden olabilecek kadar ağır seyredebilir ve hastayı tekerlekli sandalye ya da yatağa bağımlı hale getirebilir.<sup>21</sup>

Radyografik bulgular tanıya çok katkıda bulunmama-  
la beraber, osteomalaside görülen bulgularla aynıdır.

Yaygın osteopeni, psödofraktürler (Looser çizgileri) ve çocuklarda epifiz plaklarında genişleme görülebilir.<sup>6</sup>

Osteomalasi genelde tümörün tespitinden daha önce ortaya çıkar. Semptomların süresi, tanıdan önce 5 ay ile 17 yıl arasında değişir, ortalama 4 yıldır.<sup>27</sup>

Literatürde bildirilen en genç olgu 2 yaşında erkek çocuk iken, en yaşlı olgu 76 yaşında bir kadındır. Olguların çoğunluğu 40-50 yaş arasındaki hastalardan oluşmaktadır. Erkek/kadın oranı 1,05'tir.<sup>8,28</sup>

### Tanı

Onkojenik osteomalaside kesin tanı, tümörün tespiti ve rezeksiyonu yapılmadan konulamaz. Ancak, osteomalasi kliniğine eşlik eden normal serum 25(OH) vitamin D ve selektif olarak düşük serum 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D düzeyleri tanıyı destekler.<sup>5</sup>

Hastaya hipofosfatemik osteomalasi tanısı konduktan sonra ikinci en önemli aşama, bu tabloya neden olan tümörün tespit edilebilmesidir. Tümör tespiti sırasında en sık kullanılan ve yararı olan tetkik tüm vücut kemik sintigrafisidir. Teknesyum 99-m metilen difosfanat (Tc-99m MDP) ile yapılan sintigrafi ile hem Looser hatları hem de alta yatan tümörlerin bazıları tespit edilebilir. Pentavalen Tc-99m DMSA ile de Looser hatlarının tespit edilebileceği gösterilmiştir.<sup>29</sup> OO'ya neden olan bazı tümörlerin somatostatin reseptörleri vardır. Somatostatin reseptörleri tarafından tutulan indium-111 (In-111) oktrotid ile yapılan sintigrafiler böyle tümörlerin tespitinde faydalı olmaktadır.<sup>30</sup> In-111 pentetrotid, Tc-99m sestamibi, 201- Tl ve Tc-99m MIBI da sintigrafik tarama sırasında kullanılmış ve değişik tümörlerin lokalizasyonunu yapabilmiş diğer ajanlardır.<sup>31-33</sup> Dupond ve arkadaşları, bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve In-111 oktrotide sintigrafisi ile tespit edilememiş mandibulada lokalize fosfatürik tümörü F-18 florodeoksiglukoz (F-18 FDG) pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) tarama ile görüntüleyebildiklerini bildirmişlerdir. Ayrıca aynı hastada serum FGF-23 düzeyini yüksek bulmuşlar ve tümör rezeksiyonu sonrası seviyenin düştüğünü gözlemlemişlerdir. Böylece serum FGF-23 düzeyinin OO hastalarının tanı ve takibinde faydalı ve önemli bir marker olabileceği hipotezini desteklemişlerdir.<sup>34</sup>

Bazı yazarlar sintigrafik incelemenin başarısız olduğu durumlarda, baş-boyun bölgesinin BT ya da MRG ile incelenmesinin veya tüm vücudun MRI ile taranmasının faydalı olabileceğini savunmuşlardır.<sup>5,21</sup>

İliak kanattan yapılan biyopside, osteoid hücrelerinde artış ve diffüz tetrasiklin flörosansının artması →

osteomalasi tanısını destekler bir bulgudur. Tümör rezeksiyonu sonrası tekrarlanan biyopside osteoid sayısının normale inmesi kemik hastalığının iyileştiğinin bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir.<sup>35</sup>

OO'ya neden olan tümörler çok yavaş büyüdüklerinden, osteomalasi tablosu ortaya çıktığında yapılan ilk muayene ve tetkiklerde tümörün tespiti her zaman mümkün olmamaktadır. Bu yüzden özellikle idiyopatik hipofosfatemik osteomalasi tanısı konan hastaların belirli aralıklarla tümör gelişimi yönünden takip edilmesi tavsiye edilmektedir.<sup>35</sup>

### Ayrıncı Tanı

Adult başlangıçlı hipofosfatemik osteomalasi de Fanconi sendromu ayrıncı tanıda özellikle akılda tutulmalıdır. Fanconi sendromu; hipofosfatemi, renal tübüllerden fosfor, glukoz, bikarbonat ve aminoasit kaybı ile karakterize herediter ya da sonradan kazanılmış bir sendromdur. Kliniğinde osteomalasi tablosu hakimdir. Laboratuvar bulguları genel anlamda OO ile benzerdir. Takibi önemlidir. Çünkü sendromun kazanılmış formu hematolojik malignitelere sekonder olarak gelişebilir.<sup>20</sup>

OO ayrıncı tanısında polimiyaljiya romatika sıklıkla karıştırılabilecek bir diğer hastalıktır. Özellikle geriatrik yaş grubunda ekstremitelemlerin proksimalinde belirgin ağrı, güçsüzlük ve kronik yorgunluk ile seyreden polimiyaljiya romatika OO kliniği ile örtüşmektedir. Literatürde, takibi sırasında sonradan OO tanısı alana kadar, polimiyaljiya romatika tanısıyla steroid tedavisi verilen hastalar bildirilmiştir.<sup>36</sup>

Osteoblastik metastazları olan prostat ve meme kansinimleri da OO ile benzerlik göstermektedirler. Osteoblastik metastaz varlığında, yeni oluşan kemiğin yüksek kalsiyum ve D vitamini ihtiyacından dolayı osteomalasi tablosu oluşabilmektedir. Hipofosfatemi ve artmış alkalin fosfataz seviyesi OO ile benzeşir, ancak bu durumda 25(OH) vitamin D düzeyi OO'nun aksine düşüktür.<sup>37</sup>

### Tedavi

Onkojenik osteomalasi tedavisinde en etkili yol, tümörün rezeksiyonu ya da radyoterapi ile ablasyonudur. Tümör rezeksiyonu sonrası klinik ve laboratuvar parametrelerindeki iyileşme ortalama 16 haftada olmaktadır. Ancak bu süreç saatler içinde başlayıp 17 aya kadar da uzayabilmektedir.<sup>8</sup> Nelson ve arkadaşları OO tanısı koydukları ve sağ alt ekstremiteden subkutan bir tümör rezeksiyonu yaptıkları genç erkek hastada serum fosfor ve 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D düzeylerinin 10 saatte normale geldiğini, kliniğe ağrı nedeniyle tekerlekli sandalye ile getirilen hastanın 3 gün içinde de

tamamen bağımsız ambule olduğunu belirtmişlerdir.<sup>38</sup>

Eğer tümörün tespiti sırasında osteomalasiye ait radyografi bulguları mevcutsa, tümörün tamamen rezeksiyonu sonrası grafi bulgularında düzelme meydana gelmektedir.<sup>21</sup> Ancak bu tümörlerin kapsülünün olmaması rezeksiyonun tam yapılamamasına neden olabilmektedir. Bazı tümörlerin birden fazla odak göstermesi ve hastaların yeterince uzun takip edilmesi durumunda nüks oranının oldukça yüksek olabilmesi, cerrahi tedavinin başarı ve etkinliğini azaltmaktadır.<sup>5,39</sup>

OO'ya neden olan mezenkimal tümörlerin somatostatın reseptörleri olabilmektedir. Bu yüzden bir reseptör analogu olan oktreotidin, sintigrafik incelemede tanı amaçlı olduğu gibi, tedavi amaçlı da kullanılabileceği tedavi alternatifi olarak ortaya atılan görüşlerdendir.<sup>40</sup>

Cerrahi tedavinin tam başarılı olamadığı ya da hipofosfatemik osteomalasiye rağmen tümörün tespit edilemediği durumlarda, medikal tedavi uygulanabilmektedir. Yüksek doz kalsitriol veya alfa-kalsidol ile birlikte fosfor tedavisinin erken dönemde hızla semptomatik iyileşme sağladığı bilinmektedir.<sup>39</sup> Literatürde tedavinin ilk 4-6 ayda kalsiyum replasmanı yapılmasının da faydalı olduğu bildirilmiştir.<sup>41</sup> Önerilen günlük kalsitriol dozu 0,5-1 µg, alfa-kalsidol 2-3 µg ve fosfor 1500 mg'dır. Ancak kalsitriol 2-3 µg'a ve fosfor da 2-4 g'a kadar artırılabilir. Tedavi süresi, hastanın semptomlarına ve yararlanmasına göre yıllarca sürebilmektedir. Önerilen, hastanın kliniği düzeldiğinde tedavinin kesilmesidir.<sup>5</sup>

Tedavi uygulanan hastaların yaklaşık %5-10'unda tersiyer hiperparatiroidizm gelişmektedir. Bunun nedenleri olarak; azalmış serum 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D düzeylerinin barsaktan normal kalsiyum absorpsiyonunu sağlayabilmek için sekonder hiperparatiroidizmi uyarması, uzun süreli fosfor replasmanının kalsiyumu sekestre ederek serum total ve iyonize kalsiyum düzeylerini düşürmesi ve bunun yine paratiroid bezlerini uyarak otonomi yaratması ve paratiroid bezinde hiperplaziye neden olması ileri sürülmektedir.<sup>26</sup>

Reid, kalsitriol ve fosfor tedavisi sırasında immunoreaktif PTH seviyesinin yakından takibinin önemli olduğunu ve idrarda kalsiyum atılımının normalleşmesinin tedavinin yeterliliğine karar vermekte önemli bir göstergesi olabileceğini vurgulamaktadır.<sup>35</sup>

Yapılan medikal tedavi ile tersiyer hiperparatiroidizm yanısıra nefrokalsinozis ve nefrolitiazis ihtimali de artmaktadır. Bu yüzden bu tür hastalarda paratiroid bezi fonksiyonu ile birlikte renal fonksiyonun da değerlendirilmesi, tedavinin güvenliğini ve etkinliğini artırması açısından önerilmektedir.<sup>26</sup> →

Osteomalasi günlük pratiğimizde çok sık karşılaştığımız bir klinik durumdur. Çok nadir görülen onkojenik osteomalasi ise kas iskelet sistemi hastalıkları ile ilgilenen birçok klinisyenin yabancı olduğu, son yıl-

larda literatürde artan oranda yer almaya başlayan bir hastalıktır. Osteomalasi tanısı konulan hastaların takibinde onkojenik boyutun da göz önüne alınması ve ayırıcı tanı yapılması oldukça önemlidir.



<b>İ</b>	<b>İLETİŞİM İÇİN:</b> Berrin Hüner MD S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul
<b>✓</b>	<b>GÖNDERİLDİĞİ TARİH:</b> 01 / 06 / 2010 • <b>KABUL TARİHİ:</b> 14 / 12 / 2010

#### KAYNAKLAR

1. Kaul M, Silverberg M, Dicarlo EF, et al. Tumor-induced osteomalacia. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1575-1579.
2. Siris ES, Clemens TL, Dempster DW, et al. Tumor-induced osteomalacia; kinetics of calcium phosphorus and vitamin D metabolism and characteristics of bone histomorphometry. *Am J Med* 1987; 82: 307-312.
3. Hesse E, Moessinger E, Rosenthal H, et al. Oncogenic osteomalacia; exact tumor localization by co-registration of positron emission and computed tomography. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 158-162.
4. Weidner N, Santa Cruz D. Phosphaturic mesenchymal tumors. A polymorphous group causing osteomalacia or rickets. *Cancer* 1987; 59: 1442-1454.
5. Clunie GPR, Fox PE, Stamp TCB. Four cases of acquired hypophosphatemic ('oncogenic') osteomalacia. Problems of diagnosis, treatment and long-term management. *Rheumatology* 2000; 39: 1415-1421.
6. Mc Cance RA. Osteomalacia with Looser's nodes due to raised resistance to vitamin D acquired about the age of 15 years. *Q J Med* 1947; 16: 33-50.
7. Hauge BN. Vitamin D resistant osteomalacia. *Acta Med Scand* 1956; 153: 271-282.
8. Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Billings SD, et al. Most osteomalacia-associated mesenchymal tumors are a single histopathologic entity; an analysis of 32 cases and a comprehensive review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1-30.
9. Gascon A, Cobeta-Garcia JC, Iglesias E, Lazaro JM, Muniesa JA. Oncogenic osteomalacia in a patient with a fibrocystic nodule of the breast. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1561-1563.
10. Reese DM, Rosen PJ. Oncogenic osteomalacia associated with prostate cancer. *J Urol* 1997; 158: 887.
11. Narvaez J, Domingo-Domenech E, Narvaez JA, Nolla JM, Valverde J. Acquired hypophosphatemic oncogenic osteomalacia associated with multiple myeloma. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 424-426.
12. Colt E, Gopan T, Chong HS. Oncogenic osteomalacia cured by removal of an organized hematoma. *Endocr Pract* 2005; 11: 190-193.
13. Nuovo MA, Dorfman HD, Sun CC, Chalew SA. Tumor-induced osteomalacia and rickets. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 588-599.
14. Chadha M, Singh AP, Singh AP. Hypophosphatemic osteomalacia in neurofibromatosis. *Acta Orthop Belg* 2009; 75: 847-850.
15. Carey DE, Drezner MK, Hamdan JA, et al. Hypophosphatemic rickets/osteomalacia in linear sebaceous nevus syndrome; a variant of tumour-induced osteomalacia. *J Pediatr* 1986; 109: 994-1000.
16. Marshall AE, Martin SE, Agaram NP, et al. A 61-year-old woman with osteomalacia and a thoracic spina lesion. *Brain Pathol* 2010; 20: 499-502.
17. Compta G, Pujol MM, Fernandez MF, et al. Oncogenic osteomalacia: case report and review of head and neck associated tumors. *J Laryngol Otol* 1998; 112: 389-392.
18. Weiss D, Bar RS, Weidner N, Wener M, Lee F. Oncogenic osteomalacia: Strange tumors in strange places. *Postgrad Med J* 1985; 61: 349-355.
19. Miyauchi A, Fukase M, Tsutsumi M, Fujita T. Hemangiopericytoma-induced osteomalacia; tumor transplantation in nude mice causes hypophosphatemia and tumor extracts inhibit renal 25-hydroxyvitamin D 1-hydroxylase activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 46-53.
20. Drezner MK, Feinglos MN. Osteomalacia due to 1 $\alpha$ , 25-dihydroxycholecalciferol deficiency. *The Journal of Clinical Investigation* 1977; 60: 1046-1053.
21. Sundaram M, Mc Carthy EF. Oncogenic osteomalacia. *Skeletal Radiol* 2000; 29: 117-124.
22. Econs MJ, Drezner MK. Tumor-induced osteomalacia; unveiling a new hormone. *N Engl J Med* 1994; 330: 1679-1681.
23. Nelson AE, Namkung HJ, Patava J, et al. Characteristics of tumoral cell bioactivity in oncogenic osteomalacia. *Mol Cell Endocrinol* 1996; 124: 17-23.
24. White KE, Jonsson KB, Carn G, et al. The autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) gene is a secreted polypeptide overexpressed by tumors that cause phosphate wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 497-500.
25. Nelson AE, Bligh RC, Mirams M, et al. Clinical case seminar: Fibroblast growth factor 23: A new clinical marker for oncogenic osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4088-4094.
26. Ohashi K, Ohnishi T, Ishikawa T, et al. Oncogenic osteomalacia presenting as bilateral stress fractures of the tibia. *Skeletal Radiol* 1999; 28: 46-48.
27. Drezner MK. Tumour Associated Rickets And Osteomalacia, Favus MJ (ed.) *Primer On The Metabolic Bone Diseases And Disorders Of Mineral Metabolism*. Lippincott-Raven, Philadelphia 1996: 319-325.
28. Jung GH, Kim JD, Cho Y, et al. A 9-month-old phosphaturic mesenchymal tumor mimicking the intractable rickets. *J Pediatr Orthop* 2010; 19: 127-132.
29. Sahin M, Basoglu T, Albayrak S, Canbaz F, Yapici O. Pentavalent Tc-99m DMSA uptake in pseudofractures of osteomalacia. *Clin Nucl Med* 2001; 26: 62-64.
30. Rhee Y, Lee JD, Shin KH, et al. Oncogenic osteomalacia associated with mesenchymal tumor detected by Indium-111 octreotide scintigraphy. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 551-554.
31. Nguyen BD, Wang EA. Indium-111 pentetreotide scintigraphy of mesenchymal tumor with oncogenic osteomalacia. *Clin Nucl Med* 1999; 24: 130-131.
32. Hodgson SF, Clarke BL, Tebben BJ, et al. Oncogenic osteomalacia: localization of underlying peripheral mesenchymal tumors with use of Tc-99m sestamibi scintigraphy. *Endocr Pract* 2006; 12: 35-42.
33. Kimizuka T, Ozaki Y, Sumi Y. Usefulness of 201-Tl and 99mTc MIBI scintigraphy in a case of oncogenic osteomalacia. *Ann Nucl Med* 2004; 18: 63-67.
34. Dupond JL, Mahammed H, Prie 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: 375-378.
35. Reid IR, Teitelbaum SL, Dusso A, Whyte MP. Hypercalcemic hyperparathyroidism complicating oncogenic osteomalacia. *Am J Med* 1987; 83: 350-354.
36. Malabanan AQ, Turner AK, Rosenberg IN, Holick MF. Oncogenic osteomalacia: clinical presentation, densitometric findings, and response to therapy. *J Clin Densitom* 1998; 1: 77-80.
37. Charhon SA, Chapuy MC, Delvin EE, et al. Histomorphometric analysis of sclerotic bone metastasis from prostatic carcinoma special reference to osteomalacia. *Cancer* 1983; 51: 918-924.
38. Nelson AE, Mason RS, Robinson BG, et al. Diagnosis of a patient with oncogenic osteomalacia using a phosphate uptake bioassay of serum and magnetic resonance imaging. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 469-476.
39. Seijas R, Ares Q, Sierra J, Perez-Dominguez M. Oncogenic osteomalacia: two case reports with surprisingly different outcomes. *Acta Orthop Trauma Surg* 2009; 129: 533-539.
40. Reubi JC, Waser B, Laissue JA, Gebbers JO. Somatostatin and vasoactive intestinal peptide receptors in human mesenchymal tumors: in vitro identification. *Cancer Res* 1996; 56: 1922-1931.
41. Dent CE, Stump TC. Hypophosphatemic osteomalacia presenting in adults. *Q J Med* 1971; 40: 303-329.