

ACTUALIZACIONES / Review

NUEVOS AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DE LA HISTORIA NATURAL DE LA DISPLASIA FIBROSA

Silvina Mastaglia,^{1,2*} Diana González,³ Beatriz Oliveri^{1,2}

¹ Laboratorio de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas, Hospital de Clínicas, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM), CONICET. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. ² Investigadora del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). ³ Mautalen, Salud e Investigación. Buenos Aires, Argentina.

Resumen

La displasia fibrosa (DF) es una enfermedad infrecuente del hueso, no hereditaria, producida por una mutación activadora del gen *GNAS*, responsable de codificar la unidad α -estimuladora de la proteína G ($Gs\alpha$). La presentación clínica de la enfermedad es muy variada, pues adopta desde formas asintomáticas hasta otras marcadamente sintomáticas. En los últimos años, el análisis exhaustivo de bases de datos de pacientes con DF ha permitido conocer más sobre su historia natural. En este artículo se revisa la información actualmente disponible sobre algunos aspectos que ayudarán al mejor enfoque clínico del paciente, como son: la utilidad clínica de los marcadores óseos, los factores pronósticos para el desarrollo de fracturas, la DF como condición predisponente para el desarrollo de tumores específicos, nuevas perspectivas sobre la fisiopatología del dolor óseo y nuevas estrategias terapéuticas. Un mayor conocimiento sobre la historia natural de esta enfermedad

finalmente redundará en la mejor calidad de vida de los pacientes con DF.

Palabras clave: displasia fibrosa, historia natural de la enfermedad, hueso.

Abstract

NEWS ADVANCES IN THE KNOWLEDGE OF NATURAL HISTORY OF THE FIBROUS DYSPLASIA

*Fibrous dysplasia (FD) is an infrequent, non-hereditary bone disease caused by a somatic mutation of the *GNAS* gene, responsible for encoding the α -subunit of the G-protein ($Gs\alpha$). The clinical presentation of the disease varies greatly, with some patients being asymptomatic and others markedly symptomatic. The exhaustive analysis of the database from patients with FD has allowed to learn more about the natural history of this disease. This article reviews the current information available on the clinical utility*

*E-mail: silvinamastaglia@hotmail.com



of bone markers, the prognostic factors for the occurrence of fractures, the evidence supporting as a predisposing condition for the development of specific tumors, new perspectives on the pathophysiology of bone pain, and emerging therapeutic strategies. A

greater understanding of the natural history of this disease will allow to make better medical decisions, which will ultimately contribute to improve FD patients' quality of life.

Key words: fibrous dysplasia, natural history of the disease, bone.

Introducción

La displasia fibrosa (DF) es una enfermedad ósea infrecuente, no hereditaria, producida por una mutación activadora del gen *GNAS*, responsable de codificar la unidad α estimuladora de la proteína G ($Gs\alpha$).¹ La variabilidad fenotípica de la DF está determinada por el momento del desarrollo embrionario en que se produce la mutación.

La DF puede presentarse en forma aislada afectando un solo hueso (forma monostótica) o varios (forma poliostótica). Cuando la afectación ósea se asocia a endocrinopatía hiperfuncionante (especialmente pubertad temprana, exceso de hormona de crecimiento o hipertiroidismo) y a manchas café con leche, se denomina síndrome de McCune-Albright (SMA), mientras que el síndrome de Mazabraud es una forma infrecuente de presentación de DF asociada a mixomas de parte blandas.^{2,3}

La presentación clínica de la enfermedad puede, en algunos casos, ser asintomática mientras que en otros se presenta marcadamente sintomática. El diagnóstico de DF es principalmente clínico y radiológico, y son contadas las excepciones en que se requieren estudios histológicos y moleculares para alcanzar la confirmación diagnóstica.⁴ Los objetivos clínicos principales en el tratamiento de la DF son la reducción del dolor y la prevención de complicaciones como pueden ser las fracturas patológicas.

En las últimas décadas, la creación de bases de datos de pacientes con DF en Francia (FRANCEDYS), Estados Unidos (National Institutes of Health [NIH]) y Países Bajos (Leiden University Medical Center [LUMC]) ha permi-

tido realizar un exhaustivo análisis y conocer más sobre la historia natural de esta enfermedad ósea infrecuente.

El objetivo de este artículo es revisar la información que ha surgido recientemente del análisis de las bases de datos correspondientes a pacientes con DF. Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica a través de sistemas digitales de recopilación de información biomédica utilizando como estrategia de búsqueda trabajos publicados en la literatura internacional en idioma inglés sobre DF. Los avances en el conocimiento de esta enfermedad se encuentran actualmente focalizados en la utilidad clínica de los marcadores óseos, los factores pronósticos de fracturas, la DF como condición predisponente para el desarrollo de tumores específicos, nuevas perspectivas sobre la fisiopatología del dolor óseo en DF y potenciales estrategias terapéuticas, aspectos que se desarrollan a continuación.

- Marcadores óseos en DF

Los marcadores óseos, como fosfatasa alcalina y *crosslaps* séricos, han sido considerados en DF como un marcador de actividad de enfermedad y propuestos hasta ahora como parámetro de eficacia del tratamiento médico. Sin embargo, la adecuada interpretación clínica de los niveles de los marcadores óseos en pacientes con DF continúa siendo un desafío; de ahí la necesidad de conocer más sobre la historia natural de la tasa de remodelado óseo en este grupo de pacientes, sobre la cual existe escasa información a la fecha.^{5,6}

El análisis de la base de datos del NIH correspondiente a 178 sujetos registrados con

DF, realizada por Florenzano y col.,⁷ mostró como rasgo distintivo de la enfermedad, que el remodelado óseo disminuye con la edad. En contraste con la población general sana, se observa un incremento de la tasa de remodelado óseo en la pubertad con una declinación en la pubertad tardía, estabilización en la adultez e incremento en las mujeres posmenopáusicas y en hombres ancianos. En contraste con la población normal, los pacientes con DF presentan una persistente y progresiva disminución de la tasa de remodelado óseo, sin la estabilización observada en la etapa pospuberal o el incremento en etapas avanzadas de la vida. Se observó, además, que la gran mayoría de los pacientes con DF exhibieron una persistencia de los valores de los marcadores óseos por encima del rango de referencia específico para la edad y género, y que la fosfatasa alcalina se mantuvo elevada en el 79% de los pacientes con DF entre 18-29 años de edad y en un 60% de los mayores de 30 años sin tratamiento. En aquellos que recibieron tratamiento con bifosfonatos (BPs) se observó, después de dos años de tratamiento, que un 83% de los pacientes mostraban persistencia de niveles elevados de fosfatasa alcalina.

Este comportamiento en la tasa de remodelado óseo a lo largo de la vida observado en los pacientes con DF podría ser en parte explicado por una formación y resorción ósea anormales en las lesiones óseas displásicas, que conduce a un reemplazo del tejido óseo esponjoso por tejido conectivo. Varios estudios *in vitro* han descrito la muerte celular de aquellas células estromales que portaban la mutación del gen *GNAS*. Este hallazgo se asoció a una restauración de la “normalidad” en la histología de las lesiones displásicas, lo cual explicaría la disminución de la actividad de la enfermedad a lo largo del tiempo.⁸

El interesante aporte realizado por Florenzano y col.⁷ sobre la historia natural de la tasa de remodelado óseo en la DF plantea el desafío de identificar un biomarcador de enfermedad capaz de reflejar la actividad biológica

intrínseca de la lesión ósea displásica, permitiendo estimar, solo o asociado a otros factores, la progresión y pronóstico de la enfermedad. Kashima y col.⁹ observaron, en muestras de tejido óseo correspondientes a pacientes con DF, una sobreexpresión de periostina (Postn) en el componente fibroso de las lesiones displásicas. A partir de este trabajo se postuló la hipótesis de que Postn podría ser un marcador candidato de actividad de enfermedad para la DF.

Postn es un novedoso marcador que está vinculado a los procesos de reparación tisular después de una lesión (p. ej., consolidación de fractura, infarto de miocardio; enfermedades inflamatorias, etc.). En el sistema esquelético, Postn es una proteína secretora de la matriz extracelular que se expresa preferentemente en los osteocitos y en los osteoblastos del periostio.¹⁰ Debido a que Postn es un factor soluble, este puede ser detectado en sangre periférica. En los últimos años se han desarrollado numerosos inmunoensayos para su medición tanto en plasma como en suero.

Guérin-Lemaire y col. estudiaron los niveles séricos de Postn en una cohorte de 64 pacientes con DF, observando niveles de Postn más elevados que los controles, principalmente en aquellos pacientes con antecedentes de fractura, en la forma polioestótica de la enfermedad y en el SMA.¹⁰ En nuestro laboratorio evaluamos recientemente la sensibilidad de Postn como marcador de actividad de la enfermedad en una cohorte de 15 pacientes con DF. En nuestra serie no observamos diferencias estadísticamente significativas en los niveles séricos de Postn entre los pacientes con DF y los controles, así como tampoco por la forma de presentación clínica de la enfermedad (datos aún no publicados). Postn presentó además una baja sensibilidad para detectar actividad de enfermedad [curva ROC; puntos de corte: 39.625(0,867-0,467)]. La baja sensibilidad observada en nuestra cohorte de pacientes probablemente se deba a que los inmunoensayos disponibles en la actualidad miden por igual las



8 isoformas de Postn, restándole sensibilidad como marcador de actividad en la DF.

A la luz de los conocimientos actuales podemos concluir que los marcadores óseos clásicos deben ser interpretados con cautela como parámetro de actividad de enfermedad y de eficacia de tratamiento en los pacientes adultos con DF. Los nuevos marcadores como Postn, en la actualidad disponible solo para uso experimental, requieren mayor desarrollo tecnológico que permita medir la isoforma ósea específica de Postn. Hasta entonces no se podrá afirmar ni rechazar su utilidad como marcador de actividad en la DF.

- Riesgo de fractura

La fractura en los pacientes con DF permite, en algunos casos, diagnosticar la enfermedad, mientras que en otros aparece como una complicación de la enfermedad ya conocida. Los sitios esqueléticos más propensos a fracturarse son los huesos largos (fémur, tibia, húmero y cúbito-radio); se observa un pico de fractura entre los 6 y 10 años de edad, después del cual existe una declinación a lo largo de la vida, asociada probablemente a cambios biológicos en la lesión displásica. Las formas clínicas de DF más propensas a sufrir fractura son el SMA y aquellas perdedoras de fósforo.¹² Esto podría deberse a que las lesiones displásicas son productoras del factor de crecimiento fibroblástico (FGF-23), existiendo una correlación entre la extensión de la enfermedad y los niveles de FGF-23.¹³ Por lo tanto, el exceso en la concentración de los niveles séricos de FGF-23 podría conducir a una osteomalacia, incrementando el riesgo de fracturas en esta población.¹⁴

En el estudio FRANCEDYS, el análisis de los datos de 372 pacientes con DF reveló que el 39% de los pacientes habían experimentado al menos una fractura: 22% al momento de realizarse el diagnóstico y 17% durante el período de seguimiento. El 85% de los pacientes fracturados tenían la forma polioestótica de la enfermedad,¹⁵ característica que resultó el pre-

dictor más importante de fractura (OR = 2,04 [1,29; 3,27]).¹⁶

Trasladando estos conceptos a la práctica clínica, se podría recomendar la valoración del fósforo sérico y urinario en los pacientes con DF polioestótica, de modo de determinar en aquellos con hipofosfatemia e hiperfosfaturia la conveniencia de suplementar con sales de fósforo. Corregir el estatus osteomalácico de las lesiones displásicas óseas podría ser una estrategia racional para reducir la incidencia de fracturas patológicas en esta población.

- DF como condición predisponente para el desarrollo de tumores específicos

La activación de la mutación somática del gen *GNAS*, responsable de las lesiones de DF, también ha sido documentada en diversos procesos malignos como los carcinomas de tiroides, páncreas, hígado y mama.

Los últimos avances en este campo fueron observados en cáncer de mama y su potencial asociación con DF. Majoor y col. comunicaron una prevalencia de cáncer de mama en pacientes con DF del orden del 4,1 a 7,4% con una edad promedio de diagnóstico entre los 36 y 46 años, es decir, en edades más tempranas que la población general (~60 años). El riesgo que presentan los pacientes con DF de desarrollar un cáncer de mama fue de 3,4 y 3,9 veces mayor comparado con el de la población general holandesa y estadounidense, respectivamente. En los pacientes con DF, el riesgo de desarrollar un cáncer de mama se encuentra significativamente más elevado en aquellos en quienes la enfermedad afecta los huesos de la caja torácica, la forma clínica polioestótica de la enfermedad y el SMA (principalmente aquellos con pubertad precoz y exceso de la hormona de crecimiento).¹⁷

La asociación entre cáncer de mama y DF podría deberse a la hipersecreción hormonal observada en el SMA, donde el exceso de estrógenos, hormona esencial en la fisiopatología del cáncer de mama, es causa de pubertad precoz. En cambio, el mecanismo por el cual

el exceso de hormona de crecimiento podría incrementar el riesgo de desarrollar un cáncer de mama es solo de carácter especulativo. La mutación del gen *GNAS* en pacientes con DF podría tener un papel relevante en el desarrollo de cáncer de mama generando un microambiente que favorecería la creación de nichos oncogénicos.¹⁸ Majoor y col. observaron una supervivencia del 100% de las pacientes con DF y cáncer de mama y ninguna recurrencia local o a distancia en un período de seguimiento de 8,6 años (rango: 2-15 años), lo que sugeriría un comportamiento menos agresivo del tumor.

Es menos conocido el impacto que pueden tener sobre las lesiones de DF las diferentes clases de hormonoterapia aprobadas para el tratamiento del cáncer de mama. El tamoxifeno ha sido el fármaco de referencia (“gold standard”) en la terapia hormonal adyuvante para el cáncer de mama. Es un modulador del receptor de estrógenos, que se caracteriza por tener una acción agonista o antagonista según el tejido sobre el que actúa. En el caso particular del hueso, el tamoxifeno tiene un efecto de agonista parcial diferente según el estado menopáusico: se asocia a pérdida de la densidad mineral ósea en mujeres premenopáusicas y ganancia en las posmenopáusicas.¹⁹ Existe suficiente evidencia científica que demuestra la expresión de receptores de estrógenos (RE) en las células del linaje osteoblástico de pacientes con SMA.²⁰ En DF, los RE de las células mutadas exhiben mayor sensibilidad a la acción de los estrógenos, probablemente debido a su mayor número. Por lo tanto, se podría inferir que en las mujeres premenopáusicas el agonismo parcial en hueso del tamoxifeno y la reducción profunda de la concentración sérica de los estrógenos endógenos inducida por los inhibidores de la aromatasa disminuirían la exposición de las células mutadas a la acción estrogénica, reduciendo la expansión de las lesiones displásicas observada en situaciones de alta concentración de estrógenos.

Trasladando la información disponible en la actualidad a la práctica clínica, se podría reco-

mandar realizar un *screening* (tamizaje) para la detección temprana del cáncer de mama en pacientes con DF, principalmente en aquellos con lesiones en la caja torácica, SMA y en mujeres jóvenes.

- Nuevas perspectivas sobre la fisiopatología del dolor óseo en DF

El dolor es el síntoma más común de presentación de la enfermedad. El adecuado tratamiento del dolor en los pacientes con DF es primordial para mantener su calidad de vida.

La prevalencia del dolor en la DF aumenta con la edad. Chapurlat y col. observaron que los pacientes menores de 10 años no presentaban dolor, mientras que sí lo referían el 50-60% de aquellos entre 11 y 30, y que aumentaba el porcentaje de pacientes con dolor a un 85-100% en aquellos mayores de 30 años (fig. 1).²¹ No se observó asociación entre dolor y género ni estatus de vitamina D, ni pérdida urinaria de fósforo, pero sí con el exceso de hormona de crecimiento. Los mismos autores observaron que los analgésicos más utilizados son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los narcóticos y bifosfonatos, lo que hace presumir que el criterio de elección de estos analgésicos se basó en la noción de que el dolor óseo comparte la misma fisiopatología que el dolor producido en otros tejidos. Sin embargo, la fisiopatología del dolor óseo tiene características particulares que fueron motivo de un exhaustivo trabajo de revisión recientemente publicado por Oosting y col.²² El dolor óseo puede ser percibido si el periostio, la cortical o médula ósea sufren una lesión o un proceso patológico. Las fibras nerviosas sensoriales aferentes, principalmente las fibras A-delta y las fibras C que inervan estas estructuras, son responsables de conducir la información nociceptiva. Estas fibras son activadas por estímulos mecánicos, presión intramedular o acidosis local. Cuando el hueso presenta una patología que induce un aumento del remodelado óseo, como es el caso de la DF, los osteoclastos producen una acidosis local la cual puede generar



dolor óseo. En modelos animales y bajo condiciones experimentales de acidosis se observa una expresión transitoria en las fibras A-delta y las fibras C de los canales vanillico (TrpV1), un canal iónico sensible al ácido. Estos canales se activarían cuando el pH es inferior a 4 generando dolor. Los BPs, al reducir el número y actividad de los osteoclastos, disminuyen el remodelado óseo disminuyendo a su vez la acidosis local y por lo tanto el dolor óseo en la DF.

Otro mecanismo fisiopatológico involucrado en la producción del dolor óseo es la sensibilización periférica. Este mecanismo es activado cuando se produce una reducción en el umbral de despolarización por una estimulación de la expresión de los canales iónicos, produciendo una mayor sensibilización de las fibras A-delta y las fibras C al estímulo nociceptivo. La vía involucrada en la sensibilización periférica, cuando el dolor es producido por un incremento de la acidosis local, es la fosforilación de los canales iónicos y receptores ubica-

dos en fibras A-delta y C, en particular el factor de crecimiento neuronal (NGF por sus siglas en inglés) que causa fosforilación del TrpV1, haciendo que las fibras se vuelvan más sensibles a la alteración del pH. El tercer mecanismo es la sensibilización central, que ejercería un papel de modulador del dolor óseo, siendo responsable de manifestaciones clínicas como la hiperalgia y la alodinia. Este mecanismo involucraría cambios electrofisiológicos (despolarización de la membrana) y neuroquímicos que por diferentes vías moleculares causan sensibilización central, influenciando la percepción del dolor por parte del paciente.

El avance en el conocimiento sobre el dolor óseo ha permitido que surjan nuevas dianas terapéuticas. En el caso del dolor asociado a la DF serán de gran interés los nuevos avances que se produzcan en esa dirección, ya que el tratamiento del dolor es en la actualidad uno de los mayores desafíos que tiene el médico tratante de pacientes adultos con DF. En la

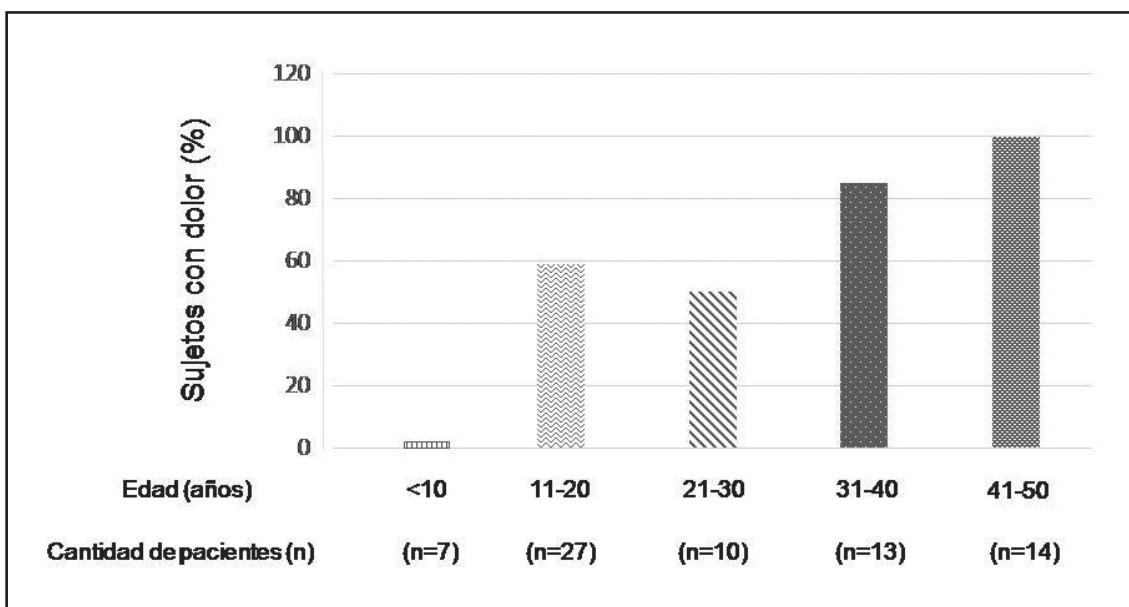


Figura 1. Prevalencia del dolor en pacientes con displasia fibrosa según edad.²¹

actualidad se están llevando a cabo estudios clínicos con bloqueadores del NFG (por ej., tanezumab),²³ aunque se requieren ensayos clínicos que evalúen la eficacia y seguridad en pacientes con DF y dolor óseo, principalmente dirigidos a aquellos que no responden al tratamiento analgésico convencional (Tabla 1).

- Nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento médico de la DF

La mutación del gen *GNAS* está vinculada a la producción de interleucina 6 (IL-6), un potente factor proresortivo. El incremento de la resorción puede tener un papel importante en el aumento del tamaño de las lesiones displásicas óseas. Por esta razón, las DF óseas son tratadas con medicamentos antirresortivos. El tratamiento médico de la DF con BPs intravenosos se inició en la década de 1990 con un esquema de administración de pamidronato de 60 mg/día durante tres días consecutivos, cada 6 meses (esquema de Chapurlat). Varios trabajos informaron una mejoría del dolor y de los marcadores de remodelado óseo en algunos pacientes con este esquema de tratamiento, pero la variabilidad de la respuesta pudo deberse a la actividad y severidad de la enfermedad que condicionó la posología.²⁴ Algunos resultados similares se observaron con la utilización de ácido zoledrónico.^{25,26}

En pacientes con formas graves de DF y escasa respuesta a los BPs se ha utilizado en forma aislada denosumab (Dmab), un anticuerpo monoclonal que actúa inhibiendo la expresión del ligando RANK (RANKL), uno de los principales mecanismos reguladores de la osteoclastogénesis. Justifican su utilización en el tratamiento médico de la DF los niveles elevados de RANKL observados en este grupo de pacientes.²⁷ De Castro y col. comunicaron que los pacientes con DF presentaban un incremento en los niveles de RANKL 16 veces mayor comparado con los casos controles, encontrándose tales niveles asociados positivamente con la severidad de la enfermedad.²⁸

En los casos comunicados de pacientes

que recibieron Dmab se observó una reducción del dolor, remodelado óseo y tasa de crecimiento de la lesión, la cual resultó ser mayor que la alcanzada con el uso de los BPs.²⁹ En los pacientes con DF se recomienda una posología de Dmab de 60 mg s.c. administrado cada tres meses para alcanzar una sustancial reducción de los marcadores óseos.³⁰ Sin embargo, deben considerarse los eventuales efectos adversos observados durante el tratamiento con Dmab en este grupo de pacientes y posteriormente a su discontinuación. Durante el tratamiento con Dmab puede observarse hipocalcemia, con aumento de los niveles de hormona paratiroidea, y la consiguiente hipofosfatemia. Al suspender el tratamiento con Dmab puede observarse marcada hipercalcemia, atribuida al efecto “rebote” del aumento del remodelado óseo.³¹ En la actualidad se está llevando a cabo un estudio clínico para evaluar la eficacia y seguridad de Dmab en pacientes con DF (NTC 03571191).

El tocilizumab, un anticuerpo antirreceptor de IL-6 utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide, podría ser útil para el tratamiento médico de la DF. Se ha comunicado el caso de una paciente con DF localizada en el hueso esfenoidea, sintomática, sin respuesta al tratamiento con BPs, que presentó una marcada mejoría del dolor con tocilizumab.³² Actualmente está en marcha un ensayo clínico fase II con este fármaco (estudio Tocidy) (NCT01791842).

Podemos afirmar que, aunque el tratamiento médico con mayor experiencia en la práctica clínica lo constituyen los BPs, su eficacia sobre el control de la actividad de la enfermedad continúa siendo incierta. En la actualidad están en curso varios ensayos clínicos para la evaluación de la eficacia y seguridad a largo plazo de Dmab y tocilizumab en aquellos pacientes con DF sin respuesta al tratamiento con BPs. Si bien se han utilizado ambos fármacos en forma aislada (prescripción *off-label*), por lo que deberían emplearse con cautela, realizando un monitoreo estricto del paciente.



Tabla 1. Agentes terapéuticos actuales utilizados en el tratamiento del dolor en pacientes con displasia fibrosa (modificada de la ref. 21).

Tipo de medicamento	Diana	Efecto	Complicaciones potenciales
Bifosfonatos	OC	Apoptosis Supresión de la actividad	Inhibición del remodelado óseo
Opioides	CNS	Estimula receptores opioides	Sedación, constipación, dependencia
AINE	Síntesis de prostaglandinas	Bloquea sensibilización periférica y central	Intolerancia gastrointestinal, nefrotoxicidad
Denosumab* (Amgen)	Bloquea RANKL	Bloquea activación OC	Inhibición del remodelado óseo hipofosfatemia/ hipocalcemia Efecto “rebote” posdiscontinuación
Tanezumab (anti-NGF)* (Pfizer/Lilly)	Vía NGF	Bloquea sensibilización periférica y central	Cefalea, nasofaringitis, parestesia, influenza
Tocilizumab (anti-IL-6)* (Roche)	Bloquea receptor de IL-6	Inhibición de la vía de señalización de IL-6	Aumento de las transaminasas, infecciones y gastritis

OC: osteoclastos; CNS: sistema nervioso central; RANKL: ligando del receptor activador para el factor nuclear $\kappa\beta$; NGF: factor de crecimiento nervioso; IL-6: interleucina 6.

* Ensayos clínicos en curso para evaluar la eficacia y seguridad de estos medicamentos en el tratamiento del dolor de la DF.

Conclusiones

El análisis exhaustivo de grandes bases de datos correspondientes a poblaciones de pacientes con DF ha permitido, en la última década, conocer más sobre la historia natural de esta enfermedad ósea infrecuente. La información resultante permitirá una mejor interpretación de datos clínicos, de los indicadores de actividad de enfermedad y las complicaciones asociadas. En la actualidad están en curso ensayos clínicos farmacológicos, cuyos resultados aportarán nuevas opciones terapéuticas así como también para el tratamiento del dolor

asociado a esta enfermedad, que seguramente contribuirá, en un futuro cercano, a mejorar la calidad de vida de los pacientes con DF.

Financiación: este trabajo ha sido financiado por un subsidio de la Universidad de Buenos Aires [UBACyT 2018 (#0113)].

Conflicto de intereses: las autoras declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: mayo 2020

Aceptado: julio 2020

Referencias

1. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med.* 1991; 325:1688-95.
2. Chapurlat RD, Orcel P. Fibrous dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008; 22:55-69.
3. Varsavsky M, Alonso G. Displasia fibrosa ósea. *Actual Osteol.* 2017; 13:233-42.
4. 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; 83:1828-42.
5. Collins MT, Kushner H, Reynolds JC, et al. An instrument to measure skeletal burden and predict functional outcome in fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res.* 2005; 20:219-26.
6. Majoor BC, Appelman-Dijkstra NM, Fiocco M, van de Sande MA, Dijkstra PS, Hamdy NA. Outcome of long-term bisphosphonate therapy in McCune-Albright syndrome and polyostotic fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res.* 2017; 32:264-76.
7. Florenzano P, Pan SK, Brown SM, et al. Age-related changes and effects of bisphosphonates on bone turnover and disease progression in fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res.* 2019; 34:653-60.
8. Kuznetsov SA, Cherman N, Riminucci M, Collins MT, Robey PG, Bianco P. Age-dependent demise of GNAS-mutated skeletal stem cells and "normalization" of fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res.* 2008; 23:1731-40.
9. Kashima TG, Nishiyama T, Shimazu K, et al. Periostin, a novel marker of intramembranous ossification, is expressed in fibrous dysplasia and in *c-fos*-over expressing bone lesion. *Hum Pathol.* 2009; 40:226-37.
10. Guérin-Lemaire H, Merle B, Borel O, Gensburger D, Chapurlat R. Serum periostin levels and severity of fibrous dysplasia of bone. *Bone.* 2019; 121:68-71.
11. Merle B, Garnero P. The multiple facets of periostin in bone metabolism. *Osteoporosis Int.* 2012; 23:1199-212.
12. 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.
13. Riminucci M, Collins MT, Fedarko NS, et al. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *J Clin Invest.* 2003; 112:683-92.
14. Corsi A, Collins MT, Riminucci M, et al. Osteomalacic and hyperparathyroid changes in fibrous dysplasia of bone: Core biopsy studies and clinical correlations. *J Bone Miner Res.* 2003; 18:1235-46.
15. 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 Miner Res.* 2016; 31:2167-72.
16. Benhamou J, Gensburger D, Maessien C, Chapurlat R. Natural history and prognostic factors of fibrous dysplasia of bone in a modern cohort of 372 patients. The Francedys Study. *J Bone Miner Res.* 2015 (Supp 1) [Abstract].
17. Majoor BC, Boyce AM, Bovée JVM, et al. Increased risk of breast cancer at a young age in women with fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res.* 2018; 33:84-90.
18. Raaijmakers MH, Mukherjee S, Guo S, et al. Bone progenitor dysfunction induces myelodysplasia and secondary leukaemia. *Nature.* 2010; 464:852-7.
19. Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, Ashley S. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol.* 1996; 14:78-84.
20. Kaplan FS, Fallon MD, Boden SD, Schmidt R, Senior M, Haddad J. Estrogen receptors in bone in a patient with polyostotic fibrous dysplasia (McCune-Albright syndrome). *N Engl J Med.* 1988; 319:421-5.



21. Chapurlat RD, Gensburger D, Jiménez-Andrade JM, Ghilardi JR, Kelly M, Mantyh P. Pathophysiology and medical treatment of pain in fibrous dysplasia of bone. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 24 (Supp 1) S:3.
22. Oostinga D, Steverink JG, van Wijck AJM, Verlaan JJ. An understanding of bone pain. A narrative review. *Bone.* 2020; 134:115272.
23. Lane NE, Schnitzer TJ, Birbara CA, et al. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med.* 2010; 363:1521-31.
24. Flórez H, Peris P, Guañabens N. Displasia fibrosa. Revisión clínica y abordaje terapéutico. *Medicina Clínica (Barc).* 2016; 147:547-53.
25. Chapurlat RD. Medical therapy in adults with fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res.* 2006, 21(Suppl 2):P114-9.
26. Wu D, Ma J, Bao S, Guan H. Continuous effect with long-term safety in zoledronic acid therapy for polyostiticfibrous displasia with severe bone destruction. *Rheumatol Int.* 2015; 35:767-72.
27. Polyzos SA, Makras P, Tournis S, Anastasilakis A. Off-label of denosumab in metabolic bone diseases. *Bone.* 2019; 129:115048.
28. De Castro LF, Burke AB, Wang HD, et al. Activation of RANK/RANKL/OPG pathway is involved in the pathophysiology of fibrous dysplasia and associated with disease burden. *J Bone Miner Res.* 2018; 34:290-4.
29. Majoor BCJ, Papapoulos SE, Dijkstra PDS, Fiocco M, Hamdy NAT, Appelman-Dijkstra NM. Denosumab in patients with fibrous dysplasia previously treated with bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104:6069-78.
30. Boyce AM, Chong WH, Yao J, et al. Denosumab treatment for fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res* 2012; 27:1462-70.
31. Ganda K, Seibel MJ. Rapid biochemical response to denosumab in fibrous dysplasia of bone: Report of two cases. *Osteoporos Int.* 2014; 25:777-82.
32. De Boysson H, Johnson A, Hablani N, Hajlaoui W, Auzary C, Geffray L. Tocilizumab in the treatment of a polyostotic variant of fibrous dysplasia of bone. *Rheumatology (Oxford).* 2015; 54:1747-9.