



ACTUALIZACIONES / Review

DISPLASIA FIBROSA ÓSEA

Mariela Varsavsky^{1*}, Guillermo Alonso²

¹Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA. ²Humane Especialidades Médicas. Río Cuarto, Córdoba. Argentina.

Resumen

La displasia fibrosa ósea es un trastorno no hereditario del desarrollo esquelético caracterizado por una proliferación anormal de fibroblastos y diferenciación deficiente de osteoblastos que conduce a un reemplazo del tejido óseo esponjoso por tejido conectivo fibroso. Es producida por una mutación somática activadora del gen *GNAS1* que induce una activación y proliferación de células mesenquimales indiferenciadas con formación de tejido fibroso y trabéculas óseas anómalas. Existen formas monostóticas, poliestóticas y craneofaciales con diversos grados de dolor, deformidades y fracturas óseas, aunque muchos casos son asintomáticos. En ocasiones se producen quistes óseos aneurismáticos, hemorragias, compromisos neurológicos y raramente osteosarcomas. Algunos casos se asocian a síndrome de McCune-Albright, síndrome de Mazabraud y a osteomalacia por hipofosfatemia por pérdida tubular renal inducida por el FGF23 producido por el tejido displásico.

Los hallazgos en las radiografías convencionales son característicos, aunque variables y de carácter evolutivo. La gammagrafía ósea es la técnica de imagen con mayor sensibilidad para determinar la extensión de la enfermedad. El diagnóstico diferencial incluye múltiples lesiones óseas de caracte-

rísticas similares y en raras ocasiones se requiere biopsia ósea o estudio genético para confirmarlo.

No existe un consenso unánime acerca del abordaje terapéutico de estos pacientes, razón por la cual es necesario un enfoque multidisciplinario. La conducta puede ser expectante o quirúrgica según el tipo de lesiones y es importante el manejo del dolor y de las endocrinopatías asociadas. La mayor experiencia publicada se refiere al uso de bifosfonatos y, más recientemente, denosumab. Los tratamientos actuales son insuficientes para modificar el curso de la enfermedad y es necesario el desarrollo de nuevas moléculas que actúen específicamente en el gen *GNAS1* o sobre las células mesenquimales afectadas.

Palabras clave: displasia fibrosa ósea, gen *GNAS1*, bifosfonatos.

Abstract

FIBROUS DYSPLASIA OF BONE

*Fibrous dysplasia of bone is a noninherited developmental anomaly of bone characterized by abnormal proliferation of fibroblasts and differentiation of osteoblasts that cause a replacement of trabeculous bone by fibrous connective tissue. It is caused by a somatic mutation in the *GNAS1* gene, which induces an undifferentiated mesenchymal cells activation and proliferation with formation of fibrous*

*E-mail: mariela.varsavsky@hospitalitaliano.org.ar



tissue and abnormal osseous trabeculae. There are monostotic, polyostotic and craniofacial variants with different grades of bone pain, deformities and fractures, although many cases remain asymptomatic. Aneurysmal bone cysts, bleeding, neurological compromise and infrequently osteosarcoma are possible complications. Some cases are associated to McCune-Albright syndrome, Mazabraud syndrome or hypophosphatemia and osteomalacia due to renal tubular loss induced by FGF23 produced by dysplastic tissue.

The findings on conventional radiography are characteristic although variable and evolve with time. Bone scintigraphy is the most sensitive technique to evaluate the extent of disease. Differential diagnosis include several osseous lesions of similar appearance and, in

some cases, bone biopsy or genetic testing may be necessary.

Today, there is no consensus regarding the therapeutic approach for these patients and it is necessary a multidisciplinary medical team. Watchful waiting or surgical interventions can be indicated, depending on the type of bone lesions. Bone pain and associated endocrinopathies management are very important. Most published experience refers to the use of bisphosphonates and, more recently, denosumab. Current treatments are insufficient to modify the natural course of the disease and therefore, new molecules with specific action on *GNAS1* gene or affected mesenchymal cells are necessary.

Key words: fibrous dysplasia of bone, *GNAS1* gene, bisphosphonates.

Introducción

La displasia fibrosa ósea (DF) es una enfermedad benigna del hueso, poco frecuente, no hereditaria, caracterizada por una proliferación anormal de fibroblastos y diferenciación deficiente de osteoblastos que conduce a un reemplazo del tejido óseo esponjoso por tejido conectivo fibroso. Es originada por una mutación genética específica (OMIM#174800) y se manifiesta con un amplio espectro de presentaciones clínicas, que van desde hallazgos radiológicos en pacientes asintomáticos hasta anomalías óseas severas de carácter grave e incapacitante.¹ Esta condición fue descrita por primera vez en 1942 por Lichtenstein y Jaffe.

La enfermedad puede afectar un solo hueso (DF monostótica), varios (DF poliostótica), el esqueleto entero (DF panostótica) y también existe una variante craneofacial.^{2,3} En algunos casos, las lesiones óseas se presentan junto a diversas manifestaciones extraesqueléticas, cuya suma constituye síndromes específicos: hiperpigmentación cutánea, hiperfunción de

glándulas endocrinas (síndrome de McCune-Albright; SMA), mixomas en distintos órganos (síndrome de Mazabraud) o tubulopatía renal.⁴⁻⁶ También se ha descrito DF en algunos casos de neurofibromatosis tipo 1 (NF 1).⁷ La DF representa alrededor de un 5% de las lesiones o tumores óseos benignos. Su prevalencia real es desconocida, dado que muchos individuos permanecen asintomáticos; sin embargo algunos autores estiman que podría afectar a 1/300 000 individuos.⁵ Las lesiones suelen identificarse en la infancia o adolescencia y la mayoría de los individuos afectados de formas monostóticas se diagnostican en las tres primeras décadas de la vida, mientras que las formas poliostóticas tienden a presentarse a edades menores (media 8 años de edad). La incidencia es similar en ambos géneros, aunque los casos de síndrome de McCune-Albright son más frecuentes en mujeres.⁸ Una forma poco frecuente de displasia fibrosa es el querubismo, cuya etiología es una mutación de carácter autosómico dominante del gen *SH3BP2*.⁹

Biología molecular e histología

La anomalía subyacente en las distintas formas de DF es la presencia de una mutación somática activadora del gen *GNAS1*, localizado en el cromosoma 20q13.2-13.3, que codifica la subunidad alfa de la proteína G activadora ($G_s\alpha$). Como consecuencia de esta mutación se produce una activación constitutiva de la adenilciclase asociada a proteína G; el exceso de adenosín monofos-

fato cíclico (AMPc) resultante actúa como segundo mensajero a nivel intracelular mediando los efectos patológicos en las células mesenquimales comprometidas¹⁰ (Figura 1). Estas mutaciones no son de carácter hereditario; se producen tras la fase cigótica del desarrollo y originan un mosaicismo somático, en el cual coexisten líneas celulares con la alteración genética y poblaciones celulares normales.¹¹

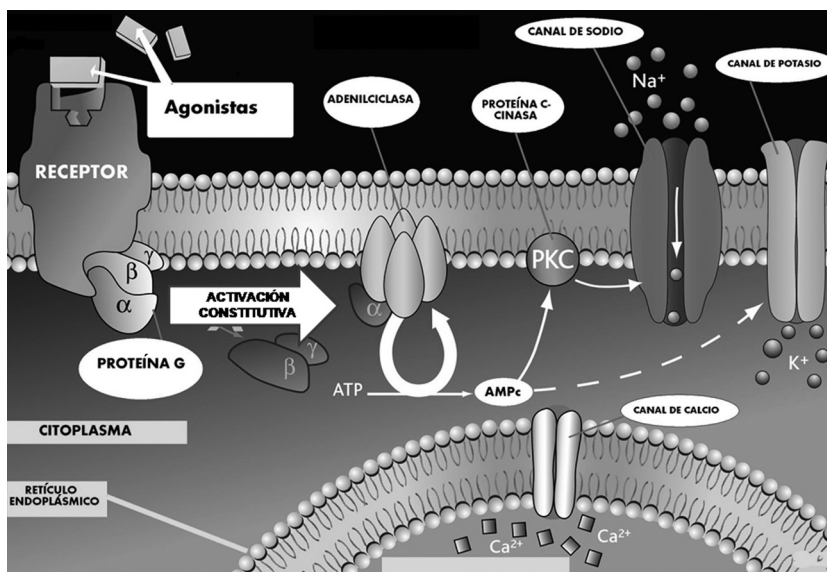


Figura 1. Vías de señalización intracelular mediadas por receptores acoplados a proteína G estimuladora. Una mutación somática del gen *GNAS1* produce la activación constitutiva de la subunidad alfa. AMPc: adenosín monofosfato cíclico; ATP: adenosín trifosfato; PKC: proteinquinasa C.

En un metanálisis se comunicó el hallazgo de mutaciones específicas del gen *GNAS1* en el 71,9% de los casos de DF y la mayoría fueron mutaciones *missense* del codón 201 (*R201C* y *R201H*).¹² Este defecto genético es común tanto a las formas monostóticas como poliestóticas. La mutación puede producirse en diferentes etapas del desarrollo prenatal originando un conjunto de células derivadas de la célula con la mutación original. Este es un factor determinante de la distribución posnatal de células mutadas en el organismo y,

por lo tanto, de la severidad y extensión de la enfermedad. Esta anomalía induce una activación y proliferación de células mesenquimales indiferenciadas con acumulación progresiva en los espacios medulares. Se produce un marcado incremento en la osteoclastogénesis en la cual intervienen niveles aumentados de IL-6 y una sobreexpresión de RANK-L.

Con la evolución de las lesiones se produce una pérdida localizada de tejido hematopoyético y fibrosis medular. Las células osteoprogenitoras mutadas son funcional y



morfológicamente anómalas y originan una deposición de tejido óseo defectuoso. A nivel histológico, las lesiones de DF se caracterizan por un tejido fibroso denso con áreas de metaplasia ósea en forma de trabéculas con disposición espacial anómala. Así, las trabéculas óseas presentan alteraciones estructurales (patrón en “escritura china” o “sopa de letras”) con importantes defectos de mineralización.¹³ El estroma fibroso es usualmente de baja celularidad con cantidades variables de una matriz de colágeno denso y material mixoide. Además, el colágeno del osteoide presenta alteraciones de orientación y composición bioquímica. Se describen en algunos casos hallazgos histológicos con características de osteomalacia severa que se asocian a producción excesiva de FGF23. En ocasiones se observa un componente cartilaginoso, integrado por lóbulos de cartilago hialino maduro, variante mencionada en la literatura como displasia fibrocartilaginosa y que afecta en particular el fémur proximal.¹⁴ El tejido displásico es altamente vascularizado y, por este motivo, propenso a sangrados espontáneos con formación de quistes poshemorrágicos o quistes óseos aneurismáticos secundarios. En casos extremos, en formas de DF polioestótica, se producen anastomosis arteriovenosas que pueden conducir al desarrollo de una insuficiencia cardíaca con alto gasto.

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica de la DF puede variar desde una forma aislada monostótica asintomática descubierta incidentalmente en una radiografía hasta las formas severas y discapacitantes polioestóticas que involucran el esqueleto entero y producen escoliosis progresiva, deformidad facial con pérdida de visión o audición o ambas por compresión de nervios craneales. Las formas monostóticas afectan principalmente a huesos largos, costillas y radio. Las formas polioestóticas suelen comprometer el fémur proximal y la base del cráneo, aunque cualquier combinación de

huesos afectados es posible con una media de 3-4 huesos afectados.^{15,16} El hueso más frecuentemente afectado en la DF es el fémur (44%) seguido por el cráneo (38%), la pelvis (23%), las costillas (16%) y la columna (9%).¹⁷

Las manifestaciones clínicas más frecuentes al efectuar el diagnóstico de la DF son el dolor óseo (65-40%), las fracturas (10%) y las deformidades (<5%). Es importante recordar que, en algunas series, se han descrito hasta un 25% de casos diagnosticados por lesiones asintomáticas detectadas incidentalmente por una imagen realizada a causa de otra patología.^{17,18} El dolor afecta usualmente las costillas y los huesos largos y craneofaciales, puede ser intenso y no guarda relación directa con el tamaño de la lesión. En pacientes adultos suele ser más intenso y requerir la administración de analgésicos potentes.¹⁹ Las deformidades óseas se producen como consecuencia de la expansión del tejido fibrótico, que presenta una resistencia biomecánica disminuida de las secuelas de las fracturas y de la formación de lesiones quísticas. Las fracturas pueden ocurrir en cualquier hueso afectado, en forma espontánea o ante traumatismos menores. A nivel craneofacial, el tejido óseo displásico puede presentar sangrados espontáneos, producir herniación a través de orificios craneales y desarrollar quistes, produciendo múltiples complicaciones como exoftalmos, compromiso de nervios ópticos, pérdida de audición, parálisis de pares craneales, obstrucción nasal, entre otras.¹⁵

En menos del 1% de los casos, las lesiones óseas se malignizan; el sarcoma osteogénico es la variante más frecuente. El tratamiento previo con radioterapia externa constituye un factor de riesgo para la aparición de estos tumores, que son generalmente agresivos y de mal pronóstico.¹⁴

El hallazgo de lesiones cutáneas hiperpigmentadas de tipo “café con leche” o de disfunciones endocrinológicas concomitantes debe hacer sospechar SMA, el cual se diagnostica en 5-15% de los casos de DF.^{17,18}

Las lesiones de la piel están presentes desde la infancia: típicamente afectan el rostro, el tórax y las extremidades con tendencia a seguir una distribución en torno a la línea media y de las llamadas líneas de desarrollo de Blaschko.²⁰ La endocrinopatía más frecuente es la pubertad precoz (90%), seguida por el exceso de hormona de crecimiento y el hipertiroidismo y, mucho más infrecuente, la presencia de hipercortisolismo o la hiperprolactinemia. La mayoría de los pacientes con SMA tiene una sola endocrinopatía asociada pero se han descrito pacientes con múltiples endocrinopatías. El 87% de quienes padecen SMA presentan formas poliostóticas de DF.¹⁷

La hipofosfatemia mediada por factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) secretado por el tejido displásico, es más frecuente en la forma poliostótica y en el SMA (30-50%).^{5,18} La hipofosfatemia por el exceso de pérdida renal de fosfatos puede inducir osteomalacia o raquitismo con dolor óseo y deformidades; esta podría ser la razón por la cual estos pacientes con DF presentan mayor dolor óseo que aquellos con fosfatemia normal.¹⁸

El hallazgo de mixomas que comprometen músculos cercanos a los huesos afectados por la DF debe hacer sospechar un síndrome poco frecuente pero que es importante tener en cuenta, como el síndrome de Mazabraud. Dichos mixomas intramusculares y de partes blandas asociados a este síndrome son de crecimiento lento, benignos y generalmente indolores.²¹

Estudios por imágenes

Los hallazgos radiológicos son característicos, aunque variables y de carácter evolutivo. Cuando las lesiones de la DF se presentan en el esqueleto apendicular son radiolúcidas con cortical adelgazada y apariencia en “vidrio esmerilado” (Figura 2). Cuando afecta un hueso largo, la lesión puede limitarse a la metáfisis o bien afectar una porción variable de la diáfisis (Figuras 3 y 4). Las lesiones cra-



Figura 2. Displasia Fibrosa en radio: lesión radiolúcida, con adelgazamiento de la cortical y apariencia en “vidrio esmerilado”.



Figura 3. Compromiso de Displasia Fibrosa en diáfisis y metáfisis del extremo distal del húmero. Las imágenes radiológicas adoptan un aspecto de múltiples lesiones medulares expansivas, coalescentes y radiolúcidas, con adelgazamiento de la cortical.



Figura 4. Displasia Fibrosa, compromiso del húmero. Las imágenes expansivas medulares adoptan un aspecto más heterogéneo y coalescente.



Figura 5. Lesión de Displasia Fibrosa en el radio: aspecto heterogéneo con componentes escleróticos y apariencia "pagetoides".

neales de la DF afectan más frecuentemente los huesos faciales y de la base del cráneo, con imágenes escleróticas de aspecto "pagetoides" y cuya expresión clínica suele ser una asimetría facial con protrusión en las regiones malar, frontal o temporal. La tomografía computarizada muestra áreas focales expansivas con apariencia homogénea en "vidrio esmerilado" pero, en individuos con DF de larga evolución, el aspecto de las lesiones es más heterogéneo, con quistes focales y áreas escleróticas.²⁰ En niños, las imágenes más frecuentes son las lesiones medulares expansivas con adelgazamiento de la cortical y aspecto en "vidrio esmerilado", mientras que en adultos las lesiones son más heterogéneas y con un mayor componente esclerótico (Figura 5). La observación de lesiones rápidamente expansivas con destrucción del hueso cortical debe alertar sobre la posibilidad de malignización.¹⁹

La DF se diagnostica habitualmente por la clínica y la evaluación radiológica. En caso de una radiografía con lesiones compatibles con DF se debe obtener una imagen adicional para realizar el diagnóstico de DF y valorar

signos de actividad y agresividad de la lesión (cortical, osteólisis, infiltración de tejidos blandos, etc.); la tomografía computarizada (TC) es mejor que la resonancia magnética nuclear (RMN) para valorar todos estos signos. En caso de afección craneal puede ser necesario realizar tanto TC como RMN para visualizar mejor los compromisos neurológicos comúnmente relacionados con las lesiones de la DF. Todos los pacientes con DF deben tener una completa evaluación del esqueleto para determinar la extensión de la enfermedad y, en este sentido, la técnica con mayor sensibilidad para identificar las otras áreas involucradas es la gammagrafía ósea. Una vez detectadas posibles lesiones en la gammagrafía se debe estudiar cada área afectada con radiografía como primera opción.²¹⁻²³

Laboratorio

Las lesiones de la DF inducen un aumento del remodelado óseo produciendo aumento en los niveles séricos y urinarios de marcadores de remodelado óseo en relación directa con la masa de tejido óseo afectada por la DF.

Los niveles de calcio, PTH intacta y 25OH vitamina D en general se encuentran dentro de los rangos de normalidad.¹⁸

En ocasiones, el tejido displásico de la DF produce exceso FGF23, el cual induce una pérdida de fosfatos por la orina con hipofosfatemia como consecuencia de estas pérdidas urinarias. Los niveles séricos de FGF23 se correlacionan con la masa de células osteogénicas de las lesiones de la DF. Se recomienda la medición de fosfatemia en los pacientes con DF porque es frecuente encontrar exceso de eliminación de fosfatos sin hipofosfatemia.¹⁸

Diagnóstico diferencial

Existen múltiples lesiones fibro-óseas con características clínico-radiológicas similares a la DF que deben considerarse en el diagnóstico diferencial (Tabla). La NF1 y la DF asociada a SMA tienen algunos aspectos clínicos en común, como el compromiso cutáneo y las alteraciones esqueléticas. Los hallazgos dérmicos de la NF1 incluyen 6 o más manchas "café con leche", las cuales generalmente son de bordes definidos, mientras que las lesiones del SMA presentan bordes más irregulares. Las lesiones esqueléticas más frecuentes en la NF1 son la cifoescoliosis y la displasia tibial con pseudoartrosis. También incluye tumores de sistema nervioso como neurofibromas y gliomas del nervio óptico, nódulos de Lisch en el iris y pecas axilares o inguinales. Los tumores de células gigantes

son lesiones con hallazgos histopatológicos similares a la DF, con proliferación de células del estroma de la médula ósea y presencia de múltiples células gigantes. Estos tumores son típicamente benignos pero pueden producir erosión ósea localizada. En la resonancia magnética, el aspecto de las metástasis en secuencias T1 son similares a la DF pero, a diferencia de esta, existe un importante realce de las lesiones después de la administración del contraste.²⁰ En ocasiones es necesaria una biopsia de las lesiones para realizar el diagnóstico diferencial, o eventualmente el estudio genético para detectar la mutación *GNAS1*. Es importante tener en cuenta que existe una alta variabilidad para la detección de las mutaciones dependiendo del nivel de mosaicismo somático y de la sensibilidad de la técnica utilizada para el estudio genético.¹²

Posibilidades terapéuticas

El tratamiento de la DF es muy discutido actualmente y no existe un consenso unánime acerca del abordaje terapéutico de estos pacientes. El tratamiento debe tener un enfoque multidisciplinario con participación de endocrinólogos, traumatólogos, neurocirujanos, unidades de dolor, etc. Se sugiere adoptar una actitud conservadora y expectante en caso de lesiones asintomáticas y estables en el tiempo, especialmente después de la pubertad, momento a partir del cual las lesiones displásicas tienden a estabilizarse espontáneamente. Los procedimientos quirúrgicos se encuentran especialmente indicados en los casos donde es necesaria la corrección de deformidades, estabilización de fracturas, o donde existe riesgo de pérdida de visión o audición por compresión y/o fallo del tratamiento médico. No estarían indicadas las cirugías profilácticas dado que las lesiones displásicas a las cuales se les ha realizado curetaje o injerto óseo tienen una alta tasa de recurrencia.²² La cirugía también estaría indicada para realizar biopsias y confirmar el diagnóstico de DF en los casos donde se planteen dudas al

Tabla. Diagnóstico diferencial de displasia fibrosa^{16,17}

Quistes óseos simples
Fibromas no osificantes múltiples
Angiomatosis esquelética
Hiperparatiroidismo primario
Enfermedad de Paget ósea
Quistes óseos aneurismáticos
Osteosarcoma
Tumor de células gigantes
Metástasis óseas múltiples
Lesiones óseas de neurofibromatosis tipo 1



respecto.²⁴ El diagnóstico y tratamiento de la escoliosis es extremadamente importante por su rápida progresión, que puede generar un compromiso ventilatorio severo; la fusión vertebral ha demostrado utilidad en estos casos. El tratamiento quirúrgico de las lesiones craneofaciales solo debe realizarse en caso de compresiones, debido a que dichas lesiones tienen una alta tasa de recurrencia y no suele ser posible la resección completa de las áreas comprometidas.²⁴ Los pacientes asintomáticos pueden ser controlados regularmente con radiografías seriadas. Los niños con grandes lesiones, lesiones en fémur proximal o en huesos que soportan el peso corporal deben controlarse más frecuentemente. Las deformidades de la DF en general se estabilizan cuando la etapa de crecimiento finaliza, pero pueden reactivarse durante los embarazos.²⁵

El manejo del dolor es un componente muy importante en estos pacientes y suele requerir la utilización de analgésicos potentes. Ante una reagudización del dolor se debe excluir una fractura, compresión o alguna otra lesión que pueda requerir intervención ortopédica. En casos de dolor refractario a analgésicos se debería indicar terapia con bifosfonatos.²⁶ Inicialmente solo se recomendaba en adultos sintomáticos, pero en los últimos años también se están utilizando en niños. El fundamento para la utilización de bifosfonatos se basa en la presencia de abundante resorción ósea osteoclástica dentro y alrededor del tejido fibroso observado en la DF. Chapurlat y col. sugieren utilizar pamidronato intravenoso (180 mg cada 6 meses) asociado a adecuados aportes de calcio y vitamina D. Se han publicado varias series de casos no controlados con placebo de pacientes tratados con bifosfonatos intravenosos en altas dosis (pamidronato y zoledronato) que reportan mejoría en el dolor y variables efectos, en algunas de las series, en la apariencia de las lesiones radiográficas de la DF.²⁶⁻²⁸ La duración del tratamiento con bifosfonatos no está claramente establecida. Se podría intentar suspender su

administración cuando se logra disminución del dolor y normalización de los marcadores de remodelado óseo, debido a que se han descrito casos de osteonecrosis de mandíbula en pacientes con DF que presentaban factores de riesgo como el tratamiento con altas dosis y períodos prolongados con bifosfonatos intravenosos, infecciones dento-alveolares y procedimientos quirúrgicos odontológicos.²⁹ Recientes reportes sugieren una promisoriosa alternativa con el denosumab en altas dosis (240 mg/año, administrado cada 3 meses) demostrando también, al igual que los bifosfonatos, una disminución del dolor y supresión de los marcadores de remodelado óseo.³⁰ Esta terapéutica se fundamenta en la expresión del RANKL en el tejido displásico.

En el manejo de estos pacientes es muy importante el tratamiento de las endocrinopatías asociadas ya que pueden contribuir a una peor evolución y pronóstico de las lesiones displásicas. El tratamiento de estas endocrinopatías no difiere del tratamiento habitual respecto del realizado cuando se presentan en forma aislada, no asociadas a DF.⁶ En caso de hipofosfatemia mediada por FGF23 es necesario el tratamiento con suplementos de sales de fosfato, administrándolas preferiblemente por vía oral, y utilizar la infusión intravenosa solamente para casos severos con niveles de fosfatemia (< 1 mg/dl o $0,32$ mmol/L); también es importante mantener adecuados niveles de 25OH vitamina D y aporte de calcio.¹⁸

Los tratamientos disponibles para la DF son insuficientes para modificar el curso de la enfermedad, por lo cual actualmente se está poniendo énfasis en el desarrollo de moléculas que actúen específicamente en la mutación del gen *GNAS1* o en las células osteoprogenitoras comprometidas.¹¹

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

Recibido: agosto 2017.
Aceptado: diciembre 2017.

Referencias

- Collins MT. Spectrum and natural history of fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res* 2006; 2:99-104.
- Anitha N, Sankari SL, Malathi L, Karthick R. Fibrous dysplasia-recent concepts. *J Pharm Bioallied Sci* 2015;7:171-2.
- Rahman AM, Madge SN, Billing K, et al. Craniofacial fibrous dysplasia: clinical characteristics and long-term outcomes. *Eye (Lond)* 2009; 12:2175-81.
- Riminucci M, Robey PG, Bianco P. The pathology of fibrous dysplasia and the McCune-Albright syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007; 4:401-11.
- Chapurlat RD, Orcel P. Fibrous dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22:55-69.
- Collins MT, Chebli C, Jones J, et al. Renal phosphate wasting in fibrous dysplasia of bone is part of a generalized renal tubular dysfunction similar to that seen in tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res* 2001; 16:806-13.
- Sujatha S, Jatti D. Neurofibromatosis and fibrous dysplasia manifesting in the same patient: A rare case report. *J Investig Clin Dent* 2015; 6:77-80.
- Parekh SG, Donthineni-Rao R, Ricchetti E, Lackman RD. Fibrous dysplasia. *J Am Acad Orthop Surg* 2004; 5:305-13.
- Bhattacharya S, Mishra RK. Fibrous dysplasia and cherubism. *Indian J Plast Surg* 2015; 48:236-48.
- Bianco P, Riminucci M, Majolagbe A, et al. Mutations of the GNAS1 gene, stromal cell dysfunction, and osteomalacic changes in non-McCune-Albright fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res* 2000; 15:120-8.
- Lietman SA, Schwindinger WF, Levine MA. Genetic and molecular aspects of McCune-Albright syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007; 4:380-5.
- Lee SE, Lee EH, Park H, et al. The diagnostic utility of the GNAS mutation in patients with fibrous dysplasia: meta-analysis of 168 sporadic cases. *Hum Pathol* 2012; 43:1234-42.
- Riminucci M, Liu B, Corsi A, et al. The histopathology of fibrous dysplasia of bone in patients with activating mutations of the Gs alpha gene: site-specific patterns and recurrent histological hallmarks. *J Pathol* 1999; 87:249-58.
- Vaishya R, Agarwal A, Gupta N, Vijay V. Fibrocartilaginous dysplasia of the bone: a rare variant of fibrous dysplasia. *Cureus* 2016; 8:448.
- Alonso G, Muñoz-Torres M. Displasia ósea fibrosa en un varón joven. *Endocrinol Nutr* 2009; 56:195-200.
- Parekh SG, Donthineni-Rao R, Ricchetti E, Lackman RD. Fibrous dysplasia. *J Am Acad Orthop Surg* 2004; 5:305-13.
- Benhamou J, Gensburger D, Messiaen C, Chapurlat R. Prognostic factors from an epidemiologic evaluation of fibrous dysplasia of bone in a modern cohort: the FRANCEDYS Study. *J Bone and Miner Res* 2016; 12:2167-72.
- Thomsen MD, Rejnmark L. Clinical and radiological observations in a case series of 26 patients with fibrous dysplasia. *Calcif Tissue Int* 2014; 94:384-95.
- Boyce AM. Fibrous dysplasia. (2017, Aug 4) <http://www.endotext.org/chapter/fibrous-dysplasia/>
- Raus I, Coroiu RX. Mc-Albright syndrome: association of fibrous dysplasia, café-au-lait skin spots and hyperthyroidism-case report. *Clujul Med* 2016; 89:559-64.
- Ramírez Mejía AL, Moreno Casado MJ, Ahumada Pavez NR, Rojas Soldado MA. Síndrome de Mazabraud. Nuevo caso clínico y revisión de los hallazgos. *Reumatol Clin* 2016; 12:336-8.
- Stanton RP, Ippolito E, Springfield D, Lindaman L, Wientroub S, Leet A. The surgical management of fibrous dysplasia of bone. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7:1.
- Bousson V, Rey-Jouvin C, Laredo JD, et al. Fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome: Imaging for positive and differential diagnoses, prognosis, and follow – up guidelines. *Eur J Radiol* 2014; 33:1828-42.



24. Kumar KA, Kishore PK, Mohan AP, Venkatesh V, Kumar BP, Gandla D. Management and treatment outcomes of maxillofacial fibro-osseous lesions: a retrospective study. *J Maxillofac Oral Surg* 2015; 14:728-34.
25. Amit M, Collins MT, FitzGibbon EJ, Butman JA, Fliss DM, Gil Z. Surgery versus watchful waiting in patients with craniofacial fibrous dysplasia - a meta-analysis. *PloS ONE* 2011; 6:e25179
26. Majoor BC, Appelman-Dijkstra NM, Fiocco M, van de Sande MA, Dijkstra, Hamdy NA. Outcome of long-term bisphosphonate therapy in McCune-Albright syndrome and polyostotic fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res* 2017; 32:264-76.
27. Ohno I, Higuchi C. Zoledronate therapy for the pathological humeral fracture in polyostotic fibrous dysplasia: a case report. *J Clin Med Res* 2015; 7:901-6.
28. Chapurlat RD, Hugueny P, Delmas PD, Meunier PJ. Treatment of fibrous dysplasia of bone with intravenous pamidronate: long-term effectiveness and evaluation of predictors of response to treatment. *Bone* 2004; 35:235-42.
29. Metwally T, Burke A, Tsai JY, Collins MT, Boyce AM. Fibrous dysplasia and medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2016; 74:1983-99.
30. Eller-Vainicher C, Rossi DS, Guglielmi G, et al. Prompt clinical and biochemical response to denosumab in a young adult patient with craniofacial fibrous dysplasia. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2016; 13:253-6.