

OSTEOMALACIA TUMORAL COMO CAUSA DE FRACTURAS ESPONTÁNEAS

Gómez Pastrana, Juan Carlos;^{ID} Farias, Javier Mauricio;^{ID} Veloso, Sol;^{ID} Leiva Santos, Uriel Leónidas;^{ID} Bula Orcasita, Julio Guillermo;^{ID} Esquivel Causil, Johan Alexander^{ID}

Departamento de Endocrinología y Diabetes. Sanatorio Güemes. Buenos Aires, Capital Federal. Argentina.

INFO ARTÍCULO

Palabras clave:

osteomalacia, síndrome paraneoplásico, hipofosfatemia, fracturas espontáneas, tomografía por emisión de positrones, factores de crecimiento de fibroblastos.

RESUMEN

La osteomalacia tumoral es un síndrome paraneoplásico infrecuente, caracterizado por hipofosfatemia crónica secundaria a pérdida renal de fósforo mediada por exceso de factor fibroblástico 23 (FGF23). Existe un retraso diagnóstico debido a la inespecificidad clínica y la dificultad para localizar la lesión responsable. Caso clínico: varón de 36 años, previamente sano, con dolor lumbar progresivo de más de 3 años de evolución, que ingresó por traumatismo de cadera derecha. Los estudios evidenciaron fosfatemia de 0,5 mg/dL, parathormona (PTH) de 269 pg/mL, fosfatasa alcalina ósea de 139 µg/L y un umbral máximo de reabsorción tubular de fósforo por unidad de filtrado glomerular de 1,24 mg/dL. La serie radiológica evidenció pseudofracturas de Looser-Milkman en cadera izquierda y fractura intertrocanterica derecha. Ante la sospecha de osteomalacia tumoral, se solicitó FGF23, con resultado de 130,6 pg/mL. Posteriormente, la tomografía por emisión de positrones (PET/CT) ⁶⁸Ga-DOTATATE identificó una lesión nodular a la altura femoral de 58,5×16 mm, SUV_{máx} 27,9, confirmado por resonancia magnética. Se indicó tratamiento con fosfato, calcitriol y calcio, con respuesta parcial. Se descartó raquitismo hipofosfatémico congénito. Debido a adherencia vascular, la resección fue incompleta. La histopatología mostró un tumor mesenquimatoso fusocelular y epitelioides con células gigantes osteoclasticas, con fusión FN1-FGFR1 identificada por FISH. Actualmente se evalúan alternativas terapéuticas. Conclusión: debe sospecharse osteomalacia tumoral en pacientes con fracturas por fragilidad e hipofosfatemia persistente. Su diagnóstico requiere pruebas especializadas e imágenes moleculares para su localización. Este caso ilustra la relevancia de un abordaje bioquímico y terapéutico oportuno.

Recibido: 12 de abril de 2026

Aceptado: 21 de mayo de 2026

TUMOR-INDUCED OSTEOMALACIA AS A CAUSE OF SPONTANEOUS FRACTURES

ARTICLE INFO

Keywords:

osteomalacia, paraneoplastic syndrome, hypophosphatemia, bone fracture, positron-emission tomography, fibroblast growth factors.

ABSTRACT

Tumor-induced osteomalacia is a rare paraneoplastic syndrome characterized by chronic hypophosphatemia secondary to renal phosphate wasting mediated by excess fibroblast growth factor 23 (FGF23). Diagnostic delay is common due to the nonspecific clinical presentation and the difficulty in localizing the causative lesion. Case report: A previously healthy 36-year-old man presented with progressive low back pain for more than 3 years and was admitted after right hip trauma. Laboratory evaluation showed serum phosphate 0,5 mg/dL, parathyroid hormone 269 pg/mL, bone-specific alkaline phosphatase 139 µg/L, and a tubular maximum for phosphate reabsorption per glomerular filtration rate of 1.24 mg/dL. Initial radiographic studies revealed Looser–Milkman pseudofractures in the left hip and a right intertrochanteric fracture. Given the suspicion of tumor-induced osteomalacia, FGF23 was measured and was 130.6 pg/mL. Subsequently, PET/TC ⁶⁸Ga-DOTATATE identified a femoral nodular lesion measuring 58,5×16 mm, with a maximum SUV of 27.9, which was confirmed by magnetic resonance imaging. Treatment with phosphate, calcitriol, and calcium was initiated, with partial response. Congenital hypophosphatemic rickets was excluded. Because of vascular invasion, resection was incomplete. Histopathology demonstrated a spindle-cell and epithelioid mesenchymal tumor with osteoclast-like giant cells, and FISH identified an FN1–FGFR1 fusion. Therapeutic alternatives are currently under evaluation. Conclusion: Tumor-induced osteomalacia should be suspected in patients with fragility fractures and persistent hypophosphatemia. Its diagnosis requires specialized biochemical testing and molecular imaging for tumor localization. This case highlights the importance of a timely biochemical and therapeutic approach.

Received: April 12, 2026

Accepted: May 21, 2026

INTRODUCCIÓN

La osteomalacia inducida por tumor (TIO) es un síndrome paraneoplásico infrecuente caracterizado por hipofosfatemia crónica secundaria a pérdida renal de fósforo mediada por exceso de FGF23, habitualmente secretado por tumores mesenquimatosos fosfatúricos, en general de partes blandas o hueso [1-4]. FGF23 es producido fisiológicamente por osteocitos y osteoblastos y actúa sobre las células epi-

teliales del túbulo proximal renal regulando la homeostasis del fósforo. Su exceso disminuye la reabsorción tubular de fosfato e inhibe la síntesis renal de 1,25-dihidroxivitamina D (1,25-OHD), lo que altera la mineralización ósea y favorece el dolor óseo, la debilidad muscular y fracturas por fragilidad [2,3,5]. Aunque su prevalencia exacta no está bien establecida, la TIO es una entidad excepcional y subdiagnosticada [1,2,5]. En América Latina, las series

publicadas son escasas y han señalado una presentación clínica insidiosa y la omisión de la fosfatemia en la evaluación inicial como causa de retraso diagnóstico [6].

El abordaje diagnóstico integra hallazgos clínicos, bioquímicos e imagenológicos, incluyendo hipofosfatemia persistente, disminución del TmP/GFR y niveles elevados o inapropiadamente normales de FGF23 [8,9]. Desde el punto de vista histopatológico, la mayoría de los casos corresponden a tumores mesenquimatosos fosfatúricos, habitualmente benignos, aunque se han descrito variantes localmente agresivas [4,8]. La localización tumoral representa uno de los principales desafíos diagnósticos, y la PET/CT con análogos de somatostatina marcados con galio (^{68}Ga -DOTATATE) ha mostrado alto rendimiento para detectar estas lesiones [10-13]. La resección completa constituye el tratamiento de elección y puede ser curativa [14]. En casos irresecables o persistentes, el tratamiento convencional y terapias dirigidas como burosumab representan alternativas terapéuticas [6,13]. Presentamos el caso de un paciente con fracturas e hipofosfatemia persistente, en quien la evaluación integral permitió confirmar TIO.

CASO CLÍNICO

Varón de 36 años, metalúrgico, previamente sano, inició su cuadro clínico en el año 2022, caracterizado por dolor lumbar profundo, de predominio nocturno y progresivo, asociado a debilidad muscular a la altura de la pelvis, limitación para la deambulación y pérdida ponderal de 10 kg. Inicialmente fue interpretado como radiculopatía. A finales de marzo de 2025 consultó a nuestro hospital tras una caída desde su propia altura, con traumatismo directo sobre la cadera derecha e impotencia funcional. Al examen físico se encontraba lúcido, con marcha claudicante, dolor lumbar y pélvico profundo, limitación funcional completa de la cadera derecha y rotación externa. No presentaba deformidades musculoesqueléticas ni signos clínicos de radiculopatía.

Los estudios iniciales mostraron hipofosfatemia grave, hipocalcemia, elevación de fos-

fatasa alcalina total y fosfatasa alcalina ósea (FAO), parathormona elevada y niveles bajos de 1,25-OH. Debido a la hipofosfatemia marcada, recibió reposición intravenosa de fósforo. El perfil fosfocálcico urinario señaló pérdida renal de fósforo, con reabsorción tubular de fósforo (RTP) de 82,8% y TmP/GFR de 1,24 mg/dL, además de hipocalciuria, hipermagnesuria y glucosuria leve. Los hallazgos diagnósticos, la evolución bioquímica y el tratamiento se resumen en la Tabla 1.

Las radiografías de pelvis y fémures evidenciaron fracturas por insuficiencia y pseudofracturas de Looser-Milkman. La tomografía dorsolumbar mostró múltiples fracturas costales y en apófisis transversas dorsolumbares. La densitometría ósea reveló baja densidad mineral ósea en columna lumbar (DMO 0,742 g/cm²; T-score -3,6; Z-score -4,0) con *trabecular bone score* (TBS) de 1,295, compatible con deterioro de la microarquitectura trabecular, con radio distal conservado. En conjunto, estos hallazgos fueron compatibles con osteomalacia. Se realizó estabilización quirúrgica de las fracturas intertrocantericas en ambos fémures y se inició tratamiento con fósforo oral, calcitriol y calcio elemental, con aumento discreto de la fosfatemia (Tabla 1).

La combinación de hipofosfatemia grave, fracturas por insuficiencia y pérdida renal inapropiada de fósforo orientó el estudio hacia causas secundarias de osteomalacia hipofosfatémica hiperfosfatúrica. Inicialmente se evaluaron causas adquiridas no tumorales: la normalización de la acidosis metabólica y de la glucosuria, junto con la ausencia de bicarbonaturia persistente, permitió excluir síndrome de Fanconi. También se descartaron enfermedades inflamatorias como la celíaca, enfermedades reumatológicas e intoxicación por metales pesados, esta última considerada por su antecedente laboral. Ante hipofosfatemia persistente y sospecha de un trastorno fosfatúrico, se dosó FGF23 plasmático, que se encontró elevado. En este contexto se plantearon como principales diagnósticos diferenciales: osteomalacia tumoral y las formas hereditarias de hipofosfatemia, especialmente

Tabla 1. Hallazgos diagnósticos, evolución bioquímica y tratamiento

Parámetro	Ingreso marzo 2025	Preoperatorio agosto 2025	Posoperatorio octubre 2025 (1 ^{er} mes)*	Posoperatorio marzo 2026 (6 ^{to} mes)*	Rango de referencia
Calcemia	7,7	9,2	8,0	9	8,5-10,5 mg/dL
Fósforo	0,5	1,5	3,4	2,3	2,3-4,7 mg/dL
PTH	269	224	564	171	15-68 pg/mL
FAO	100	139	116	112	5,5-22,9 UI/L
Osteocalcina	29,1	76	50	127	14,0-46,0 ng/mL
CTX	700	1036	1100	1823	16-584 pg/mL
1,25-OHD	9	18	—	—	19,9-79,3 pg/mL
25 (OH) vitamina D	32	44,2	—	33,7	> 30 ng/mL
FGF23	130	283	—	—	≤27 pg/mL
RTP	82,8	72,8	83,8	85,6	85-95%
TmP/GFR	0,41	1,1	2,85	1,97	2,5-4,5 mg/dL
Calcitriol µg/día	2,0	2,0	0,5	0,5	
Fósforo elemental mg/día**	5000	5000	1500	1000	
Calcio elemental mg/día	3800	3800	800	800	

*Seguimiento posquirúrgico de resección tumoral; ** Dosis de fosfato elemental (fórmula magistral): 15-60 mg/kg/día en 4 dosis. Cada comprimido contiene 250 mg de fósforo elemental procedente de: fosfato de sodio dibásico (852 mg), fosfato de potasio monobásico (155 mg) y fosfato de sodio monobásico (130 mg); PTH: hormona paratiroidea; FAO: fosfatasa alcalina ósea; CTX: telopéptido C-terminal sérico del colágeno tipo I; FGF23: factor de crecimiento fibroblástico 23; RTP: reabsorción tubular de fósforo; TmP/GFR: umbral máximo de reabsorción tubular de fósforo por unidad de filtrado glomerular; 1,25-OH: 1,25 hidroxivitamina D.

raquitismo hipofosfatémico ligado al X de presentación tardía. El panel genético, que incluyó PHEX, FGF23, DMP1, ENPP1, SLC34A3 y CLCN5, fue negativo, reforzando el origen adquirido del cuadro.

La búsqueda tumoral mediante PET/CT ⁶⁸Ga-DOTATATE, realizada en agosto de 2025, identificó una lesión nodular hipercaptante en fémur derecho, de 58,5×16 mm, con SUVmáx de 27,9, localizada en el compartimento anterior del muslo (Figura 1). La resonancia magnética efectuada en el mismo período confirmó una masa sólida bien delimitada, con señal intermedia en T1, hiperintensa en T2, realce heterogéneo tras gadolinio y estrecha relación con la vena femoral superficial. Posteriormente, en septiembre de 2025 se efectuó la resección tumoral, que

resultó incompleta por adherencia a la vena femoral superficial.

El estudio anatomopatológico mostró una neoplasia mesenquimatosa fusocelular y epitelioide, con células gigantes osteoclasticas, matriz mixoide y focos de calcificación, compatible con tumor mesenquimatoso fosfatúrico. La inmunohistoquímica evidenció positividad para actina muscular lisa, vimentina y CD68, con bajo índice proliferativo. Los estudios moleculares confirmaron sobreexpresión y reordenamiento de FGFR1 (Figura 1). En el seguimiento posoperatorio continuó con fósforo, calcitriol y calcio, con mejoría bioquímica parcial y recuperación funcional progresiva (Tabla 1). Tras la resección incompleta y la persistencia del trastorno fosfatúrico, actualmente se evalúan alternativas terapéuticas.

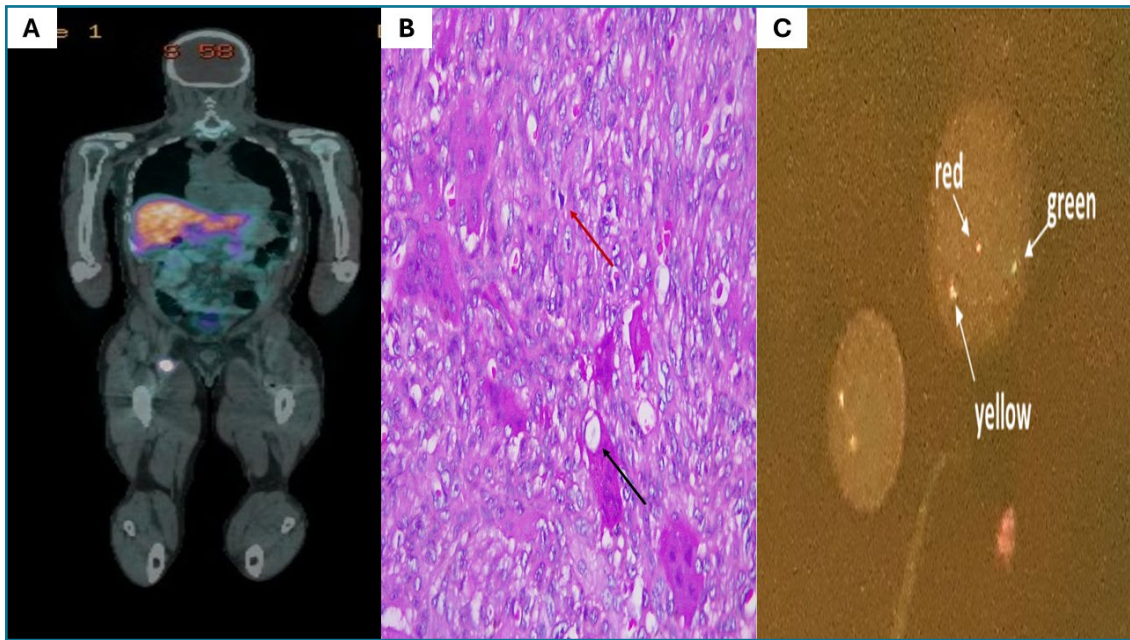


Figura 1. A. Corte coronal de PET/CT con ^{68}Ga -DOTATATE que muestra lesión nodular hipercaptante en fémur derecho, de 58,5 × 16 mm, con SUVmáx 27,9 (flecha). **B.** Estudio histológico con hematoxilina-eosina. Se evidencia proliferación predominantemente de células fusiformes (flecha roja), destacando la presencia de varias células gigantes multinucleadas (flecha negra). **C.** Estudio FISH con sonda de rotura para FGFR1 en núcleos interfásicos. Se observan señales verdes (proximal), roja (distal) y amarilla (fusionada); la separación de las señales roja y verde demuestra un reordenamiento del gen FGFR1.

DISCUSIÓN

La TIO es una enfermedad paraneoplásica infrecuente mediada por exceso de FGF23, que disminuye la reabsorción tubular renal de fosfato e inhibe la síntesis de 1,25-OHD, produciendo osteomalacia, debilidad muscular y fracturas por fragilidad [1-3]. Suele presentarse entre la cuarta y quinta década de la vida. Aunque algunas series muestran predominio masculino, otras han informado mayor frecuencia en mujeres (H:M = 3:5). El retraso diagnóstico promedio es de 4,5 años y la tasa de error inicial puede alcanzar el 95%, debido a la inespecificidad clínica. Los errores más frecuentes corresponden a enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas; entre ellas, la hernia discal es una de las reportadas [5,14], como ocurrió en nuestro paciente.

La presentación clínica del caso fue consistente con la literatura. Una revisión sistemática de Álvarez-Rivas et al., incluyó 1979 casos; los hallazgos más frecuentes fueron dolor óseo (97,2%), debilidad muscular (83%) y fractura por estrés (84,7%). Además, el 43,1% presentaron fractura de múltiples sitios (≥ 3). La localización predominante fue en extremidades inferiores (49,5%) [14]. Nuestro paciente presentó fractura intertrocanterica, pseudofracturas de Looser-Milkman y significativa afectación ósea. El TBS informó deterioro de la microarquitectura trabecular sugiriendo que la calidad ósea puede estar comprometida, aun cuando la densidad no se encuentre uniformemente reducida. En conjunto, estos hallazgos resaltan que la calidad ósea puede estar comprometida, aun

cuando la densidad no se encuentre uniformemente reducida.

Desde el punto de vista bioquímico, la combinación de hipofosfatemia persistente, TmP/GFR disminuido, FGF23 elevado y 1,25-OHD baja constituye el patrón característico de TIO [2,8,9,14]. Imel y Econs destacaron que la integración de estos parámetros es esencial en el enfoque del paciente hipofosfatémico, mientras que Feng et al., en una serie retrospectiva de 144 casos, observaron hipofosfatemia al ingreso en el 43,1% y subrayaron la importancia de reconocer la pérdida renal inapropiada de fosfato para establecer diagnóstico [8,9]. En nuestro caso, la elevación concomitante de FAO y PTH e hipofosfatemia hiperfosfatúrica fue consistente con osteomalacia. Asimismo, se ha descrito una correlación positiva entre los niveles séricos de FGF23 y el tamaño tumoral, tanto para el fragmento C-terminal ($\rho=0,345$; $p<0,001$) como para FGF23 intacto ($\rho=0,238$; $p=0,043$), lo que respalda su valor fisiopatológico en esta entidad [14]. La normalización de la glucosuria y de la acidosis, sin bicarbonaturia persistente, permitió además descartar síndrome de Fanconi, mientras que el panel genético negativo reforzó el origen adquirido del cuadro.

La localización tumoral constituye uno de los mayores desafíos diagnósticos, dado que estas lesiones suelen ser pequeñas, de crecimiento lento y ubicarse en sitios anatómicos inusuales [5,9]. Clifton-Bligh et al. y El-Maouche et al. demostraron el alto rendimiento del PET/CT con ^{68}Ga -DOTATATE para la detección de tumores productores de FGF23 [10,11]. De igual forma, Jiang et al. confirmaron en un metanálisis que la PET/CT con ^{68}Ga -DOTATATE superó en rendimiento diagnóstico al FDG-PET/CT y a la gammagrafía con octreótido convencional [15]. En nuestro paciente, la PET/CT con galio permitió identificar una lesión femoral hipercaptante, posteriormente confirmada por resonancia magnética, lo que ejemplifica el valor actual de esta estrategia diagnóstica.

Los hallazgos histopatológicos y molecu-

lares fueron concordantes con la literatura. Folpe et al. establecieron que la mayoría de los tumores asociados a osteomalacia corresponden a una misma entidad histopatológica, actualmente reconocida como tumor mesenquimatoso fosfatúrico [4]. Posteriormente, Agaimy et al. ampliaron su espectro morfológico e inmunofenotipo, evidenciando una mayor heterogeneidad histológica dentro de esta neoplasia [7]. En nuestro caso, la histología mostró una neoplasia mesenquimatoso fusocelular y epitelioides con células gigantes osteoclasticas, matriz mixoide y focos de calcificación, compatible con esta entidad. La demostración de alteraciones de FGFR1 aportó un correlato molecular adicional, similar con lo descrito por Lee et al. en tumores con fusión FN1-FGFR1 [16].

La resección completa del tumor continúa siendo el tratamiento de elección. Puede normalizar el metabolismo fosfocálcico y revertir progresivamente las alteraciones esqueléticas [1,2,12]. Sun et al., en una serie quirúrgica de 40 pacientes con tumores de extremidades, mostraron que la exéresis completa se asocia a resolución bioquímica y clínica en la mayoría de los casos [12]. Sin embargo, cuando la resección no es posible o es incompleta, el tratamiento convencional con fósforo y calcitriol suele lograr solo mejoría parcial [8,14]. La terapia convencional prolongada con fósforo oral y calcitriol no está exenta de toxicidad; sus principales complicaciones incluyen hiperparatiroidismo secundario y/o terciario, hipercalcemia y nefrocalcinosis, lo que obliga a vigilancia bioquímica y renal estrecha [2]. Esto fue evidente en nuestro paciente, en quien persistió el trastorno fosfatúrico tras una resección incompleta condicionada por compromiso vascular.

En los casos malignos o metastásicos, la radioterapia y la quimioterapia han sido utilizadas de manera excepcional. En la revisión de Bosman et al., los tumores malignos representaron el 10% del total, mientras que Álvarez-Rivas et al. comunicaron una frecuencia aun menor, confirmando el uso

limitado de estas estrategias [5,14]. Asimismo, se han explorado alternativas terapéuticas en escenarios seleccionados. Seufert et al. describieron supresión transitoria de FGF23 con octreótido [17]; Tella et al. comunicaron en tres pacientes con TIO inoperable normalización rápida del fósforo sérico y de FGF23 tras crioablación [18]; Geller et al. observaron que cinacalcet incrementó la reabsorción tubular de fosfato y redujo los requerimientos suplementarios en pacientes con hipofosfatemia refractaria y tumor no localizado [19]. Por otra parte, Hartley et al. informaron respuesta bioquímica y radiológica favorable con infigratinib en tumores con alteraciones de FGFR1 [20]. Aunque la experiencia con estas estrategias es limitada, su mención resulta relevante en enfermedad persistente, irresecable o molecularmente seleccionada.

En este contexto, la evidencia más sólida respalda el uso de burosumab en TIO persistente. Jan de Beur et al., evaluaron 14 adultos tratados con burosumab; se informó un incremento de la fosfatemia de $0,52 \pm 0,11$ a $0,91 \pm 0,17$ mmol/L a las 22 semanas ($p < 0,0001$), mantenido hasta la semana 144, con mejoría histomorfométrica y consolidación parcial de las fracturas [13]. El seguimiento a mediano plazo también respalda esta estrategia: Álvarez-Rivas et al. observaron normofosfatemia en 91,5% de los pacientes, normalización de FGF23 en 81,4%, reducción del dolor en 97,6% y recurrencia en 8,5%, asociada principalmente a resecciones incompletas y tumores malignos, mientras que Bosman et al. reportaron mejoría radiográfica en 83% y recaída en 9,8%, vinculada a recurrencia local o metástasis [5,14]. En Latinoamérica, Zanchetta et al. documentaron recuperación bioquímica temprana y mejoría ósea tras cirugía o durante tratamiento con burosumab, aunque con recuperación incompleta en algunos pacientes sin resección curativa [6]. En nuestro caso, la persistencia del trastorno fosfatúrico tras la resección incompleta por compromiso vascular, permite considerar

burosumab como una alternativa terapéutica plausible.

CONCLUSIÓN

En conjunto, este caso resalta los desafíos diagnósticos de la TIO, particularmente en pacientes con fracturas por fragilidad y dolor óseo persistente, donde la demora diagnóstica puede ser significativa. Subraya el valor del dosaje de FGF23 y de las técnicas de imagen molecular, como la PET/CT con ^{68}Ga -DOTATE, para la localización tumoral. La resección completa es el tratamiento de elección y curativo; sin embargo, en situaciones irresecables o enfermedad persistente, las terapias dirigidas son una alternativa que mejora el control bioquímico y clínico.

Agradecimientos: Dra. Gargallo, Patricia (Centro de investigaciones del instituto CEMIC, Argentina; Cultivo FISH); Dr. Solarz (Anatomía patológica, Sanatorio Güemes); Lucía Romero, Ultragenyx Argentina, por su colaboración en la gestión de la secuenciación genética realizada como parte del abordaje diagnóstico del paciente.

Conflicto de intereses: los autores declaran no presentar conflictos de intereses.

Contribuciones de los autores: JCGP: Conceptualización, Investigación, Metodología, Redacción (borrador original); ULLS: Conceptualización, Investigación, Metodología, Redacción (borrador original); JAEC: Conceptualización; SV: Redacción, revisión y edición (gestión de referencias y correcciones editoriales); JMF: Redacción, revisión y edición (gestión de referencias y correcciones editoriales). JGBO: Redacción, revisión y edición (gestión de referencias y correcciones editoriales).

Financiamiento: Ultragenyx Argentina gestionó y financió, a través de un programa de la compañía, la secuenciación genética realizada como parte del abordaje diagnóstico del paciente. La compañía no participó en el diseño del estudio, análisis o interpretación de los datos, redacción del manuscrito ni decisión de publicación.

Consideraciones éticas: los datos fueron recolectados procesados de manera anonimizada, garantizando la confidencialidad y la protección de

datos personales establecidos por la Ley Nacional N.º 25.326 de Protección de los Datos Personales y demás normativa argentina vigente.

REFERENCIAS

1. Minisola S, Peacock M, Fukumoto S, Cipriani C, Pepe J, Tella SH, et al. Tumour-induced osteomalacia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3:17044. doi: 10.1038/nrdp.2017.44.
2. Minisola S, Fukumoto S, Xia W, Corsi A, Colangelo L, Scillitani A, et al. Tumor-induced osteomalacia: a comprehensive review. *Endocr Rev*. 2023; 44(2):323-53. doi: 10.1210/endrev/bnac026.
3. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2004; 19(3):429-35. doi: 10.1359/JBMR.0301264.
4. Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Billings SD, Bisceglia M, Bertoni F, Cho JY, et al. Most osteomalacia-associated mesenchymal tumors are a single histopathologic entity. *Am J Surg Pathol*. 2004; 28(1):1-30. doi: 10.1097/00000478-200401000-00001.
5. Bosman A, Palermo A, Vanderhulst J, De Beur SMJ, Fukumoto S, Minisola S, et al. Tumor-induced osteomalacia: a systematic clinical review of 895 cases. *Calcif Tissue Int*. 2022; 111(4):367-79. doi: 10.1007/s00223-022-01005-8.
6. Zanchetta MB, Jerkovich F, Scioscia F, Mocarbel Y, Pignatta A, Elías N, et al. How does bone recover in patients with tumor-induced osteomalacia? *JBMR Plus*. 2025; 9(5):zif041. doi: 10.1093/jbmrpl/zif041.
7. Agaimy A, Michal M, Chiosea S, Petersson F, Hadravsky L, Kristiansen G, et al. Phosphaturic mesenchymal tumors: clinicopathologic, immunohistochemical and molecular analysis of 22 cases. *Am J Surg Pathol*. 2017; 41(10):1371-80. doi: 10.1097/PAS.0000000000000890.
8. Imel EA, Econs MJ. Approach to the hypophosphatemic patient. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(3):696-706. doi: 10.1210/jc.2011-1319.
9. Feng J, Jiang Y, Wang O, Li M, Xing X, Huo L, et al. The diagnostic dilemma of tumor induced osteomalacia: a retrospective analysis of 144 cases. *Endocr J*. 2017; 64(7):675-83. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0587.
10. El-Maouche D, Sadowski SM, Papadakis GZ, Guthrie L, Cottle-Delisle C, Merkel R, et al. 68Ga-DOTATATE for tumor localization in tumor-induced osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(10):3575-81. doi: 10.1210/jc.2016-2052.
11. Clifton-Bligh RJ, Hofman MS, Duncan E, Sim IW, Darnell D, Clarkson A, et al. Improving diagnosis of tumor-induced osteomalacia with Gallium-68 DOTATATE PET/CT. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(2):687-94. doi: 10.1210/jc.2012-3642.
12. Sun ZJ, Jin J, Qiu GX, Gao P, Liu Y. Surgical treatment of tumor-induced osteomalacia: a retrospective review of 40 cases with extremity tumors. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015; 16:43. doi: 10.1186/s12891-015-0496-3.
13. Jan de Beur SM, Miller PD, Weber TJ, Peacock M, Insogna K, Kumar R, et al. Burosumab for the treatment of tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res*. 2021; 36(4):627-35. doi: 10.1002/jbmr.4233.
14. Álvarez-Rivas N, Lugo-Rodríguez G, Maneiro JR, Iñiguez-Ubiaga C, Benito Melero-González R, Iglesias-Cabo T, et al. Tumor-induced osteomalacia: a systematic literature review. *Bone Rep*. 2024; 21:101772. doi: 10.1016/j.bonr.2024.101772.
15. Jiang Y, Hou G, Cheng W. Performance of 68Ga-DOTA-SST PET/CT, Octreoscan SPECT/CT and 18F-FDG PET/CT in culprit tumors causing osteomalacia: a meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2020; 41(4):370-6. doi: 10.1097/MNM.0000000000001163.

16. Lee JC, Su SY, Changou CA, Yang RS, Tsai KS, Collins MT, et al. Characterization of FN1–FGFR1 and novel FN1–FGF1 fusion genes in a large series of phosphaturic mesenchymal tumors. *Mod Pathol.* 2016; 29(11):1335-46. doi: 10.1038/modpathol.2016.137.
17. Seufert J, Ebert K, Müller J, Eulert J, Hendrich C, Werner E, et al. Octreotide therapy for tumor-induced osteomalacia. *N Engl J Med.* 2001; 345(26):1883-8. doi: 10.1056/NEJMoa010839.
18. Tella SH, Amalou H, Wood BJ, Chang R, Chen CC, Millo C, et al. Multimodality image-guided cryoablation for inoperable tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res.* 2017; 32(11):2248-56. doi: 10.1002/jbmr.3219.
19. Geller JL, Khosravi A, Kelly MH, Riminucci M, Adams JS, Collins MT. Cinacalcet in the management of tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res.* 2007; 22(6):931-7. doi: 10.1359/jbmr.070304.
20. Hartley IR, Miller CB, Papadakis GZ, Bergwitz C, Del Rivero J, Blau JE, et al. Targeted FGFR blockade for the treatment of tumor-induced osteomalacia. *N Engl J Med.* 2020; 383(14):1387-9. doi: 10.1056/NEJMc2020399.