

DISPLASIA FIBROSA. CONDRODISPLASIAS

Guillem Saló Bru

DISPLASIA FIBROSA

Es una lesión ósea de tipo pseudotumoral, benigna, de naturaleza malformativa y caracterizada por la presencia de tejido fibroso conectivo con una disposición arremolinada característica y trabéculas de hueso inmaduro. El término fue introducido por Lichtenstein y Jaffe en 1938. Respecto a su patogénesis, son lesiones hamartomatosas compuestas por una amplia variedad de tejidos y se produce una anomalía del mesénquima formador de hueso con formación intraósea de tejido osteofibroso.

La displasia fibrosa puede ser de forma monostótica, poliostótica o asociada con alteraciones endocrinas (síndrome de McCune-Albright y síndrome de Mazabraud).^{1,2}

Epidemiología

Esta patología representa el 2,5% de las lesiones óseas y el 7% de los tumores benignos de hueso. Aparece entre los 5 y 20 años y cuanto más extensa es la enfermedad, antes desarrolla la sintomatología. La forma monostótica presenta una incidencia seis veces mayor que la poliostótica.

La distribución es equitativa por sexos, excepto en el síndrome de McCune-Albright que predomina en mujeres. La asociación con alteraciones endocrinas representa el 2-3%.^{3,4}

Etiología

A pesar de que es un trastorno ausente en el momento del nacimiento, su origen es congénito, asociado al locus 20q13 y al gen *GNAS1*.

Se producen mutaciones en el GSA1, molécula única para distintos órganos diana. Esto provocará una metaplasia osteofibrosa, un exceso de células preosteogénicas, una matriz de colágeno desorganizada y una actividad osteoclástica elevada.⁵⁻⁸

Localización

Las formas monostóticas pueden afectar a cualquier hueso y las localizaciones más frecuentes irían en este orden: maxilares, fémur proximal, tibia, húmero, costillas, calota, radio y ilíaco. Excepcionalmente se localizan en mano, pie y columna vertebral. En los huesos largos, suelen ser metafisarias o metafisodiafisarias y, excepcionalmente, centrodiafisarias.⁹

Las formas poliostóticas usualmente afectan al fémur proximal aunque pueden afectar a cualquier hueso. Se pueden clasificar en:

- Formas oligostóticas con afectación de algunos huesos (fémur, ileon, costillas y mandíbula).
- Formas monoméricas o hemisómicas cuando tienen una distribución unilateral y afectan a una de las extremidades inferiores, superiores y la hemipelvis (Fig. 63-1). En otros casos afectan a un hemicuerpo que incluye cráneo, pelvis y costillas.
- Formas generalizadas, con aparición en extremidades inferiores, pelvis, escápula, esqueleto del tronco y cráneo. Incluso en este tipo de presentación, las lesiones predominan en una de ambas mitades del cuerpo.

Clínica

En las formas monostóticas, las lesiones pueden ser asintomáticas, hasta un descubrimiento casual en la edad adulta. Cuando se presenta clínica, lo hace en forma de dolor, pro-

**FIGURA 63-1**

Displasia fibrosa monomélica en varón de 20 años.

A: imagen radiológica de la afectación de húmero derecho. B: imagen radiológica de la afectación de fémur derecho. C: imagen radiológica de la afectación de tibia derecha. D: gammagrafía ósea con TC 99 m, en la que se observa la captación de la extremidad inferior derecha.

vocado por microfracturas. En caso de localizaciones superficiales, como por ejemplo en tibia o costillas, el paciente puede presentar cierto grado de tumefacción. Es característica la deformidad, especialmente en extremidades inferiores, que provoca un varo en fémur proximal (cadera en cayado de pastor) y deformidad variable en la tibia. Con cierta frecuencia también podemos hallar fracturas patológicas con los signos clínicos característicos de toda fractura.¹⁰

En las formas poliostóticas la sintomatología es más temprana y aparente, y su severidad es proporcional a la extensión de las lesiones. Los signos clínicos más frecuentes son: expansión esquelética (tumefacción metafisodiafisaria), dolor (causado por microfracturas o fracturas patológicas), deformidad (sobre todo en extremidades inferiores, causada por la expansión, el acortamiento y por fracturas patológicas), la pigmentación cutánea en el 20% (producida por acúmulos de melanina sin relación a las lesiones esqueléticas), rápido crecimiento y maduración esquelética (con aumento en estatura respecto a la edad del paciente, aunque la estatura final es más baja por el cierre fisario precoz) y pubertad precoz (casi exclusivamente del sexo femenino). Existen algunas asociaciones excepcionales con mixomas múltiples de tejidos blandos, hipertiroidismo, diabetes y anomalías renales o cardiovasculares.

Cuando la displasia fibrosa es poliostótica y está asociada con máculas cutáneas, pubertad precoz y desarrollo óseo precoz da lugar al síndrome de McCune-Albright.

Diagnóstico

Laboratorio

Habitualmente presenta poca semiología, dado que la calcemia y la fosfatemia serán normales. En casos graves o poliostóticos pueden aumentar las fosfatas alcalinas, la hidroxiprolina y el N-telopéptido urinario. En el síndrome de McCune-Albright encontraremos alteraciones hormonales.

Radiología

Su presentación radiológica depende de dos condiciones:

- *El tipo de tejido displásico:* cuando se trata de tejido fibroso únicamente se presenta como osteolisis en un patrón geográfico. Cuando existen quistes intralesionales, la radiotransparencia es más intensa. Cuando contiene múltiples áreas microscópicas osteoformadoras se observan imágenes en “vidrio esmerilado” (*ground glass*). Se puede presentar con aspecto ebúrneo en lesiones osteoformadoras, como ocurre en los huesos craneofaciales. Finalmente, dependiendo de los focos cartilagosos puede simular tumores de estirpe condroide.
- *La afectación cortical:* puede estar adelgazada en formas erosivas, insuflada en formas esponjosas o engrosada por aposición perióstica en formas expansivas.

En las formas monostóticas se presenta como un área osteolítica única o policíclica con aspecto de “vidrio esmerilado”.

En las formas poliostóticas, la presentación es más florida, con expansión esquelética, insuflado metafisario o diafisario, adelgazamiento de las corticales y deformidades óseas. En el cráneo y costillas, se produce adelgazamiento e insuflado cortical, con cavidades osteolíticas y pequeñas áreas blásticas. En las raras afectaciones vertebrales se pueden producir fracturas patológicas y en la mano, excepcionalmente, se produce alargamiento de metacarpianos y falanges.

La tomografía computerizada tiene un valor similar al de la radiología simple, aunque nos puede definir mejor la extensión de la enfermedad. Por otro lado, la resonancia nuclear magnética nos determinará la composición de los tejidos blandos intralesionales.^{11,12} Finalmente, la gammagrafía ósea será de utilidad para el diagnóstico precoz, para determinar la extensión en formas poliostóticas y para detectar las degeneraciones sarcomatosas.

Anatomopatología

En casos dudosos puede ser necesario la biopsia y el estudio anatomopatológico.

Macroscópicamente observaremos un tejido granular formado por trabéculas óseas finas en diferentes estadios evolutivos, poco vascularizado excepto en huesos esponjosos (cráneo, pelvis, costillas), con cavidades quísticas rellenas de líquido serohemático y, ocasionalmente, áreas de cartílago hialino en forma de lóbulos.

Microscópicamente es un tejido histiofibroblástico con algunas trabéculas óseas desprovistas de osteoblastos. Los histiofibroblastos son células numerosas e insufladas, sin mitosis, rodeadas de una fina red colágena que, en ocasiones, adquieren un patrón “estoriforme”. Se pueden observar células gigantes multinucleadas alrededor de áreas hipervasculares o hemorrágicas y en zonas desprovistas de trabéculas óseas pueden aparecer con un aspecto similar al fibroma o con aspecto mixoide. Las trabéculas son delgadas y forman estructuras como “letras chinas” y nunca presentan osteoblastos periféricos ni una estructura lamelar definida.¹³⁻¹⁵

Diagnóstico diferencial

En las formas monostóticas, se debe establecer un diagnóstico diferencial con los encondromas, el quiste óseo, el osteoblastoma, el fibroma condromixoide, el quiste óseo aneurismático, el tumor de células gigantes, el granuloma eosinófilo, la osteodisplasia fibrosa de los huesos largos de Campanacci y la osteomielitis.

En las formas poliostóticas, el diagnóstico diferencial se hace con la enfermedad de Ollier y la enfermedad de Paget.

Curso evolutivo

La extensión de la displasia y la deformidad ósea tienden a empeorar durante el crecimiento, mientras que en la edad adulta se detiene la progresión de la enfermedad. En ocasiones, en determinadas localizaciones (p. ej., costillas, pelvis o metáfisis

de huesos largos), así como en el embarazo, puede aparecer un aumento del área de la displasia debido a cambios hemorrágicos o quísticos.

Se puede producir malignización en el 0,4% de casos tanto en formas monostóticas, como poliostóticas y pueden aparecer osteosarcomas, fibrosarcomas y condrosarcomas. Este riesgo de degeneración sarcomatosa aumenta al 4% en el síndrome de McCune-Albright.^{16,17}

Tratamiento

Los fármacos antiosteoclasticos (pamidonato, alendronato) junto con el calcio y la vitamina D, tienen un efecto antiálgico y sobre los marcadores de actividad, pero la recalcificación de las lesiones sólo se da en el 50% de los pacientes.¹⁸⁻²¹ Las ortesis externas tienen con nulo efecto sobre la progresión de las deformidades y su uso es sólo antiálgico. La radioterapia está contraindicada por el aumento en el riesgo de malignización.

El tratamiento de la displasia fibrosa es esencialmente quirúrgico. La indicación de cirugía depende de la clínica (dolor o fractura patológica), la edad (en niños tiene una alta probabilidad de recidiva, hasta del 50%) y la extensión de la displasia.

La cirugía habitual suele ser curetaje con aporte de injerto óseo (formas circunscritas en adultos) aunque, en niños, es preferible una simple corrección de las deformidades mediante osteotomías. La resección ósea sólo se emplea en algunas localizaciones (costillas).

Pronóstico

La progresión de la displasia en la pubertad es impredecible. El pronóstico es excelente en lesiones circunscritas, excepto por el riesgo de degeneración sarcomatosa. Las formas extensas y difusas de la enfermedad pueden producir acortamiento, incurvaciones y deformidad en las extremidades inferiores de forma asimétrica y un elevado riesgo de fracturas patológicas. Entre ambas existe toda una gama de formas intermedias con corticales óseas sólidas, pequeñas deformidades, dolores esporádicos y cierto riesgo de fractura con buen pronóstico.

CONDRODISPLASIAS

Las osteocondrodisplasias representan un conjunto de anomalías en el crecimiento y desarrollo del cartílago, hueso o ambos, de base genética y transmisión monogénica. La mayoría de ellas tiene un patrón de transmisión determinado aunque, en ocasiones, se deba a una mutación espontánea. Este gen modifica un determinado enzima o proteína que altera el crecimiento y desarrollo del cartílago o del hueso. La mayor parte de estos enzimas o proteínas no han sido determinados.^{22,23} Tampoco se han estudiado las alteraciones histológicas de estas enfermedades, dado el escaso número de casos. La única base de la clasificación de estas lesiones ha sido la radiología, atendiendo a la localización de las lesiones y a su patrón radiológico. Existen dos clasificaciones aceptadas. En primer lugar, la clasificación de Rubin (1964) basada en la anatomía y radiología de las displasias, cuya ventaja es su sencillez

(Tabla 63-1). En segundo lugar, la clasificación de París, creada por la *European Society of Pediatric Radiology* en 1969, cuyo principal problema es su extensión. A continuación desglosaremos las condrodisplasias más frecuentes.

Displasias epifisarias

Displasia epifisaria múltiple. Síndrome de Fairbank

Enfermedad de herencia autosómica dominante, consiste en un déficit de osificación de los centros epifisarios que provoca una osificación endocranal desorganizada.

Clínicamente, se observa un retraso en el inicio de la deambulacion, con rigidez articular, dolor, claudicación y marcha de ánade. La estatura está disminuida y presenta un tronco normal y unos miembros cortos (rizomelia). Las manos son cortas y gruesas y las vértebras normales. El paciente sufre una invalidez progresiva por osteoartritis degenerativa grave.

Radiológicamente, observamos unas epífisis irregularmente aplanadas. Los centros de osificación aparecen moteados por la existencia de centros secundarios de osificación. Las articulaciones más afectadas son (Fig. 63-2): caderas (síndrome de Legg-Calve-Perthes bilateral), rodillas (fragmentación de las rotulas y genu valgo), manos (metacarpianos y falanges cortas, especialmente en cuarto y quinto dedos) y tobillos (oblicuidad de interlínea articular).

Displasia espondiloepifisaria

Existen dos formas: la forma congénita, que es autosómica dominante y la forma tardía, que es recisiva ligada al cromosoma X. La enfermedad se debe a un defecto en el gen del colágeno tipo II.²⁴ Patogénicamente se trata de una osificación endocranal alterada que provoca una deficiencia en el cartílago articular.

Clínicamente, observamos un enanismo rizomélico. En la forma congénita se asocia a paladar hendido, miopía, desprendimiento de retina, sordera, cataratas y pie equinovaro. La forma tardía se manifiesta hacia los 5-10 años con dorsalgia y rigidez de columna y evoluciona hacia una osteoartritis degenerativa y cifoescoliosis hacia los 30 años.

Radiológicamente, la principal característica es la afectación vertebral, con platiespondilia (falta de osificación de los bordes anteriores de las vértebras), cifosis toracolumbar y odontoides hipoplásica. La afectación de cartílago articular provoca cambios de osteoartritis degenerativa (especialmente en cadera y hombro) y coxa vara. Las metáfisis están abiertas, ensanchadas y presentan alteraciones esclerosas (Fig. 63-3).

Displasia epifisaria hemimélica o tarsomegalia. Síndrome de Trevor

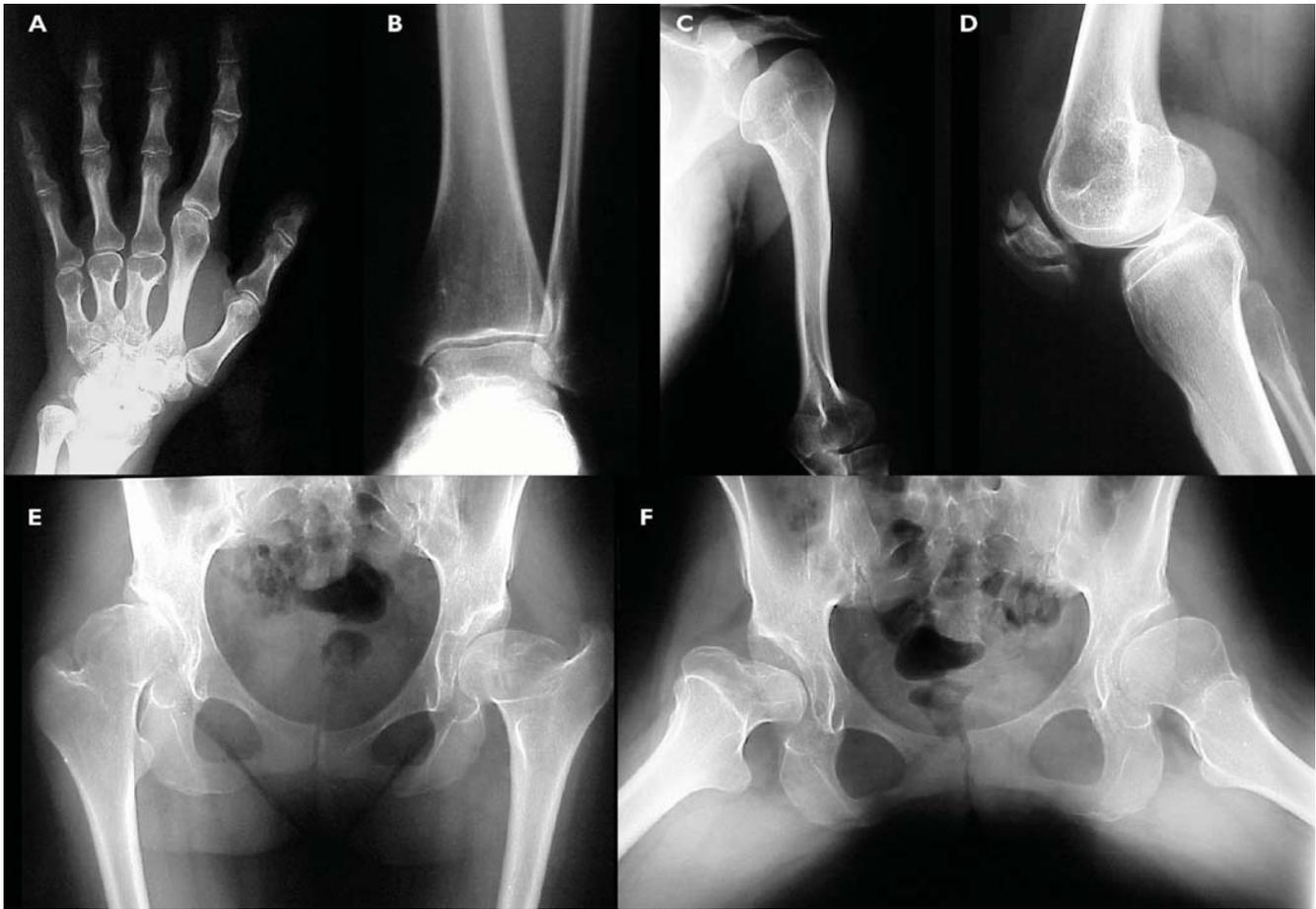
Displasia que no afecta a todo el esqueleto ni modifica el crecimiento, en la que no se ha demostrado un factor hereditario siendo, por tanto, esporádica. Patogénicamente existe una proliferación anormal y asimétrica del cartílago articular y osificación endocranal concomitante (exostosis osteocartilaginosas) en una epífisis o huesos planos. Se limita a la mitad interna o externa de un solo miembro.

Clínicamente se manifiesta hacia los dos años de edad, unilateralmente, y las localizaciones más comunes son el tarso, la epífisis femoral distal y la tibial proximal. Las exostosis sobresalen dentro del espacio yuxtaarticular y producen incongruencia de las superficies articulares. Los síntomas iniciales son genu valgo o varo, pie valgo y equino. Las exostosis son palpables y limitan el arco de movilidad. No hay alteraciones en la talla.

Radiológicamente vemos exostosis que sobresalen de las epífisis, no de las metáfisis, como se dan en la enfermedad exostósante múltiple.

Tabla 63-1. Clasificación dinámica de las displasias óseas (Rubin P. *Dynamic Classification of Bone Dysplasia*. Chicago, Year Book Medical Publishers Inc, 1964)

| | HIPOPLASIAS | HIPERPLASIAS |
|-------------------------|--|---|
| Displasias Epifisarias | Déficit del cartílago articular: displasia espondiloepifisaria | Displasia epifisaria hemimélica |
| | Déficit de osificación del centro: displasia epifisaria múltiple | |
| Displasias Fisarias | Cartílago proliferativo: acondroplasia | Cartílago proliferativo: hipercondroplasia o síndrome de Marfan |
| | Cartílago hipertrófico: disostosis metafisaria | Cartílago hipertrófico: acondromatosis |
| Displasias Metafisarias | Hipofosfatasa Osteopetrosis Displasia Craneometafisaria | Enfermedad exostósante múltiple |
| Displasias Diafisarias | Déficit hueso perióstico: osteogénesis imperfecta | Hueso perióstico: displasia diafisaria progresiva |
| | Déficit de hueso endóstico: osteoporosis idiopática | Hueso endóstico: hiperfosfatemia |

**FIGURA 63-2**

Displasia Epifisaria Múltiple (Síndrome de Fairbank) en varón de 25 años.

A: hipoplasia de tercer, cuarto y quinto metacarpianos. B: aplanamiento y oblicuidad de la interlínea articular del tobillo. C: hipoplasia del húmero proximal. D: fragmentación bilateral de rotulas. E-F: síndrome de Leeg-Calve-Perthes Like bilateral.

Condrodisplasia punctata

Displasia con dos variantes clínicas: el tipo rizomélico grave, que es autosómica recisiva y la enfermedad de Conradi-Hünermann, que es autosómica dominante con una forma ligada al cromosoma X (letal para los varones por las múltiples malformaciones asociadas). Patogénicamente existe irregularidad en la vascularización epifisaria, alteración en la maduración condroblástica y áreas irregulares de calcificación amorfa en tejido condroide.

Clínicamente, se manifiesta como enanismo rizomélico simétrico (forma grave) o asimétrico (enfermedad de Conradi). Los pacientes presentan cataratas bilaterales (hasta el 72% de pacientes en la forma grave), fascias aplanada, cabello escaso y piel seca y escamosa. En el tipo rizomélico grave existe retraso psíquico y calcificación de los cartílagos de las vías respiratorias, que suele ser la causa de muerte por infecciones de repetición.

Radiológicamente se observan calcificaciones punteadas en las epífisis (imagen de epífisis carcomidas) que también se hallan en el síndrome de Down, el cretinismo y la gangliosidosis. En la enfermedad de Conradi desaparece el punteado hacia los cuatro años. En la edad adulta se observan epífisis aplanadas, pequeñas

y de tamaño irregular. También presentan anomalías vertebrales como escoliosis y vértebras en forma de mariposa (Fig. 63-4).

Displasias fisarias y metafisarias

Acondroplasia

Se trata de una displasia fisaria por hipofunción (hipoplasia del cartílago proliferante). Es la forma más común de enanismo, afecta por igual a ambos sexos y su incidencia es alrededor de tres casos por millón de RN. Su herencia es autosómica dominante, aunque el 90% se da por mutación espontánea (en relación con la edad paterna elevada). Habitualmente son heterocigotos, dado que los casos homocigotos son letales. Recientemente se ha demostrado una mutación en el gen de la proteína receptora del factor de crecimiento fibroblástico,²⁵ alojada en el cromosoma 4.

Su patogenia se basa en una falta de osificación endocranal por un defecto en el plasma germinativo primario. Esto produce una alteración en el cartílago fisario, cuyo resultado es una osificación endocranal enlentecida (huesos tubulares cortos), con

**FIGURA 63-3**

Displasia espondiloepifisaria en adulto de 45 años.

A: osteoartritis degenerativa en ambas rodillas. B: osteoartritis degenerativa en hombro izquierdo. C: platiespondilea falta de osificación de los bordes anterosuperiores de los cuerpos vertebrales. D: metatarsianos adelgazados y osteoartritis de metatarsofalángicas en ambos pies. E: osteoartritis de cadera evolucionada, a pesar de haberse realizado osteotomías en ambos fémures durante la infancia.

osificación perióstica normal (diáfisis de diámetro normal) y osificación membranosa normal (cuerpos vertebrales normales).

Clínicamente, observaremos enanismo rizomélico con braquicefalia, puente nasal deprimido y nariz en silla de montar, frente prominente y mandíbula prognata por hipoplasia maxilar. También se asocia a hidrocefalia (3%), estrechamiento del forámen magno y occipitalización de C1. A nivel del tronco observaremos tórax plano, cifosis toracolumbar en el lactante e hiperlordosis lumbar al iniciar la deambulación, con protrusión abdominal y glútea.²⁶ En el adulto, a nivel del raquis presenta canal medular estrecho en un 20% de pacientes,²⁷ junto con pelvis estrecha, que provocará problemas en la gestación. En extremidades podemos observar dedos cortos y anchos (braquidactilia), mano en tridente y pies cortos y anchos. Las extremidades serán cortas (micromelia), con genu varo y extensión de los codos limitada. Otras alteraciones son un exceso de piel y tejidos blandos y un aumento de la musculatura, todo ello sin alteraciones endocrinas ni del desarrollo sexual y con una inteligencia normal.²⁸

Radiológicamente se observa un acortamiento de los huesos tubulares con diáfisis de diámetro normal y ensanchamiento de las metáfisis (Fig. 63-5). Las fisis presentarán una muesca central en forma de V con epífisis normales. En cráneo, observaremos acortamiento de la base craneal con expansión de la bóveda. En tórax, observaremos unas costillas cortas y, en columna, una disminución progresiva de la distancia interpedicular de L1 a L5, con pedículos cortos y la superficie posterior de los cuerpos vertebrales cóncava. Finalmente, en pelvis, observaremos unas alas ilíacas cuadradas, un techo acetabular ancho, plano y horizontal, con un contorno interno de la pelvis en copa de champaña.

El diagnóstico se basa en cuatro signos cardinales: enanismo rizomélico, un cráneo y una cara típicos, alteraciones raquídeas compatibles y mano en tridente. La talla final oscilará entre 105-140 cm, y las complicaciones más frecuentes son la hidrocefalia y la estenosis de canal lumbar.

El tratamiento se basará en alargamientos óseos,²⁹ osteotomías para corregir deformidades y descompresiones neu-

rológicas a nivel del raquis lumbar o del foramen magno en caso de estenosis.^{30,31}

Hipocondroplasia

Se trata de una displasia fisaria por hipofunción y es la forma leve de la acondroplasia (aunque genéticamente son independientes). Afecta por igual a ambos sexos y su incidencia es de 3-4 casos por millón de RN. Su herencia es autosómica dominante, aunque presenta mutaciones espontáneas y se ha localizado un gen para este trastorno en el cromosoma 19 que codifica una proteína de matriz oligomérica del cartílago.³²

Clínicamente, debuta a los 3-6 años con enanismo rizomélico leve, con cráneo normal y tronco con hiperlordosis lumbar y prominencia glútea. Las extremidades presentarán unas ma-

nos anchas con dedos cortos, genu varo ocasional, deformidad en flexión de codos y rodillas e hiperlaxitud ligamentosa.³³ La talla final oscila entre 130-150 cm.

Radiológicamente, observaremos cambios mínimos: huesos tubulares levemente cortos y anchos, mínima disminución interpedicular lumbar y superficie posterior de los cuerpos vertebrales festoneados.

El tratamiento se basará en alargamientos u osteotomías correctoras del varo.

Condrodisplasia metafisaria

Trastorno muy raro, provocado por una mineralización inadecuada de la porción cercana a la región metafisaria. Existen tres tipos: tipo Schmid, tipo Jansen y tipo McKusick.



FIGURA 63-4

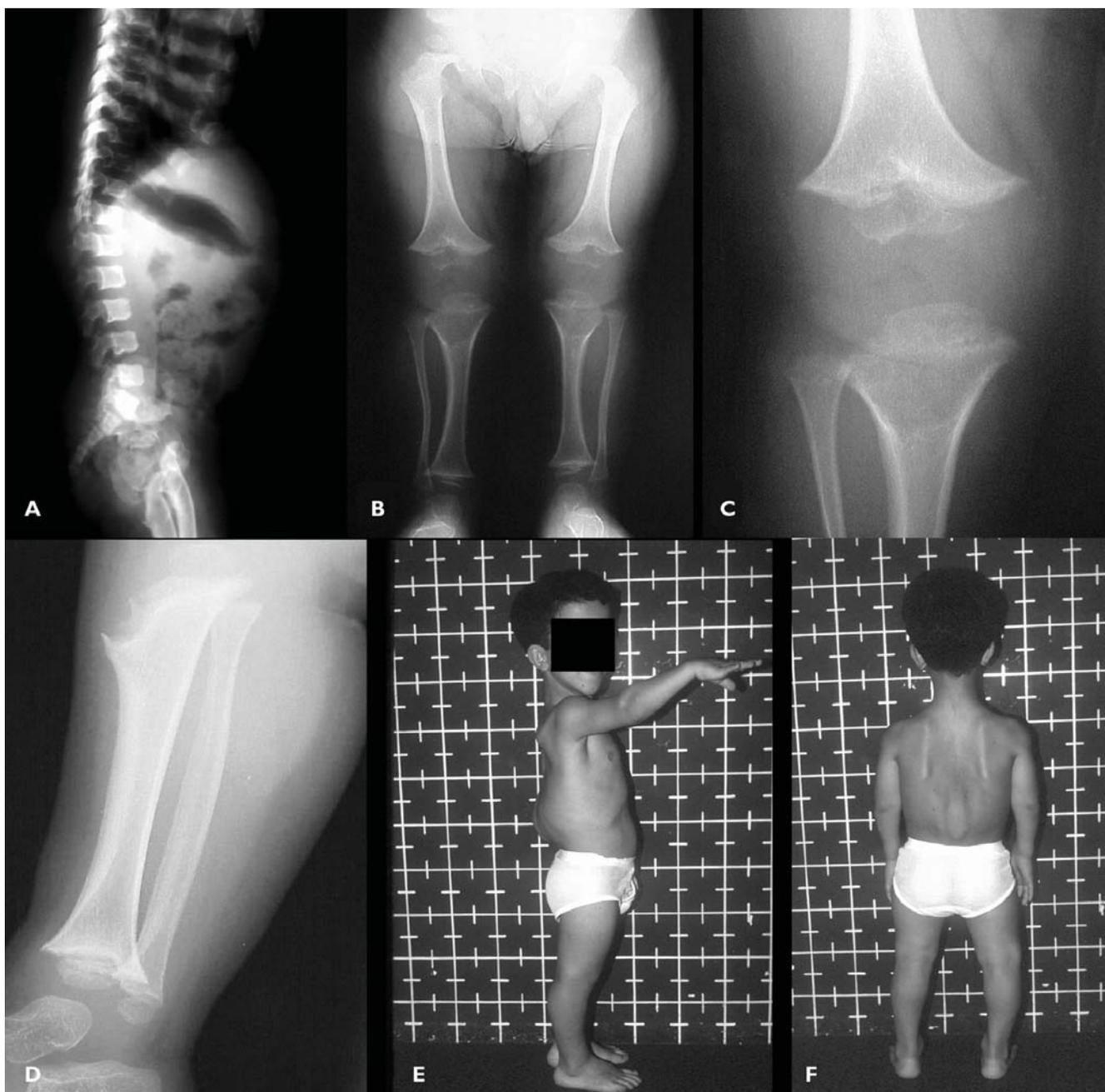
Condrodisplasia punctata tipo Conradi-Hünermann en niña de 10 años.

A: hipoplasia de ambas tibias respecto al peroné, que ha crecido con normalidad.

B: perfil de rodilla con aumento de la longitud del peroné respecto a la tibia.

C: hipoplasia de la primera falange del segundo dedo de la mano.

D: vértebras en forma de mariposa.

**FIGURA 63-5**

Acondroplasia en niño de 3 años.

A: imagen radiológica del raquis con la característica cifosis en la unión toracolumbar. B: radiología telemétrica de EEII con acortamiento e incurvación de los huesos largos, manteniendo el diámetro normal. C: imagen de la metáfisis ósea en forma de cáliz, con la típica hendidura en el centro de la fisís. D: acortamiento de la tibia en forma tubular con metáfisis en cáliz. E-F: evolución a los diez años de la cifosis lumbar.

El tipo Schmid, que se diagnostica a los 2 o 3 años, es un trastorno autonómico dominante con una mutación en el gen del colágeno tipo X (cromosoma 3). Los pacientes pueden presentar genu y coxa vara, aumento de la lordosis lumbar y marcha en Trendelenburg. La fisís es ancha en comparación con los otros tipos (en copa) y las metáfisis están ensanchadas y excavadas.

El tipo Jansen es más raro y grave, de herencia autosómica dominante que, recientemente, se ha relacionado con una mutación en el gen de la hormona paratiroidea-péptido³⁴ (cromosoma 6). Se produce un acortamiento grave de extremidades, con abombamiento frontal, ojos exoftálmicos muy espaciados, prominencia supraciliar y micrognatia. Al crecer aparece un arqueamiento de las diáfisis, como resultado del alargamiento de

las metáfisis anormales. Se producen contracturas en flexión en articulaciones importantes. Radiológicamente veremos las metáfisis ensanchadas y con moteado irregular y fragmentación, y metacarpianos en copa (Fig. 63-6). Bioquímicamente se asocia a hipercalcemia e hipofosfatemia.

El tipo McKusick (hipoplasia de cartilago y pelo) es de transmisión autosómica recisiva y generalmente se diagnostica a la edad de dos o tres años. Su patogenia es desconocida, pero se localiza en el cromosoma 9. Se caracteriza por un enanismo progresivo con una talla notablemente baja en la edad adulta. Los dedos de las manos son anchos y ligeramente laxos, con braquicefalia moderada. Cuerpos vertebrales ovals en la niñez, con hiperlordosis lumbar y limitación en la extensión de codos. Las uñas y el pelo son finos, quebradizos y claros. Se produce una excavación metafisaria en el fémur distal sin coxa vara

importante. Se han descrito problemas sistémicos asociados como linfopenia, anemia, neutropenia, inmunodeficiencias, enfermedad de Hirschsprung, megacolon y malabsorción.

REFERENCIAS

1. McCune DJ. Osteitis fibrosa cystica: the case of a nine year old girl who also exhibits precocious puberty, multiple pigmentations of the skin and hyperthyroidism. *American Journal of Diseases of Children* 1936; 52: 743-744.
2. Albright F, Butler AM, Hampton AO & Smith P. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminate, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females. *The New England Journal of Medicine* 1937; 216: 727-746.
3. Reed RJ. Fibrous dysplasia of bone. A review of 25 cases. *Archives of Pathology* 1963; 75: 480-495.
4. Firat D & Stutzman L. Fibrous dysplasia of the bone, review of 24 cases. *The American Journal of Medicine* 1968; 44: 421-429.



FIGURA 63-6

Paciente de 3 años con una condrod displasia metafisaria tipo Jansen.

A: disimetría entre extremidades. B: metacarpianos en copa. C: cuerpos vertebrales aparentemente normales. D-E: metáfisis en la rodilla ensanchadas con moteado irregular y fragmentación.

5. Marie PJ, de Pollak C, Chanson P & Lomri A. Increased proliferation of osteoblastic cells expressing the activating Gs alpha mutation in monostotic and polyostotic fibrous dysplasia. *The American Journal of Pathology* 1997; 150: 1059-1069.
6. Candelieri GA, Glorieux FH, Prud'homme J & St Arnaud R. Increased expression of the c-fos protooncogene in bone from patients with fibrous dysplasia. *The New England Journal of Medicine* 1995; 332: 1546-1551.
7. Kaplan FS, Fallon MD, Boden SD et al. Estrogen receptors in bone in a patient with polyostotic fibrous dysplasia (McCune-Albright syndrome). *The New England Journal of Medicine* 1988; 319: 421-425.
8. 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. *Journal of Bone and Mineral Research* 2000; 15: 120-128.
9. Pritchard JE. Fibrous dysplasia of bone. *The American Journal of the Medical Sciences* 1951; 22: 313-332.
10. Leet AI, Chebli C, Kushner H et al. Fracture incidence in polyostotic fibrous dysplasia and the McCune-Albright syndrome. *Journal of Bone and Mineral Research* 2004; 19: 571-577.
11. Yao L, Eckardt JJ & Seeger LL. Fibrous dysplasia associated with cortical bony destruction: CT and MR findings. *Journal of Computer Assisted Tomography* 1994; 18: 91-94.
12. Utz J, Kransdorf MJ, Jelinek JS et al. MR appearance of fibrous dysplasia. *Journal of Computer Assisted Tomography* 1989; 13: 845-851.
13. Greco MA & Steiner GC. Ultrastructure of fibrous dysplasia of bone: a study of its fibrous, osseous, and cartilaginous components. *Ultrastructural Pathology* 1986; 10: 55-66.
14. Riminucci M, Fisher LW, Shenker A et al. Fibrous dysplasia of bone and the McCune-Albright syndrome. *The American Journal of Pathology* 1997; 151: 1587-1600.
15. Corsi A, Collins MT, Riminucci M et al. Osteomalacic and hyperparathyroid changes in fibrous dysplasia of bone: core biopsy studies and clinical correlations. *Journal of Bone and Mineral Research* 2003; 18: 1235-1246.
16. Ruggieri P, Sim FH, Bond JR & Unni KK. Malignancies in fibrous dysplasia. *Cancer* 1994; 73: 1411-1424.
17. Huvos AG, Higinbotham NL & Miller TR. Bone sarcomas arising in fibrous dysplasia. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume* 1972; 54: 1047-1056.
18. Chapurlat RD, Orcel P. Fibrous dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome. *Best pract & Res Clin Reum* 2008. Vol 22, 1, 55-69.
19. Parisi MS, Oliveri B & Mautalen CA. Effect of intravenous pamidronate on bone markers and local bone mineral density in fibrous dysplasia of bone. *Bone* 2003; 33: 582-588.
20. Weinstein RS. Long-term aminobisphosphonate treatment of fibrous dysplasia: spectacular increase in bone density. *Journal of Bone and Mineral Research* 1997; 12: 1314-1315.
21. Lane JM, Khan SF, O'Connor WJ et al. Bisphosphonate therapy in fibrous dysplasia. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2001; 382: 6-12.
22. Dietz FR, Mathews KD. Update on the genetic bases of disorders with orthopaedic manifestations. *J Bone Joint Surg* 1996, 78A: 1583-98.
23. McKusick VA. Mendelian Inheritance in man: a catalog of human genes and genetic disorders. 11 Ed Baltimore, MD, Jonh Hopkins University Press, 1994.
24. Gedeon AK, Colley A, Jamieson R. Identification of the gene (SEDL) causing X-linked spondyloepiphyseal dysplasia tarda. *Nat Genet* 1999; 22: 400-4.
25. Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell* 1994; 78: 335-42.
26. Pauli RM, Breed A, Horton VK, Glinski LP, Reiser CA. Prevention of fixed angular kyphosis in achondroplasia. *J Pediatr Orthop* 1997; 17: 726-33.
27. Pauli RM, Horton VK, Glinski LP, Reiser CA. Prospective assessment of risks for cervicomedullary-junction compression in infants with achondroplasia. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 732-44.
28. Mahomed NN, Spellmann M, Goldberg Mj. Functional status of adults with achondroplasia. *Am J Med Genet* 1998; 78: 30-5.
29. Ganel A, Horosowski H. Limb lengthening in children with achondroplasia: differences based on gender. *Clin Orthop* 1996; 332: 179-83.
30. Uematsu S, Wang H, Kopits SE, Hurko O. Total craniocervical decompression in achondroplastic stenosis. *Neurosurgery* 1994; 35: 250-7.
31. Horton WA, Hecht JT, Hood OJ, Marschall Rn, Moore WV, Hollowell JG. Growth hormone therapy in achondroplasia. *Am J Med Genet* 1992; 42: 667-70.
32. Breur GJ, Farnum CE, Padgett GA, Wilsman NJ. Cellular basis of decreased rate of longitudinal growth of bone in pseudoachondroplastic dogs. *J Bone Joint Surg* 1992; 74A: 516-28.
33. McKeand J, Rotta J, Hecht Jt. Natural history study of pseudoachondroplasia. *Am J Med Genet* 1996; 63:406-10.
34. Schipani E, Langman CB, Parfitt AM. Constitutively activate receptors for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in Jansen's metaphyseal chondrodysplasia. *N Engl J Med* 1996; 335: 708-14.