



**Universidad Nacional del Nordeste  
Facultad de Odontología**

**Tesis Doctoral**

**“DISPLASIA FIBROSA CRANEOMAXILOFACIAL:  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RADIOGRÁFICAS EN RELACIÓN AL  
CRECIMIENTO DE LA LESIÓN”**

**Od. LUCIANA FRESCHI**

**Directora: Dra. Ana María Collet  
Co Directora: Dra. Silvia Ortega**

**Corrientes, marzo 2021**





**“DISPLASIA FIBROSA CRANEOMAXILOFACIAL:  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RADIOGRÁFICAS EN RELACIÓN AL  
CRECIMIENTO DE LA LESIÓN”**

**Od. Luciana Freschi**

**Tesis Doctoral**

**Presentada a la Facultad de Odontología de la  
Universidad Nacional del Nordeste  
Para aspirar al título de:**

**DOCTOR EN ODONTOLOGIA**

**Directora: Dra. Ana María Collet  
Co Directora: Dra. Silvia Ortega**

**Corrientes, marzo 2021**

*Dedicado a mi querida abuela Beatriz Fernández, que fue mi primer paciente.*

*Mi profundo agradecimiento a quienes con mucha generosidad me acompañaron en la elaboración de esta Tesis.*

*Dra. Ana Maria Collet*

*Dra. Myriam Michelli*

*Dra. Silvia Ortega*

*Dr. Sebastián Género*

*Dra. Aixa Nakasone*

*Dra. Ana María Attias*

*Mg. Ricardo D. Lombardo*

*Dra. Laura Rojas*

## **“DISPLASIA FIBROSA CRANEOMAXILOFACIAL: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RADIOGRÁFICAS EN RELACIÓN AL CRECIMIENTO DE LA LESIÓN”**

**Od. Luciana Freschi**

**Directora: Dra. Ana María Collet**

**Co-Directora: Dra. Silvia Ortega**

### **Resumen**

La Displasia Fibrosa (DF) es una lesión fibroósea “displásica” intramedular benigna no hereditaria que puede afectar cualquier hueso del esqueleto, con un amplio espectro de manifestaciones. Es muy poco frecuente, a nivel mundial representa del 2.5 al 10% de los tumores óseos y más del 7% de los tumores benignos, por lo que es considerada una enfermedad rara. Se clasifica como Monostótica o Poliostótica. Cuando afecta los huesos de la cara y el cráneo se denomina Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial. La histopatología es el gold standard para el diagnóstico, asociada a las características clínicas y la imagenología. La terapéutica consiste en: conducta expectante, tratamiento medicamentoso, quirúrgico o la combinación de los mismos. Desde que se comenzó a estudiar esta patología, el abordaje terapéutico genera controversia, debido al patrón de crecimiento de la lesión, que es muy variable. En este sentido, encontrar alguna característica o grupo de características clave para poder determinar si la lesión se encuentra en un proceso autolimitante o si seguirá creciendo, sería una valiosa herramienta diagnóstica para diseñar una terapéutica eficaz.

**Objetivo:** Determinar si existe asociación entre las características clínicas y radiográficas de los pacientes con Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial y el crecimiento de la lesión.

**Materiales y Métodos:** Se estudiaron 11 casos con un seguimiento de  $\geq 10$  años, de pacientes con diagnóstico histopatológico de displasia fibrosa tratados en el Servicio de Odontología, Cirugía y Traumatología Bucomaxilofacial del Hospital Julio C. Perrando de la ciudad de Resistencia, Chaco. Se analizaron variables clínicas y radiográficas en relación al tipo de crecimiento de la lesión. Los datos fueron analizados estadísticamente. Con la finalidad de explorar asociaciones entre las variables estudiadas se utilizó el Odds Ratio (OR).

Como la muestra es escasa por las particularidades de la DF que es una enfermedad rara, no esperábamos hallar diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, encontramos que el parámetro “cambios hormonales” presentó una asociación significativa en relación a mayor riesgo de crecimiento de la lesión (OR indefinido  $p=0.04$ ). Hubo otros parámetros clínicos e imagenológicos analizados en nuestra serie que llegaron a un valor de significancia cercanos al punto de corte ( $p=0.05$ ) presentando una tendencia que podría hacer que se consideren asociados al riesgo de reactivación de la lesión: dolor, asimetría facial, maloclusión, parestesia, desplazamiento dentario e insuficiencia de vitamina D (valores de  $p=0.06$  a  $0.09$ ). Por otra parte, el patrón radiopaco tendría una función de protección frente al crecimiento de la lesión ( $p=0.07$ ).

A la fecha aún hay claroscuros con respecto a marcadores de pronóstico concretos. En nuestro estudio de las características clínicas y radiográficas de la DF CMF hemos encontrado que los cambios hormonales se presentan en nuestra serie de casos como factor de riesgo estadísticamente significativo para la reactivación de la lesión.

Los siguientes factores analizados: exteriorización de la enfermedad después de los 18 años, parestesia, dolor, asimetría, maloclusión, alteración de la implantación de las piezas dentarias, deformación del reborde alveolar, desplazamiento de estructuras anatómicas adyacentes, lesiones que atraviesan la línea media, la forma polioestótica, antecedentes heredofamiliares, sexo masculino, valores de Vitamina D por debajo de lo normal, lesiones que tuvieron episodios de crecimiento rápido y haber recibido tratamiento quirúrgico, presentaron una tendencia en nuestra serie para ser considerados de riesgo para la reactivación de las lesiones, pero se requiere el estudio en una muestra más grande, para confirmar la fuerza de su asociación.

Es necesario realizar nuevos estudios inter y transdisciplinarios donde confluyan los saberes y la información, aumentando la muestra del número de casos a nivel federal, a fin de precisar la estimación de la prevalencia de la patología en nuestro país, aumentar el conocimiento de la enfermedad y optimizar los resultados terapéuticos.

### **Palabras claves**

Tumor óseo

Displasia Fibrosa Ósea

Displasia Fibrosa Polioestótica

Displasia Fibrosa Monostótica

Reporte de casos

## **CRANIOMAXILLOFACIAL FIBROUS DYSPLASIA: CLINICAL AND RADIOGRAPHIC CHARACTERISTICS IN RELATION TO THE GROWTH OF THE LESION.**

**Od. Luciana Freschi**

**Director: Ana Maria Collet DDS, PhD**

**Co-Director: Silvia Ortega DDS, PhD**

### **Abstract**

Fibrous Dysplasia (FD) is a benign intramedullary fibro-osseous “dysplastic” non inherited bone lesion. The process may affect any skeletal bone with a broad spectrum of manifestations. FD is considered a rare disease, representing 2.5-10% of all bone tumors and 7% of all benign tumors. The disorder may be Monostotic or Polyostotic. When DF affects the facial and cranial bones it is denominated Craniomaxillofacial Fibrous Dysplasia. Associated with the observation of clinical and medical imaging characteristics of the disease, histopathology is the gold standard for diagnosis of FD.

Therapeutics of FD involves expectant care, drugs or surgical treatment, or a combination of them. Since the first description of FD, its therapeutic management has generated controversies due to the very variable growth pattern of the lesions. Therefore, finding characteristic features which could make it possible to predict if a lesion will keep growing or remain quiescent would be a valuable diagnostic tool to choose the more effective therapeutic option.

Aim of the study: to determine if there is an association between the clinical and radiographic characteristic features of craniomaxillofacial DF lesions and their growth patterns.

Materials y Methods: 11 cases of patients with histopathologically confirmed FD, followed up for 10 years, treated in the Department of Odontology Bucomaxillofacial Surgery and Traumatology of the Julio C. Perrando Hospital (City of Resistencia, Province of Chaco, Argentina) were included. Clinical and radiographic characteristics were analyzed and compared to different growth patterns.

Considering that FD is a rare disease, therefore the small amount of cases recovered for the study, we were not expecting statistically significant associations between the clinical and radiographic parameters studied and the course of BMF FD. Nevertheless, we found the parameter “hormonal changes” to be significantly associated to a higher risk of increased lesion growth (Odds Ratio  $p=0.04$ ). Other clinical and radiological parameters analyzed in our case series showed values close to the statistical cut-off point ( $p=0.05$ ). Such tendency values could make the following parameters to be considered associated to a risk of reactivation of the FD lesions: pain, facial asymmetry, malocclusion, paresthesia, tooth displacement and vitamin D deficiency ( $p= 0.06$  to  $0.09$ ). On the other hand, the radiopaque patterns could be considered protective against DF lesion growth.

To date there are still differing nuances regarding definite prognostic markers for FD. In our study, we found that the hormonal changes presented by the FD patients studied were a statistically significant risk factor regarding reactivation of the FD lesions.

Several clinical and radiographic parameters analyzed in our study, such as occurrence after 18 years of age, paresthesia, pain, asymmetry, malocclusion, tooth displacement, alveolar ridge deformity, anatomic structures displacement, lesions crossing the middle line of the skull, polyostotic presentation, hereditary history, male sex, Vitamin D deficiency, lesions with previous episodes of fast growth and having been treated surgically showed a tendency to be considered risk factors associated to the reactivation of FD lesions, a larger number of cases needs to be analyzed to confirm statistically this association.

New inter and transdisciplinary federal studies are needed to increase the number of cases in order to estimate the prevalence of FD in our country, increase the knowledge about this rare disease and design more accurate therapeutics against FD.

### **Key Words**

Bone Neoplasm

Fibrous Dysplasia of Bone

Fibrous Dysplasia, Monostotic

Fibrous Dysplasia, Polioostotic

Case Report

## ÍNDICE

<b>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN Y PLANTEO DEL PROBLEMA</b> .....	17
1. <b>Presentación del tema en estudio</b> .....	17
2. <b>Justificación</b> .....	18
3. <b>Objetivo e Hipótesis</b> .....	18
4. <b>Tipo de Investigación y Campos de aplicación</b> .....	19
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEORICO</b> .....	17
1. <b>Conceptualización de la Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial (DF CMF)</b> .....	21
2. <b>Etiopatogenia</b> .....	25
a. Teoría de los mediadores de reabsorción .....	25
b. Teoría Endocrinológica .....	26
c. Teoría Genética .....	26
d. Teoría de las células madre .....	27
3. <b>Anatomía Patológica</b> .....	28
4. <b>Características Clínicas y Progresión Natural de la Enfermedad</b> .....	31
a. Descripción de las lesiones .....	31
b. Semiología de la DF CMF .....	31
c. Progresión Natural de la Enfermedad .....	32
d. Sintomatología Dolorosa .....	32
e. Edad y Evolución de la enfermedad .....	33
f. Transformación Maligna .....	34
g. Displasia y Cáncer .....	35
5. <b>Características Radiológicas</b> .....	36
a. Radiografías Convencionales .....	36
b. Aspecto de la Lesión .....	37
c. Subtipos Radiológicos .....	37
d. Tomografía Computada .....	39
6. <b>Otros Estudios Complementarios</b> .....	40
a. Resonancia Nuclear Magnética .....	40
b. Centellografía Ósea .....	40
c. Endocrinología .....	42
d. Evaluación del Metabolismo Óseo .....	42
e. Estudios Moleculares .....	43
f. Testeo Genético .....	44
7. <b>Diagnóstico</b> .....	45

a.	Displasia Fibrosa asociada a otras entidades patológicas.....	45
b.	Diagnóstico Diferencial .....	46
<b>8.</b>	<b>Terapéutica.....</b>	<b>48</b>
a.	Tratamiento Médico.....	48
b.	Tratamiento Quirúrgico.....	51
<b>9.</b>	<b>Pronóstico y Seguimiento.....</b>	<b>55</b>
<b>10.</b>	<b>Nuevas Líneas de Investigación sobre DF y Estado del Arte.....</b>	<b>57</b>
	<b>CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>64</b>
<b>1.</b>	<b>Tipo de estudio .....</b>	<b>64</b>
<b>2.</b>	<b>Ámbito de estudio.....</b>	<b>64</b>
<b>3.</b>	<b>Universo y muestra.....</b>	<b>64</b>
<b>4.</b>	<b>Criterios de inclusión y exclusión.....</b>	<b>65</b>
<b>5.</b>	<b>Fuentes de datos .....</b>	<b>65</b>
<b>6.</b>	<b>Variables de Estudio y Operacionalización.....</b>	<b>65</b>
<b>7.</b>	<b>Procedimiento .....</b>	<b>68</b>
<b>8.</b>	<b>Resultados y Análisis Estadístico.....</b>	<b>68</b>
<b>9.</b>	<b>Resguardos Éticos .....</b>	<b>69</b>
	<b>CAPITULO IV: RESULTADOS .....</b>	<b>70</b>
<b>1.</b>	<b>Casos Clínicos .....</b>	<b>70</b>
<b>2.</b>	<b>Descripción de los Casos Clínicos .....</b>	<b>71</b>
a.	Caso Clínico N°1.....	71
b.	Caso Clínico N° 2.....	74
c.	Caso Clínico N° 3.....	77
d.	Caso Clínico N° 4.....	81
e.	Caso Clínico N° 5.....	84
f.	Caso Clínico N°6.....	87
g.	Caso Clínico N° 7.....	90
h.	Caso Clínico N°8.....	92
i.	Caso Clínico N°9.....	95
j.	Caso Clínico N°10.....	97
k.	Caso Clínico N°11.....	98
<b>3.</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>104</b>
	<b>CAPITULO V: DISCUSIÓN .....</b>	<b>120</b>
	<b>CAPITULO VI: CONCLUSIONES.....</b>	<b>128</b>
	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>130</b>
	<b>ANEXO.....</b>	<b>139</b>

### Indice de Figuras

Figura Nº	Identificación	Pag.
Nº 1	Síndrome de Mc Cune – Albright: afección Endócrina, Cutánea y Ósea.	26
Nº 2	Activación de la subunidad alfa de la proteína G estimuladora.	28
Nº 3 - 6	Transformación maligna de DF en mandíbula.	35
Nº 7	DF en hueso maxilar superior derecho y malar con aspecto radiopaco como vidrio esmerilado.	36
Nº 8	DF en mandíbula con aspecto mixto o Pagetoide.	38
Nº 9	DF en mandíbula con aspecto quístico o radiolúcido.	38
Nº 10 - 14	RNM: DF en maxilar izquierdo.	40
Nº 15	Medicina Nuclear: La gammagrafía con MDP – Tc 99m tiene alta sensibilidad para detectar la presencia y extensión de la DF.	41
Nº 16	Imagen clínica de paciente adulta joven donde no se observa alteración de la simetría.	73
Nº 17	Manchas cutáneas color café con leche ipsilaterales a la lesión ósea.	73
Nº 18 - 21	Seguimiento radiográfico de la lesión que se mantuvo estable con aumento progresivo de la radiopacidad desde los 8 años de edad hasta los 20 (Fecha de las Rx:2006,2012,2016,2018).	73
Nº 22	Asimetría facial a expensas del tercio medio de la cara, lado derecho.	76
Nº 23	Afección de clavícula derecha.	76
Nº 24	Oclusión habitual conservada, piezas dentarias normoimplantadas.	76
Nº 25	Lesión que deforma la bóveda palatina , fibromucosa de aspecto normal.	76
Nº 26 - 27	TC cortes axiales: lesión radiopaca con límites difusos que deforma la bóveda palatina, desplazando la sutura sin atravesarla.	76
Nº 28	Asimetría facial a expensas del tercio inferior de la cara, lado izquierdo.	80
Nº 29	Perfil:promentonismo producido por crecimiento de la lesión en la sínfisis.	80
Nº 30	Maloclusión, mordida invertida, lesión ósea sobreelevada nodular en relación a premolares inferiores del lado izquierdo, revestida de mucosa normal.	80
Nº 31	Rx Panorámica: diferentes lesiones de aspecto radiológico variable, Granuloma Central de Celulas Gigantes en parasínfisis derecha (radiolúcido), Fibroma Osificante en sínfisis y parasínfisis izquierda (mixto), Displasia Ósea Periapical en sector 36 (radiopaco) y Displasia Fibrosa en el cuerpo mandibular sector 36, 37 y retromolar (radiopaco).	80

	Desplazamiento de las raíces de las piezas dentarias involucradas.	
Nº 32	TC corte axial: lesión mixta que expande corticales sin perforarlas.	80
Nº 33	Gammagrafía ósea de cuerpo entero con MDP-Tc 99m: aumento de la fijación del trazador en mandíbula	80
Nº 34	Ligera asimetría facial a expensas del tercio inferior de la cara, lado derecho, con aumento del volumen del cuerpo mandibular y deformación de la basilar	83
Nº 35	Arcadas dentarias en oclusión: alteración del plano oclusal y malposición de las piezas dentarias, el maxilar superior acompaña la deformación mandibular, mucosa de revestimiento normal.	83
Nº 36	Reborde alveolar inferior: volcamiento hacia lingual de molares y premolares del lado derecho, abombamiento de las tablas óseas vestibular y lingual.	83
Nº 37	TC corte axial: lesión radiopaca en cuerpo mandibular derecho, abombamiento y deformación de tablas vestibular y lingual.	83
Nº 38	T Cone Beam: radiopacidad homogénea con corticales adelgazadas.	83
Nº 39	Rx Panorámica: desplazamiento y deformación de la basilar, lesión con aspecto de vidrio esmerilado desde la región parasinfisaria hasta la rama derecha.	83
Nº 40	Imagen intraoperatoria: deformación de la tabla ósea vestibular desde la línea media hasta el gonion.	83
Nº 41	Resultado final: remodelado con conservación del nervio dentario inferior.	83
Nº 42	Severa asimetría facial de los tres tercios de la hemicara derecha.	86
Nº 43	Gran aumento de volumen y deformación de aspecto multilobulado de la basilar y del cuerpo mandibular recubierta de piel normal.	86
Nº 44	Gammagrafía ósea con MDP – TC99: captación del trazador en las diferentes áreas del hemicráneo derecho.	86
Nº 45 –46	Reconstrucción 3D. Severa deformación ósea de los tres tercios faciales del lado derecho.	86
Nº 47 - 49	TC cortes coronal, sagital y axial: extensa lesión con patrón mixto, afección de los huesos del hemicráneo derecho (parietal, frontal, malar, maxilar, esfenoides, temporal y mandíbula).	86
Nº 50	Asimetría facial por lesión de DF en maxilar derecho. Piel de aspecto normal, borramiento del surco nasogeniano.	89
Nº 51	Arcadas en oclusión, deformación del reborde superior derecho con expansión de las corticales vestibular y palatina,	89

	inclinación del plano oclusal manteniendo el acople de ambas arcadas.	
Nº 52	Deformación de apófisis palatina del hueso maxilar, mucosa de revestimiento de aspecto normal con impronta de la cara oclusal de las piezas dentarias antagonistas en la región edéntula.	89
Nº 53	Rx Panorámica: lesión radiopaca con aspecto de vidrio esmerilado con márgenes difusos que se extiende desde la línea media del maxilar superior derecho hasta la tuberosidad con deformación del reborde alveolar, cambios en la posición de piezas dentarias, desplazamiento superior del piso del seno maxilar y fosa nasal ipsilateral.	89
Nº 54	TC Cone Beam: vista frontal, gran deformación de la apófisis alveolar, abombamiento de las corticales que se encuentran adelgazadas. Desplazamiento del premolar incluido en la lesión.	89
Nº 55	TC Cone Beam: vista sagital, deformación el paladar a nivel de la pd.12. Expansión de la cortical palatina por la lesión radiopaca homogénea.	89
Nº 56	Asimetría facial a expensas del tercio medio, lado derecho.	91
Nº 57	Tumoración dura en el complejo maxilomalar, vista cráneocaudal.	91
Nº 58	Deformación del contorno facial.	91
Nº 59	TC coronal: lesión de DF en malar derecho con degeneración quística.	91
Nº 60	Abordaje quirúrgico intraoral al cuerpo del malar afectado. Cirujana: Dra. Myriam Michelli.	91
Nº 61	Asimetría facial de los tercios medio y superior de la hemicara derecha, con hundimiento a nivel de la escama del temporal por defecto posterior a resección parcial y prominencia ósea por nuevo crecimiento de la lesión en la zona del cóndilo del temporal y apófisis cigomática	94
Nº 62	TC pre quirúrgica corte coronal: lesión radiopaca en escama temporal derecha.	94
Nº 63	TC prequirúrgica corte axial: extensa lesión afectando la base de cráneo con patrón mixto.	94
Nº 64	Rx panorámica postquirúrgica: alteración morfológica de ATM derecha con deformación de la cavidad glenoidea.	94
Nº 65	Imagen 3D postquirúrgica, resección parcial y reconstrucción del defecto óseo con malla de titanio	94
Nº 66	Asimetría facial a expensas de la mandíbula, lado derecho. Tumoración que se extiende desde la línea media hasta el borde anterior de la rama montante y deforma el contorno facial. Desplazamiento de la basilar, lo que resulta en aumento de la altura del tercio inferior.	96
Nº 67	Deformación del reborde alveolar inferior desde la zona del triángulo derecho hasta el área incisiva, atravesando la línea	96

	media, abombamiento de las corticales vestibular y lingual. Mucosa de revestimiento normal, edentulismo parcial y múltiples focos de caries. Severa alteración del plano oclusal, mordida abierta contralateral a la lesión, solo dos piezas dentarias contactan al ocluir.	
Nº 68	Rx Panorámica: lesión radiopaca en el cuerpo mandibular izquierdo, aspecto de vidrio esmerilado y límites difusos, sobrepasa la línea media y desplaza la basilar, deforma el reborde alveolar.	96
Nº 69	Asimetría Facial con deformación del hueso frontal lado izquierdo y del cuerpo mandibular ipsilateral.	99
Nº 70	TC corte coronal que muestra lesión de patrón mixto en hueso frontal y mandíbula.	99
Nº 71	TC corte axial: deformación y desplazamiento de las tablas vestibular y lingual desde el ángulo mandibular hasta la línea media.	99
Nº 72	TC corte axial: calota craneal, abombamiento frontal unilateral.	99
Nº 73	Madre del paciente con DFP que también afecta hueso frontal y mandíbula.	99
Nº 74	Lesión que provoca deformación del hueso frontal en la línea del crecimiento del cabello, lado izquierdo y en mandíbula a nivel de cuerpo y sínfisis.	99
Nº 75	Abombamiento de la tabla vestibular que afecta simétricamente ambos lados de la sínfisis, revestido de mucosa normal con borramiento del surco vestibular.	99
Nº 76	Severa deformación del reborde alveolar que ocupa el piso de la boca, proyectándose a la zona sublingual.	99
Nº 77	Rx Cráneo Frente: lesión radiolúcida en parietal izquierdo y de apariencia mixta en zona sinfisiaria y cuerpo lado izquierdo de la mandíbula.	99
Nº 78	Rx Cráneo Perfil: lesión radiopaca deformante en hueso frontal y lesión de gran tamaño que expande las corticales y la basilar de la mandíbula en la sínfisis y parasínfisis.	99
Nº 79 -80	Imágenes Histológicas de Displasia Fibrosa	100
Nº 81	DFM – Maxilar derecho. Patrón radiopaco. Aspecto de vidrio esmerilado, adelgazamiento de las corticales, desplazamiento de la pared de las fosas nasales. Imágenes de TCCB del caso Nº6.	101
Nº 82	DFP – Maxilar derecho. Patrón mixto. Desplazamiento del piso de seno maxilar y desplazamiento de la pared de la fosa nasal derecha con colapso de la nariz. Imágenes de TCCB del caso Nº2.	101
Nº 83	DFM Mandíbula. Patrón radiopaco. Aspecto de vidrio esmerilado, adelgazamiento de las corticales, deformación de la basilar. Imágenes de TCCB del caso Nº4.	102
Nº 84	Coexistencia de lesiones fibroósas: Granuloma Gigantocelular Central en parasínfisis derecha, Fibroma	102

	Osificante en sínfisis y parasínfisis izquierda, Displasia Ósea Periapical en sector 36 y Displasia Fibrosa en sector de 36, 37 y retromolar.	
Nº 85	Abordaje quirúrgico vía intraoral de lesión de DFM en mandíbula, lado derecho.	103
Nº 86	Aspecto final del contorno vestibular luego de realizar remodelado con instrumental rotatorio. Nervio dentario inferior conservado. Cirujana: Od. Luciana Freschi. Imágenes quirúrgicas del caso N°3	103
Nº 87	Abordaje quirúrgico vía intraoral de extensa lesión de DFP Gigantiforme en mandíbula.	103
Nº88	Aspecto final del defecto óseo luego del curetaje. Conservación de la tabla lingual.	103
Nº89	Tejido óseo displásico extraído. Cirujana: Dra. Myriam Michelli. Imágenes quirúrgicas del caso N°5.	103

### Indice de Tablas

Tabla Nº	Identificación	Pag.
Nº 1	Resumen de casos clínicos. Pacientes con Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11	70
Nº 2	Datos demográficos de pacientes con Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11	104
Nº 3	Características clínicas de pacientes con Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11	108
Nº 4	FAL y PTH de los pacientes con nuevo crecimiento o recidiva Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11	111
Nº 5	Características radiológicas de la lesión de pacientes con Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11	112
Nº 6	Terapéutica. Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11	113
Nº 7	Crecimiento de la lesión. Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11	114
Nº 8	Relación entre las características clínicas y radiológicas y el nuevo crecimiento o recidiva (reactivación) de la lesión en pacientes con Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11	119

### Indice de Gráficos

Gráfico Nº	Identificación	Pag.
Nº 1	Momento de Exteriorización de la lesión según edad. Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11	105
Nº 2	Distribución según sexo. Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11	105
Nº 3	Tipos de Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11	106
Nº 4	Antecedentes familiares. Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11	106
Nº 5	Huesos afectados al momento del diagnóstico. Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11	109
Nº 6	Asimetría facial. Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11	109
Nº 7	Deformación del reborde alveolar. Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11	110
Nº 8	Alteración en la implantación de PD. Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11	110
Nº 9	Maloclusión. Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11	111
Nº 10	Patrón radiológico. Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11	112
Nº 11	Conducta terapéutica. Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11	113
Nº 12	Modalidad quirúrgica. Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11	114
Nº 13	Velocidad de crecimiento. Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11	115
Nº 14	Desplazamiento de estructuras adyacentes . Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11.	115
Nº 15	Expansión de corticales. Displasia. Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11	116
Nº 16	Recidiva o nuevo crecimiento. Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11.	116
Nº 17	Crecimiento asociado a cambios hormonales. Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11.	117

## Abreviaturas

- ARN:** Ácido Ribonucleico
- BF:** Bifosfonatos
- CO:** Centellografía Ósea
- CMF:** Craneomaxilofacial
- CTX:** Telopéptido C Terminal de Reticulación
- DF:** Displasia Fibrosa
- DF CMF:** Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial
- DFMG:** Displasia Fibrosa Mandibular Gigante
- DFM:** Displasia Fibrosa Monostótica
- DFF:** Displasia Fibrosa Poliostótica
- DOP:** Displasia Ósea Periapical
- FGF-23:** Factor de Crecimiento Fibroblástico
- FO:** Fibroma Osificante
- FAL:** Fosfatasa Alcalina
- GCCG:** Granuloma Central de Celulas Gigantes
- JLS:** Síndrome de Jaffe-Lichtenstein
- IC:** Intervalo de Confianza
- ICTP:** Telopéptido C-terminal del colágeno tipo I
- IL-6:** Interleukina-6
- LFO:** Lesiones Fibroóseas
- LFO CMF:** Lesiones Fibroóseas Craneomaxilofaciales
- MAS:** Síndrome de McCune-Albright
- OMS:** Organización Mundial de la Salud
- ON:** Osteonecrosis
- Postn:** Periostina
- OR:** Odds Ratio
- PTH:** Parathormona
- RANKL:** Receptor Activator for Nuclear Factor  $\kappa$  B Ligand
- RNM:** Resonancia Nuclear Magnética
- Rx:** Radiografía
- SPECT:** Tomografía Computada de Emisión Monofotónica
- TC:** Tomografía Computada
- TCCB:** Tomografía Computada Cone Beam

## **CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN Y PLANTEO DEL PROBLEMA**

### **1. Presentación del tema en estudio**

La Displasia Fibrosa (DF) es una enfermedad poco frecuente y de difícil manejo. Se describe como una lesión fibroósea que puede afectar indistintamente a cualquier hueso de la economía, con un amplio espectro de manifestaciones óseas y extraesqueletales. Se cree que representa del 2.5 al 10% de los tumores óseos, y más del 7% de los tumores benignos, cifras que varían según la literatura consultada. (1,2)

Se presentan diversos enfoques terapéuticos para las lesiones óseas producidas por la Displasia Fibrosa. Entre los cuales, la conducta expectante se basa en el seguimiento reglado clínico - radiológico de las lesiones. En la terapia farmacológica se utiliza bifosfonatos, glucocorticoides, anticuerpos monoclonales, suplemento de Vitamina D, además del constante estudio y experimentación de nuevas drogas. Y el tratamiento quirúrgico puede abarcar una amplia gama de posibilidades desde la reducción cosmética de la lesión, la exéresis completa con criterio conservador hasta la resección extensa del hueso afectado con o sin reconstrucción del defecto utilizando diferente tipo de injertos.

La elección de la terapéutica y en especial del momento y el tipo de procedimiento quirúrgico a realizar, depende de numerosos factores tales como el sitio afectado, carga ósea de la enfermedad, el rango de crecimiento de la lesión, las alteraciones estéticas y/o funcionales que produce, el estado de salud general y la edad del paciente, la experiencia del cirujano y preferencias del paciente. Cabe destacar que desde que se comenzó a estudiar esta patología, el momento y la extensión de la cirugía generan controversia, especialmente en los pacientes que aún no han completado su crecimiento.

De esto último surge que el cirujano maxilofacial deba evaluar para cada caso clínico la ecuación riesgo/ beneficio, establecer un pronóstico de la evolución de la enfermedad, decidir la terapéutica y el momento oportuno de la cirugía, si ésta fuera necesaria.

Pero, a pesar de los avances tecnológicos y del gran número de publicaciones al respecto, aún no es posible predecir el crecimiento de la lesión ya que hasta el presente no se ha establecido claramente todos los factores que determinan el comportamiento de la misma. No se cuenta con lineamientos generales claros y precisos que orienten el tratamiento y, como el mismo parece estar íntimamente relacionado al comportamiento biológico de la enfermedad, sería importante determinar si existen parámetros para predecir el crecimiento de la lesión y así elegir el abordaje terapéutico más acertado.

## **2. Justificación**

La Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial (DF CMF) es una enfermedad cuyas características clínicas y radiológicas han sido exhaustivamente estudiadas por la comunidad científica, pero el problema es que aún no se ha dilucidado de manera completa cómo se correlacionan con el comportamiento y crecimiento de la lesión.

Hasta el momento no se conoce la cura de la enfermedad y se sabe que es muy poco probable que cause la muerte, excepto en los raros casos de malignización. Presenta una amplia gama de manifestaciones, que cuando son leves o moderadas pueden quedar bajo conducta expectante y cuando son más severas, requieren una decisión terapéutica basada en las características del sitio afectado y la etapa de la vida del paciente.

Este paciente, quien sería en definitiva el beneficiario de los conocimientos que logremos alcanzar y el eje de nuestra investigación, presenta necesidades especiales que surgen a partir de las alteraciones morfológicas y fisiológicas producidas por la enfermedad y requiere propuestas terapéuticas acertadas para resolver de manera eficaz la alteración funcional o estética y mejorar su calidad de vida.

Nuestra investigación busca analizar las características clínicas y radiológicas en un grupo de pacientes portadores de la enfermedad y, lo que es más importante, establecer si existe una relación de las mismas con el crecimiento o reactivación de la lesión, sea este agresivo, de curso lento o incluso si se encuentra estable o en estado de remisión. El conocimiento que surja de la misma podrá servir para elegir cuál es el momento más adecuado en el curso natural de la enfermedad para actuar quirúrgicamente o si evitar la cirugía constituye la mejor opción.

Para lograr este propósito se realizará una revisión de la evidencia científica acerca de las características de la enfermedad y la experiencia a nivel mundial en el tratamiento de la Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial. A partir de la información obtenida se llevará a cabo un análisis de las características clínicas y radiológicas, del crecimiento de la lesión y la conducta terapéutica asumida en los pacientes con diagnóstico de Displasia Fibrosa del Servicio de Odontología, Cirugía y Traumatología Bucomaxilofacial del Hospital Julio C. Purrando de la ciudad de Resistencia, Chaco, Argentina.

## **3. Objetivo e Hipótesis**

El paciente portador de DF pasa por estadios de actividad o quiescencia de la misma y puede presentar diferentes grados de deformación de las estructuras óseas con compromiso de la función y la estética, todo lo cual tiene una impronta mensurable en los exámenes clínicos y radiográficos, así como en otros estudios complementarios afines.

El **objetivo** de este trabajo de investigación es realizar una revisión exhaustiva de la bibliografía con respecto a la enfermedad y a partir de la misma analizar las características clínicas y radiográficas de los pacientes con Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial y su relación con el crecimiento de la lesión y/ o recidiva, o lo que es lo mismo, la reactivación de la misma.

Con tal motivo se plantea como **hipótesis** de esta Tesis:

*“Existe relación entre las características clínicas y radiográficas de los pacientes con Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial y el crecimiento de la lesión.”*

#### **4. Tipo de Investigación y Campos de aplicación**

Este trabajo de investigación fue desarrollado en diferentes etapas. La primera consistió en la recopilación de información bibliográfica para la construcción del Marco Teórico sobre Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial y el Estado del Arte. En la segunda etapa se realizó la recopilación de datos de pacientes portadores de la enfermedad y el registro de las variables clínicas, radiológicas y del crecimiento de la lesión. En la tercera etapa se llevó a cabo el análisis estadístico de los datos, para luego correlacionar nuestros resultados con la bibliografía referencial y llegar a las conclusiones que surgieron del estudio de este grupo de pacientes.

Los **campos de aplicación** probables del conocimiento obtenido dentro de la disciplina científica de las Ciencias Médicas son Odontología, Cirugía Bucomaxilofacial, Medicina curativa, Neurología, Oftalmología, Otorrinolaringología, Endocrinología, Diagnóstico por Imágenes, Cirugía Plástica, Cirugía de Cabeza y Cuello, Traumatología.

El ámbito de realización fue el Servicio de Odontología, Cirugía y Traumatología Bucomaxilofacial del Hospital Julio C. Perrando de la ciudad de Resistencia en el período 2005 – 2019.

El **diseño** de este estudio es no experimental, exploratorio, descriptivo y transversal, bajo la modalidad de Presentación de Serie de Casos, donde se analizaron las características clínicas y radiográficas de los pacientes con DF CMF y el crecimiento de la lesión.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 1. Conceptualización de la Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial (DF CMF)

En el presente capítulo se realiza un abordaje amplio del estudio de la Displasia Fibrosa como prelude necesario para, más adelante introducirnos de lleno en las características específicas concernientes al tema de investigación.

La Displasia Fibrosa (DF) es una lesión fibroósea que puede afectar indistintamente a cualquier hueso de la economía, con un amplio espectro de manifestaciones. Santini Araujo la define como una lesión fibroósea “displásica” intramedular benigna no hereditaria. (1–3)

Es una enfermedad que existe desde los albores de la humanidad, que fue reconocida en 2013 como el “tumor más antiguo” que se haya identificado hasta el momento en la historia de la medicina, precisamente en la costilla derecha de los restos arqueológicos de un hombre de Neanderthal que vivió en Croacia hace 120.000 años. (4)

La primera descripción de las lesiones en la literatura fue realizada por von Recklinghausen en 1891. El término Displasia Fibrosa (DF) fue acuñado por Liechtenstein en 1938, quien la caracterizó como el reemplazo progresivo de los elementos normales del hueso por tejido fibroso. Esta condición ya había sido descrita por Albright en 1931 y McCune y Brunch en 1937. (1,2,5)

Pindborg y col. en 1971 y O'Hara en 1997, incluyen la DF dentro de las lesiones fibroósas (LFO) que son aquellas que se caracterizan por el reemplazo de hueso normal por tejido fibroso celular que contiene varias formas de osificación. Este grupo incluye lesiones del desarrollo, reactivas, displásicas y neoplásicas que son frecuentes en la región Craneomaxilofacial (CMF). MacDonald -Jankowski en 2004, encuentra que las LFO son más comunes en el maxilar que en la mandíbula. (6)

En 2005 y 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) actualiza la clasificación Histológica de Tumores y Quistes Odontogénicos y no Odontogénicos de los huesos maxilofaciales, encuadrando la DF dentro de las “Lesiones Fibroósas y Osteocondromas”. (7)

Actualmente se sabe que la DF es una lesión fibroósea benigna producida por un trastorno del desarrollo del mesénquima de formación ósea, que se traduce en un defecto en la maduración y diferenciación de los osteoblastos. Las lesiones presentan un

trabeculado irregular de osteoide parcialmente calcificado y tejido fibroso inmaduro, donde aproximadamente un tercio del tejido óseo normal estaría sustituido por fibras colágenas desorganizadas. Este tejido fibroóseo es más elástico, estructuralmente menos resistente y puede afectar cualquier hueso de la economía. (2,8)

Para algunos autores no es solo una afección ósea, sino más bien una enfermedad sistémica ya que puede asociarse a manifestaciones extraesqueletales.(9)

La histopatología es el Gold Standard para el diagnóstico, asociada a las características clínicas y la imagenología. (2-6)

Como es una enfermedad poco frecuente, algunos autores la engloban dentro de las enfermedades raras. Se considera enfermedad rara aquella que afecta a un índice inferior al cinco por cada diez mil habitantes. Debido a que la DF se caracteriza por su crecimiento lento, indoloro y autolimitante, los pacientes solo consultan cuando notan la deformación ósea, cuando hay dolor, alguna alteración funcional incapacitante y crecimiento exagerado. Por lo general las primeras consultas se dan en el período de la adolescencia y juventud.

En cuanto a su prevalencia, a nivel mundial representa del 2.5 al 10% de los tumores óseos y más del 7% de los tumores benignos, cifras que varían según la literatura consultada. Benhamou y col. estiman que afecta 1/30.000 personas, aunque al igual que otros autores, piensan que se subestima el número de casos ya que muchas lesiones son asintomáticas y pasan desapercibidas (25% de los casos de su estudio fueron hallazgos fortuitos). No se conoce la prevalencia específica de la DF en la Región CMF. (1,2,10)

Para Santini Araujo y col. la DF es más frecuente en los huesos largos (fémur proximal, tibia y húmero), costillas y huesos craneofaciales. Según Hong, los huesos craneales y faciales se encuentran afectados en un 30% de los pacientes con DF, siendo el segundo sitio más común luego del fémur. La prevalencia en maxilar sería el doble que en mandíbula. (3,11)

Según Edgerton, aproximadamente un tercio de los pacientes con DF presentan afección de los huesos de la cara y base de cráneo. La frecuencia con respecto al hueso craneal más afectado es controversial. Según el estudio de Lustig y col. con respecto a base de cráneo, corresponde: etmoides (71%), esfenoides (43%), frontal (33%), maxilar (29%), temporal (24%) y occipital (5%). (2,12)

El rango de afección femenino- masculino en la región craneomaxilofacial es 1,4:1 y si se tiene en cuenta todo el esqueleto, es de 1:1. La DF muestra predilección por la raza

caucásica, mayor al 80 % de los pacientes, mientras que los asiáticos representan solo el 1%. (13)

Existen numerosos estudios epidemiológicos que estiman la prevalencia a nivel mundial, actualmente los autores chinos son los que presentan más publicaciones al respecto. En nuestro país no se han publicado estudios de su prevalencia e incidencia. (14,15)

## Clasificación

Los esfuerzos de la literatura para establecer una clasificación están dirigidos a la localización y la cantidad de huesos afectados y hay diferencias entre los autores cuando se trata de Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial.

En general la DF se clasifica como **Monostótica** (DFM) o **Poliostótica** (DFP) según afecte un hueso o más de uno (Shafer 1987 y Stewart 1989), siendo la forma monostótica, 8 a 10 veces más común que la poliostótica. Con respecto a la prevalencia de uno y otro tipo de DF, para la mayoría de los autores la DFM representa alrededor del 70% de los casos y la DFP, el 30%. Sin embargo, el Centro de Referencia Nacional Francés para DF, reporta que el 58% de los casos corresponde a DFM y el 42% a DFP. (10,16,17)

La DFM presenta generalmente un solo foco y muy rara vez puede verse más de un foco en el mismo hueso. La DFP es más frecuentemente monomélica y en los casos más severos, polimélica. (3)

Cuando se manifiesta en los huesos de la cara algunos autores la denominan **Displasia Fibrosa Maxilofacial** (DFM) y si se extiende a los huesos del cráneo recibe el nombre de **Displasia Fibrosa Craneofacial** (DFC) o **Craneomaxilofacial** (CMF), siendo la base de cráneo su sitio de predilección.

En esta Tesis utilizaremos la denominación **Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial** (DF CMF), ya que a nuestro parecer la misma describe mejor el alcance de la zona afectada.

Hong refiere que la prevalencia de DFP/DFM en la región CMF es de 71-91% / 9-29%, Benhamou reporta similares resultados. (10,11)

Ventura-Martínez considera que el 50% de las formas polioestólicas y un 10% de las monostólicas afectarían la región craneofacial. Para Lee y col. la DFP afecta la región craneofacial en el 80% de los casos y la base de cráneo anterior en el 95% de los casos, si se toma en consideración el esqueleto completo. Las lesiones polioestólicas suelen presentarse a menor edad, se asocian a una forma más severa de la enfermedad y la aparición de la sintomatología también es temprana y más notoria: dolor, tumefacción y deformidad. (18,19)

Los conceptos y porcentajes de prevalencia varían en la literatura porque no hay consenso con respecto a la clasificación de DF CMF, ya que algunos autores sostienen que es una variante de la DFM cuando afecta un solo hueso o varios huesos adyacentes y DFP cuando afecta dos o más huesos no adyacentes. Otros autores como Schwartz, toman la región CMF como una unidad estructural, considerando que aunque afecte varios huesos es DFM y otros consideran que es un tipo de DFP considerando cada hueso por separado teniendo en cuenta la teoría de que la lesión de DF no traspasa las suturas. (1, 2,20)

A nivel maxilofacial, cuando la DF afecta solo mandíbula es monostólica, pero las lesiones en el maxilar involucran regularmente los huesos adyacentes (cigoma, esfenoides y occipital) y son las que generan discusión. Una duda a este respecto sería si estas lesiones que afectan a varios huesos los van comprometiendo a medida que avanza la enfermedad, pero desde que se determinó que la DF tiene base genética, se sabe que las células madre con la mutación están presentes desde la embriogénesis, por lo que desde el nacimiento ya estarían marcadas las áreas que pueden desarrollar la enfermedad. (1,2,21)

Kaban y col. clasifican las lesiones displásicas según su comportamiento como quiescentes, no agresivas y agresivas. (22)

En el Síndrome de Mc Cune- Albright (MAS), la DF se asocia con manchas cutáneas color café con leche cuyos bordes son irregulares descritos como “la costa de Maine” ipsilaterales a la lesión ósea y que respetan la línea media del cuerpo. También se producen endocrinopatías por hiperfunción: hiperprolactinemia, pubertad precoz independiente de gonadotropina en ambos sexos, quistes ováricos, lesiones en testículos, exceso de hormona del crecimiento, hipertiroidismo, fosfaturia dependiente de FGF23, Síndrome de Cushing, hipercortisolismo neonatal, entre otros. Es más común en mujeres. Representa el 3% de todas las DF y el 35-50% de las DFP. El 90% de los pacientes con MAS presenta DF en el área craneofacial. Javaid y col. en 1919, postulan que se puede diagnosticar el síndrome en base a los desórdenes moleculares y manifestaciones extraóseas y sin la presencia de DF. Fig. 1. (23,24)

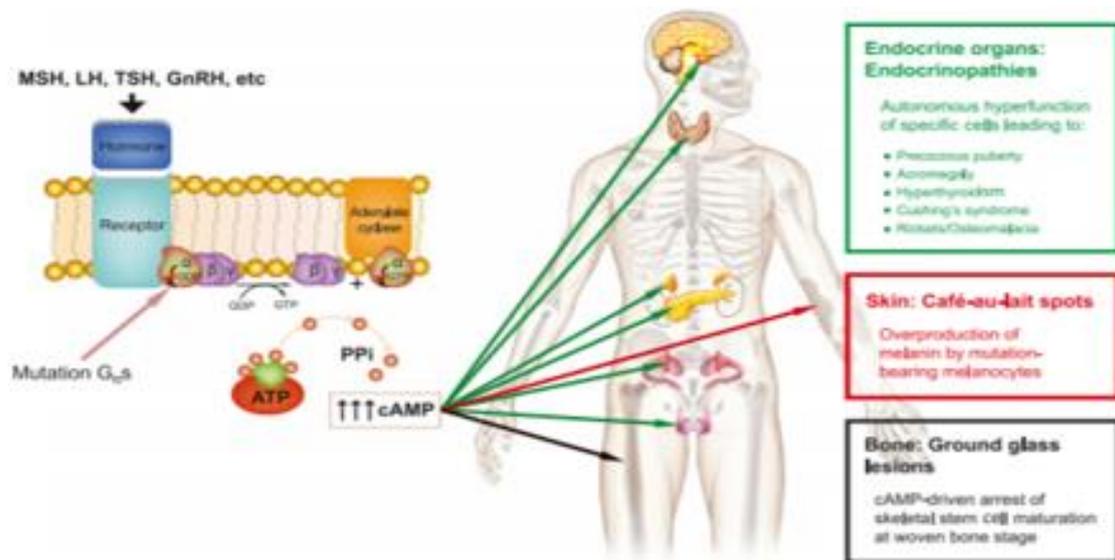


Fig.1 Síndrome de Mc Cune – Albright: afección Endócrina, Cutánea y Ósea.  
Fuente: Kushchayeva YS, Kushchayev SV, Glushko TY, Tella SH, Teytelboym OM, Collins MT, et al. Fibrous dysplasia for radiologists: beyond ground glass bone matrix. Insights Imaging. 1 de diciembre de 2018; 9 (6):1035-56.

La DFP también puede asociarse a mixomas intramusculares y endocrinopatías en el Síndrome de Mazabraud representando el 1% de los casos de DF, más frecuente en mujeres. Estos mixomas suelen desarrollarse tardíamente adyacentes al área de DF. (8, 19,23)

Otra variedad descrita es el Síndrome de Jaffe-Lichtenstein (JLS), caracterizado por una displasia fibrosa poliostótica y manchas de color café con leche en la piel

## 2. Etiopatogenia

Han sido postuladas numerosas teorías para explicar la génesis de la DF, describiremos las más importantes.

### a. Teoría de los mediadores de reabsorción

La misma fórmula que la producción excesiva de interleukina-6 (IL-6) en sitios localizados de la economía ósea se relaciona con el aumento de la reabsorción, por

aumento del número de osteoclastos. En relación a este proceso, el exceso de secreción del factor de crecimiento fosfatona fibroblástica causa la hipofosfatemia y fosfaturia que se encuentra algunas veces en los pacientes con DF. (15)

b. Teoría Endocrinológica

Esta teoría apunta a los osteoblastos, que en estas lesiones tendrían un elevado número de receptores hormonales por lo cual alterarían su respuesta de formación ósea. Esta génesis hormonal estaría explicada por las variaciones endocrinológicas producidas durante la vida, como el embarazo, que favorecen un crecimiento acelerado de la DF o la reactivación de lesiones. También se ha visto progresión de la enfermedad en pacientes que toman anticonceptivos orales, lo que sugiere el importante rol de los estrógenos en el desarrollo de la enfermedad. (15,25)

c. Teoría Genética

Se postula que una mutación somática temprana causa un mosaicismo genético, la mutación post-cigótica del gen GNAS1 localizado en el cromosoma 20q13. La mayoría de las alteraciones encontradas fueron mutaciones missense del codón 201 (R201C y R201H). La ausencia de transmisión vertical junto con la observación que las lesiones en piel y hueso no atraviesan la línea media ayudan a confirmar que la enfermedad es el resultado de mutaciones postcigóticas y que los pacientes presentan un mosaicismo somático. Leet describe que la porción celular de hueso anormal en la DF está compuesta de un mosaico de células osteogénicas mutadas y no mutadas. (8,26–28)

Si bien la mayoría de los autores que estudiaron las características genéticas de la lesión coinciden que no es hereditaria, otros como Zohar y col. describieron casos de DF y querubismo en la misma familia, presentes de manera ininterrumpida durante 4 generaciones. (29)

El gen GNAS1 codifica la subunidad  $\alpha$  de la Proteína G que se encuentra en la cara interna de la membrana celular unida a un receptor, hay un aumento de la expresión del protooncogen c-fos en las células debido al incremento de la actividad de la adenil ciclasa. La alta concentración de AMPcíclico (adenosin monofosfato cíclico) producido a nivel intracelular genera un aumento de la proliferación y diferenciación inapropiada de las células madre mutadas de la médula ósea que adquieren fenotipo de fibroblastos,

inhibición de las células osteoformadoras con reemplazo del hueso normal por tejido fibroso y hueso trabecular irregular. Algunos autores consideran que se produce aumento de los osteoclastos como consecuencia de la desregulación de la osteoclastogénesis debido a la activación del receptor de PTH asociado a proteína G. Los osteocitos se encuentran disminuidos. Fig. 2. (17,19,28,30–33)

Hay estudios que relacionan la severidad de la enfermedad con una mutación genética más temprana que produce mayor número y diseminación de células afectadas dando lugar a la DFP y MAS, y si el defecto genético se produce un poco más tarde, las células hijas afectadas serán menos dando lugar a la DFM. Estas mutaciones se producen durante el desarrollo embrionario o en la vida postnatal y pueden ser identificadas en el 45-88% de los casos dependiendo del método de detección utilizado. Sin embargo, Lee y col. han presentado casos de pacientes jóvenes con diagnóstico clínico- histológico de DFM sin mutación genética. Con respecto a esto último es necesario también tener en cuenta que, según la técnica de detección utilizada, pueden aumentar los falsos negativos. (15, 18,19,34)

El momento de la iniciación de la mutación en la etapa embrionaria dicta la expresión fenotípica de la enfermedad. En el caso de MAS se afecta endodermo (tejido endócrino), mesodermo (hueso) y ectodermo (piel) y las alteraciones se producirían antes de la sexta semana de vida intrauterina. En los casos de DF CMF, como los huesos se originan a partir del neuroectodermo, los cambios se darían más tarde en la embriogénesis. Hasta el momento no hay evidencia de que los factores ambientales tales como alteraciones intrauterinas, etc, puedan influir en la adquisición y desarrollo de la enfermedad. (28,34)

Para Neville, el origen parental del alelo GNAS mutado puede afectar el fenotipo, porque en ciertos tipos celulares (como las células somatotropas de la adenohipófisis) la impronta genómica resulta en la expresión del alelo materno solamente. (35)

#### d. Teoría de las células madre

Riminucci postula que la DF es una enfermedad de las células madre. La severidad y la extensión de la mutación estarían relacionadas con la sobrevivencia de las células mutadas durante la migración, crecimiento y diferenciación, y la relación de células normales-mutadas en el sitio anatómico. Según esta teoría, la manifestación postnatal no es un reflejo del estado de desarrollo embriológico cuando la mutación ocurre, pero indica

el tiempo del equilibrio dinámico entre las células osteogénicas mutadas y las normales en el mosaico de la displasia fibrosa. Existen posibles factores que influyen en el dominio de células mutadas sobre las normales, factores de crecimiento y hormonas, y es probable que ahí se encuentre la “masa crítica” de células necesaria para el desarrollo de la displasia fibrosa. (36)

Feller también desarrolla el concepto de “masa crítica” de células mutadas que son necesarias para el desarrollo de la enfermedad. Esta carga de células mutadas disminuiría con la edad, lo que explicaría la estabilización de la lesión. (17)

A partir de estas hipótesis etiopatogénicas, es muy probable que en la génesis de la DF intervenga la combinación variable de algunas teorías, y no solo una de ellas.

Yuksel y col. en una publicación de 2020, proponen un concepto novedoso. Sugieren que existirían eventos gatillo, como por ejemplo un traumatismo óseo, que desencadenarían el proceso de desarrollo de la DF por alguno de los mecanismos ya descritos.(37)

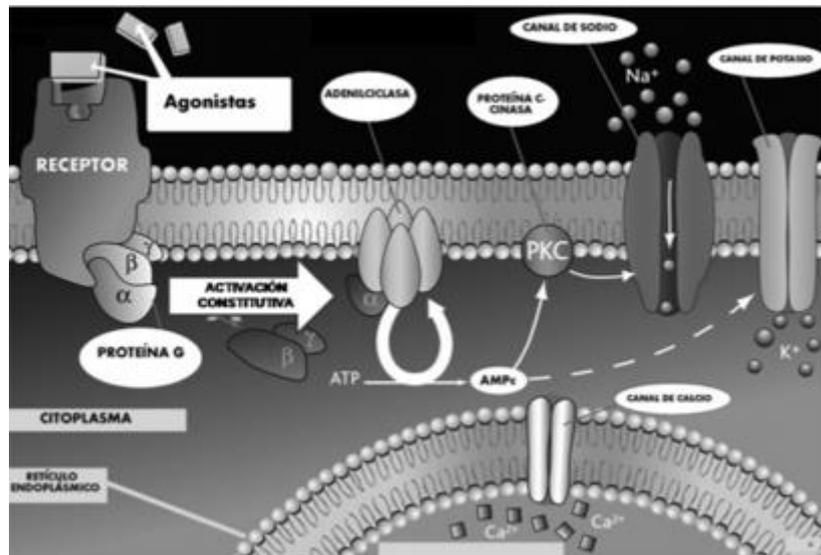


Fig.2 Activación de la subunidad alfa de la proteína G estimuladora. Fuente: Varsavsky M., Alonso G. Displasia Fibrosa Ósea. Actual. Osteol 2017; 13(3): 233-242.

### 3. Anatomía Patológica

Macroscópicamente las piezas de biopsia muestran un aspecto de hueso expandido de coloración grisácea debida al medio de fijación, de consistencia frágil; pero cuando la lesión se encuentra más calcificada la coloración es blancoamarillenta. Puede presentar algunas áreas quísticas en lesiones de larga data con vestigios de fluido amarillento y algunas veces puede haber quistes óseos aneurismáticos secundarios con contenido hemático. Los acúmulos de células xantomatosas se visualizan de color amarillento y los focos condroides, poco frecuentes, se ven azulados y traslúcidos. Rara vez, se puede observar predominancia del componente cartilaginoso y cuando hubo fractura patológica se puede encontrar sangre y hemosiderina. (3)

En la toma de muestra para biopsia es común encontrar mucosa sana que recubre una cortical externa adelgazada y el tejido esponjoso de naturaleza displásica con la consistencia característica de arena mojada que se puede tomar realizando escasa presión con curetas o legras. Es importante incluir en la muestra la zona del margen de la lesión, ya que puede servir para el diagnóstico diferencial con otras lesiones, como el Fibroma Osificante.

Histológicamente, la DF presenta trabéculas de hueso inmaduro en un estroma fibrocelular. Las mismas no siguen la ley de Wolff, ya que en su orientación azarosa e irregular, no obedecen a las fuerzas aplicadas al esqueleto. (38)

Las células madre mutadas fallan en la diferenciación hacia la progenie osteoblástica y proliferan los fibroblastos que sintetizan fibras de Sharpey. Los osteoblastos, osteocitos y osteoclastos son escasos y disfuncionales, aunque para algunos autores hay abundantes células similares a osteoclastos que podrían ser esenciales para la expansión de la lesión. La médula ósea hematopoyética es reemplazada por tejido fibroso. Este componente fibroso puede ser avascular en algunas áreas, pero generalmente está muy vascularizado con finos capilares. Las células son ahusadas o fusiformes con bajo rango mitótico sin atipia. Las mitosis pueden verse asociadas a fracturas patológicas. (39–41)

La mayoría de los autores describe que los osteoblastos no se presentan en la disposición natural ubicados en el borde de la trabécula a manera de rodete osteoblástico. Aunque Eversole y col. han encontrado la línea de osteoblastos en las lesiones que se encuentran en la etapa formativa temprana. Santini Araujo refiere que el rodete osteoblástico de células aplanadas o ahusadas puede o no estar presente. (3,41)

Las trabéculas son delgadas, curvilíneas y desconectadas entre sí con patrón similar a letras chinas. En las lesiones maduras, el trabeculado puede presentar líneas de reversión recordando la apariencia histológica de la enfermedad de Paget. (3)

Es común observar en los preparados la fisura peritrabecular (artefacto que se produce por la retracción del estroma con respecto a las trabéculas óseas). Además se puede observar escasas esférulas calcificadas. (35)

Hay que remarcar una característica especial de la DF, donde el hueso afectado se fusiona con el hueso normal adyacente sin marcar un límite neto. Con tinción argéntica para las fibras de reticulina o microscopía de luz polarizada, es posible visualizar la continuidad entre las fibras de reticulina recién formadas del estroma displásico y aquellas que forman la matriz del trabeculado medular. (1,15,39,40).

La proporción de tejido óseo y fibroso es variable. Para Feller existen diferencias en la mineralización de la lesión de DF según el área afectada. En la DF Craneomaxilofacial (DF CMF), el hueso inmaduro puede iniciar un proceso de laminación cuando la lesión va madurando, mientras que en los huesos largos este proceso no ocurre. Este contraste podría deberse al tipo de osificación, que es intramembranosa en el cráneo y responde a diferente influencia inductiva para la mineralización. (17)

Santini Araujo señala que en las lesiones de base de cráneo se puede encontrar estructuras redondeadas semejantes a osículos o cementículos. Este patrón rara vez se presenta en los huesos largos. (3)

Neville y col. refieren que en algunos casos de biopsias seriadas muestran que la histopatología de la clásica DF de los maxilares sufre una maduración progresiva de una lesión que contiene hueso laminar en un moderado estroma celular. Las trabéculas de estas lesiones maduras tienden a colocarse paralelas entre sí. (42)

Se puede encontrar quistes sin epitelio de revestimiento que pueden presentar variados patrones: quistes óseos aneurismáticos secundarios, quistes óseos simples o degeneración quística inespecífica. Estas lesiones quísticas son poco frecuentes y representan del 5 al 8% de los casos de DF. También se puede encontrar tejido mixoide, células espumosas, acúmulos de células gigantes multinucleadas y ocasionalmente, nódulos benignos de cartílago hialino. (3,11,23)

#### 4. Características Clínicas y Progresión Natural de la Enfermedad

##### a. Descripción de las lesiones

Las lesiones de DF constituyen tumoraciones indoloras que crecen lentamente, de forma fusiforme o como “meseta baja”, revestidas por mucosa o piel normal, consistencia firme y lisa y rara vez sobrepasan la línea media. En las extremidades pueden producir deformidades importantes de los huesos largos, como por ejemplo el fémur en forma de cayado de pastor, con la consecuente claudicación en la marcha y la posibilidad de fracturas patológicas.

##### b. Semiología de la DF CMF

En la Región Craneomaxilofacial los signos y síntomas que acompañan a la enfermedad varían según la zona anatómica afectada produciendo deformación facial de magnitudes diversas, asimetrías, exoftalmia, alteraciones visuales secundarias a la afección del esfenoides que comprime el nervio óptico, afecciones auditivas, obstrucción nasal, parestesia del área de distribución del nervio trigémino, dolor facial, cefaleas, epistaxis y maloclusión entre otros. (6,23,43)

Cuando la DF afecta la mandíbula, causa expansión de las tablas vestibular y lingual y puede deformar el borde basilar. Cuando afecta el maxilar, las lesiones desplazan corticales, también el piso del seno o el piso de las fosas nasales pudiendo, en algunos casos, quedar obliterados y deformar el piso de la órbita con proptosis del globo ocular. (42)

El reborde alveolar no suele ser el punto de partida de la lesión, pero puede verse afectado. Las piezas dentarias involucradas generalmente quedan firmes, pero pueden ser desplazadas por la masa ósea sin desarrollar movilidad. Existen desórdenes dentales que fueron asociados a DF tales como hipoplasia e hipomineralización del esmalte, displasia dentinaria, odontoma, taurodontismo y alto índice de caries. (43,44)

En algunos casos se observa las típicas manchas marrones en piel y semimucosa labial, cuando la mutación afecta también a los melanocitos, como en el MAS. Teniendo en cuenta este síndrome, también cabe esperar en los portadores del mismo, manifestaciones de las alteraciones endocrinológicas y en los pacientes con Síndrome de Mazabraud, los mixomas intramusculares en la cercanía de las lesiones óseas.

c. Progresión Natural de la Enfermedad

Se ha demostrado que en el esqueleto CMF las lesiones aparecen a muy temprana edad, en comparación con otros sitios de la economía ósea y esto puede estar relacionado con que estos huesos derivan del neuroectodermo mientras que el resto, del tejido mesenquimal. Tal vez también es de importancia que el cráneo normalmente crece menos en el período postnatal que los demás huesos, por lo que las lesiones de DF ocupan su sitio definitivo precozmente. Es muy poco probable que se instalen nuevas lesiones después de que se han fusionado las placas de crecimiento. (28,45)

Algunos pacientes pueden permanecer asintomáticos y las lesiones constituir un hallazgo casual en radiografías de rutina o cuando un miembro de la familia, amigo o personal de la salud que no lo ha visto por mucho tiempo, nota la asimetría. Por ello es también muy importante cuando se descubre una lesión sospechosa, realizar estudios radiológicos para descartar la afección de otros huesos y endocrinológicos para detectar si forman parte de un síndrome. (46)

Si bien el crecimiento de la lesión suele ser lento e insidioso puede causar grandes deformaciones faciales y, en raras ocasiones, mostrar un comportamiento agresivo, de rápido avance con afección de estructuras nobles como los globos oculares y el encéfalo. En la mandíbula, cuando la lesión no es tratada o no se logra la estabilización se produce lo que autores, como Kreuziger, llaman Displasia Fibrosa Mandibular Gigante (DFMG). (47)

d. Sintomatología Dolorosa

Chapurlat y col. realizan un estudio donde concluyen que la prevalencia del dolor en la DF se relaciona con la edad. Los pacientes menores de 10 años no presentaban dolor, el 50- 60% de los pacientes entre 11 y 30 años manifestaron dolor, así como también el 85-100% de los mayores de 30 años. (48)

El dolor puede asociarse al crecimiento rápido de la lesión. MacDonald-Jankowski refiere que los pacientes presentan dolor en un 15% y tumefacción en un 94%. La sintomatología dolorosa debe ser evaluada con una escala de 0 a 10 como por ejemplo Brief Pain Inventory para adultos y Wong Baker Facies para niños. Se debe prestar especial atención al dolor nocturno como indicador de complicaciones tales como fractura, hemorragia dentro de un quiste o transformación maligna. (1,11,48,49)

Para Chapurlat y Gensburger, habría un cambio patológico en las fibras que inervan la lesión, similar a lo que ocurre en los sarcomas: formación de estructuras similares a neuromas que explicarían la causa del dolor, que es más común en adultos y en lesiones de las extremidades inferiores. (48)

Para Oostinga el dolor óseo es percibido si el periostio, la cortical o médula ósea sufren una lesión o un proceso patológico. En el caso de la DF, los osteoclastos producen una acidosis local que estimularía a las fibras nerviosas sensoriales aferentes, principalmente las fibras A-delta y las fibras C. (50)

e. Edad y Evolución de la enfermedad

Para Wood la DF CMF constituye básicamente una enfermedad de niños, adolescentes y adultos jóvenes que tiende a estabilizarse y que ralentiza o detiene su crecimiento al alcanzar la madurez esquelética. Hay diferencias en las publicaciones con respecto a la edad en que termina el crecimiento óseo. Para algunos autores, en la mujer se da a los 15-16 años y en el varón hasta los 17-18 años incluso 19. Para otros, la consolidación ósea post- púber se alcanza entre los 15 y 18 años en la mujer y entre los 16 y 20 años en el hombre. (38,43,51)

Por lo general, el proceso patológico se inicia en la niñez y progresa en la pubertad y puede detenerse luego de la adolescencia. El 50% de las lesiones es detectable antes de los 15 años de edad. Aproximadamente el 60% de las lesiones de la DFP suele ser sintomático antes de los 10 años, por lo que la DFP suele ser diagnosticada en edades más tempranas que la DFM que presenta menor morbilidad. (24,25,28,43)

Algunos autores reportan que la lesión puede continuar su crecimiento en la adultez, reactivarse muchos años después o durante el embarazo. Esto último, correlacionado con las variaciones hormonales normales o patológicas de los pacientes en las diferentes etapas de su vida. Para Sandhu y col. solo un tercio de las lesiones continúa su crecimiento luego de alcanzar la edad adulta y es importante tener en cuenta que la DFM no evoluciona a DFP. (2,52)

La DFM suele manifestarse en la tercera década de la vida, siendo la edad media de los pacientes los 25 años, sin predilección por ningún género. Sin embargo, la DFP se manifiesta por lo general en la primera década.(10)

También se ha reportado en la literatura la remisión espontánea de la lesión, aunque la mayoría de los autores refiere que no existe una involución completa de la misma

con reemplazo de hueso normal, sino que se mantendría estable sin crecimiento. Según Leet y col. la lesión en la región cráneo facial suele ser autolimitante una vez que se ha completado el crecimiento excepto en aquellos casos en los que se presenta asociada a exceso de hormona de crecimiento. (8)

En la mayoría de las publicaciones se considera que la edad no es un parámetro clínico confiable para establecer el momento apropiado para la intervención quirúrgica y se necesitan otros posibles marcadores del crecimiento potencial de la DF. Con respecto a la relación edad-DF, Kuznetsov y col. han publicado un estudio del comportamiento de las células mesenquimales mutadas de lesiones de DF y de muestras de hueso sano. Encontraron relación inversa entre la edad y el porcentaje de células mutadas. En muestras de DF en pacientes jóvenes observaron mayor número de células madre mutadas y señales de apoptosis en los osteoblastos y osteocitos disfuncionales y en los pacientes de más edad encontraron áreas de neoformación ósea normal, propiciada por la disminución de células mutadas clonogénicas. A partir de este fenómeno acuñan el concepto de "normalización" de la DF en el cual, a medida que la lesión envejece, las células madre mutadas fallan en su renovación y su progenie es consumida por apoptosis mientras que las células madre residuales sobreviven, se renuevan y permiten la formación de una estructura normal.(39)

Como se ha determinado que la progresión de la enfermedad es incierta, se recomienda el monitoreo constante de las lesiones, que pueden crecer o hacerse evidentes en nuevos sitios de la economía ósea.(2)

#### f. Transformación Maligna

La transformación maligna a sarcoma es poco frecuente, se daría en el 0.4% de los pacientes con DFM y hasta en un 4% de los pacientes con MAS. En la DFM los sitios más afectados por malignidad son base de cráneo y huesos faciales mientras que en la DFP los sitios más frecuentes son los huesos faciales, fémur y tibia. Fig.3 - 6. (1,53)

Cuando ocurre la malignización, hay una rápida expansión de la lesión asociada a dolor, con desaparición de las corticales óseas. Puede evolucionar principalmente a osteosarcoma, pero también se ha reportado la transformación a fibrosarcoma, condrosarcoma y fibrohistiocitoma maligno. Se ha reportado transformaciones malignas también en el Síndrome de Mazabraud. (5,53-55)

Puede producirse luego del tratamiento con radioterapia. La importancia de la terapia radiante en la incidencia de sarcoma en DF es enfatizada por Tanner y discutida por otros como Schwartz. En general, en la literatura se recomienda evitar terapia radiante en el tratamiento de DF. (20,56)

También es importante tener en cuenta que los pacientes con DF reciben numerosos estudios radiográficos y tomográficos para diagnóstico y seguimiento, lo que genera un problema de sobreexposición a radiaciones X. Autores como Sodickson y col., relacionaron la posibilidad de malignización asociada a sobreexposición a rayos, especialmente en TC. (57)

Los pacientes con exceso de hormona de crecimiento pueden estar predispuestos a esta transformación y además, se puede asociar a cáncer de tiroides y de mamas debido también al aumento de hormonas de crecimiento y estrógenos. (58)

Actualmente el conocimiento acerca de la patogénesis de la transformación maligna es muy limitado ya que puede ocurrir en ausencia de factores etiológicos identificables, pero se sabe que el pronóstico es malo. (55,59)

En los excepcionales casos de malignización, el único tratamiento posible es la resección con márgenes asociada a la terapéutica oncológica coadyuvante.

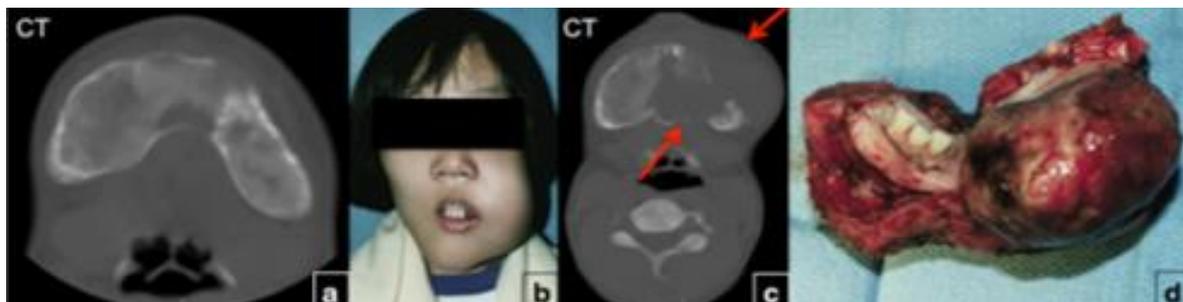


Fig.3 - 6 Transformación maligna de DF en mandíbula. Fuente: Kushchayeva YS, Kushchayev SV, Glushko TY, Tella SH, Teytelboym OM, Collins MT, et al. Fibrous dysplasia for radiologists: beyond ground glass bone matrix. Insights Imaging. 1 de diciembre de 2018;9(6):1035-56.

#### g. Displasia y Cáncer

La activación de la mutación somática del gen GNAS presente en la DF puede ser responsable también en la génesis de ciertos tipos de cáncer de tiroides, páncreas, hígado

y mama. Majoor y col. han reportado una prevalencia de cáncer de mama en pacientes con DF del 4,1 a 7,4%, siendo mayor el riesgo cuando la lesión afecta los huesos del tórax, en DFP y en MAS. Mastaglia refiere que aún no se conoce el impacto que podrían tener las drogas utilizadas en el tratamiento del cáncer de mama sobre las lesiones de DF. (60,61)

## **5. Características Radiológicas**

La Radiología es el campo de elección para determinar la carga ósea que produce la enfermedad, es decir el alcance y distribución de la DF a nivel esquelético. Según Javaid y col. toda la carga ósea es detectable a los 15 años de edad y las lesiones que son clínicamente significativas ya se pueden visualizar para la edad de 5 años. Para ello se recomienda radiografías, centellografías y/o tomografías de cuerpo completo en pacientes mayores de 5 años en los cuales se sospeche la enfermedad. (24)

### **a. Radiografías Convencionales**

Las radiografías (Rx) de rutina para cráneo son de frente y perfil, también se puede utilizar las proyecciones de Caldwell y de Waters. La Rx panorámica es el mejor recurso para evaluar las arcadas dentarias y su deformación, y las estructuras anatómicas adyacentes que pueden estar desplazadas, comprimidas o deformadas. Permite visualizar el piso de las fosas nasales, los senos maxilares, articulaciones temporomandibulares, conducto del nervio dentario inferior. Con respecto al desplazamiento del nervio dentario algunos autores consideran que la DF tiene la característica de desplazarlo hacia abajo, otros hacia arriba, y en realidad se ha reportado su desplazamiento en las cuatro direcciones según la localización del epicentro lesional en relación al canal. (49,62,63)

En una Rx periapical de los dientes involucrados se puede apreciar de manera característica, el estrechamiento del espacio del ligamento periodontal con una lámina dura mal definida entremezclada con el hueso trabecular anormal, pero que no genera pérdida de inserción. También se utiliza para pesquisar alteraciones en la posición de las piezas dentarias, lesiones cariosas o periodontales que podrían ser factores de riesgo de osteomielitis, abscesos y osteonecrosis. (43,49,62)

b. Aspecto de la Lesión

Radiográficamente la DF se puede presentar como lesiones uniloculares o multiloculares radiolúcidas, con un patrón mixto radiolúcido/radiopaco o como una masa radiopaca densa.

La lesión puede tener apariencia de “vidrio esmerilado”, “fragmentos de parabrisas astillado”, “piel de naranja”, “tejido de lana”, “huellas dactilares” según las descripciones de diferentes autores.(64)

Los bordes suelen ser difusos, mal definidos y en correlación con la histología correspondería al área donde se entremezcla tejido enfermo con el tejido sano circundante. Esta zona de transición suele tener más de un centímetro de diámetro. (43,62)

Kushchayeva y col. describen en las lesiones la presencia de “rind sign” cuando las mismas están rodeadas de un hueso reactivo delgado esclerótico, que se puede ver comúnmente en la DF que afecta al fémur proximal. Este margen esclerótico puede tener espesor variable y en algunas zonas estar incompleto. (65)

La superficie perióstica suele ser suave y no reactiva.

En base de cráneo y huesos maxilofaciales, la característica típica es la apariencia de vidrio esmerilado, con márgenes pobremente definidos, pérdida de la definición de la cortical alveolar en las áreas dentadas y muchas veces, expansión de las corticales que pueden estar adelgazadas o con pequeñas perforaciones. También se ha descrito, menos frecuentemente, márgenes bien circunscriptos con o sin borde esclerótico, a lo que se denominó “patrón geográfico” y suele ocurrir en lesiones de larga data. (2,24,26,48,63)

Las lesiones craneofaciales pueden llegar a ser extremadamente densas, especialmente en la maxila y base de cráneo.(3)

Cuando se produce degeneración quística en la lesión de DF, radiográficamente suele presentar un patrón agresivo con bordes mal definidos, cambios osteolíticos y erosión de la corteza con reacción perióstica. Este patrón es similar a una transformación maligna, haciendo difícil el diagnóstico diferencial. (11)

c. Subtipos Radiológicos

Fries define tres subtipos radiológicos teniendo en cuenta la relación tejido mineralizado/matriz fibrosa:

- Esclerótico, con tejido mineralizado prevalente en el 23% de los casos. Fig.7
- Pagetoide, es el más común donde la relación es equivalente y lo observó en el 56% de los casos. Fig.8
- Quístico o radiolúcido, presenta mayor cantidad de tejido fibroso, en el 21% de los casos. Fig. 9

Wood relaciona, además, estas características con el estadio de desarrollo de la DF, describiendo a las lesiones iniciales como radiolúcidas y a medida que van envejeciendo se vuelven más radiopacas. (43,54,62,66)

### Pleomorfismo

Por el pleomorfismo de las lesiones, no se puede establecer una característica radiológica patognomónica categórica para su diagnóstico radiográfico.

Esta variada apariencia radiológica no específica de la DF hace muy difícil diferenciarla de otras condiciones como el fibroma ameloblástico, fibroodontoma ameloblástico, quiste óseo aneurismático, granuloma central de células gigantes, fibroma osificante, osteomielitis crónica difusa esclerosante, osteoma, osteosarcoma de bajo grado, fibrosarcoma y enfermedad de Paget, haciendo necesario complementar con otras herramientas de diagnóstico. (2,24–26,67)

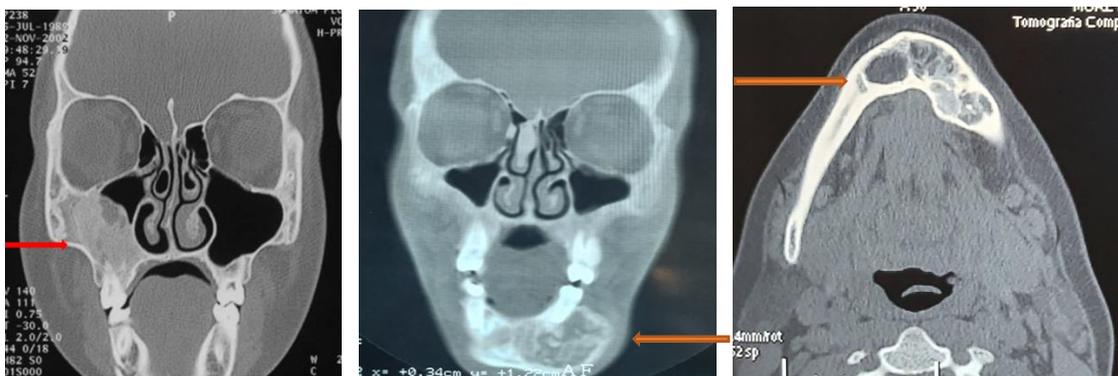


Fig.7 Diagnóstico por imágenes TC del macizo cráneo facial, DF en hueso maxilar superior derecho y malar con aspecto radiopaco como vidrio esmerilado. Fig.8 DF en mandíbula con aspecto mixto o Pagetoide. Fig.9 DF en mandíbula con aspecto quístico o radiolúcido.

d. Tomografía Computada

Si bien las Rx son el primer estudio solicitado para el diagnóstico y evaluación de la lesión, la Tomografía Computada (TC), con sus cortes sagitales, coronales y axiales con o sin contraste y la posibilidad de reconstrucción 3D, es más valiosa en la evaluación de la DF CMF para determinar con precisión la extensión de la lesión en todos los planos del espacio, así como también para detectar lesiones en otra parte de la economía ósea. Se aconseja cortes finos de 1mm o menos. Leet y Collins estiman que la mayoría de las lesiones son detectables tomográficamente entre los 8 y 10 años de edad. (8,68)

Se puede realizar modelos de resina estereolitográficos de la zona que se desea estudiar a partir del software utilizado para obtener las imágenes tomográficas e incluso programar cirugía por navegación que permite la planificación, simulación y seguimiento intraoperatorio a través de la visualización en tiempo real de imágenes multiplanares y tridimensionales. (69)

Es muy importante para detectar la transformación maligna, se observa en TC como una masa de tejido blando extraóseo con destrucción del hueso adyacente y reacción perióstica. (24)

La Tomografía Computada Cone Beam (TCCB) o Tomografía Computada de Haz Cónicoes un sistema de imágenes odontológicas y maxilofaciales de gran utilidad para el estudio de la DF en relación a las piezas dentarias y estructuras adyacentes.(70)

Sus principales ventajas son:

- Integra la radiografía panorámica, 3D y cefalométrica en un solo sistema permitiendo visualizar la lesión de DF desde todos los ángulos, con una precisión de 1:1
- El haz cónico que se utiliza para capturar las imágenes produce menos dosis de radiación, lo que es muy interesante para esta lesión que tiene posibilidad de malignizar al ser sometida a radiaciones.
- Permite medir la densidad ósea en diferentes sectores de la lesión y en el hueso sano.

## 6. Otros Estudios Complementarios

### a. Resonancia Nuclear Magnética

La Resonancia Nuclear Magnética (RNM) es muy útil para determinar la ubicación exacta, extensión, forma y contenido de la DF. Muestra una señal de baja intensidad en T1 por el alto contenido en fibras y en T2 muestra una señal moderadamente intensa que es más oscura que la grasa, fluidos o tejido maligno. Por esto último presenta la característica de imágenes “en parches”. Fig. 10 - 14. (24,71)

El mayor aporte de la RNM se encuentra en la detección de la transformación maligna de la DF, con la visualización de características como la erosión del hueso cortical, destrucción de tejidos y presencia de masas tumorales. (23)

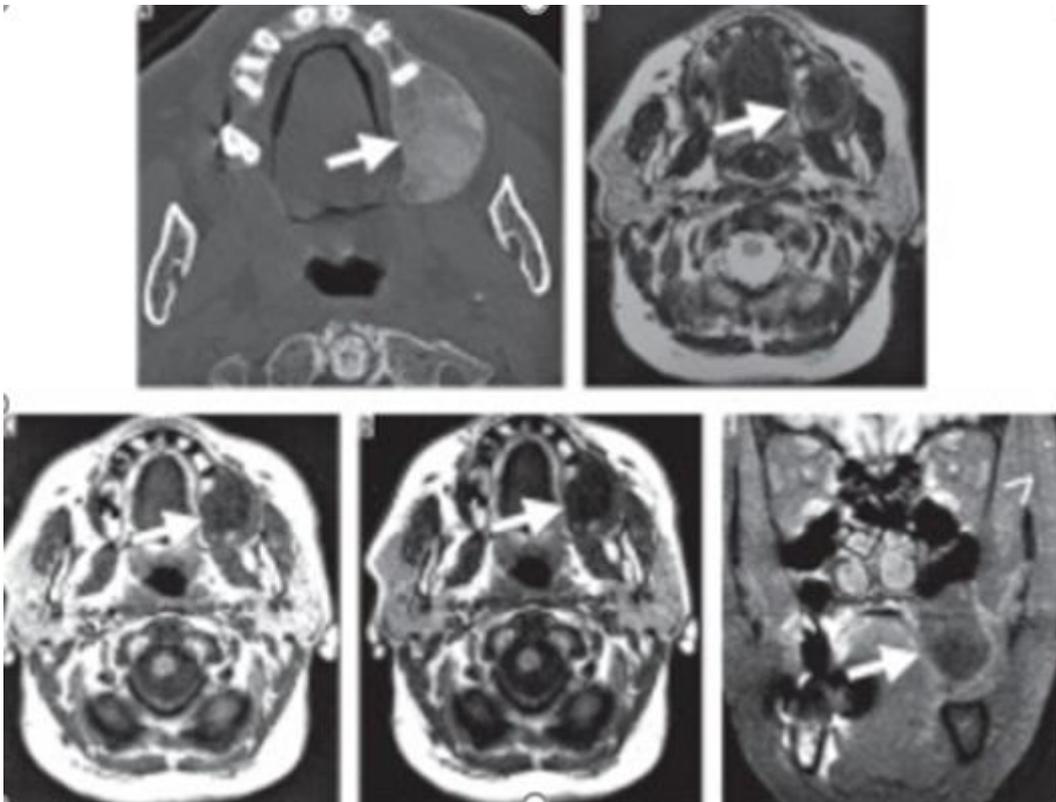


Fig.10 - 14 TC y RNM de DF en maxilar izquierdo. Imagen tomada de Kim D, Heetfeld A, Steffen IG, Geert K, Hermann A, Hamm B- Elgeti T. Magnetic resonance imaging features of craniofacial fibrous dysplasia. Pol J Radiol 2019; 84: e16-e24. RNM: DF de maxilar izquierdo.

### b. Centellografía Ósea

En los últimos años se ha implementado la Centellografía Ósea (CO) para la detección de lesiones proliferativas, con alta sensibilidad y baja especificidad. Se

recomienda su realización como uno de los primeros pasos en el estudio del paciente con DF. (2,6,19,72)

Es útil para determinar la extensión de la lesión a nivel integral llamada también *carga ósea*, y a su vez estimar el grado de actividad celular en cada lesión en particular. La valoración de la carga ósea de la enfermedad se puede estudiar en correlación con los valores de los marcadores de recambio óseo. Fig. 15. (28,73)

Gracias a los aportes de la CO, se llegó a la conclusión que la mayoría de las lesiones están presentes en la primera década de vida, el 95% de las mismas para los 15 años de edad. Con respecto a nuevas lesiones, más de la mitad aparecen antes de los 20 años. Del total de nuevas lesiones, 51% ocurren en el esqueleto axial, 47% en las extremidades y solo el 2% en la región craneomaxilofacial. (28)

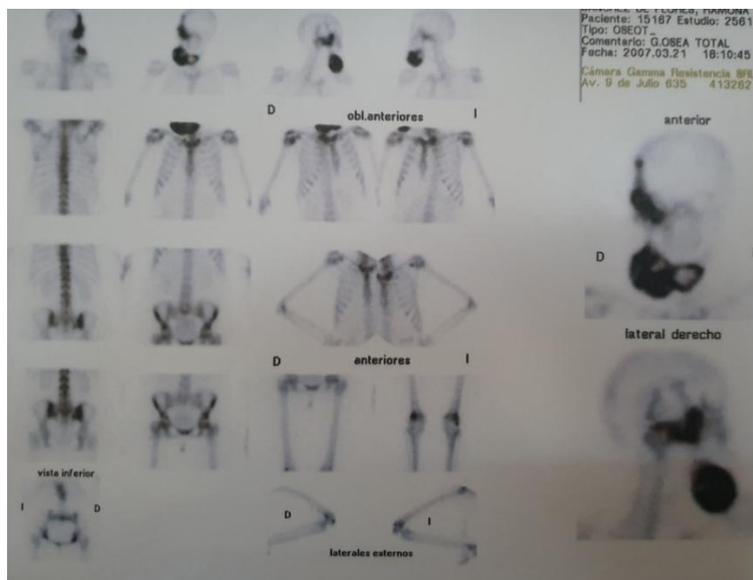


Fig.15 Medicina Nuclear: La gammagrafía con MDP – Tc 99m tiene alta sensibilidad para detectar la presencia y extensión de la DF.

#### SPECT y PET/ CT

La combinación de los aportes de la medicina nuclear a través de la CO y la TC ha dado mejor resolución anatómica. La SPECT, Tomografía Computarizada de Emisión Monofotónica, es una técnica de tomografía que utiliza rayos gamma y la  $^{18}\text{F}$  NaF PET/CT, Tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa, demuestran incremento del trazador en el foco de la enfermedad esquelética para evaluar la carga ósea de la misma, su actividad y correlacionar con la evolución. (24,74,75)

c. Endocrinología

El dosaje hormonal podría ser un coadyuvante para el diagnóstico cuando se sospecha que la lesión de DF está asociada a un síndrome.

De Klotz y Kim han reportado que el exceso de hormona del crecimiento se asocia a mayor afección de la región sinonasal. Edgerton y col. asociaron excesiva producción hormonal de las glándulas paratiroides, tiroides y suprarrenales con algunos tipos de DF. (2,76)

En el caso de pubertad precoz se debe estudiar hormona foliculoestimulante, hormona luteinizante y estradiol asociado a ecografía ginecológica en mujeres, y en varones se agrega dosaje de testosterona libre y ultrasonido de testículos. (2,38,74)

d. Evaluación del Metabolismo Óseo

Los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo son útiles para determinar la actividad de la lesión. Estos marcadores pueden ser de formación ósea (fosfatasa alcalina, fosfatasa alcalina ósea específica, osteocalcina) y de reabsorción ósea (telopéptido N del colágeno, pyridinum cross links, deoxipiridolina). (8,77)

Para Seifert pueden estar alterados en la DF por una desregulación de la reabsorción ósea localizada y no hay una prueba que supere a otra. De hecho, en algunos trabajos de investigación se considera que los valores normales de los marcadores pueden utilizarse para excluir el diagnóstico de D F. (73)

La fosfatasa alcalina (FAL) sérica y la hidroxiprolina urinaria se pueden utilizar para el monitoreo de la respuesta de la lesión a los tratamientos no quirúrgicos, pero según algunos autores, no se ha establecido su valor predictivo en la evolución de la enfermedad a largo plazo. (72)

Park y col. refieren una correlación significativa entre los niveles aumentados de FAL sérica y la transformación maligna de la DF y un aumento abrupto, antes de la recurrencia en algunos casos de DF craneomaxilofacial. (52)

Fan y col. encontraron aumentada la FAL en pacientes con DFP, mientras que en pacientes con DFM era normal. Leet recomienda estudiar la actividad de la DF con la FAL que es de bajo costo. (78)

A pesar de ello, diferentes estudios detectaron niveles de fosfatasa alcalina similares en pacientes con y sin recurrencia. En lesiones pequeñas y en el caso de pacientes mayores con recidiva, los marcadores óseos pueden ser normales o mínimamente elevados.

Turcu estudió la asociación entre DF y PTH y encuentra que aún permanece poco clara, aunque no excluye la posibilidad de un síndrome genético. Corsi y col. encontraron cambios histológicos ligados al hiperparatiroidismo en la lesión de DF pero no en el hueso sano de pacientes con PTH elevada secundaria a déficit de vitamina D, por lo que concluye que la lesión ósea de DF es más sensible al efecto de la PTH y a la pérdida renal de fosfatos que el hueso sano. (79,80)

Es muy importante el estudio del perfil renal ya que la pérdida renal de fosfatos que lleva a una hipofosfatemia es considerada un predictor de fracturas patológicas y otras complicaciones. El grado de pérdida renal de fosfato parece estar relacionado con mayor carga esquelética de la enfermedad. Especialmente la DFP muy extensa cursa con hipofosfatemia, hiperfosfaturia y osteomalacia. (28,34)

Actualmente también se recomienda el dosaje de vitamina D que, aunque no está comprobado que sea un indicador de DF, cuando está disminuida se asocia a déficit en la mineralización. Feller y col. informan que si bien la fosfatasa alcalina puede estar elevada en algunos casos, los niveles de calcemia, hormona paratiroidea, 25-hidroxivitamina D y la 1.25dihidroxivitamina D, suelen ser normales en la mayoría de los pacientes. (17)

En pacientes con DFP o gran carga ósea de la enfermedad, el defecto de mineralización es exacerbado por un incremento de la expresión del factor de crecimiento fibroblástico (FGF-23) en la masa de células mutadas, lo que lleva a la pérdida renal de fosfatos y producción limitada de 1.25 vitamina D. (81)

e. Estudios Moleculares

El ligando de receptor activador para el factor nuclear  $\kappa$  B, RANKL (Receptor Activator for Nuclear Factor  $\kappa$  B Ligand, en inglés), es una importante molécula del metabolismo óseo. Se encuentra en la superficie de la membrana de los osteoblastos y su principal función es la activación de los osteoclastos. La superproducción de RANKL está implicada en gran variedad de enfermedades degenerativas del tejido óseo, como la artritis reumatoide o la artritis psoriásica. De Castro y col. demuestran, por primera vez en un

estudio publicado en 2020, que se encuentra aumentado en sangre de pacientes con DF. (32)

Se cree que el incremento local de la osteoclastogénesis se debe a que las células osteogénicas con la mutación GNAS inducen la superproducción de RANKL e interleukina 6 (IL-6). Esto produce la agrupación de osteoclastos que exhiben un patrón reabsorción de tipo tunelización y la fibrosis del endostio, análogo a los cambios que se producen en el hiperparatiroidismo. El aumento del recambio óseo local se relacionaría con la deposición de tejido fibroóseo anormal submineralizado, que produciría dolor, mayor expansión de la DF y aumento del riesgo de deformidad y fracturas. (81)

El FGF-23 (Factor de Crecimiento Fibroblástico) es una proteína codificada por el gen FGF23, que regula el metabolismo del fósforo a nivel renal, cuando está asociado a hipofosfatemia, es un marcador de la severidad de la DF. (24)

Se ha estudiado la actividad del marcador tumoral ki-67 con el fin de determinar el potencial de proliferación de las lesiones fibroóseas benignas pero las células ki-67 fueron raramente encontradas en las muestras de DF maxilofacial y de otros huesos, por lo que no se puede utilizar este marcador como coadyuvante para predecir el potencial de crecimiento de estas lesiones. (82)

#### f. Testeo Genético

Fontes Pereira y col. proponen el estudio a nivel molecular de la mutación del gen GNAS1 localizado en el brazo largo del cromosoma 20q13.2, implicado en la codificación de las llamadas proteínas G de membrana activadas por parathormona, involucradas en el desarrollo de las estructuras músculo-esqueléticas y hormonales. Este fenómeno de mutación es un potencial coadyuvante en el diagnóstico, ya que no se puede hallar en el tejido óseo sano ni en otras lesiones fibroóseas, ni en el fibroma osificante o el osteosarcoma de bajo grado. (83)

Javaid y col. ponen en duda el beneficio que pudieran aportar las pruebas genéticas en los casos de diagnóstico clínico claro de DF, pero lo recomiendan en casos dudosos. (24,83)

Según Leet, algunas veces se puede detectar la mutación en glóbulos blancos de una muestra de sangre. El análisis de mutaciones en células sanguíneas no puede excluir el diagnóstico de DFM cuando da negativo, pero un resultado positivo es informativo. (8)

Lee y col. en su metaanálisis reportan que las anomalías genéticas fueron más frecuentes en las muestras obtenidas de huesos largos que en huesos planos. También fueron más frecuentes en la DFP que en la DFM. El total de positivos para mutación de GNAS en la muestra estudiada fue de 71.9%. (19)

Para el testeo genético es mejor contar con muestras de biopsia frescas o frizadas frescas y es muy importante tener en cuenta que puede haber falsos negativos si la muestra contiene tejido sano. En este caso sería necesario repetir la toma de material. Se puede realizar en muestras incluidas en parafina, pero aumenta la posibilidad de falsos negativos. (84)

Se presentan también otras dificultades, como la DF es un mosaicismo, la alteración genética se encontrará principalmente en las células afectadas. Por lo tanto, la extracción del ADN debe hacerse de una muestra de tejido, que al ser hueso es hipocelular, y de esas pocas células, algunas van a tener la mutación y otras no. Para Majoor, el proceso de descalcificación puede jugar un rol en la confiabilidad de los resultados. (85)

Por esta razón es, es muy importante la sensibilidad del test. Para Leet, la técnica más sensible es la descrita por Karadag y Riminucci para detectar el porcentaje de células mutadas en tejidos y cultivos derivados de muestras de DF. (8,86)

## 7. Diagnóstico

Como se ha visto en lo expuesto hasta el momento, la histopatología, que presenta trabéculas de hueso inmaduro en un estroma fibrocelular donde proliferan los fibroblastos, con osteoblastos, osteocitos y osteoclastos escasos y disfuncionales, es considerada por algunos autores como el *Gold Standard* para el diagnóstico. Sin embargo para la mayoría de los investigadores no es suficiente, ya que consideran necesario agregar el conjunto de datos clínicos e imagenológicos que completan el cuadro de la enfermedad. (2,30)

### a. Displasia Fibrosa asociada a otras entidades patológicas

Aunque es poco frecuente, Farzaneh y col. reportan la asociación de DF y Granuloma Central de Células Gigantes coexistentes en el mismo maxilar. Jawanda y col. también reportan esta presentación de lesiones híbridas consistentes en la asociación de

características de diferentes LFO y recomiendan tenerlo en cuenta para luego tomar una conducta terapéutica adecuada. Rau reporta un caso poco frecuente de coexistencia de DF con quiste óseo aneurismático. (67,87,88)

Brannon y Fowler postulan que el diagnóstico representa un verdadero desafío, y a las características clínicas, radiológicas, histopatológicas, agregan los hallazgos quirúrgicos. Consideran que ninguno de estos parámetros es determinante de forma aislada ni pueden predecir cuál será la evolución de la enfermedad. (83)

La biopsia no presenta riesgos para el paciente, ya que no estimula el crecimiento de la lesión y no se ha reportado casos de fractura patológica si el procedimiento es realizado de manera cuidadosa.

Con los avances en estudios genéticos, la detección de la mutación del gen GNAS1 localizado en el cromosoma 20q13 de las células de la lesión ha logrado llegar a un diagnóstico definitivo, pero es un proceso caro, laborioso y con altos requerimientos tecnológicos que difícilmente se encuentra al alcance de la mayoría de los pacientes.

#### b. Diagnóstico Diferencial

La DF forma parte de las Lesiones Fibroósas Craneomaxilofaciales (LFO CMF), un variado grupo de enfermedades intraóseas que comparten características microscópicas. Dentro de este grupo se encuentran neoplasias, procesos reactivos, del desarrollo y displásicos. Si bien estas lesiones comparten características histopatológicas, su etiología es diferente. Algunas de ellas son exclusivas del complejo craneofacial y otras pueden afectar también huesos de otras regiones. En este último grupo se encuentra la DF.(41)

Las LFO CMF, por definición deben contener mayor o menor grado de componente óseo y fibroso. Los patrones de osificación suelen representar la “edad” de la lesión, que en un primer momento suele ser más celular y a medida que madura, más calcificada. Se debe realizar el diagnóstico diferencial de la DF con aquellas lesiones que comparten algunas similitudes, especialmente en sus estadios iniciales con el fibroma osificante, pero también con el granuloma de células gigantes, tumor pardo del hiperparatiroidismo, quiste óseo aneurismático, cementoma, ameloblastoma, osteomielitis esclerosante difusa de los maxilares, osteosarcoma, enfermedad de Paget y la displasia osteofibrosa entre otros.

Para Neville y col. el diagnóstico específico es crítico, porque el comportamiento biológico, el tratamiento y el pronóstico varía en gran manera. Mientras algunas de las LFO solo requieren monitoreo, otras necesitan remoción completa. (35)

El aspecto histológico de estas lesiones fibroósas abarca un espectro que muchas veces se superpone: nueva formación ósea en un marco de tejido fibroso, dependiendo de la zona de la lesión de donde se tomó la muestra, muchas veces la histología no es suficiente y hay que correlacionar con las características clínicas y radiológicas. (41,89)

El fibroma osificante es tal vez la patología con la que se presenta más confusión en el diagnóstico diferencial de la DF. Pero consiste en una neoplasia benigna formada por tejido fibroso celular, bien delimitada con una especie de cápsula fibrosa que lo separa del hueso sano, incluye neoformación ósea y calcificaciones esféricas. Se presenta solo en los huesos craneofaciales, en la zona de soporte de las piezas dentarias, en la tercera y cuarta décadas de vida. Histológicamente tiene fibroblastos, escasas células multinucleadas gigantes y macrófagos espumosos. Las trabéculas óseas también semejan letras chinas. Para mejor diagnóstico es importante tomar la muestra de biopsia de la periferia de la lesión para encontrar la cápsula. (3,90)

La osteomielitis y los tumores como los linfomas no respetan las corticales en su crecimiento. Los tumores malignos son menos frecuentes que la DF, aparecen a mayor edad, tienen crecimiento rápido y doloroso y provocan gran destrucción ósea con aspecto radiológico desordenado, destrucción de corticales e imagen de sol naciente.

La enfermedad de Paget se asocia a hiper cementosis y afecta a toda la estructura ósea mientras que la DF es más localizada, aunque sea poliostótica.

El ameloblastoma expande y perfora corticales, con un patrón radiolúcido en pompas de jabón. Las lesiones fibroósas de origen en el ligamento periodontal se relacionan a la raíz de las piezas dentarias y son nodulares. En el hiperparatiroidismo se pierde el trabeculado normal con ausencia de la lámina dura, el tumor pardo es radiolúcido.

El quiste óseo aneurismático se localiza por lo general por encima del conducto dentario, es redondeado u oval, bien delimitado por una cortical con apariencia radiolúcida unilocular.

La displasia osteofibrosa tiene similares características histológicas y se ubica predominantemente en la cortical de la tibia de los niños. Las trabéculas en forma de letras chinas se encuentran rodeadas de osteoblastos redondeados, hay células ahusadas en un

estroma denso de colágeno con algunos pequeños focos de células que expresan queratina.

El granuloma central de células gigantes perfora las corticales y penetra en los tejidos blandos, es una radiotransparencia uni o multilocular. (43)

## Estadificación

El objetivo al estadificar la DF es determinar la extensión y el impacto de la enfermedad al momento del diagnóstico, para guiar testeos, terapéutica y minimizar el riesgo de complicaciones. Javaid y col. proponen hacerlo teniendo en cuenta las características clínicas y la edad en el momento de presentación de la enfermedad. (24)

La evaluación del sistema esquelético se basa en una historia clínica completa, examen físico, estudios de laboratorio, radiología y medicina nuclear, pero no existen pautas establecidas que definan diferentes estadios, más allá de valorar si la lesión se encuentra estable, activa o en remisión.

## **8. Terapéutica**

### a. Tratamiento Médico

Actualmente las terapias médicas y quirúrgicas disponibles no son totalmente satisfactorias para curar y prevenir el avance de la enfermedad o su transformación maligna. No hay cura ni tratamiento médico aprobado para la DF. (81)

El primer paso en el manejo de un paciente con DF es proveer información sobre esta rara enfermedad, elaborar una dieta con cantidades suficientes de Calcio y Vitamina D e indicar control odontológico frecuente para evitar infecciones odontógenas asociadas a las lesiones. El apoyo psicológico es muy importante sobre todo en los casos de DF CMF con deformación y asimetrías en el rostro.

La terapéutica descrita en la bibliografía arroja una amplia gama de posibilidades, cada una con un respetable número de estudios que la avalan. Lo ideal sería eliminar completamente la lesión para alcanzar la curación, pero en la mayoría de los casos es aceptable dejar un remanente de tejido afectado para evitar procedimientos complejos y

mutiladores, si se logra eliminar el dolor y la deformidad, recuperar y mantener la funcionalidad y tratar las fracturas patológicas, que son poco comunes en la región craneomaxilofacial.

Las medidas terapéuticas iniciales se enfocan en mantener la máxima densidad ósea posible y es también imprescindible pesquisar y tratar endocrinopatías asociadas. (25)

### Conducta Expectante

La conducta expectante se basa en el seguimiento reglado clínico-radiológico-serológico de las lesiones. Se aplica por lo general en aquellos pacientes que aún no han completado su crecimiento, o cuando las lesiones son pequeñas, asintomáticas y no han producido alteraciones funcionales y/o estéticas. También cuando la situación clínica de base del paciente no permite instaurar otro tipo de terapéutica. (2,5,6)

### Tratamiento Farmacológico

La idea de utilizar agentes farmacológicos en el manejo de la DF ha comenzado a evolucionar a partir de los años 70, basada en la acumulación de evidencia del aumento de reabsorción ósea en las lesiones. Esto ha abierto la puerta para el uso de agentes antirresortivos con el objeto de disminuir el recambio óseo local en las lesiones, controlando los síntomas y disminuyendo el riesgo de deformidades y fracturas. (81)

Actualmente se plantea la terapia con bifosfonatos (BF) intravenosos a largo plazo, más de un año, y en algunos casos con la coadyuvancia de calcio y vitamina D cuando existe déficit de los mismos. Los BF se utilizan especialmente para el manejo del dolor en lesiones de crecimiento rápido, pacientes con alta carga ósea, DFP severa y en niños. (91,92)

Según Maher y col. los BF realizan un bloqueo metabólico del crecimiento de la displasia al disminuir la actividad reabsortiva de los osteoclastos y pueden estabilizar la lesión en niños. Para Majoor, los pacientes con una alta carga ósea son relativamente más resistentes a los BF que otros y menciona que el uso de bifosfonatos intralesionales, como se ha realizado en las lesiones con degeneración quística de húmero, podría colaborar en

el tratamiento de la DF, sin provocar efectos adversos sistémicos, pero que son necesarios más estudios al respecto. (9,92,93)

También se ha propuesto el uso de corticoides y anticuerpos monoclonales como el Denosumab. Este último neutraliza el RANKL, pero conlleva el riesgo de efecto rebote de hipercalcemia y aumento de fracturas luego de discontinuar la terapia, tal como se ha podido determinar cuándo se utiliza para el tratamiento de la osteoporosis, y además se desconoce por cuánto tiempo es necesario mantener la terapia. (91,92,94)

El Tocilizumab, otro anticuerpo monoclonal utilizado en el tratamiento de artritis reumatoidea como inhibidor de la secreción de IL-6, aplicado en DF reduciría el dolor y la deformidad, pero sin revertir la lesión. (28)

Existen muchas contradicciones respecto a las drogas antirresortivas propuestas para el tratamiento de esta enfermedad. Plotkin y col. han obtenido buenos resultados en los niveles de marcadores séricos, pero sin poder demostrar evidencia radiológica que acredite la reducción de las lesiones. Estos reportes aseguran que la terapia intravenosa con BF es segura aún en tratamientos a largo plazo, pero no se logra revertir la mutación de las células osteoblásticas. (95,96)

Para Boyce y col. que realizaron un estudio doble ciego randomizado de alendronato con placebo en el grupo control no hay evidencia que soporte el uso del mismo para el tratamiento del dolor. Tampoco se ha probado que los BF sean efectivos en la mineralización de las lesiones o prevención de complicaciones. En este sentido, también Cleven y deCastro, en ensayos controlados con placebos, han demostrado que el efecto analgésico es subjetivo y no han logrado cambios en el aspecto de la lesión. (15,32,97)

El objetivo de todas estas drogas es disminuir los altos niveles de osteoclastogénesis logrando el bloqueo metabólico de la lesión, pero su rol en el manejo de la DF no ha sido bien dilucidado hasta el momento.

En el caso que se decida la utilización de BF, es necesario tener en cuenta ciertos pasos previos de preparación del paciente. En primer término, puede ser necesario el suplemento de fosfatos, especialmente en niños cuyos niveles de fosfato son esenciales para el normal crecimiento y mantenimiento de la calidad ósea. Se debe prestar atención al déficit o insuficiencia de vitamina D, que debe ser corregido si es necesario. El segundo paso importante es la identificación y tratamiento de las endocrinopatías asociadas, especialmente en los casos de exceso de hormona de crecimiento cuyos efectos estimuladores sobre el hueso pueden neutralizar el efecto inhibitorio de los BF, llevando a la necesidad de dosis más altas de los mismos. (81)

También es necesario considerar el posible riesgo de osteonecrosis (ON) de los maxilares en la relación riesgo-beneficio con su función paliativa. Metwally y col. han reportado casos de ON en áreas de DF y en hueso normal en pacientes que habían recibido bifosfonatos endovenosos con alto contenido de nitrógeno como el ácido zoledrónico en dosis altas por largo tiempo, y que presentaban alto riesgo de desarrollar ON a partir de infecciones odontógenas y procedimientos quirúrgicos dentoalveolares. Si se adopta esta terapéutica, los autores recomiendan prudencia, dosis bajas por poco tiempo y extremos cuidados dentales previos. (40)

Se ha propuesto también la terapia con análogos de parathormona (teriparatida) utilizados en el tratamiento de la osteoporosis y que actúa como anabólico con el fin de mantener o mejorar la densidad ósea. (25)

En la terapia del dolor se considera de primera línea el paracetamol seguido por analgésicos antiinflamatorios no esteroideos. En casos severos se utiliza opioides como el tramadol y para el dolor neuropático (opresivo o quemante), amitriptilina, gabapentina y pregabalina.

A partir de la evidencia analizada, hasta el momento no existe un tratamiento farmacológico capaz de alterar el curso natural de la DF. (18,40)

#### b. Tratamiento Quirúrgico

El tratamiento quirúrgico del hueso afectado suele ser la opción terapéutica más utilizada, pero presenta diferentes respuestas debido a la variabilidad de los cursos clínicos de la enfermedad. Por lo general no suele ser posible la remoción completa de las lesiones muy extensas y consecuentemente, las resecciones incompletas tienen más chances de recurrencia. (9,23,85,93)

#### Objetivos

Los objetivos que se busca lograr con la terapia quirúrgica en el área maxilofacial son: prevenir la pérdida funcional (especialmente oído y visión), evitar o reducir las deformidades recuperando la estética facial y minimizar la morbilidad a largo plazo producida por la cirugía.

Desde que se comenzó a estudiar esta patología, el momento y la extensión de la cirugía generan controversia, especialmente en los pacientes que aún no han completado su crecimiento. Debido a ello, existen tantas propuestas quirúrgicas, como autores en el tema y no hay claros lineamientos establecidos por consenso.

La elección del tipo de procedimiento quirúrgico depende de numerosos factores tales como: sitio afectado, rango de crecimiento, alteraciones estéticas y/o funcionales, estado de salud general, edad, experiencia del cirujano y preferencias del paciente. Puede abarcar una amplia gama de posibilidades desde la reducción cosmética de la lesión; la exéresis completa con criterio conservador o la resección extensa del hueso afectado con reconstrucción del defecto utilizando diferente tipo de injertos. (43)

Basaran y col., en concordancia con otros autores, recomiendan solo seguimiento para los pacientes asintomáticos y cirugía para aquellos casos sintomáticos, con alteraciones estéticas y/o necesidad de biopsia para realizar el diagnóstico. (54,59,98)

#### Tipos de Procedimientos Quirúrgicos

El *remodelado óseo o shaving* es una técnica de elección para muchos autores. Se utiliza instrumental rotatorio, sierras, limas y/o curetas para recontornear el hueso afectado tomando como guía comparativa la morfología y el tamaño del lado sano. Se extirpa parcial o totalmente la lesión de tejido friable que no cuenta con plano de clivaje, conservando la continuidad ósea. (1,29)

El *curetaje* es otra técnica conservadora con buenos resultados en lesiones pequeñas y consiste en el raspado y extirpación del tejido patológico por medio de curetas para hueso. No se aconseja complementar con relleno óseo autólogo o heterólogo porque no es efectivo y puede tener complicaciones. (24)

Por otra parte, numerosos estudios recomiendan el tratamiento quirúrgico radical a fin de evitar el crecimiento de la lesión y el consecuente daño de estructuras nobles vecinas como el nervio óptico, globo ocular, conducto auditivo o las vías aéreas superiores. En esta modalidad encontramos la resección marginal y la resección segmentaria. (30)

En la *resección sin defecto de continuidad o resección marginal* se extirpa la lesión realizando un corte óseo u osteotomía que incluya un perímetro de hueso circundante a la misma, sin interrumpir la continuidad ósea. En algunos casos puede lograrse la remoción completa, pero por lo general se prioriza la conservación del patrimonio óseo y estructuras nobles reduciendo los márgenes y pudiendo quedar un área de tejido displásico. (43)

En la *resección con defecto de continuidad o resección en bloque* se incluye un perímetro de hueso circundante que, por su tamaño, interrumpe la continuidad ósea. De esta manera aumentan las posibilidades de eliminar completamente la lesión y evaluar los bordes libres de la pieza operatoria. Taylor y col. en 1977, propusieron el injerto libre de peroné para reconstrucción de un defecto producido por la remoción en bloque del hueso afectado en mandíbula. Posteriormente, esta técnica fue modificada y actualmente se utiliza la cirugía microvascular ya que provee un componente óseo y de tejido blando aceptable con un excelente aporte vascular. (18,43)

Cuando la enfermedad es poliostótica, es imposible la resección completa de las lesiones y el cirujano debe sopesar el tratamiento que provea confort al paciente preservando la función y estética, como por ejemplo el remodelado del defecto tantas veces como sea necesario.

#### Manejo quirúrgico de la DF CMF

En el Memorial Craniofacial Center of Chang Chung, el manejo quirúrgico de la DF CMF se realiza dividiendo el cráneo en 4 zonas.

Zona 1: región frontoorbital, cigomática y maxilar superior

Zona 2: cráneo con cabello

Zona 3: base central del cráneo

Zona 4: regiones de soporte de los dientes en el maxilar y mandíbula.

Para las lesiones en la zona 1, se recomienda la escisión completa del hueso displásico y para las lesiones en zonas 2, 3 y 4 se recomienda escisión conservadora o afeitado. (6)

Actualmente se fabrican modelos estereolitográficos del área afectada y el hueso sano contralateral, impresos a partir de tomografías computadas para decidir preoperatoriamente la extensión de la resección y la reconstrucción, mejorando los resultados estéticos postquirúrgicos que gran importancia tienen en el área maxilofacial. También se puede realizar planificación virtual de la cirugía a partir de imágenes tomográficas 3D. (69,99)

## Recomendaciones para el Manejo de la DF CMF

Según lo hallado en la recopilación bibliográfica, podemos enumerar recomendaciones para el tratamiento quirúrgico en base al área afectada:

- *Bóveda Craneal*: remodelado de las lesiones para reducir su volumen y lograr simetría, escisión subtotal con reconstrucción, escisión completa y reconstrucción del defecto de la calota.
- *Base de Cráneo*: monitoreo de las lesiones y evitar cirugías si no hay alteración funcional.
- *Hueso Frontal*: las lesiones producen deformaciones visibles. Si se produce diplopía o proptosis es necesario operar previa evaluación oftalmológica. Las opciones quirúrgicas son: remodelado, escisión subtotal con reconstrucción, escisión completa con reconstrucción y reposicionamiento del globo ocular. No se recomienda la descompresión profiláctica del nervio óptico.
- *Complejo Naso-órbito-etmoidal*: las lesiones pueden afectar la vía aérea y la posición del globo ocular. El tratamiento quirúrgico puede ser remodelado, desobstrucción de la vía aérea por escisión subtotal con abordaje endonasal, escisión total con reconstrucción.
- *Maxilar*: se puede ver asimetría, alteración de la morfología orbitaria y su contenido, así como también maloclusión. Los objetivos serán: preservar los gérmenes y las piezas dentarias erupcionadas, mantener la oclusión habitual y la funcionalidad de la articulación temporomandibular, corregir la posición del globo ocular y la visión, reducir la deformidad secundaria y evitar cicatrices poco estéticas. Las opciones quirúrgicas son: fresado cosmético, escisión subtotal con reconstrucción del piso de la órbita y la maxila, escisión radical con reconstrucción ósea, rehabilitación implantológica y/o protésica para recuperar la oclusión.
- *Mandíbula*: por lo general afecta la basilar y abomba las corticales lingual y vestibular, con desplazamiento del conducto dentario inferior. El tratamiento busca conservar las piezas dentarias y la oclusión y reducir la deformidad, mediante remodelado, escisión parcial con o sin reconstrucción y/o escisión total con reconstrucción.

## Manejo Bucal de la Displasia Fibrosa

Los pacientes con DF Maxilofacial pueden recibir tratamiento odontológico convencional, incluso ortodoncia, sin exacerbar la lesión. Los movimientos ortodóncicos suelen ser más rápidos y la recidiva más común debido a la pobre calidad del hueso displásico.

El 28% de los casos puede verse acompañado con malformaciones dentarias, malposiciones y maloclusión. (24,44)

### 9. Pronóstico y Seguimiento

El pronóstico es tan variable como la enfermedad misma, depende del hueso afectado o si implica estructuras nobles. Generalmente el pronóstico del paciente con DF es bueno, con muy pocas probabilidades de transformación maligna. La DFM tiene mejor pronóstico que la DFP o los Síndromes de McCune-Albright y Mazabraud.

Para Hart y col., la mayoría de las lesiones esqueléticas ya están instaladas en la primera década de vida, con un 90% de las lesiones presentes a los 15 años. La edad en que se establece la DF, el curso de la enfermedad y el momento de su amesetamiento tienen gran implicancia en el pronóstico y en la oportunidad de tratamiento. (28)

Para Wood, la DF puede comportarse remodelándose y formando hueso normal a medida que remite la lesión. (43)

El tratamiento medicamentoso y quirúrgico es más efectivo en la DFM y en los pacientes que han completado su crecimiento. En estos casos hay menor porcentaje de recurrencia. (72)

Se estima que entre un 25%-50% de los pacientes pueden presentar recrecimiento luego del afeitado quirúrgico. La recidiva es más común en pacientes jóvenes, por lo que algunos cirujanos prefieren esperar lo más posible para intervenir. (42)

Cuando se produce la transformación maligna el pronóstico es malo. Para Benhamou y col., el dolor es un indicador de peor pronóstico. (10)

## Controles

En la región craneomaxilofacial solo el 2% de las lesiones aparecen luego de los 20 años por lo que podemos inferir que la carga ósea del paciente ya está establecida antes de esa edad. En relación a esto es muy importante realizar las pesquisas a temprana edad y controles estrictos hasta que el paciente alcanza la madurez ósea, a los 20 años. (28)

El alto porcentaje de recidivas, 10 a 25%, y los patrones poco predecibles de crecimiento de la lesión obligan a un seguimiento continuo de los pacientes. Así como también existe la posibilidad de malignización en muy bajo porcentaje.

Se recomienda control clínico-radiográfico al menos una vez al año o con mayor frecuencia según la extensión de la enfermedad, la tasa de crecimiento y el riesgo de complicaciones. (100)

Las TC de cráneo deberían realizarse cada 2 años o con menor frecuencia, según la severidad de la lesión y en pacientes adultos asintomáticos se puede extender el control tomográfico cada cinco años.

También se podría recomendar realizar pesquisas 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. (60)

## Registros Fotográficos

Son de importancia especialmente en los pacientes con DF Craneomaxilofacial, a fin de documentar y medir la asimetría facial y realizar el seguimiento. La seriada radiográfica debe plasmar el aspecto y deformación que confiere la lesión a nivel craneofacial e intraoral, a fin de tener un registro tridimensional del alcance de la patología. (24)

## Impacto Psicológico

Por la implicancia que tiene la deformación que produce la lesión de DF, especialmente en la Región CMF, es necesario valorar el impacto psicológico de la enfermedad y hacer acompañamiento del paciente. Javaid en su guía práctica sugiere la

utilización del Índice de Experiencia Craneofacial que fue diseñado por Roberts y col. para pacientes portadores de Fisuras Labioalveolopalatinas. Majoor realizó importantes estudios para valorar la calidad de vida y la percepción de la enfermedad por parte del paciente utilizando cuestionarios ideados para el seguimiento de enfermedades crónicas, como por ejemplo el Cuestionario de Percepción de la Enfermedad diseñado por Weinman y col. (24,101,102)

### Complicaciones

Las principales complicaciones son el dolor incontrolable, las deformidades, fracturas patológicas, transformación maligna (0.4% de las DFM y 4% de MAS).

La DF puede ser sitio de asiento de lesiones quísticas inflamatorias a punto de partida de las piezas dentarias en los maxilares, lo que complica la evolución de la enfermedad, favorece el crecimiento rápido de la lesión y puede confundir el diagnóstico. También se ha reportado osteomielitis en los maxilares por complicación de infección odontogénica y en los huesos largos, por traumatismos. (95)

El sangrado excesivo puede ser una complicación intraoperatoria, debido a la gran vascularización de las lesiones. Por ello es recomendable prever la necesidad de transfusiones o autotransfusiones cuando se hará resección extensa, en varios sitios de la economía ósea. Puede producirse infección postoperatoria del sitio quirúrgico, pero es muy poco frecuente. (72)

## **10. Nuevas Líneas de Investigación sobre DF y Estado del Arte**

### Nuevas líneas de investigación

En general se orientan al tratamiento de la DF.

La detección de marcadores tumorales como el RANKL, no solo haría más acertado el diagnóstico, sino que podrían ser el blanco de drogas diseñadas para una terapéutica de precisión. (32)

Zhao estudia la expresión de la subunidad alfa mutada de la proteína G en un modelo inducible de ratones y afirman que es una oportunidad para estudiar el mecanismo molecular de la DF y así diseñar nuevas terapias. (103)

Legrand y col. publican un ensayo clínico en 2020 donde encontraron un marcador, micro ARN (miRNA) en el suero de pacientes con DF que es diferente a los pacientes del grupo control y que estaría implicado en la regulación epigenética de la DF. Este marcador está aumentado en los casos más severos de la enfermedad y sería regulador negativo en la diferenciación de las células osteoprogenitoras, osteoblastos y osteoclastos, impidiendo la mineralización y los procesos de remodelado. (104)

Se encuentra en estudio permanente la utilización de drogas para osteoporosis en el tratamiento de DF: bifosfonatos, raloxifeno (receptor de estrógeno, que no se puede usar en niñas) y hormona paratiroidea (activa la Proteína Gs alfa). Siguiendo esta línea de trabajo, también se propuso el Tocilizumab (Anticuerpo monoclonal para el receptor de IL-6 usado en el tratamiento de artritis reumatoidea) que, como disminuye la reabsorción ósea, disminuye los marcadores de reabsorción: ICTP (Telopéptido C-terminal del colágeno tipo I) y CTX (Telopéptido C Terminal de Reticulación) séricos.

Se ha observado que los ratones privados de la citoquina IL-6, se vieron protegidos de pérdida ósea. Por ello Boysson y col. hipotetizaron que la inhibición de IL-6 podía reducir el dolor óseo en DF, usando como droga de tratamiento el Tocilizumab a 600mg mensuales logrando buenos resultados, sin efectos adversos. Hay pocos estudios al respecto en Estados Unidos y se realizó un estudio randomizado de pacientes con DF tratados con Tocilizumab con grupo control con placebo en Europa. (48,81,92)

Kuznetsov propone el uso de células madre para corregir las lesiones de DF utilizando las vías fisiológicas de recambio óseo, pero aún no se ha establecido un protocolo de tratamiento, ni se conoce los resultados a largo plazo. Para Leet es una línea de tratamiento muy atractiva, ya que la DF afecta a las células mesenquimáticas de la médula ósea. El problema es que, al ser una enfermedad somática, el tratamiento debería hacerse en diferentes partes del cuerpo y sería necesario contar con matrices y carriers que aún no existen. (8,39)

Riminucci y col. también se encuentran estudiando el uso de Tecnología de Células Madre Pluripotenciales Inducidas, que podría ser clave en el tratamiento de enfermedades óseas, considerando al hueso como un órgano y no solo un tejido. Realizaron cultivos de células derivadas de médula ósea de lesiones de DF, donde pudieron identificar y corregir las mutaciones GNAS, logrando la reversión del fenotipo celular que producía un exceso

de AMPcíclico. Esta corrección genética en la DF implica el desafío de silenciar un alelo mutado con absoluta especificidad y el problema que la ciencia aún no ha logrado resolver es encontrar la manera de realizar la infusión de las células corregidas en el área enferma sin riesgo de generar un hamartoma. (105)

Rotman y col. describen el uso de anticuerpos monoclonales para inhibir el FGF-23, lo que incrementaría la reabsorción renal de fosfatos y los niveles circulantes de 1.25 vitamina D, lo que mejoraría la sintomatología clínica de los pacientes con DF. De todos modos, no se disminuye el número de células mutadas secretoras de FGF-23n. Actualmente no hay en la bibliografía datos de ensayos clínicos con respecto a los resultados del uso de anticuerpos para el FGF-23. (81)

### Estado del arte.

En los últimos años, numerosos investigadores han dirigido su esfuerzo a la búsqueda de factores predictores del crecimiento de la lesión de Displasia Fibrosa. Se presenta a continuación los diferentes abordajes que han realizado sobre el tema, los resultados obtenidos y las incógnitas que quedan aún por resolver.

MacDonald-Jankowski, en 2009 realiza un estudio sistemático para evaluar las características principales de la DF, encontrando que las lesiones manifiestan un mayor crecimiento en la segunda década, aunque hay una minoría de casos que, por factores desconocidos, no eclosionan al terminar la adolescencia. En su estudio, el embarazo es importante para el inicio o reactivación de lesiones, lo que sugiere que las hormonas juegan un rol importante en la predilección de DF por el sexo femenino y pueden ser la explicación de por qué la DF afecta a mujeres de mayor edad que los hombres. Concluye que hace falta realizar más estudios de seguimiento a largo plazo, con reportes detallados, que será lo único que puede determinar más allá de los datos demográficos, qué características clínicas y/o radiológicas podrían indicar que un determinado paciente es más propenso a sufrir recurrencia o reactivación. También considera necesario el registro y estudio de los estímulos, más allá de los hormonales reconocidos, ya sean farmacológicos o ambientales, que puedan reactivar la lesión. (49)

Lee y col. elaboran en 2012 una guía clínica para el manejo de la DF CMF. Si bien manifiestan que aún no se conocen biomarcadores o predictores clínicos para el crecimiento de la DF, encuentran que cuando se producen cambios radiológicos de una apariencia homogénea a una mixta, pueden coincidir con incremento en la actividad de la

lesión, rápido crecimiento, aumento de la asimetría, asociación a otras lesiones patológicas o transformación maligna. Por tal motivo recomiendan monitoreo cuidadoso, especialmente en jóvenes, reevaluación y esperar para operar. (46)

Mohan y col., en 2014, analizan la presentación clínica y radiográfica de la DF en un estudio retrospectivo de 8 años y 14 casos, encontrando que la mayoría de los casos comienzan a exteriorizarse en la adultez temprana cuando ya se ha alcanzado la maduración esquelética. Ponen especial énfasis en la mirada de presentaciones radiográficas de la lesión sin encontrar una de ellas que sea factor predictor de crecimiento, concluyendo que es necesario tener en cuenta la versatilidad de las características de la DF para el diagnóstico y tratamiento apropiado. (106)

Varsavsky en 2017, refiere que las lesiones tienden a dejar de crecer y se estabilizan espontáneamente luego de la pubertad, por lo tanto, recomiendan conducta conservadora y expectante en lesiones asintomáticas ya que aquellos pacientes que recibieron cirugías tienen alta tasa de recurrencia y nuevo crecimiento de la lesión, o en otras palabras, reactivación de la enfermedad. En este sentido, y en el mismo año, Burke y col. expresan que todavía no se sabe por qué algunas lesiones de DF exhiben un patrón postoperatorio de nuevo crecimiento, por lo que no se puede predecir la recurrencia. Solo se ha podido probar que la biopsia no produce estímulo para el crecimiento de la lesión, mientras que los procedimientos quirúrgicos extensos, sí lo hacen. (27,107)

Hussein y col. realizan un estudio en 2017, para determinar la utilidad de la FAL sérica y calcitonina en el seguimiento de los cambios volumétricos en la lesión en TC de pacientes con DF CMF, concluyendo que la determinación de FAL puede ser útil en el seguimiento de los pacientes, pero que no representa los cambios en el volumen de la lesión y que la calcitonina se relaciona con la presencia de la lesión en el preoperatorio.(108) Park, sin embargo, considera que la medición de la fosfatasa alcalina sérica, junto con la edad del paciente, pueden ser un buen marcador para detectar la progresión de enfermedad en la cirugía incompleta de la DF CMF. (52)

Hong y otros informan en un reporte de casos de 2020 que, la degeneración quística inespecífica dentro de la lesión de DF, puede ocasionar crecimiento rápido y molestias, siendo un factor importante para decidir la intervención quirúrgica inmediata, consistente en marsupialización o curetaje. (11)

Farzaneh en 2005 y Jawanda en 2015 y reportan la existencia, aunque muy rara, de lesiones híbridas que combinan características clínicas, radiológicas e histológicas de DF con otras lesiones fibroósas y el primero recomienda tener en cuenta esta posibilidad

para seleccionar el abordaje terapéutico que puede ser totalmente diferente para cada una de las lesiones asociadas ya que las mismas crecen y evolucionan de manera diferente. (87,88)

En los casos de DF Mandibular Gigantiforme, Kreutziger recomienda el tratamiento quirúrgico temprano, si es posible con resección completa de la lesión debido a sus características especiales de crecimiento rápido y que no suele estabilizarse con el transcurrir del tiempo. (47)

Ruggieri, en concordancia con Qu, establecen que cuando la lesión presenta clínicamente dolor, crecimiento rápido y radiológicamente lisis ósea, destrucción de corticales, reacción perióstica con espículas perpendiculares y afección de tejidos blandos, es compatible con un proceso de malignización y recomienda la resección con márgenes y coadyuvancia oncológica, sin radioterapia. (55,109)

Sweeney y Kaban en un estudio retrospectivo realizado en 114 pacientes del General Hospital of Massachusetts publicado en mayo de 2020, indican que los pacientes con MAS tienen mayores probabilidades de desarrollar DF agresiva y complicaciones y que necesitan mayor número de cirugías que aquellos con DFM o DFP. Ippolito y col. coinciden con este concepto. (22,110)

En la actualidad, la creación de bases de datos de pacientes con DF en Francia (FRANCEDYS), Estados Unidos (National Institute of Health - NIH) y Países Bajos (Leiden University Medical Center - LUMC) ha permitido a la comunidad científica realizar un exhaustivo análisis y conocer más sobre la historia natural de esta enfermedad, como por ejemplo los estudios realizados por los grupos de Florenzano, Benhamou y Majoor. (111–113)

Florenzano y col. analizan la base de datos del National Institute of Health de Estados Unidos y publican en 2019 un estudio de los marcadores de recambio óseo en relación a la edad en pacientes con DF correlacionándolo con cambios histológicos en la lesión. Encuentran que la actividad metabólica en las células madre de la médula en la DF decrece con el tiempo, al contrario que en hueso normal que se mantiene estable. Esto se traduce en la disminución de los marcadores de recambio óseo, lo que puede ser un predictor de la actividad biológica intrínseca de la enfermedad permitiendo estimar la progresión y pronóstico de crecimiento de la lesión, así como también el punto de partida para una terapia que acelere este proceso para reducir la tasa de crecimiento de la lesión. (111)

Kashima y col. en 2009 observan en las fibras de muestras de tejido óseo correspondientes a pacientes con DF, una sobreexpresión de periostina (Postn). A partir de este trabajo se postula la hipótesis de que Postn podría ser un marcador de actividad de enfermedad para la DF. La periostina se encuentra en varios tejidos y en el hueso es una proteína secretora de la matriz extracelular que se expresa preferentemente en los osteocitos y en los osteoblastos del periostio. Puede ser detectada en sangre periférica y en los últimos años se han desarrollado numerosos inmunoensayos para su medición tanto en plasma como en suero. Guérin Lemaire y col. en su estudio PERIODYS de 2019, dosan los niveles séricos de Postn en una cohorte de 64 pacientes con DF, observando niveles más elevados que los controles, principalmente en aquellos pacientes con antecedentes de fractura, en la forma polioestótica de la enfermedad y MAS, y niveles más bajos en los pacientes que fueron tratados con bifosfonatos. Sin embargo, Mastaglia en estudios realizados en Argentina para el CONICET en 2020, no detecta diferencias en los niveles de periostina entre los pacientes con DF y el grupo control. (60,114,115)

Benhamou, en el estudio FRANCEDYS, realiza el análisis de los datos de 372 pacientes con DF que revela que el 39% de los mismos había experimentado al menos una fractura y el 85% de los pacientes fracturados tenían la forma polioestótica de la enfermedad, característica que resultó ser el predictor más importante de fractura. (10)

Majoor y col. publican en 2019 un estudio en pacientes con DF de la Universidad Médica de Graz (Austria) y del Centro Médico de la Universidad de Leiden (Países Bajos), llegando a la conclusión que el dolor no es un indicador de severidad de la enfermedad o tamaño de la lesión porque numerosas lesiones metabólicamente activas no son necesariamente dolorosas, sino que más bien se relaciona con la localización de la misma en una zona del esqueleto que soporte cargas. (113)

Este mismo autor refiere que algunas características radiológicas pueden sugerir actividad o quietud de la enfermedad. La presencia de reborde esclerótico se asocia a estabilización, el adelgazamiento de las corticales junto con la imagen de vidrio esmerilado indica actividad, deformación y riesgo de fracturas patológicas en las extremidades. Por otra parte, encuentra que la centellografía ósea no es útil para evaluar actividad. (9)

Lo que todavía queda sin revelar de manera completa es bajo qué leyes se produce el crecimiento y progresión de la lesión. No se sabe por qué se producen las diferentes variaciones fenotípicas. Buscando esas respuestas Saggio y col. en 2014 han desarrollado el primer modelo de DF humana en ratones, a partir del cual se comienza a estudiar de manera experimental la historia natural de la enfermedad. (116)

En 2019 Javaid y col. publican en el Orphanet Journal of Rare Diseases una Declaración de Posición “Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/McCune-Albright síndrome: a consensus statement from the FD/MAS international consortium” que resulta en extremo interesante con respecto al diagnóstico y tratamiento de la patología. Se reunió un consorcio de 51 expertos de 13 países de Europa, Estados Unidos y Asia los cuales eran especialistas en reumatología, endocrinología, ortopedia, cirugía maxilofacial, radiología, odontología, tratamiento del dolor. También había representantes de los pacientes FD/MAS. Se reunieron por primera vez en Boston en octubre de 2015 y revisaron la bibliografía publicada en los últimos treinta años. (24)

Esta convocatoria surge porque, tal como se viene desarrollando en el marco teórico de esta Tesis, a pesar del exponencial avance de la ciencia y de los aportes tecnológicos en el área de la salud, la rareza de esta enfermedad de marcado pleomorfismo fenotípico lleva a errores de diagnóstico, en los trabajos de investigación y en el posterior abordaje terapéutico. El objetivo fue desarrollar una guía clínica pragmática para la definición, diagnóstico, estadificación, tratamiento y monitoreo de FD/MAS con el fin de empoderar los pacientes, apoyar a los equipos de salud, lograr armonía internacional en el abordaje de la DF/MAS, proveer estándares para el desarrollo y evaluación de los resultados desde el punto de vista de los pacientes, proveer un standard uniforme que trascienda las fronteras para la inclusión de los pacientes en los ensayos clínicos y posibilitar la comparación de los cuidados clínicos y los datos de investigación entre centros y estudios. En este punto es interesante resaltar que se incluye a los representantes de los pacientes con la intención de empoderarlos, alejándose de la medicina paternalista en un nuevo enfoque que atienda sus necesidades.

En concordancia con este concepto donde se tiene en cuenta la opinión y percepción del paciente, Majoor publica dos artículos en 2017 y 2018 acerca de la Calidad de Vida de los pacientes con DF y su Percepción de la Enfermedad. En estos estudios fueron los pacientes con mayor carga ósea y con DF CMF los que percibieron más consecuencias negativas de la enfermedad y su impacto en la calidad de vida. (102,117)

Actualmente, en los países desarrollados existen diferentes asociaciones de Pacientes con Displasia Fibrosa que brindan información y contención, como por ejemplo The Fibrous Dysplasia Association de Estados Unidos, la Federación Española de Enfermedades Raras, The Fibrous Dysplasia Support Society en Reino Unido y L'Associazione EAMAS en Italia. También hay Asociaciones en Francia, Países Bajos y Brasil.

## CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS

### 1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo de tipo serie de casos de alcance exploratorio.

### 2. Ámbito de estudio

Servicio de Odontología, Cirugía y Traumatología Bucomaxilofacial del Hospital Julio Cecilio Perrando. El Hospital Julio C. Perrando es el centro de mayor complejidad de adultos en la provincia del Chaco y centro receptor de derivación y consulta de localidades del interior de la provincia, de otras provincias vecinas como Corrientes, Santa Fe, Formosa y de países limítrofes, especialmente Paraguay.

El Servicio de Odontología, Cirugía y Traumatología Bucomaxilofacial cuenta con un staff de odontólogos especialistas en Cirugía y Traumatología Bucomaxilofacial: cirujanos de planta, residentes de la especialidad, ortodoncista, técnicos, auxiliares y mucamos. Los profesionales realizan procedimientos quirúrgicos de baja y mediana complejidad en tres consultorios odontológicos y de alta complejidad en el Quirófano General. Cumple con guardias activas en el Servicio de Guardia y Emergencia, cuenta con camas disponibles para internación de pacientes en la Sala de Internación Indiferenciada. Opera en un modo interdisciplinario con las demás áreas del Hospital, recibiendo también pedidos de interconsulta de los Servicios de Clínica Médica, Traumatología, Cirugía de Cabeza y Cuello, Hematología, Endocrinología, entre otros.

### 3. Universo y muestra

El universo corresponde a los pacientes con Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial atendidos por el Servicio de Cirugía y Traumatología Bucomaxilofacial del Hospital Perrando. A los efectos de este trabajo se consideraron todos los pacientes consultantes al Servicio con diagnóstico de Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial mediante un muestreo no probabilístico de conveniencia.

#### 4. Criterios de inclusión y exclusión

Fueron incluidos todos los pacientes con DF CMF que hayan concurrido al Servicio de Cirugía y Traumatología Bucomaxilofacial entre los años 2005 y 2019. Se excluyó a los pacientes con historias clínicas incompletas.

Los pacientes cuentan con diagnóstico histopatológico de DF, 7 provenientes del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital JulioC. Perrando. 3 provenientes de laboratorios privados de Resistencia y de la Facultad de Odontología de la UBA.

#### 5. Fuentes de datos

i) Primarias: entrevista y examen físico a pacientes.

ii) Secundarias: revisión de historias clínicas que incluyen fotografías y resultados de estudios complementarios realizados con sus respectivos informes (Radiografías, Tomografías Computadas, Tomografías Cone Beam, Centellografías Óseas), revisión de registros de los servicios de Anatomía Patológica y de Laboratorio de análisis clínicos del Hospital Perrando.

#### 6. Variables de Estudio y Operacionalización

##### a. Variables Clínicas

- **Edad de la primera consulta**
- **Sexo: Masculino - Femenino**
- **Momento de exteriorización de la lesión: 18 años o menos – 19 años o más.**
- **Considerando que a partir de los 17 años se ha completado el crecimiento óseo en mujeres y a partir de los 20 en hombres, elegimos como punto medio la edad de de 19 años.**
- **Tipo de DF: Monostótica – Poliestótica. Considerando monostótica cuando afecta un solo hueso y poliestótica cuando afecta varios huesos separados.**
- **Diagnóstico Histopatológico**
- **Otras lesiones asociadas**
- **Antecedentes familiares de DF: Sí - No**
- **Huesos afectados al momento del diagnóstico**
- **Cantidad de Huesos Afectados: 1-2-3-4 o más**

- **Localización cuando afecta la mandíbula: Sífnisis, Cuerpo, Rama, Cóndilo**
- **Traspasa la línea media: Sí - No**
- **Lado afectado: Derecho - Izquierdo**
- **Asimetría Facial: Sí - No. Tomando como normal el sector anatómico contralateral homólogo no afectado por la enfermedad.**
- **Deformación del reborde alveolar: Sí - No. Considerando normal el reborde alveolar contralateral.**
- **Alteración en la implantación de las Piezas Dentarias: Sí - No. Considerando normoimplantadas aquellas que mantienen su posición anatómica original en la arcada dentaria.**
- **Maloclusión: Sí - No**
- **Presencia de Sintomatología Dolorosa: Sí - No**
- **Presencia de Parestesia: Sí – No**
- **Manifestaciones extracraneales: Sí - No**
- **Manifestaciones extraesqueletales: Sí – No. Se considera: manchas cutáneas, endocrinopatías.**
- **PTH inicial de los pacientes que recidivaron: Normal - Aumentada (valores de referencia 15 – 68,3 pg/ml)**
- **FAL inicial de los pacientes que recidivaron: Normal - Aumentada (valores de referencia 60-300UI/L para menores de 14 años; 38-115UI/L para mayores de 14 años)**
- **Calcemia: Normal - Aumentada (valores de referencia 8,40 – 10,30 mg%)**
- **Fosfatemia: Normal - Aumentada (valores de referencia 2,5 – 5mg%)**
- **25-Hidroxi-Vitamina D: Suficiencia - Insuficiencia (considerando Insuficiencia un nivel de 25OH Vitamina D menor de 30 ng/ml.**

b. Variables Radiológicas

- **Patrón Radiológico de la lesión: Radiolúcido (quístico) - Radiopaco (esclerótico) - Mixto (pagetoide).**
- **Apariencia de vidrio esmerilado: Sí - No**
- **Márgenes: Definidos - Difusos. Según presente o no cortical o reborde radiopaco que separe la lesión del hueso sano adyacente.**

c. Variables Terapéuticas

- **Conducta Terapéutica:** Conducta expectante (controles periódicos) – Quirúrgica - Otros
- **Modalidad Quirúrgica:** Remodelado Cosmético - Curetaje con relleno - Curetaje sin Relleno - Resección Parcial - Resección Completa.
- **Momento de la cirugía:** Hasta 19 años - Entre 20 y 40 años - Más de 40 años.
- **Cantidad de cirugías**
- **Uso de Bifosfonatos:** Sí - No

d. Variables de Crecimiento de la lesión

- **Velocidad de Crecimiento:** Lento (años) – Rápido (meses)
- **Desplazamiento de estructuras adyacentes:** Sí - No
- **Expansión de corticales:** Sí - No
- **Reactivación de la lesión:** Sí – No
- **Crecimiento Asociado a Cambios Hormonales:** Sí – No. Teniendo en cuenta pubertad, embarazo, anticonceptivos orales, trastornos hormonales.
- **Lapso de Recidiva o Nuevo crecimiento:** Cantidad de años transcurridos desde la cirugía o el diagnóstico inicial y la reactivación de la lesión (en caso de conducta expectante)
- **FAL inicial de los pacientes que recidivaron:** Normal – Aumentada. Considerando valores de referencia 44 a 147 UI/l.
- **PTH inicial de los pacientes que recidivaron:** Normal – Aumentada. Considerando valores de referencia 10 a 55 pg/ml.
- **FAL al Momento de Recidiva o nuevo crecimiento:** Normal – Aumentada. Considerando valores de referencia 44 a 147 UI/l.
- **PTH al Momento de Recidiva o nuevo crecimiento:** Normal – Aumentada. Considerando valores de referencia 10 a 55 pg/ml.
- **Cese de crecimiento de la Lesión:** Sí – No

## **7. Procedimiento**

Se revisó el Libro de Registro de Historias Clínicas del Servicio de Odontología, Cirugía y Traumatología Bucomaxilofacial del Hospital Julio C. Perrando, buscando los Nombres y Número de Historia Clínica de los Pacientes con diagnóstico de DF CMF, se realizó el listado de los mismos y se solicitó las Historias Clínicas al Servicio de Estadísticas del Hospital. Se separó las mismas según los criterios de inclusión y exclusión, tomando todos los casos del período 2005 a 2019 y realizando un listado final de 11 pacientes que cumplieran con los requisitos. Los nombres de los pacientes fueron reemplazados por un número a fin de resguardar su identidad.

Luego se confeccionó el Formulario de Recolección de Datos, a manera de resumen de la información obtenida a partir de las Historias Clínicas y los Estudios Complementarios. Los datos de las variables a estudiar se volcaron en la Planilla de Recolección de Datos de Excel que diseñamos para tal fin.

-Instrumentos utilizados: se encuentran incluidos en el Anexo

## **8. Resultados y Análisis Estadístico**

Se aplicó estadística descriptiva para resumir la información. Se utilizaron media, desvío estándar y valores mínimos y máximos para las variables cuantitativas y proporciones para las cualitativas.

Con la finalidad de explorar asociaciones entre las variables estudiadas se utilizó el Odds Ratio (OR), Razón de momios, Razón de oportunaes o Razón de probabilidades que se presentan con sus respectivos Intervalos de Confianza (IC) de 95%.

El OR es el cociente entre la oportunidad de nuevo crecimiento o recidiva, o lo que es lo mismo la reactivación de la lesión del grupo de pacientes que presenta la variable en estudio y la oportunidad de nuevo crecimiento o recidiva en el grupo que no presenta esa variable. Un OR mayor a 1 indica que la variable estudiada se relaciona de manera directa o positiva al evento de estudio, si es igual a 1 indica que no se evidencia asociación y si es menor a 1 indica que la misma se asocia de manera inversa o negativa al evento de estudio.

El IC 95% estima un intervalo de valores entre los que existe una probabilidad del 95% de haber captado el parámetro de estudio.

Dada la escasa muestra de pacientes se utilizó el Test exacto de Fischer para estimar diferencias estadísticamente significativas, considerándose el valor de  $\alpha=0.05$  como límite de significancia para el rechazo de la hipótesis nula.

Para el procesamiento de la información se utilizó Excel de Microsoft © y el programa estadístico SPSS de IBM versión 26.0.

## **9. Resguardos Éticos**

El proyecto de investigación fue presentado al Departamento de Investigación y Docencia y aprobado por el Comité de Etica en la Investigación del Hospital Perrando. Se encuentra en concordancia con la letra y el espíritu de la Declaración Helsinki.

La Historia Clínica del Servicio de Odontología, Cirugía y Traumatología Bucomaxilofacial cuenta con un Consentimiento Informado General, que incluye la autorización del paciente para utilizar los datos vertidos en la misma con fines de investigación y docencia. Además, se ha confeccionado un Consentimiento Informado específico para esta investigación y se ha codificado los registros para resguardar la identidad de los pacientes incluidos en el estudio. (118)

Se adjunta dictamen del Comité de Ética, la Declaración de Helsinki y el Consentimiento Informado en el Anexo. No se presenta conflictos de interés.

## CAPITULO IV: RESULTADOS

### 1. Casos Clínicos

#### Resumen Casos Clinicos

Tabla N° 1. Resumen de casos clínicos. Pacientes con Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11

CC N°	Tipo de displasia	Sexo	Edad de exteriorización de la lesión -en años -	Características de la DF	Seguimiento -en años-
1	DFM	F	18 o menos	Mandibula/ estabilización	14
2	DFP	F	19 o más	Maxilar y clavícula/ estabilización	8
3	DFM	F	18 o menos	Mandibula/ asociación poco frecuente con otras lesiones fibroóseas/ reactivación	16
4	DFM	F	18 o menos	Cuerpo mandibular/ estabilización	9
5	DFP	F	19 o más	Gigantiforme/ reactivación	11
6	DFM	M	18 o menos	Maxilar/reactivación	12
7	DFM	F	19 o más	Malar/reactivación	2
8	DFP	F	18 o menos	Temporal y parietal/ crecimiento	4
9	DFM	M	18 o menos	Mandíbula/ reactivación	15
10	DFP	M	18 o menos	Mandibula y frontal/ antecedente familiar/ reactivación	8
11	DFP	F	18 o menos	Mandibula y frontal/ antecedente familiar/ estabilización	8

## 2. Descripción de los Casos Clínicos

### a. Caso Clínico N°1

#### Displasia Fibrosa Monostótica en Mandíbula – Estabilización

Paciente de sexo femenino, caucásica, con antecedentes familiares de diabetes, osteoporosis, hipotiroidismo y carcinoma espinocelular de paladar blando. A los 8 años de edad se realiza Rx panorámica para control de tratamiento de ortodoncia, donde se produce el hallazgo casual de una lesión radiolúcida, redondeada, circunscripta, en la zona de los gérmenes de las piezas dentarias 34 y 35. Al examen facial no presenta alteración de la simetría, pero se observa la presencia de manchas melánicas color café con leche con bordes anfractuosos “similares a la costa de Maine” tal como se describe en la bibliografía, localizadas en la piel que recubre la zona del ángulo mandibular izquierdo, ipsilaterales a la lesión ósea.

Se realiza el diagnóstico presuntivo de Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, posible Síndrome de Jaffe-Lichtenstein (JLS). Se procede a la realización de biopsia ósea incisional con trefina y curetas, incluyendo la zona del margen mediante un abordaje intraoral con realización de colgajo a espesor total protegiendo la emergencia del nervio mentoniano que se halla en estrecha relación con la lesión, bajo anestesia general. Previamente se efectuó evaluación de Riesgo Quirúrgico, electrocardiograma y estudios de laboratorio, dentro de parámetros normales.

La Histopatología en correlación con las características clínicas y radiográficas arroja el resultado Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial Monostótica. A partir del mismo se realiza estudios complementarios de perfil fosfocálcico y FAL que dieron resultados normales para la edad. También se solicita interconsulta con endocrinología a fin de descartar la presencia de trastornos hormonales y el síndrome de McCune-Albright. Estos resultados arrojaron valores normales.

Por la edad de la paciente, las características clínicas con ausencia de síntomas o deformidad y las características radiológicas de la lesión, radiolúcida y circunscripta, rodeando los gérmenes de los premolares, se decide adoptar conducta expectante con rigurosos controles anuales clínicos y/o radiográficos. Cabe destacar que se explica a los padres las particularidades de la enfermedad y la importancia de los controles.

Se realizó el seguimiento de la paciente con una periodicidad anual durante los tres primeros años y luego cada dos años hasta la edad de 22 años. No hubo crecimiento de la lesión perceptible clínicamente, tampoco presentó parestesia por su relación al nervio ni dolor. A nivel radiográfico se detectó un aumento del diámetro de aproximadamente un total de 2 mm en los primeros tres años y luego se detuvo el crecimiento manteniéndose estable desde los 11 años hasta los 22 que fue el último control registrado. El patrón radiográfico inicial fue radiolúcido, luego mixto durante el corto período de crecimiento de la lesión y desde su estabilización se tornó radiopaco con un borde bien definido.

Cabe mencionar que luego de la menarca presentó una serie de trastornos del ciclo menstrual que en la adultez fueron tratados con terapia anticonceptiva durante dos años, sin que se produzcan cambios perceptibles en la lesión mandibular hasta el último control realizado. A lo largo de los años no hubo alteraciones en los valores del perfil fosfocálcico, FAL, PTH, TSH, T3, T4 y mantuvo buenos valores en el dosaje de 25 hidroxivitamina D (suficiencia).

Tiempo de seguimiento: 14 años

A continuación, se incorpora Ficha Gráfica con Imágenes del caso clínico.

**CASO CLÍNICO 1:  
DISPLASIA FIBROSA MONOSTÓTICA EN MANDÍBULA - ESTABILIZACIÓN**

Paciente con DFM autolimitante en cuerpo mandibular lado izquierdo a quien se realizó controles clínicos-radiográficos anuales desde la niñez manteniendo conducta expectante.



Fig. 16: Imagen clínica de paciente adulta joven donde no se observa alteración de la simetría.



Fig.17: Manchas cutáneas color café con leche ipsilaterales a la lesión ósea.

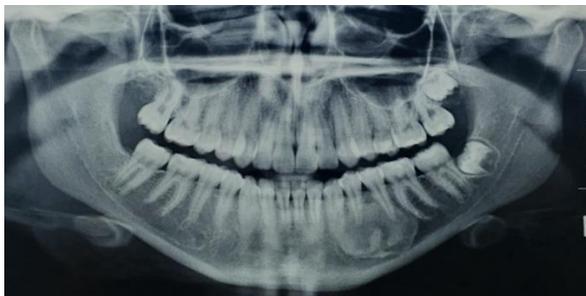


Fig.18 – 21: Seguimiento radiográfico de la lesión que se mantuvo estable con aumento progresivo de la radiopacidad desde los 8 años de edad hasta los 22 (Fecha de las Rx: 2006, 2012, 2016, 2018).

b. Caso Clínico N° 2

Displasia Fibrosa Poliostótica - Maxilar y Clavícula. Estabilización de la lesión.

Paciente de sexo femenino, de 37 años de edad, que consulta debido a un aumento de volumen lento e indoloro del maxilar derecho en la zona palatina. Como antecedentes personales refiere embarazos sin complicaciones. Con respecto a los antecedentes de la enfermedad actual relata que a la edad de cinco años sufrió un traumatismo en el dorso nasal del lado derecho con fractura ósea y que desde ese momento apareció una sobreelevación dura a la palpación del área traumatizada que comenzó a crecer progresivamente cubierta de piel de aspecto normal, por lo cual debió ser intervenida quirúrgicamente en la infancia, no recuerda a qué edad. Desde entonces la lesión se mantuvo estable hasta los 30 años cuando comienza a percibir la deformación del paladar duro del lado derecho que crece lentamente sin dolor.

Al examen físico se observa asimetría facial a expensas del tercio medio, por una ligera irregularidad en la zona de la apófisis ascendente del maxilar superior derecho en su unión con los huesos propios, indolora, de consistencia dura, recubierta de piel normal. A nivel intraoral presenta deformación de la apófisis palatina del hueso maxilar derecho de consistencia dura, superficie lobulada y recubierta de fibromucosa normal que se extiende hasta la línea media y de la cara palatina de los incisivos hasta limitar con el paladar blando. No duele a la palpación y se acompaña con ligera deformación del reborde alveolar a nivel vestibular en el sector de premolares y molares.

En la base del cuello presenta otra lesión dura a la palpación e indolora en el área de articulación de la clavícula derecha con el esternón, revestida de piel normal, indolora.

Se realiza tomografía computada del macizo facial sin contraste donde se evidencia imagen compatible con lesión fibroósea que deforma el paladar desplazando a la sutura media, pero sin atravesarla, deformación de la apófisis ascendente del maxilar derecho con obliteración casi total de la narina ipsilateral, desplazamiento de la pared interna del seno maxilar sin erosionar las corticales, ligero abombamiento de la tabla vestibular sin alterar la posición de las piezas dentarias. Los límites del polo anterior y posterior de la lesión están pobremente definidos y el patrón radiopaco semeja vidrio esmerilado.

Los valores del hemograma, glucemia y perfil fosfocálcico son normales, pero presenta insuficiencia de 25 hidroxivitamina D. No presenta trastornos hormonales, solo antecedente de embarazos.

Luego de valorar el Riesgo Quirúrgico que resulta habitual para el tipo de procedimiento se realiza la biopsia incisional, que en conjunción con el aspecto clínico y radiológico de la lesión confirma el diagnóstico de Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial Polioestótica.

Se ofrece la posibilidad de realizar cirugía de remodelado de la lesión en paladar, pero rechaza la opción porque refiere que no le duele ni le molesta y que tiene temor a la intervención quirúrgica.

Discontinúa los controles durante 8 años, hasta los 45 cuando realiza nueva consulta habiendo sido citada por el profesional tratante. Al examen clínico y tomográfico no se detecta crecimiento de la lesión, la cual mantiene forma y tamaño similar al de la primera consulta. Basados en el cese de crecimiento de la lesión, se decide en conjunto con la paciente continuar con conducta expectante, se receta suplemento de calcio y refuerzo de vitamina D en tomas mensuales indicadas por endocrinólogo. Además, ha sido orientada a sostener la regularidad de los controles de por vida.

Tiempo de seguimiento: 8 años.

A continuación, se incorpora Ficha Gráfica con imágenes del caso clínico.

**CASO CLÍNICO 2:**  
**DISPLASIA FIBROSA POLIOSTÓTICA - MAXILAR Y CLAVÍCULA**  
Estabilización de las lesiones



Fig. 22: Asimetría facial a expensas del tercio medio de la cara, lado derecho.



Fig. 23: Afección de clavícula derecha.



Fig.24: Oclusión habitual conservada, piezas dentarias normoimplantadas.



Fig.25: Lesión que deforma la bóveda palatina, fibromucosa de aspecto normal.



Fig.26 – 27: TC cortes axiales: lesión radiopaca con límites difusos que deforma la bóveda palatina, desplazando la sutura sin atravesarla.

c. Caso Clínico N° 3

Displasia Fibrosa Monostótica - Asociación poco frecuente con otras Lesiones Fibroósas - Lesión híbrida de mandíbula: Granuloma Central de Celulas Gigantes (GCCG), Fibroma Osificante (FO), Displasia Ósea Periapical (DOP) y DF.

Paciente de 14 años de edad, sexo femenino, con antecedentes familiares de artritis, hiperglucemia y dislipidemia que consulta por tumoración en la mandíbula, deformante y de crecimiento rápido.

En el interrogatorio refiere cefaleas, episodios de adormecimiento del labio inferior (parestesia), no presentando sintomatología dolorosa en la región mandibular. Manifiesta cambios progresivos en la oclusión principalmente en el sector anterior, con dificultad para la masticación.

Al examen facial presenta asimetría a expensas del tercio inferior de la cara, con marcado prognatismo mandibular y borramiento del surco labiomentoniano. A nivel intraoral se observa mordida invertida anterior, malposición dentaria, borramiento del surco vestibular. A la palpación se detecta tumefacción dura en zona sinfisiaria que deforma la tabla vestibular y se extiende hasta la zona de premolares del lado izquierdo. No se observa alteraciones en las mucosas de revestimiento ni se palpa adenomegalias cervicales.

Se realiza estudios de rutina prequirúrgicos para biopsia e interconsulta con endocrinología. El hemograma, coagulograma y glucemia son normales, al igual que el perfil fosfocálcico y FAL. Estudios hormonales normales.

En Rx panorámica se observa lesión que se extiende desde la pieza dentaria 44 a la 37, con diferentes patrones radiográficos: quístico con áreas corticalizadas en la zona parasinfisiaria derecha, mixto con bordes netos en la zona sinfisiaria y de premolares izquierdos, radiopaco periapical del 36 y esclerótico en el cuerpo mandibular a nivel de molares izquierdos. Irregularidad en el contorno de la basilar y las raíces de las piezas dentarias incluidas en la lesión se encuentran desplazadas.

En TC cortes axiales y coronales del macizo craneofacial sin contraste se observa franca alteración de la estructura ósea de la mandíbula que compromete la región sinfisiaria con extensión hacia ambos lados, predominantemente hacia el izquierdo con afección del cuerpo mandibular. Hay sectores líticos con interrupción de la cortical externa y otros de esclerosis ósea que rodean al conducto dentario inferior izquierdo e involucran el periápice

de premolares y molares con aspecto de vidrio esmerilado. Protruye hacia el piso de la boca por expansión de cortical interna.

Se procede a la realización de biopsia ósea incisional con trefina y curetas en la región sinfisiaria, por abordaje intraoral con realización de colgajo a espesor total protegiendo la emergencia del nervio mentoniano izquierdo, en estrecha relación con la lesión, bajo anestesia local. El resultado anatomopatológico es Granuloma Gigantocelular Central con la sugerencia de descartar hiperparatiroidismo.

Se decide tratamiento quirúrgico de la lesión bajo anestesia general. En el procedimiento se realiza osteotomía y ostectomía de la tabla vestibular de la región sinfisiaria con instrumental rotatorio. Con curetas y siguiendo el plano de clivaje se reseca la lesión que afecta la medular. También se toma una muestra de tejido óseo de la zona molar izquierda.

La histopatología de la pieza operatoria arroja el resultado de Fibroma Cemento Osificante con focos de células gigantes multinucleadas y focos hemorrágicos.

La lesión sigue una evolución tórpida durante dos años con signos de persistencia y ligero crecimiento corroborados tomográficamente. Se solicita IC con la Facultad de Odontología de la UBA donde se realiza nueva biopsia que arroja el resultado de Displasia Fibrosa.

Ante la rareza de tres informes anatomopatológicos diferentes y por la edad de la paciente, se decide adoptar conducta expectante con rigurosos controles clínicos y/o radiográficos explicándole las particularidades del caso y la importancia de los controles.

A la edad de 18 años, 4 años después de la cirugía realizada, la lesión se presenta estable sin evidenciar cambios en la morfología y tamaño que indiquen crecimiento.

A los 22 años la paciente percibe nuevo crecimiento de la lesión, a nivel sinfisiario y de cuerpo mandibular izquierdo, corroborado tomográficamente por aumento de la deformidad que afecta principalmente la tabla vestibular, pero con un patrón radiológico más denso que la lesión inicial que se traduce en predominancia de áreas radiopacas a pesar de seguir siendo mixto. Refiere estar tomando medicación anticonceptiva vía oral. Se sugiere suspender los anticonceptivos por posible asociación al crecimiento de la lesión según algunos reportes bibliográficos y se decide realizar nueva biopsia.

Teniendo en cuenta los tres diagnósticos anatomopatológicos diferentes (Granuloma Gigantocelular Central, Fibroma Cemento Osificante y Displasia Fibrosa), con la característica de estar comprendidos dentro de las lesiones fibroóseas de los maxilares

en la Clasificación Histológica realizada por la OMS, se diseña un protocolo de biopsia seriada bajo anestesia local tomando muestras de diferentes áreas de la lesión: zona parasinfisiaria derecha, zona parasinfisiaria izquierda en relación al agujero mentoniano y cuerpo mandibular izquierdo en el área de molares. Dichas muestras se remiten al estudio anatomopatológico en frascos separados y rotulados especificando el sitio de toma.

Los resultados son:

-Sínfisis derecha: Recidiva de Granuloma Gigantocelular Central

-Sínfisis izquierda: Fibroma Osificante

-Cuerpo mandibular izquierdo: Displasia Fibrosa

Con este hallazgo histopatológico se confirma la coexistencia de tres lesiones diferentes en la mandíbula, asociación rara pero que ya había sido reportada en la bibliografía. Además, radiográficamente se detecta lesión radiopaca lobulada con pérdida de la línea del ligamento periodontal en el periápice de pd 36, compatible con Displasia Ósea Periapical.

Se realiza el seguimiento clínico radiográfico y tomográfico de la paciente con periodicidad anual durante siete años hasta la edad de 30 años. Durante el mismo hubo períodos de quiescencia alternados con otros de crecimiento lento e indoloro de la lesión, pero sin causar gran deformidad. Radiológicamente se detectó dicho crecimiento a nivel general en las tres zonas con diferente diagnóstico, con distintos patrones, radiolúcido en parasínfisis derecha, mixto en parasínfisis izquierda y radiopaco con aspecto de vidrio esmerilado en cuerpo mandibular izquierdo. La zona de mayor crecimiento fue la del Fibroma Cemento Osificante, de aproximadamente 1 cm.

Cabe destacar que durante los años de seguimiento no hubo alteraciones del metabolismo fosfocálcico, pero se diagnosticó hipovitaminosis D e hipotiroidismo siendo tratada por el servicio de Endocrinología.

Tiempo de seguimiento: 16 años.

A continuación, se incorpora Ficha Gráfica con imágenes del caso clínico.

**CASO CLÍNICO 3:  
DISPLASIA FIBROSA MONOSTÓTICA – ASOCIACIÓN POCO FRECUENTE CON  
OTRAS LESIONES FIBROÓSEAS**

Lesión híbrida de mandíbula, asociación de DF, FO, DOP y GCCG.



Fig. 28: Asimetría facial a expensas del tercio inferior de la cara, lado izquierdo.



Fig. 29: Perfil: Promontionismo producido por crecimiento de la lesión en la sínfisis.



Fig. 30: Maloclusión, mordida invertida, lesión ósea sobreelevada nodular en relación a premolares inferiores del lado izquierdo, revestida de mucosa normal.



Fig. 31: Rx Panorámica: diferentes lesiones de aspecto radiológico variable, Granuloma Central de Celulas Gigantes en parasínfisis derecha (radiolúcido), Fibroma Osificante en sínfisis y parasínfisis izquierda (mixto), Displasia Ósea Periapical en sector 36 (radiopaco) y Displasia Fibrosa en el cuerpo mandibular, sector 36, 37 y retromolar (radiopaco). Desplazamiento de las raíces de las piezas dentarias involucradas.



Fig. 32: TC corte axial: lesión mixta que expande corticales sin perforarlas.

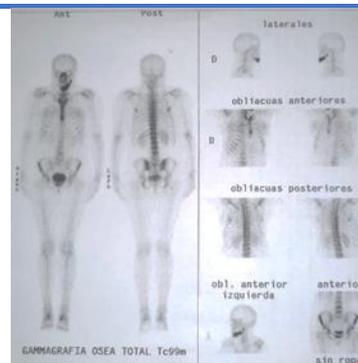


Fig. 33: Gammagrafía ósea de cuerpo entero con MDP-Tc99m: aumento de la fijación del trazador en mandíbula.

d. Caso Clínico N° 4

Displasia Fibrosa Monostótica – Cuerpo Mandibular. Estabilización de la lesión.

Paciente de 14 años de edad, sexo femenino, sin antecedentes patológicos familiares ni personales, a excepción de tumoración mandibular por la cual consulta.

En el interrogatorio refiere crecimiento lento, progresivo y asintomático de lesión en la mandíbula desde los 12 años que fue deformando el contorno facial. Menarca a los 11 años.

Presenta asimetría a expensas del tercio inferior de la cara, lado derecho, con aumento del volumen del cuerpo mandibular y deformación de la basilar. Manifiesta cambios progresivos en la oclusión principalmente en el sector posterior. No refiere parestesia.

Al examen intraoral con las arcadas en oclusión se observa alteración del plano oclusal y malposición de las piezas dentarias pósterosuperiores y posteroinferiores, el maxilar superior acompaña la deformación mandibular, la mucosa de revestimiento es de aspecto normal. Con la boca abierta se observa abombamiento de las tablas mandibulares vestibular y lingual, duro a la palpación con borramiento del surco vestibular, reborde alveolar inferior deformado con volcamiento hacia lingual de molares y premolares inferiores del lado derecho.

La Rx Panorámica muestra en cuerpo mandibular derecho, la clásica lesión radiopaca con aspecto de vidrio esmerilado y bordes mal definidos con desplazamiento y deformación de la basilar. Se extiende desde la pieza dentaria 43 y avanza por el cuerpo hasta afectar la rama ascendente derecha. Las raíces de las piezas dentarias incluidas en la misma se encuentran desplazadas, sin signos de reabsorción y se desdibuja la lámina dura.

En la TC cortes axiales y coronales sin contraste se observa la lesión radiopaca homogénea en cuerpo y rama mandibular del lado derecho, abombamiento, deformación y adelgazamiento de tablas vestibular y lingual.

Se realiza estudios de rutina prequirúrgicos para biopsia y también interconsulta con endocrinología. El hemograma, coagulograma y glucemia son normales, al igual que el perfil fosfocálcico y FAL. Estudios hormonales normales.

La histopatología de la muestra obtenida por biopsia ósea incisional bajo anestesia local da como resultado Displasia Fibrosa, que encuadramos en la clasificación de DFM al descartar afección de otros huesos.

Por razones estéticas se indica cirugía cosmética de remodelado de la tabla externa y basilar bajo anestesia general. Se realiza abordaje intraoral con incisión sobre borde anterior de rama ascendente, crevicular de molares y premolares derechos y liberadora vertical en la zona de incisivos inferiores tallando un colgajo a espesor total, se repara el nervio mentoniano y se utiliza instrumental rotatorio con abundante refrigeración para eliminar el exceso de tejido óseo displásico y recontornear la mandíbula tomando como referencia el lado sano.

Se realiza controles semestrales en los que se observa estabilización de la lesión. Se solicita Centellografía ósea de cuerpo entero con radioisótopo Tc99 a fin determinar la progresión de la enfermedad y descartar otros focos. En el centellograma se observa imagen única en el cuerpo mandibular derecho de muy intensa captación del marcador, así como también en ATM derecha probablemente asociada a proceso inflamatorio por desórdenes internos.

Desde los 14 años hasta los 19, se realizó controles periódicos anuales clínicos, tomográficos y endocrinológicos sin alteraciones. La lesión se mantuvo estable, asintomática, sin denotar cambios de tamaño o de forma.

En la adultez, a partir de los 20 años presentó déficit de vitamina D3, persistente en todos los controles a pesar de recibir suplementos, además presentó aborto espontáneo y alteraciones endocrinológicas. Hasta el último control realizado a los 23 años no hubo crecimiento de la lesión

En Tomografía Cone Beam de seguimiento, último control realizado, se observa persistencia de la lesión con radiopacidad homogénea similar vidrio esmerilado con corticales adelgazadas y bordes difusos. Como no completó el tratamiento de ortodoncia por razones económicas, las piezas dentarias persisten mal alineadas.

Tiempo de seguimiento: 9 años.

A continuación, se incorpora Ficha Gráfica con imágenes del caso clínico.

**CASO CLÍNICO 4:  
DISPLASIA FIBROSA MONOSTÓTICA – CUERPO MANDIBULAR**  
Estabilización de la lesión



Fig. 34: Ligeras asimetría facial a expensas del tercio inferior de la cara, lado derecho, con aumento del volumen del cuerpo mandibular y deformación de la basilar.



Fig. 35: Arcadas dentarias en oclusión: alteración del plano oclusal y malposición de las piezas dentarias. El maxilar superior acompaña la deformación mandibular, mucosa de revestimiento normal. Fig. 36: Reborde alveolar inferior: volcamiento hacia lingual de molares y premolares del lado derecho, abombamiento de las tablas óseas vestibular y lingual.



Fig. 37: TC corte axial: lesión radiopaca en cuerpo mandibular derecho, abombamiento y deformación de tablas vestibular y lingual.

Fig. 38: TC: Lesión con radiopacidad homogénea y corticales adelgazadas.



Fig. 39: Rx Panorámica: desplazamiento y deformación de la basilar, lesión con aspecto de vidrio esmerilado desde la región parasinfisiaria hasta la rama derecha.



Fig. 40: Imagen intraoperatoria: deformación de tabla ósea vestibular desde la línea media hasta gonion.



Fig. 41: Resultado final: remodelado con conservación del nervio dentario inferior.

e. Caso Clínico N° 5

## Displasia Fibrosa Poliostótica Gigantiforme

Paciente de 45 años, sexo femenino que consulta por severa asimetría facial de los tres tercios de la hemicara derecha. Refiere que la tumoración apareció diez años antes, a la edad de 35 años y que desde entonces fue creciendo lentamente. Como antecedentes personales refiere hipertensión arterial y cuatro partos normales.

Al examen físico presenta severa deformación facial que compromete la mandíbula, dura a la palpación, de aproximadamente 15 cm. en su diámetro mayor, deforma polilobulada y revestida de piel normal. Alteración de la anatomía del borde basilar desde el gonion derecho hasta la región parasinfisiaria izquierda. También presenta moderado agrandamiento de la región geniana derecha por deformación del malar, deformación de la escama del temporal y zona parietotemporal.

Al examen intraoral se observa deformación del surco vestibular inferior por protrusión de la masa ósea, desde la zona retromolar derecha hasta la zona canina contralateral. Edentulismo posterior. Afección poco perceptible del reborde alveolar y de la posición de las piezas dentarias. Maloclusión. Mucosa de revestimiento normal con ligera hiperemia a nivel de molares derechos. Cicatriz de abordaje quirúrgico para toma de muestra para biopsia en el fondo de surco vestibular inferior.

En la evaluación tomográfica se observa lesión poliostótica que afecta hemicráneo derecho (calota, base de cráneo, huesos del tercio medio facial y mandíbula) causando gran deformación, con desplazamiento de estructuras nobles y afección del oído izquierdo. Los bordes son difusos, el patrón radiológico es predominantemente mixto y en algunas áreas similar a vidrio esmerilado.

En la gammagrafía ósea de cuerpo completo con MDP-Tc99m se informa leve a moderada hiperemia con distribución irregular en la región sinfisiaria y retromolar derecha. Las imágenes tardías muestran franco e irregular aumento de la fijación del trazador en la proyección de la mandíbula, rama derecha, malar, arco cigomático, cara externa de la órbita y temporal en su totalidad.

En la evaluación endocrinológica se solicita hemograma, calcemia y fosfatemia con valores dentro de parámetros normales. La PTH y FAL se encuentran elevadas.

El resultado histopatológico corresponde a Displasia Fibrosa, que por el número de huesos afectado clasifica como polioestótica.

Se asume conducta quirúrgica. Bajo anestesia general, se realiza el abordaje intraoral con una incisión que se extiende por fondo de surco desde el borde anterior de la rama mandibular derecha hasta pasar la línea media. Se realiza osteotomía y ostectomía para eliminar la tabla vestibular y acceder a la lesión. Remodelado mandibular con instrumental rotatorio, cincel y curetas. El tejido retirado presenta aspecto de arena mojada y como hallazgo intraoperatorio se observa lesión quística en la sínfisis. Se logra reducir la lesión y mejorar la estética del rostro.

Nueve años después, a los 54 años, vuelve a control por reactivación de la lesión. En la TC se constata aumento de tamaño de los huesos que conforman la mitad derecha de la cara, con extensión a base de cráneo y parietal. La lesión presenta patrón de vidrio esmerilado con cortical adelgazada y en algunas áreas perforada. Afección del conducto auditivo externo por extenso compromiso del hueso temporal y ocupación de la caja timpánica. Presenta también deficiencia de vitamina D, altos niveles de PTH y FAL. Es medicada por el Servicio de Endocrinología con Pamidronato 90mg y suplemento de vitamina D cada 6 meses. Con este tratamiento se logra detener el crecimiento y equilibrar el metabolismo fosfocálcico por dos años, pero luego, vuelve a crecer la lesión.

En TC de control luego de dos años de la terapia con bifosfonatos, se informa progresión de la enfermedad especialmente en la base de cráneo con mayor compromiso de la silla turca y de la escama del temporal contralateral, que no estaba afectado con anterioridad. Se acompaña nuevamente con aumento de la FAL y PTH.

Con esta evolución tórpida, la lesión ha tenido algunos momentos de estabilidad, pero fue preponderantemente activa durante toda la vida adulta de la paciente llegando a ser una DF Gigantiforme.

Tiempo de seguimiento: 11 años.

A continuación, se incorpora Ficha Gráfica con imágenes del caso clínico.

**CASO CLÍNICO 5:  
DISPLASIA FIBROSA POLIOSTÓTICA GIGANTIFORME  
Sin estabilización de la lesión.**

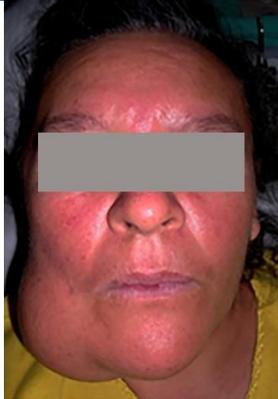


Fig. 42: Severa asimetría facial de los tres tercios de la hemicara derecha.



Fig. 43: Gran aumento de volumen y deformación de aspecto multilobulado la basilar y del cuerpo mandibular recubierta de piel normal.

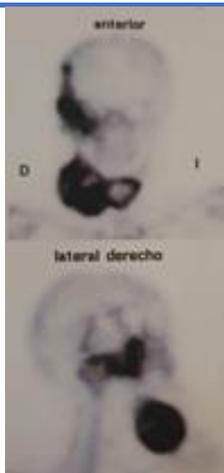


Fig. 44: Gammagrafía ósea con MDP – TC99: captación del trazador en las diferentes áreas del hemicráneo derecho.

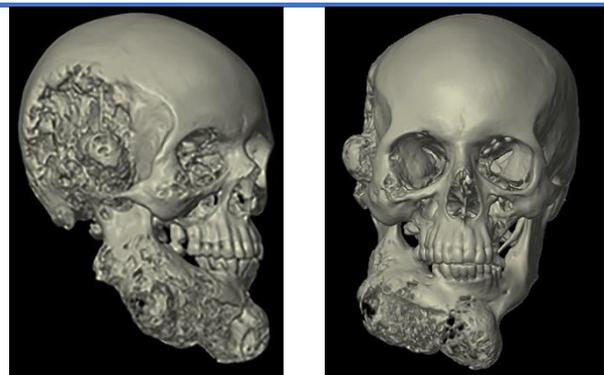


Fig. 45 – 46: Reconstrucción 3D. Severa deformación ósea de los tres tercios faciales del lado derecho.

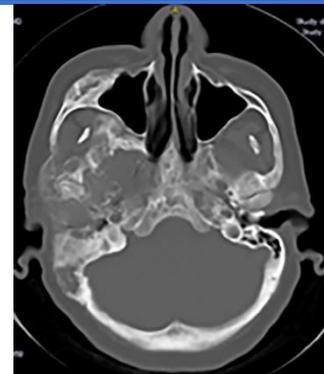
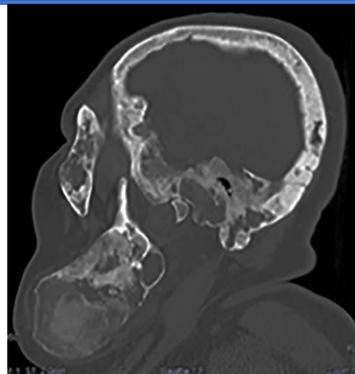


Fig. 47 – 49: TC cortes coronal, sagital y axial: extensa lesión con patrón mixto, afección de los huesos del hemicráneo derecho (parietal, malar, frontal, maxilar, esfenoides, temporal y mandíbula).

f. Caso Clínico N°6

## Displasia Fibrosa Monostótica en Maxilar- Recidiva de la lesión.

Paciente de sexo masculino de 29 años de edad que consulta por deformación facial en región geniana derecha, sin antecedentes patológicos familiares ni personales, a excepción de la lesión mencionada. Refiere que desde los 13 años presenta crecimiento lento y continuo de formación tumoral en maxilar superior derecho, con diagnóstico histopatológico de Displasia Fibrosa.

Al examen clínico presenta marcada asimetría facial a expensas de tumoración en el tercio medio de la cara, lado derecho, con borramiento del surco nasogeniano.

Al nivel intraoral se observa severa deformación de la apófisis alveolar del maxilar, de consistencia dura y de superficie lisa a la palpación, con abombamiento de las tablas externa e interna, que expande también la apófisis palatina hasta sobrepasar la línea media. Se observa descenso de la arcada dentaria con inclinación del plano oclusal, manteniendo el acople con la mandíbula. En el reborde edéntulo de la lesión se observa la impronta de las caras oclusales de los molares inferiores. La mucosa que reviste la lesión conserva características normales.

En TC cortes axiales y coronales del macizo craneofacial sin contraste se observa marcado aumento del tamaño del maxilar superior derecho por la lesión que involucra todo el reborde alveolar y el seno maxilar, afecta el paladar atravesando la sutura media y extendiéndose hasta los incisivos contralaterales. Disminución del tamaño del seno maxilar y obliteración parcial de la narina ipsilateral. Muestra un patrón de esclerosis difusa con un diámetro de 6.2cm por 4.7cm.

Se realiza toma de muestra para biopsia, por abordaje intraoral bajo anestesia local, obteniendo tejido óseo displásico con aspecto de arena mojada. Se confirma el diagnóstico de histopatológico Displasia Fibrosa.

Se explica al paciente las opciones quirúrgicas de remodelado o resección amplia con las ventajas y desventajas de cada una. Se decide adoptar criterio conservador y realizar remodelado de la tabla externa ósea, con preservación de las piezas dentarias. Se logra eliminar el abombamiento vestibular mediante la técnica de *shaving* o afeitado del hueso, pero persiste el canteo del plano oclusal.

El paciente discontinúa los controles por estabilidad de la lesión, pero a los 39 años, 10 años después del último control vuelve a consultar por reactivación de la lesión y dolor. Se realiza estudios de laboratorio complementarios, con FAL ligeramente aumentada, PTH y Vitamina D normales. Se plantea la hemimaxilectomía y rechaza el tratamiento. Dos años más tarde continúa con dolor y crecimiento lento de la lesión solicitando nueva cirugía cosmética.

Tiempo de seguimiento: 12 años.

A continuación, se incorpora Ficha Gráfica con imágenes del caso clínico.

**CASO CLÍNICO 6:  
DISPLASIA FIBROSA MONOSTÓTICA EN MAXILAR**

Reactivación de la lesión.



Fig. 50: Asimetría facial por lesión de DF en maxilar derecho. Piel de aspecto normal, borramiento del surco nasogeniano. Fig. 51: Arcadas en oclusión, deformación del reborde superior derecho con expansión de las corticales vestibular y palatina, inclinación del plano oclusal manteniendo el acople de ambas arcadas. Fig. 52: Deformación de apófisis palatina del hueso maxilar, mucosa de revestimiento de aspecto normal con impronta de la cara oclusal de las piezas dentarias antagonistas en la región edéntula.



Fig. 53: Rx Panorámica: Lesión radiopaca con aspecto de vidrio esmerilado con márgenes difusos que se extiende desde la línea media del maxilar superior derecho hasta la tuberosidad con deformación del reborde alveolar, cambios en la posición de piezas dentarias, desplazamiento superior del piso del seno maxilar y fosa nasal ipsilateral.



Fig. 54: TCCB: vista frontal, gran deformación de la apófisis alveolar, abombamiento de las corticales que se encuentran adelgazadas. Desplazamiento del premolar incluido en la lesión. Fig. 55: TCCB: vista sagital, deformación el paladar a nivel de la pd.12. Expansión de la cortical palatina por la lesión radiopaca homogénea.

g. Caso Clínico N° 7

DFM en malar. Estabilización.

Paciente de sexo femenino de 43 años de edad que consulta por lesión de crecimiento lento e indoloro en el pómulo derecho, de aproximadamente un año de evolución. No refiere antecedentes patológicos relevantes.

Al examen físico se observa asimetría facial a expensas del tercio medio del lado derecho con tumoración dura y redondeada, de superficie lisa cubierta por tejido cutáneo normal. Tomográficamente se observa la lesión de DF con degeneración quística que ocupa el cuerpo del malar derecho, desplaza la pared del seno maxilar así como también desplaza hacia medial y adelgaza el reborde orbitario.

Se decide realizar cirugía con anestesia general, y abordaje quirúrgico intraoral. Previa punción aspiración se realiza la incisión en la mucosa del fondo de surco vestibular superior derecho, se levanta un colgajo a espesor total hasta exponer la cara anterior o facial deformada del malar. Se talla una ventana con instrumental rotatorio para el acceso a la lesión evidenciando la cavidad quística en el cuerpo del malar afectado. El curetaje de la lesión unilocular con áreas de tejido óseo displásico, se acompaña con colocación de material de injerto heterólogo que se compacta dentro de la cavidad. Recolocación de la tapa cortical y sutura del colgajo.

El análisis histopatológico, en correlación con la clínica y la radiología dio como resultado Displasia Fibrosa Monostótica en asociación con degeneración quística.

Se realizó controles periódicos clínico-radiográficos durante 2 años sin evidenciar crecimiento de la lesión.

Tiempo de seguimiento: 2 años.

A continuación, se incorpora Ficha Gráfica con imágenes del caso clínico.

**CASO CLÍNICO 7:**  
**DISPLASIA FIBROSA MONOSTÓTICA EN MALAR**  
Degeneración quística. Caso poco frecuente.



Fig. 56: Asimetría facial a expensas del tercio medio, lado derecho.



Fig. 57: Tumoración dura en el complejo maxilomalar, vista cráneo-caudal.



Fig. 58: Deformación del contorno facial.



Fig. 59: TC coronal: lesión de DF en malar derecho con degeneración quística que desplaza la pared del seno maxilar y el reborde orbitario. Fig. 60: Abordaje quirúrgico intraoral con evidenciación de la cavidad quística en el cuerpo del malar afectado. Cirujana: Dra. Myriam Michelli.

h. Caso Clínico N°8

## Displasia Fibrosa Poliostótica – Temporal y Parietal. Reactivación de la lesión

Paciente adulta de 29 años, sexo femenino, que consulta por dolor en articulación temporomandibular derecha, dificultad para la apertura bucal y tumoración en región cigomática derecha.

Antecedentes familiares de diabetes, hipertensión arterial y asma. Con respecto a los antecedentes personales refiere mareos y cefaleas en la zona temporal derecha donde se ha realizado cirugía de resección de la escama del temporal y parte del hueso parietal. También refiere 2 partos por cesárea y medicación anticonceptiva via oral.

Como antecedentes de la enfermedad actual relata que a los 15 años comenzó a notar asimetría leve por tumoración en la región temporal y que después de su primer embarazo, a los 20 años, la lesión aumentó de tamaño. A los 28 años presentó mareos, parestesia en el cuero cabelludo de la zona temporal y cefalea en región temporal y parietal derecha. A los 30 años se realizó cirugía de exéresis de la lesión y reconstrucción del defecto de la calota con malla de titanio. La histopatología en correlación con los estudios clínicos y radiológicos confirma el diagnóstico de Displasia Fibrosa Poliostótica.

Desde entonces queda con dificultad y dolor en la apertura bucal siendo derivada por su neurocirujano para tratamiento de ATM.

En la evaluación física se observa asimetría facial a expensas del tercio medio y superior de la hemicara derecha con hundimiento a nivel de la escama del temporal por defecto posterior a resección parcial y prominencia ósea por nuevo crecimiento de la lesión en la zona del cóndilo del temporal y apófisis cigomática. Presenta un área de flogosis preauricular, en relación a la ATM y discreta tumoración dura y circunscripta, recubierta de piel normal en el área geniana derecha. A nivel intraoral hay restricción de la apertura bucal con trismus, edentulismo parcial y policaries. No presenta lesiones tumorales intraorales.

En las TC de cortes coronales previas a la cirugía craneal se observa lesión radiopaca en escama y peñazco temporal derecho, en cortes axiales se detecta extensa lesión afectando la base de cráneo con patrón mixto y bordes difusos.

La imagen tomográfica 3D postquirúrgica, muestra resección parcial de la lesión por craniectomía a nivel de la escama del temporal y reconstrucción del defecto con malla de

titanio. A nivel de la cavidad glenoidea, persistencia de la lesión con aspecto de vidrio esmerilado y patrón esclerótico.

Cuatro años después de la cirugía craneal presenta crecimiento de la lesión en la zona articular, arco cigomático y malar. La Rx panorámica muestra alteración morfológica de la ATM derecha con deformación de la cavidad glenoidea y cóndilo del temporal ocupada por lesión radiopaca, el cóndilo mandibular no presenta grandes alteraciones de forma y tamaño. Se realiza estudios endocrinológicos, de perfil fosfocálcico que se encuentran dentro de parámetros normales. Es tratada con placa de levante oclusal para atenuar la sintomatología articular.

Tiempo de seguimiento: 4 años.

A continuación, se incorpora Ficha Gráfica con imágenes del caso clínico.

**CASO CLÍNICO 8:**  
**DISPLASIA FIBROSA POLIOSTÓTICA – TEMPORAL Y PARIETAL**  
 Reactivación de la lesión



Fig. 61: Asimetría facial de los tercios medio y superior de la hemicara derecha, con hundimiento a nivel de la escama del temporal por defecto posterior a resección parcial y prominencia ósea por nuevo crecimiento de la lesión en la zona del cóndilo del temporal y apófisis cigomática.



Fig. 62: TC pre quirúrgica corte coronal: lesión radiopaca en escama temporal derecha.

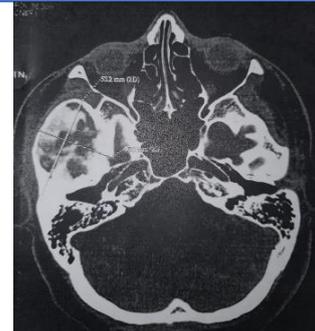


Fig. 63: TC prequirúrgica corte axial: extensa lesión afectando la base de cráneo con patrón mixto.

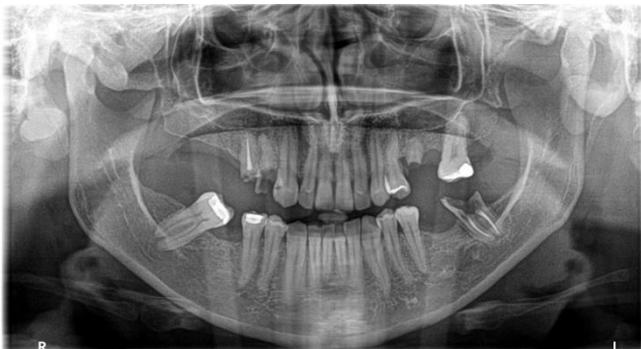


Fig. 64: Rx panorámica postquirúrgica: alteración morfológica de ATM derecha con deformación de la cavidad glenoidea.

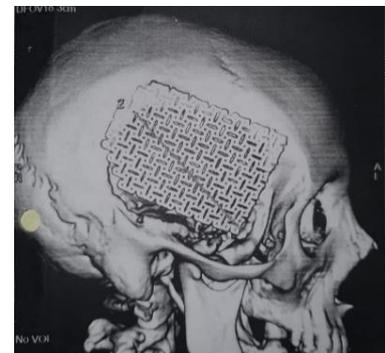


Fig. 65: Imagen 3D postquirúrgica, resección parcial y reconstrucción del defecto óseo con malla de titanio.

i. Caso Clínico N°9

## Displasia Fibrosa Monostótica – Mandíbula . Estabilización

Paciente de 31 años de edad, sexo masculino, sin antecedentes patológicos familiares y personales relevantes. Es derivado para evaluación y tratamiento de lesión indolora y deformante en mandíbula presente desde los 13 años de edad, que ha continuado incrementado su tamaño en el tiempo transcurrido.

A la exploración física presenta marcada asimetría facial a expensas del tercio inferior, lado derecho, con aumento del volumen del cuerpo mandibular, deformación y descenso de la basilar. No refiere parestesia ni dolor y la piel que la recubre es normal. A nivel intraoral se observa abombamiento de las tablas mandibulares vestibular y lingual, abarcando todo el cuerpo mandibular del lado derecho desde el triángulo retromolar hasta los incisivos inferiores izquierdos, duro a la palpación con borramiento del surco vestibular. El reborde alveolar inferior se encuentra deformado, parcialmente edéntulo y con piezas dentarias móviles incluidas en la lesión. La mucosa de revestimiento es normal con algunas áreas inflamadas en relación a enfermedad periodontal de las piezas dentarias involucradas.

La Rx Panorámica muestra la clásica lesión radiopaca con aspecto de vidrio esmerilado y bordes mal definidos que produce desplazamiento y deformación de la basilar. La TC aporta mejor definición del patrón radiológico donde se observa una zona osteolítica central con algunos sectores de esclerosis símil vidrio esmerilado y expansión de las corticales. Tamaño de la lesión: anteroposterior 6.5cm, vertical 5.9 cm y transversal 4.4cm.

La histopatología de la muestra obtenida por biopsia ósea incisional da como resultado Displasia Fibrosa, que encuadramos en la clasificación de DFM al descartar afección de otros huesos.

Se realiza tratamiento quirúrgico conservador, consistente en cirugía cosmética de remodelado de la tabla vestibular mediante curetaje y fresado. El tejido patológico es de consistencia blanda y las piezas dentarias (48, 47, 45) en relación a lesión son extraídas porque presentan movilidad.

Si bien es informado de la necesidad de controles anuales, el paciente concurre para control once años después de la cirugía cosmética, a los 46 años de edad. Persiste la deformación, pero se detuvo el crecimiento de la lesión. El tiempo de seguimiento es de 15 años. A continuación, se incorpora Ficha Gráfica con imágenes del caso clínico.

**CASO CLÍNICO 9:  
DISPLASIA FIBROSA MONOSTÓTICA – CUERPO MANDIBULAR**  
Estabilización de la lesión de la lesión



Fig. 66: Asimetría facial a expensas de la mandíbula, lado derecho. Tumoración que se extiende desde la línea media hasta el borde anterior de la rama montante y deforma el contorno facial. Desplazamiento de la basilar, lo que resulta en aumento de la altura del tercio inferior.



Fig. 67: Deformación del reborde alveolar inferior desde la zona del trígono derecho hasta el área incisiva, atravesando la línea media, abombamiento de las corticales vestibular y lingual. Mucosa de revestimiento normal, edentulismo parcial y múltiples focos de caries. Severa alteración del plano oclusal, mordida abierta contralateral a la lesión, solo dos piezas dentarias contactan al ocluir.



Fig. 68: Rx Panorámica: lesión radiopaca en el cuerpo mandibular izquierdo, aspecto de vidrio esmerilado y límites difusos, sobrepasa la línea media y desplaza la basilar, deforma el reborde alveolar.

j. Caso Clínico N°10

Displasia Fibrosa Poliostótica en integrantes de la misma familia. Presentación poco común.

Paciente adulto joven, de 18 años derivado para tratamiento de lesiones faciales de aproximadamente 1 año de evolución. Presenta como antecedente heredofamiliar de importancia que su madre y abuela materna tienen lesiones óseas deformantes en la cara.

Como antecedente de la enfermedad refiere que desde hace 1 año nota deformación progresiva e indolora en mandíbula y frente, de crecimiento rápido.

En el examen facial se detecta asimetría por protrusión de lesión ósea mandibular y frontal del lado izquierdo. Es más evidente la lesión mandibular, de aproximadamente 5cm de diámetro transversal y 4cm vertical, sin alteración de los tejidos cutáneos.

A nivel intraoral se observa tumoración que no traspasa la línea media y provoca expansión de las tablas vestibular y lingual del cuerpo mandibular del lado izquierdo. Compromete y deforma el reborde alveolar desde la pieza dentaria 33 a la 37. La mucosa de revestimiento es normal y la lesión es de consistencia dura.

En TC del macizo craneofacial sin contraste con cortes axiales y coronales se evidencia deformación y aumento de tamaño de la hemimandíbula izquierda afectando la arcada alveolar, compromiso de base de cráneo y de la calota craneana a nivel frontoparietal. Las lesiones tienen un aspecto Pagetoide, mixto, con áreas de esclerosis y otras de mayor radiolucidez.

Se realiza biopsia ósea incisional por abordaje intraoral de la cara externa de la mandíbula, el tejido óseo obtenido con trefina tiene gran fragilidad y semeja arena mojada. En concordancia con la clínica y la radiología se llega al diagnóstico histopatológico de Displasia Fibrosa Poliostótica.

A partir del diagnóstico, se realiza Centellografía de cuerpo completo con MDP-Tc99m donde se descartan lesiones extracraneales. En el cráneo y huesos de la cara se observaron múltiples áreas, muy irregulares, aisladas, con franco aumento de fijación del radiofármaco. Dichas áreas mostraron aumento del pool sanguíneo precoz, a priori compatibles con DF. Se decide conducta expectante con controles periódicos, con incumplimiento por parte del paciente, que vuelve a concurrir 8 años después con franco aumento del tamaño de las lesiones y mayor deformidad facial, presentando en este caso aumento de la FAL. Tiempo de Seguimiento: 8 años.

k. Caso Clínico N°11

Paciente de 36 años, sexo femenino que acompaña a su hijo para evaluación de displasia fibrosa y en el interrogatorio manifiesta malformaciones faciales. Como antecedentes heredofamiliares refiere que su madre también presenta alteraciones de la morfología craneal en la zona parietal y mandibular. Dentro de los antecedentes personales relata varios episodios de parálisis facial del lado derecho e izquierdo en diferente momento. En los antecedentes de la enfermedad actual manifiesta que a los 10 años de edad comenzó a producirse la deformación del área frontoparietal, a los 20 años de edad notó crecimiento anormal de la mandíbula en la zona lingual y a los 31 años, exteriorización de dicha tumefacción hacia vestibular con diagnóstico de Displasia Fibrosa Poliostótica.

Al examen físico presenta deformación del hueso frontal bilateral en la línea de crecimiento del pelo y en el área parietal izquierda. La mandíbula presenta promentonismo causado por la lesión, dura a la palpación y revestida de piel normal. A nivel intraoral se observa deformación del surco vestibular por protrusión de la masa ósea y gran expansión de la tabla lingual que ocupa gran parte del piso de la boca. La lesión traspasa la línea media. La mucosa de revestimiento es normal, los rebordes alveolares están deformados pero la oclusión no se encuentra alterada.

El perfil fosfocálcico es normal y no presenta alteraciones endocrinológicas.

En las Rx de cráneo frontal y de perfil se observa lesión poliostótica que afecta la calota craneal especialmente la zona frontoparietal. Existe gran deformación de la mandíbula desde el sector de premolares derechos hasta la zona retromolar izquierda. Las lesiones tienen bordes difusos, de patrón predominantemente esclerótico. A nivel extracraneal no se detecta otras lesiones

Ocho años después, a los 44 años, vuelve a control con las lesiones estabilizadas, sin variaciones en la forma y tamaño, por lo que se asume que no hubo crecimiento.

Tiempo de seguimiento: 8 años.

A continuación, se incorpora Ficha Gráfica con imágenes de los Clínicos 10 y 11.

**CASOS CLÍNICOS 10 y 11:  
DISPLASIA FIBROSA POLIOSTÓTICA EN INTEGRANTES DE LA MISMA FAMILIA**

Caso poco común, antecedente familiar de DF, madre y abuela.



Fig. 69: Asimetría Facial con deformación del hueso frontal lado izquierdo y del cuerpo mandibular ipsilateral. Fig. 70: TC corte coronal que muestra lesión de patrón mixto en hueso frontal y mandíbula. Fig. 71: TC corte axial: deformación y desplazamiento de las tablas vestibular y lingual desde el ángulo mandibular hasta la línea media. Fig. 72: TC corte axial: calota craneal, abombamiento frontal unilateral.

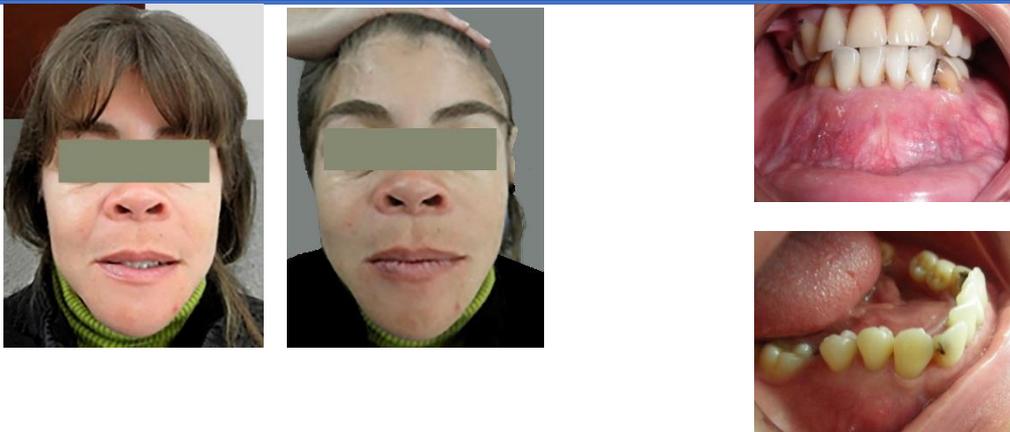


Fig. 73: Madre del paciente con DFP que también afecta hueso frontal y mandíbula. Fig. 74: Lesión que provoca deformación del hueso frontal en la línea del crecimiento del cabello, lado izquierdo y en mandíbula a nivel de cuerpo y sínfisis.

Fig. 75: Abombamiento de la tabla vestibular que afecta simétricamente ambos lados de la sínfisis, revestido de mucosa normal con borrado del surco vestibular. Fig. 76: Severa deformación del reborde alveolar que ocupa el piso de la boca, proyectándose a la zona sublingual.



Fig. 77: Rx Cráneo Frente: lesión radiolúcida en parietal izquierdo, y otra lesión de apariencia mixta en zona sinfisiaria y cuerpo lado izquierdo de la mandíbula. Fig. 78. Rx Cráneo Perfil: lesión radiopaca deformante en hueso frontal y lesión de gran tamaño que expande las corticales y la basilar de la mandíbula en la sínfisis y parasínfisis.

**IMÁGENES HISTOLÓGICAS DE DISPLASIA FIBROSA CRANEOMAXILOFACIAL**

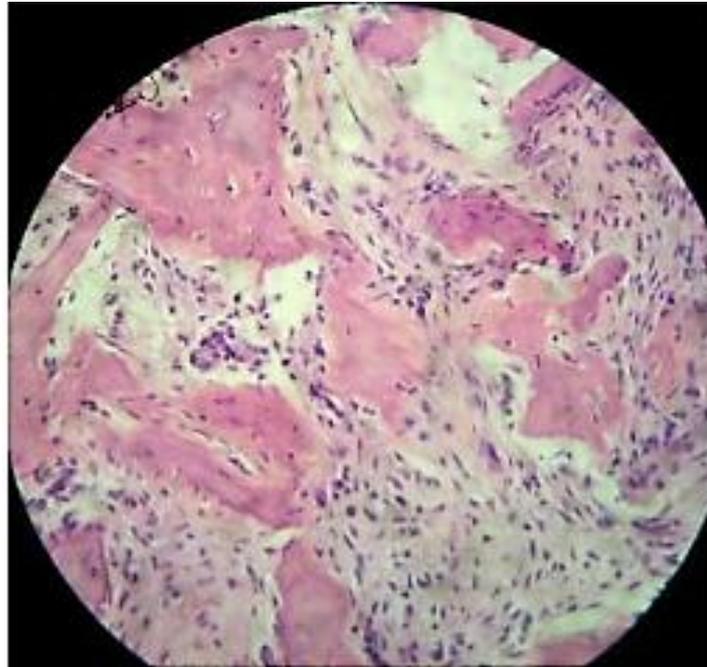


Fig. 79: H/E 40x Proliferación de tejido fibroso con trabéculas óseas reticulares, de tamaño, forma y distribución irregular. CASO 3. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Julio C. Perrando.

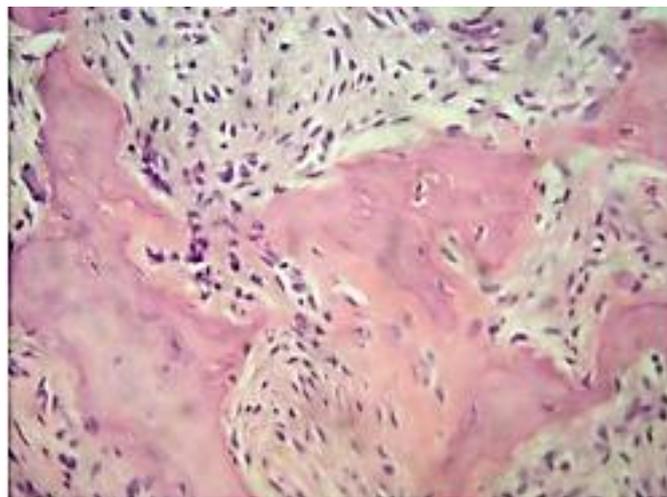


Fig. 80: H/E 60x A mayor detalle, características de las trabéculas óseas reticulares y el estroma fibroconectivo. Ausencia de atipias celulares. CASO 3. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Julio C. Perrando.

**CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS**  
**Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial. Tomografía Computada Cone Beam**  
**Imágenes de la Serie de Casos. Diferentes Patrones Radiográficos.**



Fig. 81: DFM – Maxilar derecho. Patrón radiopaco. Aspecto de vidrio esmerilado, adelgazamiento de las corticales, desplazamiento de la pared de fosas nasales.  
 Imágenes de TCCB del caso N° 6.

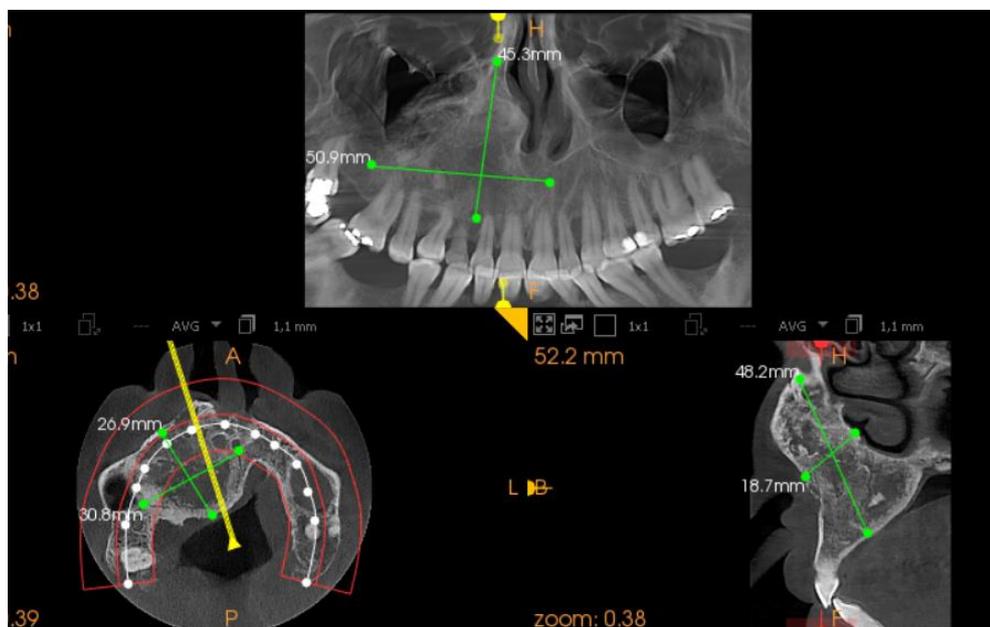


Fig. 82: DFP – Maxilar derecho. Patrón mixto. Desplazamiento del piso de seno maxilar y desplazamiento de la pared de la fosa nasal derecha con colapso de la narina.  
 Imágenes de TCCB del caso N° 2.

**CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS**  
**Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial. Tomografía Computada Cone Beam**  
**Imágenes de la Serie de Casos. Diferentes Patrones Radiográficos.**

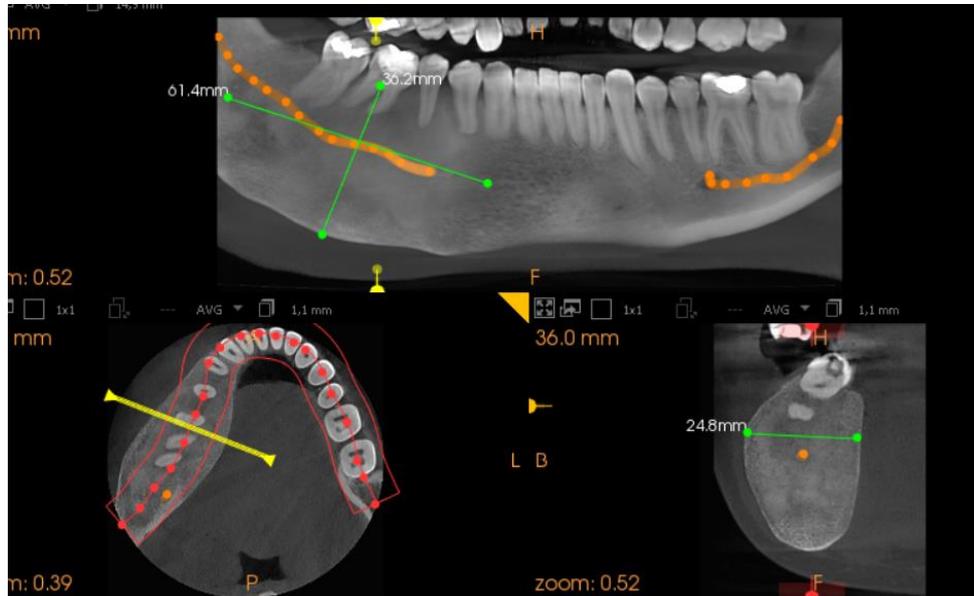


Fig. 83: DFM Mandíbula. Patrón radiopaco. Aspecto de vidrio esmerilado, adelgazamiento de las corticales, deformación de la basilar. Imágenes de TCCB del caso N° 4.

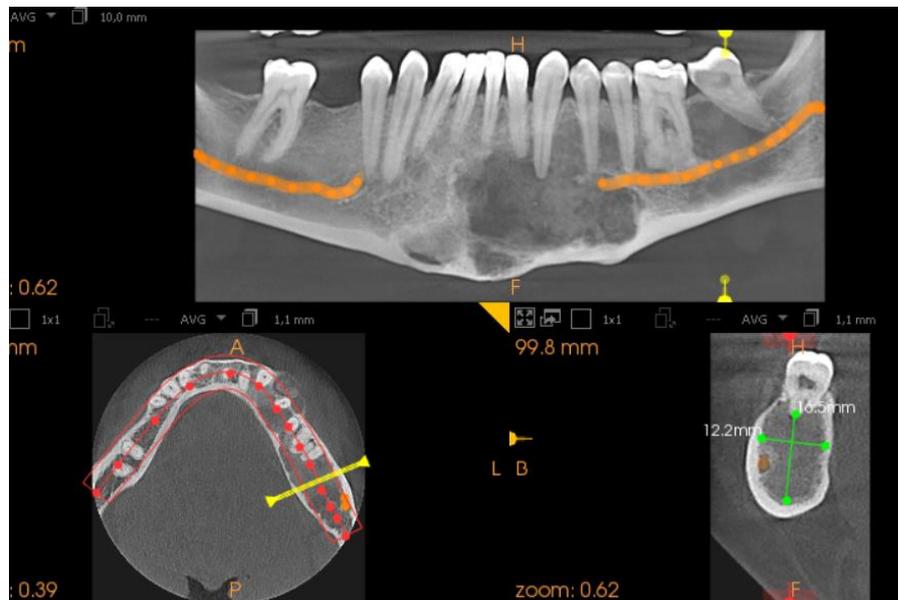


Fig. 84: Coexistencia de lesiones fibroósas: Granuloma Gigantocelular Central en parasíntesis derecha, Fibroma Osificante en sínfisis y parasíntesis izquierda, Displasia Ósea Periapical en sector 36 y Displasia Fibrosa en sector de 36, 37 y retromolar. Imágenes de TCCB del caso N° 3.

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

### REMODELADO

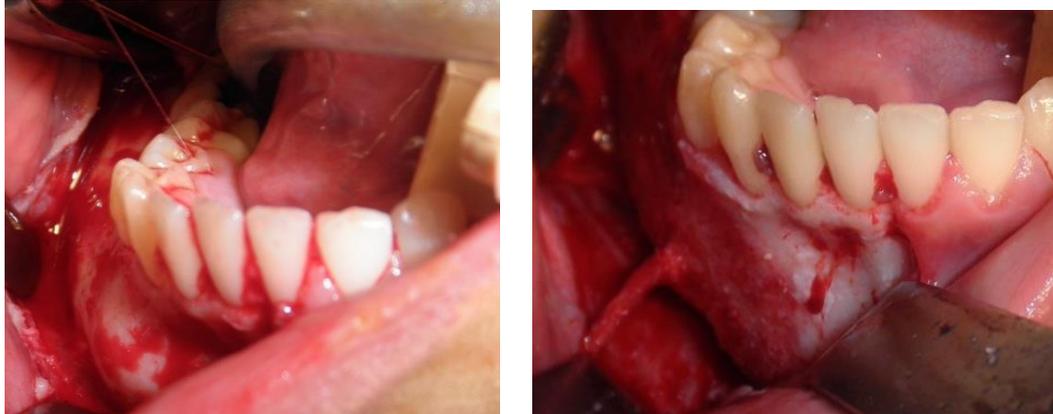


Fig. 85: Abordaje quirúrgico vía intraoral de lesión de DFM en mandíbula, lado derecho.  
 Fig. 86: Aspecto final del contorno vestibular luego de realizar remodelado con instrumental rotatorio. Nervio dentario inferior conservado. Cirujana: Od. Luciana Freschi.  
 Imágenes quirúrgicas del caso N° 3.

### CURETAJE

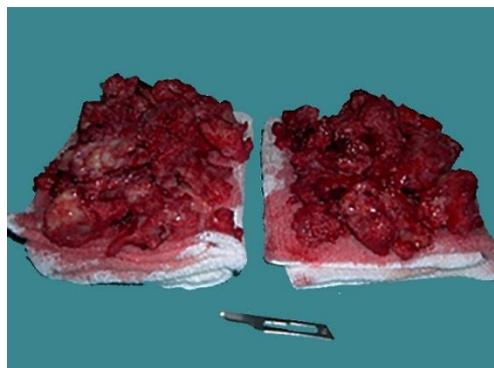
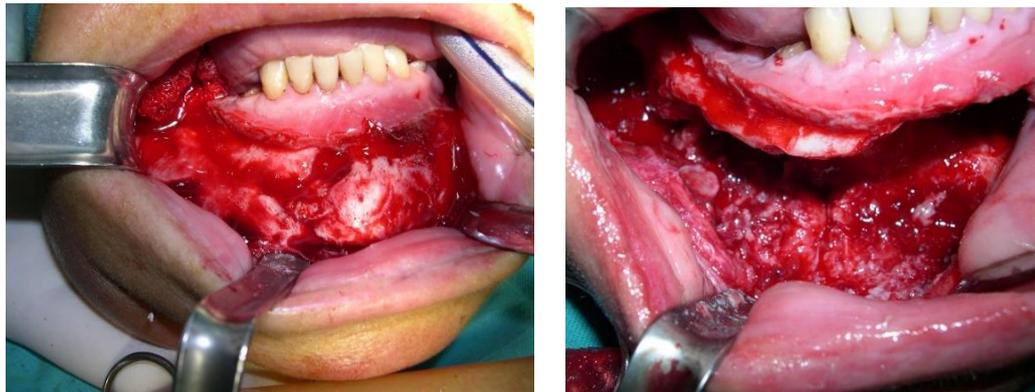


Fig. 87: Abordaje quirúrgico vía intraoral de extensa lesión de DFP Gigantiforme en mandíbula.  
 Fig. 88: Aspecto final del defecto óseo luego del curetaje. Conservación de la tabla lingual.  
 Fig. 89: Tejido óseo displásico extraído. Cirujana: Dra. Myriam Michelli.  
 Imágenes quirúrgicas del caso N° 5.

### 3. Resultados

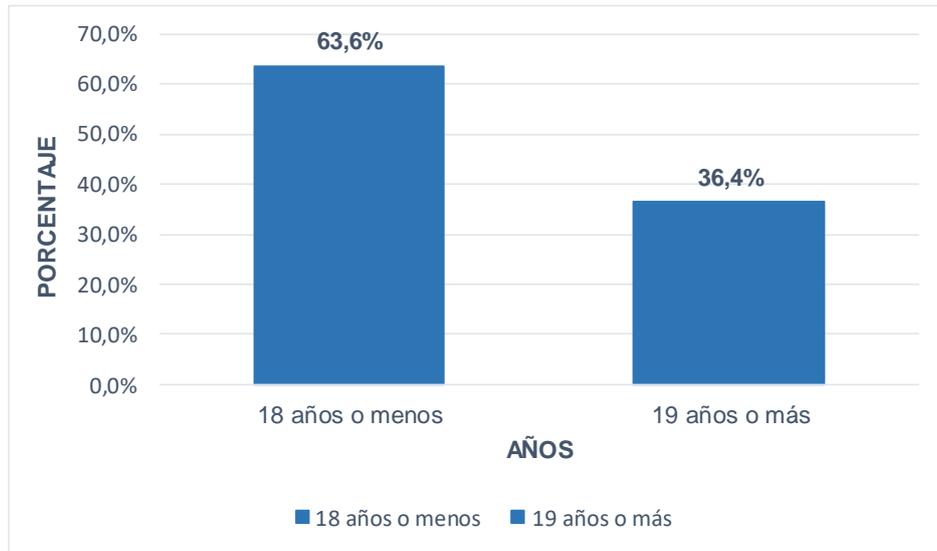
Fueron incluidos 11 pacientes en el análisis. Los mismos tenían al momento de la primera consulta a nuestro Hospital, una media de 26.3 años (DE=12.4) con un mínimo de 11 años y un máximo de 45 años.

En la Tabla N° 2 se observa que la mayoría de los casos correspondió al sexo femenino, la lesión se exteriorizó antes de completar el crecimiento óseo en un 63.3% de los mismos y solo presentó antecedentes familiares el 18,2%. No hubo diferencias importantes en la prevalencia del tipo de displasia, aunque fue más frecuente la DFM.

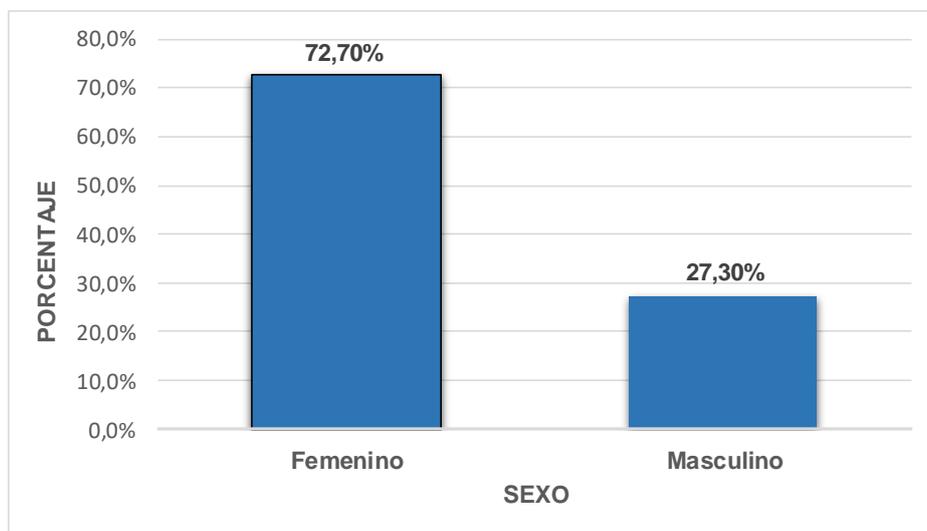
Tabla N° 2: Datos demográficos de pacientes con Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11

<b>DATOS DEMOGRÁFICOS</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Femenino	8	72,7
Masculino	3	27,3
<b>Exteriorización de la lesión</b>		
18 años o menos	7	63,6
19 años o más	4	36,4
<b>Tipo de DF</b>		
DFM	6	54,5
DFP	5	45,5
<b>Antecedentes Familiares</b>		
No	9	81,8
Si	2	18,2

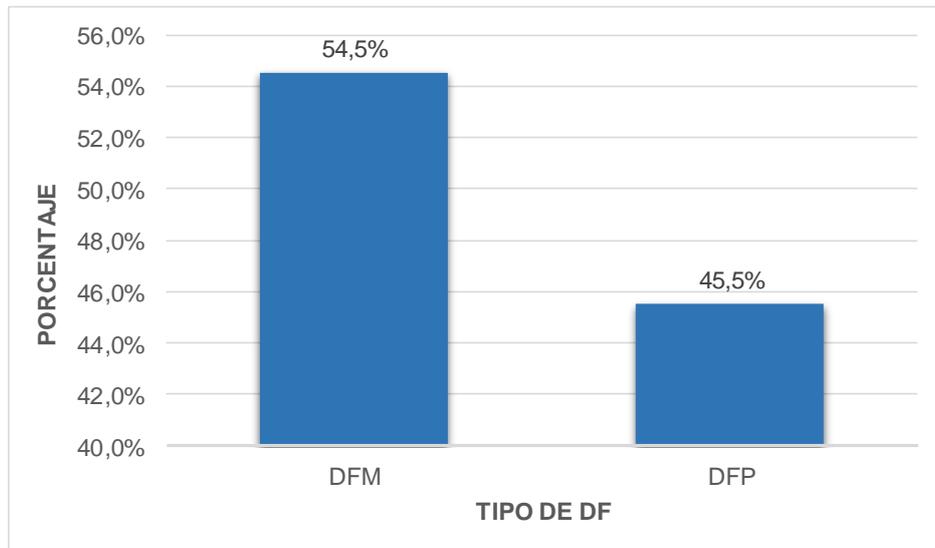
**Gráfico N° 1:** Momento de exteriorización de la lesión según edad. Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11



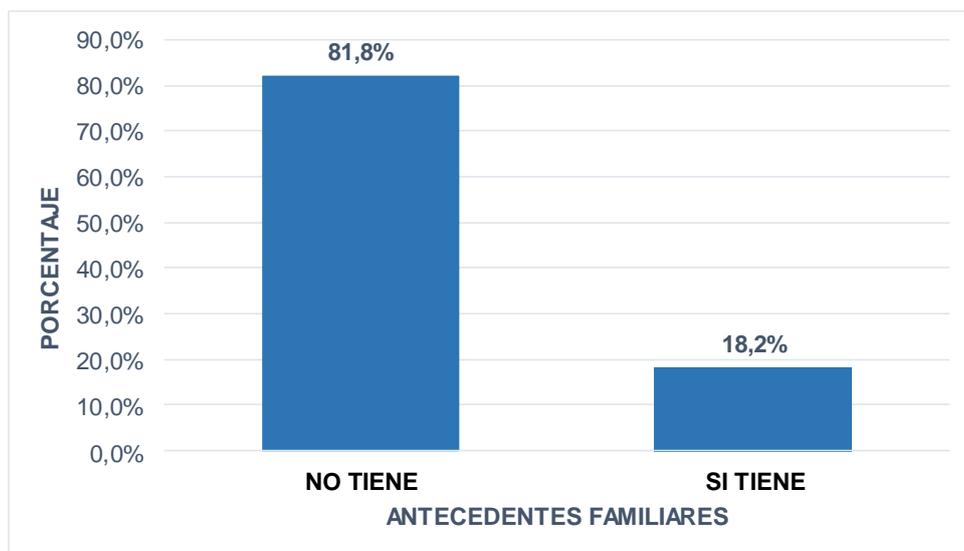
**Gráfico N° 2:** Distribución según sexo. Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11



**Gráfico N° 3:** Tipos de Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11



**Gráfico N° 4:** Antecedentes familiares. Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11



En la Tabla N° 3 se observa que los huesos craneales se vieron afectados en orden decreciente de la siguiente manera: mandíbula, parietal, maxilar, frontal, malar, temporal, esfenoides. Solo se encontró una manifestación extracraneal y un 60% de manifestaciones extraesqueléticas.

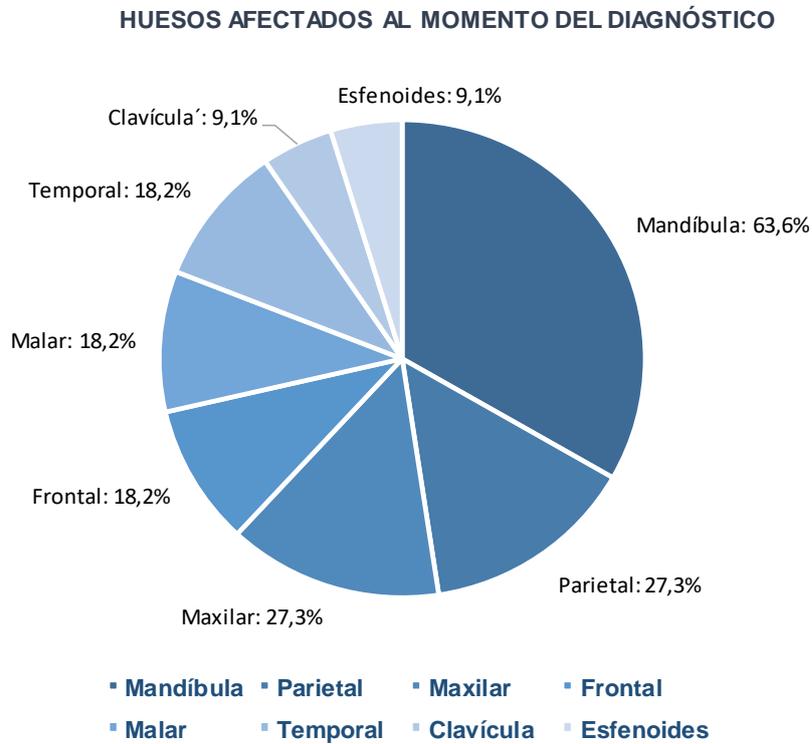
La mandíbula fue el hueso más afectado. El cuerpo mandibular fue la región que se vio involucrada en todos los casos y en menor medida la rama y la sínfisis.

El perfil general de las características clínicas fue asimetría facial, mayor afección del lado derecho, que en la mayoría de los casos no traspasaba la línea media, ausencia de dolor y parestesia. En la exploración intraoral se observó deformación del reborde en la mayoría de los casos mientras que la alteración en la implantación de las piezas dentarias y maloclusión fueron ligeramente más prevalentes.

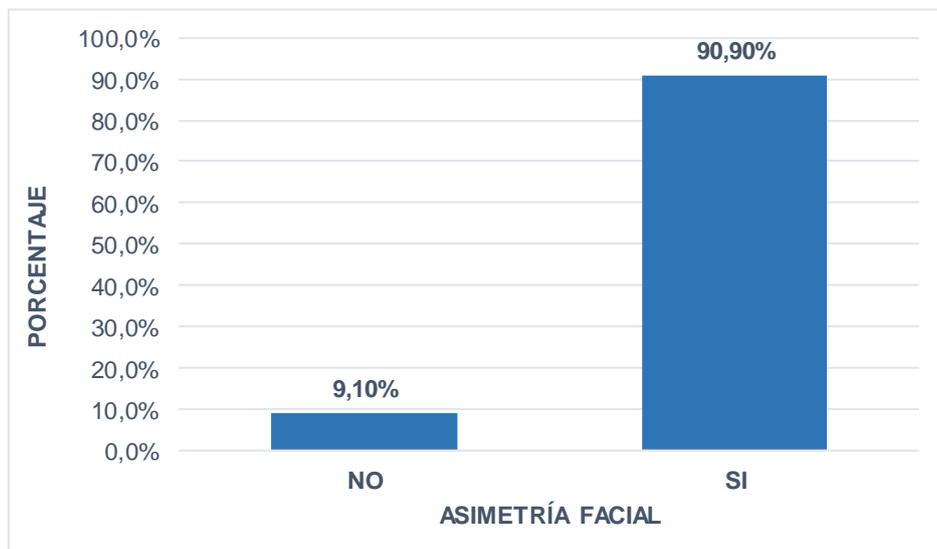
Tabla N° 3: Características clínicas de pacientes con Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial,  
Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11

<b>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b><i>Huesos Afectados al momento del diagnóstico</i></b>		
Mandíbula	7	63,6
Parietal	3	27,3
Maxilar	3	27,3
Frontal	2	18,2
Malar	2	18,2
Temporal	2	18,2
Clavícula	1	9,1
Esfenoides	1	9,1
<b><i>Cantidad de huesos afectados</i></b>		
1	6	54,5
2	3	27,3
3	1	9,1
4 o más	1	9,1
<b><i>Traspasa Línea Media</i></b>		
No	6	54,5
Si	5	45,5
<b><i>Lado Afectado</i></b>		
Der	7	63,6
Izq	4	36,4
<b><i>Asimetría Facial</i></b>		
No	1	9,1
Si	10	90,9
<b><i>Deformación del Reborde Alveolar</i></b>		
No	3	27,3
Si	8	72,7
<b><i>Alteración en la Implantación de PD</i></b>		
No	5	45,5
Si	6	54,5
<b><i>Maloclusión</i></b>		
No	5	45,5
Si	6	54,5
<b><i>Dolor</i></b>		
No	8	72,7
Si	3	27,3
<b><i>Parestesia</i></b>		
No	9	81,8
Si	2	18,2
<b><i>Maifestaciones Extracraneales</i></b>		
No	10	90,9
Si	1	9,1
<b><i>Maifestaciones Extraesqueléticas</i></b>		
No	7	63,6
Si	4	36,4

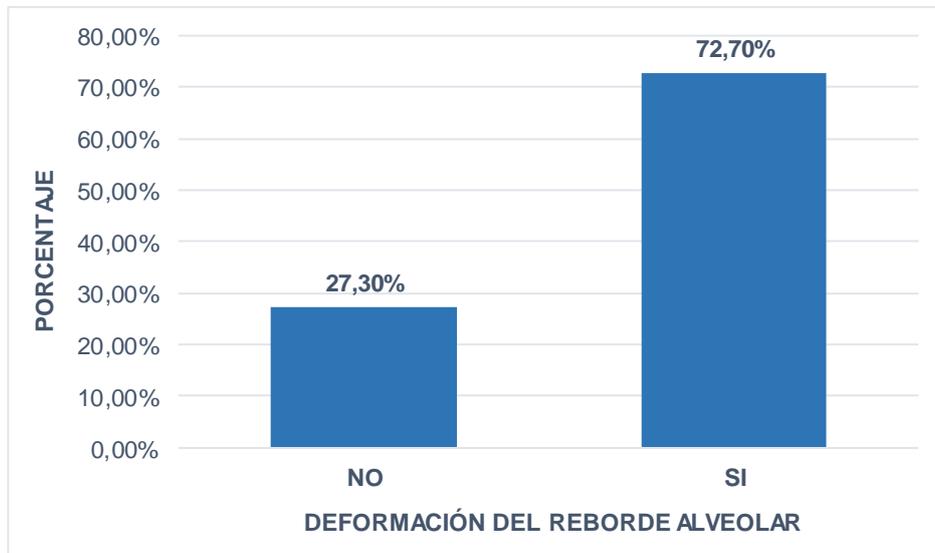
**Gráfico N° 5:** Huesos afectados al momento del diagnóstico. Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11



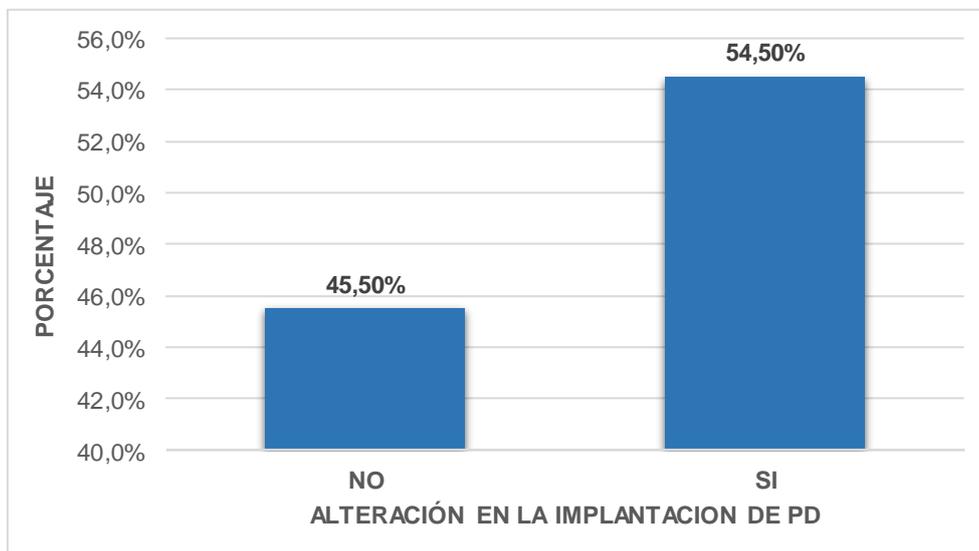
**Gráfico N° 6:** Asimetría facial. Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11



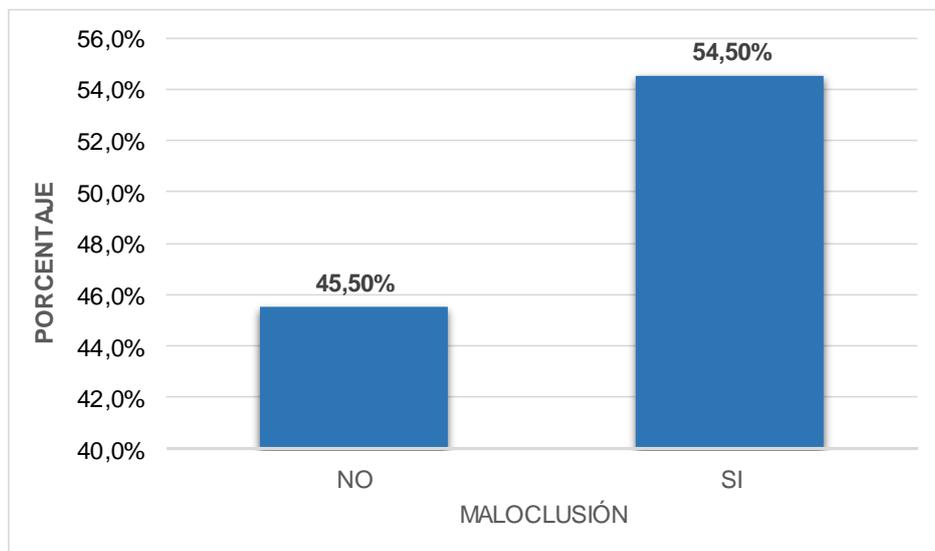
**Gráfico N° 7:** Deformación del reborde alveolar. Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11



**Gráfico N° 8:** Alteración en la implantación de PD. Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11



**Gráfico N° 9:** Maloclusión. Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11



En la Tabla N° 4 se compara el dosaje de FAL y PTH de los pacientes con reactivación de la lesión. La FAL inicial generalmente se encontraba normal mientras que aumentó en el momento de la recidiva y la PTH se encontraba normal y no aumentó en la recidiva. La distribución de los pacientes con suficiencia y deficiencia de vitamina D fue similar.

**Tabla N° 4:** FAL y PTH de los pacientes con nuevo crecimiento o recidiva. Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11

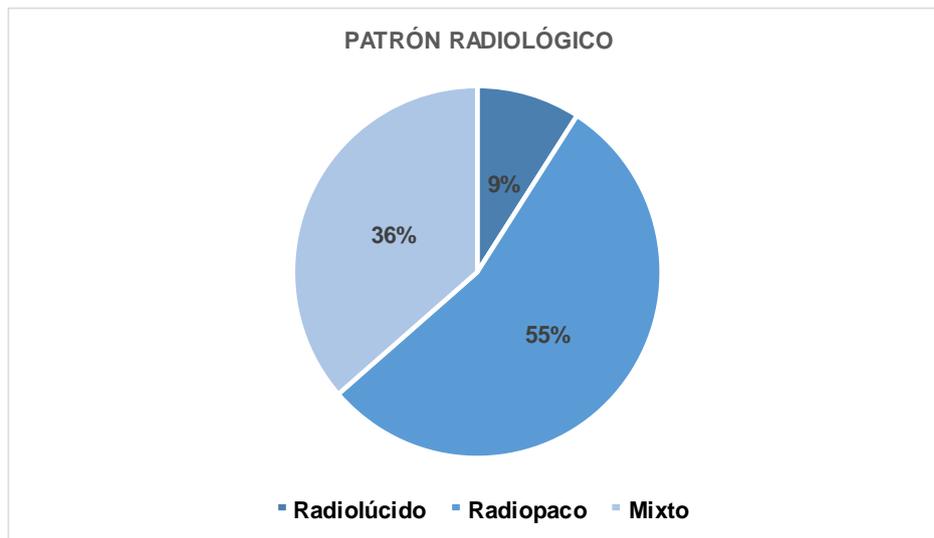
<b>FAL Y PTH DE LOS PACIENTES CON NUEVO CRECIMIENTO O RECIDIVA</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b><i>FAL inicial de los que recidivaron</i></b>		
Normal	3	75
Aumentada	1	25
<b><i>PTH inicial de los que recidivaron</i></b>		
Normal	3	75
Aumentada	1	25
<b><i>FAL recidiva</i></b>		
Normal	2	40
Aumentada	3	60
<b><i>PTH recidiva</i></b>		
Normal	4	80
Aumentada	1	20
<b><i>25-Hidroxi-Vitamina D</i></b>		
Insuficiencia	5	45,5
Suficiencia	6	54,5

En la Tabla N° 5 se muestran las características radiológicas de la DF CMF siendo el patrón más frecuente el radiopaco, con apariencia de vidrio esmerilado y márgenes difusos.

Tabla N° 5. Características radiológicas de la lesión de pacientes con Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11

CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS	n	%
<b>Patrón Radiológico</b>		
Radiolúcido	1	9,1
Radiopaco	6	54,5
Mixto	4	36,4
<b>Apariencia de Vidrio Esmerilado</b>		
No	4	36,4
Si	7	63,6
<b>Márgenes</b>		
Difusos	9	81,8
Definidos	2	18,2

Gráfico N° 10: Patrón radiológico. Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11

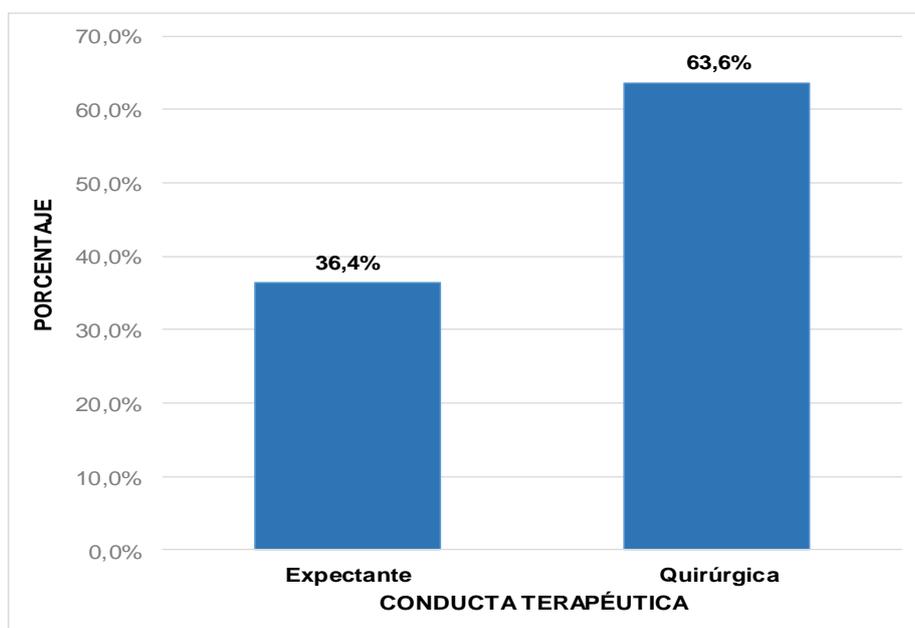


En la tabla N° 6 se analiza la terapéutica implementada, con mayor porcentaje de casos intervenidos quirúrgicamente. Siendo el remodelado cosmético el procedimiento más empleado y el momento de la cirugía entre los 20 y 40 años. Solo un paciente recibió bifosfonatos.

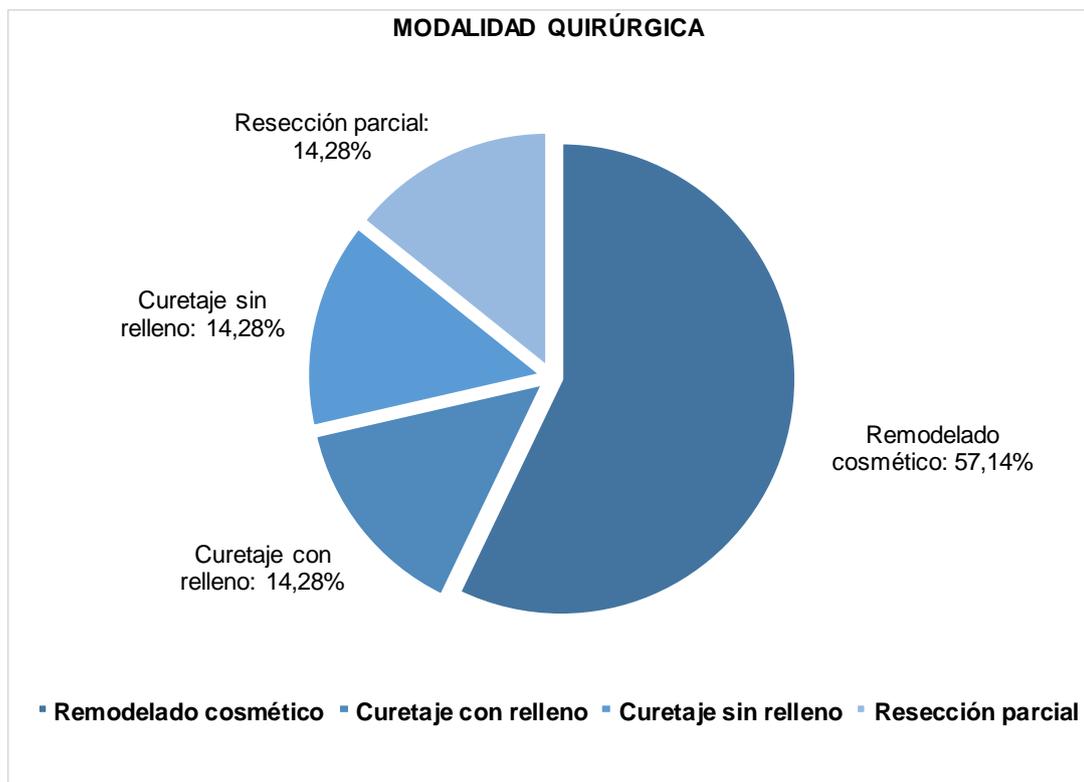
Tabla N° 6: Terapéutica. Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11

CARACTERÍSTICAS TERAPÉUTICAS	N	%
<b>Conducta Terapéutica</b>		
Expectante	4	36,4
Quirúrgica	7	63,6
<b>Modalidad Quirúrgica</b>		
Remodelado cosmético	4	57,14
Curetaje con relleno	1	14,28
Curetaje sin relleno	1	14,28
Resección parcial	1	14,28
Resección completa	0	0
<b>Momento de la Cirugía</b>		
Hasta 19 años	2	28,6
Entre 20 y 40 años	3	42,8
Más de 40 años	2	28,6
<b>Uso de Bifosfonatos</b>		
No	10	90,9
Si	1	9,1

Gráfico N° 11: Conducta terapéutica. Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11



**Gráfico N° 12:** Modalidad quirúrgica. Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11

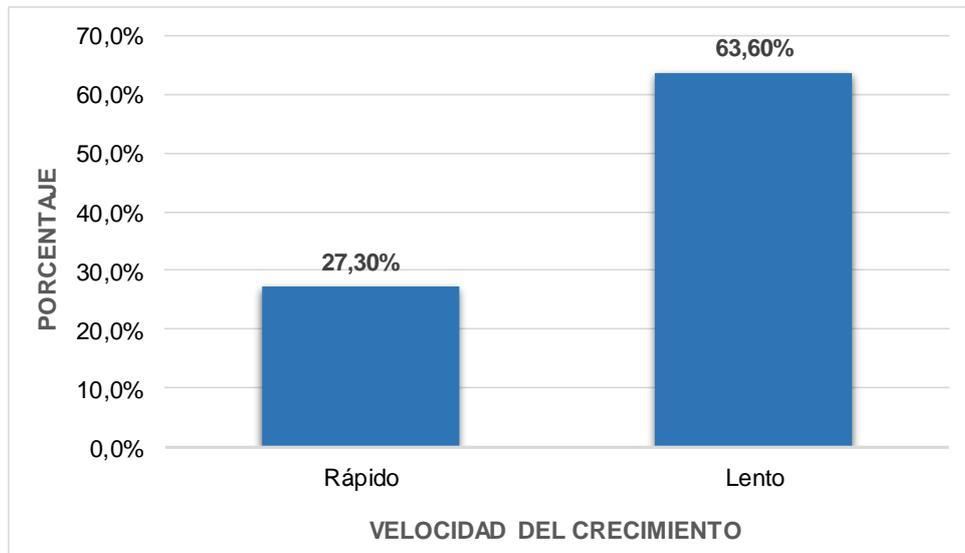


De la Tabla N° 7 se desprende que en líneas generales el crecimiento fue lento, asociado a cambios hormonales en la mayoría de los casos, produciendo expansión de corticales y poco desplazamiento de las estructuras adyacentes. Fue mayor el porcentaje de casos en los que se detuvo el crecimiento que los que hubo reactivación de la lesión.

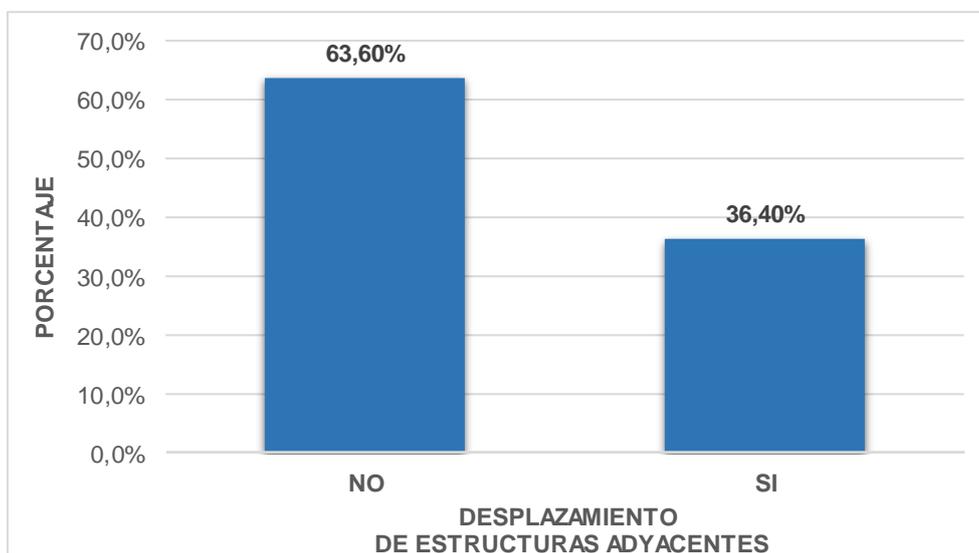
**Tabla N° 7:** Crecimiento de la lesión. Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11

CRECIMIENTO DE LA LESION	n	%
<b>Velocidad de Crecimiento</b>		
Rápido	3	27,3
Lento	8	63,6
<b>Desplazamiento de Estructuras Adyacentes</b>		
No	7	63,6
Sí	4	36,4
<b>Expansión de Corticales</b>		
No	1	9,1
Sí	10	90,9
<b>Recidiva o Nuevo Crecimiento</b>		
No	6	54,5
Sí	5	45,5
<b>Crecimiento asociado a cambios hormonales</b>		
No	4	36,4
Sí	7	63,6

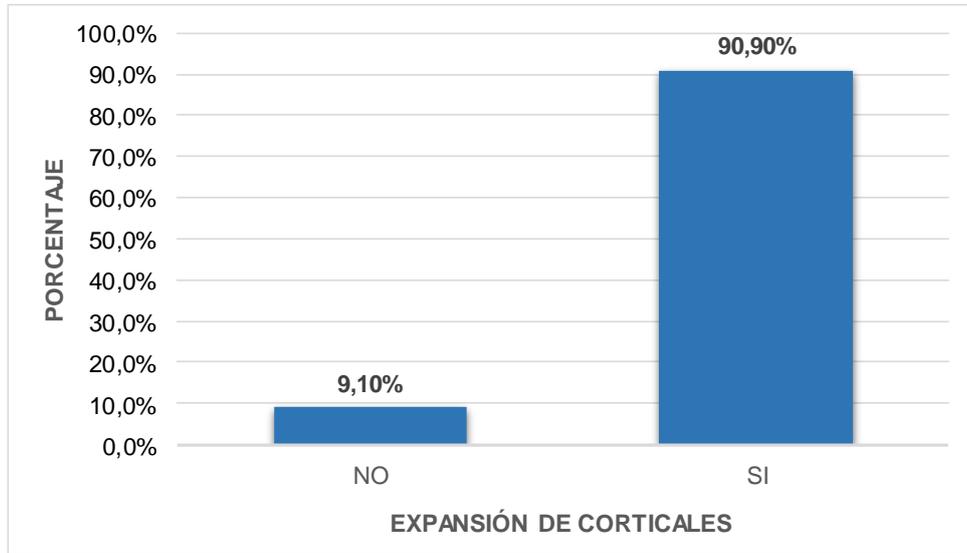
**Gráfico N° 13:** Velocidad de crecimiento. Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11



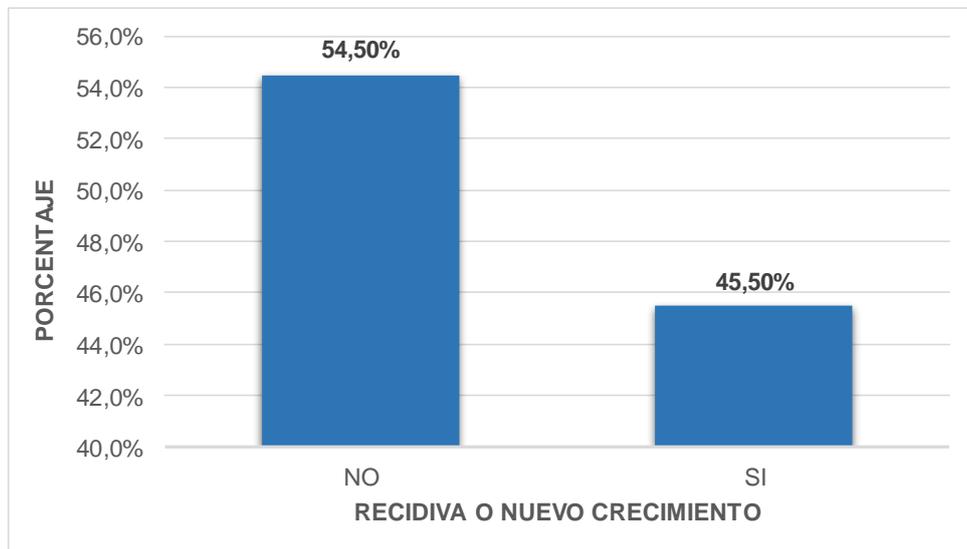
**Gráfico N° 14:** Desplazamiento de estructuras adyacentes. Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11



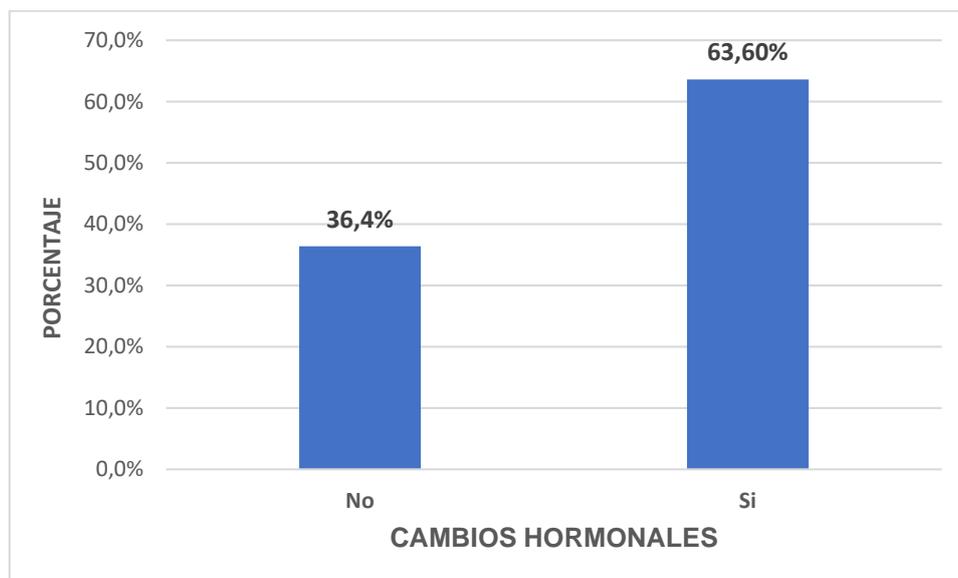
**Gráfico N° 15:** Expansión de corticales. Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11



**Gráfico N° 16:** Recidiva o nuevo crecimiento. Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11



**Gráfico N° 17:** Crecimiento Asociado a cambios hormonales. Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11



#### Relación entre las características clínicas y radiológicas y el crecimiento de la lesión

En la Tabla N° 8 se muestra la relación entre las diferentes características clínicas y radiológicas con el crecimiento de la lesión, en pacientes con Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, período 2005-2019, n =11.

Frente al tamaño inicial de las lesiones al momento de la consulta, se registró si crecieron o no y se estudió la relación de las variables clínicas y radiográficas con dicho crecimiento y/o recidiva o lo que es igual, con la reactivación de la lesión.

Los parámetros o características de la DF analizados que presentaron una tendencia de asociación con una mayor frecuencia de nuevo crecimiento o recidiva fueron: insuficiencia de vit D (OR 20,  $p=0.07$ ), maloclusión (OR 8,  $p=0.09$ ), desplazamiento dentario (OR 8,  $p=0.09$ ), desplazamiento de estructuras adyacentes a la lesión (OR 7.5,  $p=0.1$ ), dolor (OR indefinido,  $p=0.06$ ), asimetría facial (OR indefinido,  $p=0.06$ ), parestesia (OR indefinido,  $p=0.09$ ) y cambios hormonales (OR indefinido,  $p=0.04$ ).

Otras características que podrían estar asociadas con un mayor riesgo de reactivación fueron: crecimiento rápido (OR 3.3,  $p=0.42$ ), traspasa la línea media (OR 3,  $p=0.23$ ), tipo poliostótico (OR 3,  $p=0.39$ ), deformación del reborde alveolar (OR 2,  $p=0.58$ ), conducta quirúrgica (OR 1.5,  $p=0.61$ ), manifestaciones extraesqueletales (OR 1.33,

p=0.65), antecedentes familiares (OR 1.25, p=0.72), expansión de corticales (OR indefinido, p=1.54)

Las características asociadas con una menor frecuencia de recidiva o nuevo crecimiento fueron: patrón radiológico radiopaco (OR 0.05, p=0.07), márgenes definidos (OR indefinido, p=0.27), sexo femenino (OR 0.3, p=0.85), exteriorización después de alcanzar la maduración ósea (OR 0.75, p=0.65), vidrio esmerilado (OR 0.75, p=0.65)

Como la muestra es escasa por las particularidades de la DF que es una enfermedad rara, no esperábamos hallar diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, encontramos una característica que demostró significación estadística en relación a mayor riesgo de crecimiento de la lesión, los cambios hormonales (OR indefinido, p=0.04). Hubo otros factores que llegaron a un valor de significancia cercanos al punto de corte (p=0.05), por lo que podrían estar asociados con un mayor riesgo de reactivación de la lesión: dolor, asimetría facial, maloclusión, parestesia, desplazamiento dentario e insuficiencia de vitamina D (valores de p=0.06 a 0.09). Por otra parte, el patrón radiopaco tendría una función de protección frente al crecimiento de la lesión. (p=0.07). Dado que la significación estadística se asocia al tamaño de la muestra, se podría corroborar su relación con una muestra más grande.

Tabla N° 8: Relación entre las características clínicas y radiológicas y el nuevo crecimiento o recidiva (reactivación) de la lesión en pacientes con Displasia Fibrosa Craneomaxilofacial, Hospital Julio C. Perrando, periodo 2005-2019, n =11

	Con recidiva / crecimiento n=5	Sin recidiva / crecimiento n=6	OR	IC 95%	P
<b>Característica</b>	n(%)	n(%)			
<b>Sexo Femenino n=8</b>	3 (60,0)	5(83,3)	<b>0,3</b>	0,01-4,9	0,85
<b>Exteriorización a los 18 años o menos n=7</b>	3 (60,0)	4 (60,7)	<b>0,75</b>	0,06-8,8	0,65
<b>Antecedentes familiares n=2</b>	1 (20,0)	1(16,7)	<b>1,25</b>	0,06-26,9	0,72
<b>Tipo polioestótica n=5</b>	3 (60,0)	2 (33,3)	<b>3</b>	0,25-35,3	0,39
<b>Afectación de la mandíbula n=7</b>	3 (60,0)	4 (66,7)	<b>0,75</b>	0,06-8,83	0,65
<b>Manifestaciones extracraneales n=1</b>	0 (0,0)	1 (16,7%)	Indefinido		0,27
<b>Traspasa línea media n=5</b>	3 (60,0)	2 (33,3)	<b>3</b>	0,25-35,3	0,23
<b>Lesión en el lado derecho n=7</b>	3 (60,0)	4(63,64)	<b>0,75</b>	0,06-8,83	0,65
<b>Dolor n=3</b>	3 (60,0)	0 (0,0)	indefinido		0,06
<b>Asimetría facial n=3</b>	3 (60,0)	0 (0,0)	indefinido		0,06
<b>Deformación reborde alveolar n=8</b>	4 (80,0)	4 (66,67)	<b>2</b>	0,12-31,9	0,58
<b>Maloclusión n=6</b>	4 (80,0)	2 (33,3)	<b>8</b>	0,5-127,9	0,09
<b>Parestesia n=2</b>	2 (40,0)	0 (0,0)	indefinido		0,09
<b>Manifestaciones extraesqueletales n=4</b>	2 (40,0)	2 (33,3)	<b>1,33</b>	0,11-15,7	0,65
<b>Vidrio esmerilado n=7</b>	3 (60,0)	4 (66,67)	<b>0,75</b>	0,06-8,3	0,65
<b>Márgenes definidos n=2</b>	0 (0,0)	2 (33,3)	indefinido		0,27
<b>Desplazamiento dentario n=6</b>	4 (80,0)	2 (33,3)	<b>8</b>	0,5-127,9	0,09
<b>Desplazamiento estructuras adyacentes n=4</b>	3 (60,0)	1(16,7)	<b>7,5</b>	0,46-122,7	0,1
<b>Patrón radiopaco n=6</b>	1(20,0)	5 (83,3)	<b>0,05</b>	0,0-1,07	0,07
<b>Expansión de corticales n=10</b>	5 (100)	5(83,3)	Indefinido		0,54
<b>Velocidad de crecimiento rápido n=3</b>	2 (40)	1 (16,7)	<b>3,3</b>	0,2-54	0,42
<b>Insuficiencia de Vitamina D n=5</b>	4 (80,0)	1(16,7)	<b>20</b>	0,9-429,1	0,07
<b>Cambios hormonales n=5</b>	5 (100)	0 (0,0)	Indefinido		0,04
<b>Conducta quirúrgica n=6</b>	3 (60,0)	3 (50,0)	<b>1,5</b>	0,14-16,5	0,61

## CAPITULO V: DISCUSIÓN

La DF es una enfermedad fibroósea benigna, poco frecuente, que representa a nivel mundial del 2.5 al 10% de los tumores óseos, cifra que varía según la literatura consultada. No se conoce la prevalencia específica de la DF en la Región CMF. (1,2,112)

Las características de la DF abarcan un amplio espectro, que varía para cada paciente y que para Foster y col. son distintas en diferentes poblaciones. En la provincia del Chaco se ha realizado este estudio a partir de una muestra reducida de 11 pacientes. El tamaño de la muestra se debe a que es una enfermedad rara, que se analiza solo pacientes de un Hospital de adultos y que nos enfocamos específicamente en el área Craneomaxilofacial. (44)

Esta investigación tuvo como objetivo determinar si existen características clínicas y/o radiológicas que puedan tener valor predictivo como factores de riesgo para el crecimiento de la lesión.

En nuestra serie de casos, la DF CMF fue más frecuente en el sexo femenino, con una relación femenino / masculino de 2.6:1. Esta relación es variable en la literatura, para Chen y otros autores en la región maxilofacial es 1,4:1, mientras que para MacDonald-Jankowski, en su revisión sistemática, y para Martínez Coronel afecta a los dos géneros por igual (1:1) cuando se tiene en cuenta el cuerpo completo y no sólo el cráneo. La mayor relación con el sexo femenino se sustentaría en que el estrógeno es una de las hormonas más importante en relación al recambio óseo. MacDonald-Jankowski encuentra que el embarazo es importante para el inicio o reactivación de las lesiones, lo que sugiere que las hormonas juegan un papel relevante en la predilección de la DF por el sexo femenino cuando se ha completado el crecimiento óseo. A pesar de ser más común en mujeres, en nuestro trabajo se ha encontrado que cuando la DF se asoció el sexo masculino hubo mayores posibilidades de nuevo crecimiento de la lesión o recidiva. (1,2,46,49,77,83)

Para Mohan y Eisemberg, las lesiones hacen eclosión en edades tempranas. Para Benhamou la edad promedio de diagnóstico es 23 años y la edad promedio de aparición de los primeros síntomas es 18 años. MacDonald-Jankowski presenta similares resultados. Para Davidova y Alsharif la edad de exteriorización es mayor, entre los 33 y 37 años. La distribución de casos acorde a la edad en nuestro trabajo, fue mayor en la tercera década, con una media de 26.3 años, pero la edad de inicio de los síntomas fue en la segunda década, antes de completar la maduración esquelética. Esto último es un factor de protección ya que la recidiva o nuevo crecimiento fue más frecuente en aquellos pacientes que exteriorizaron la lesión después de los 18 años. (7,49,62,106,112,119)

Se encontró fuerte asociación entre los cambios hormonales en ambos sexos y la reactivación de la lesión. MacDonald-Jankowski también encuentra asociación de factores hormonales con la reactivación de las lesiones en adultos, especialmente mujeres y Santini Araujo menciona que algunas lesiones pueden crecer durante el embarazo. (3,49)

Se ha detectado crecimiento o reactivación de la lesión en el 91% de los pacientes de nuestra serie de casos, luego de la maduración esquelética tanto en hombres como en mujeres, en concordancia con lo descrito por Garau. Sin embargo, para Sandhu solo una de cada tres lesiones crece luego de la adultez. Santini Araujo menciona que la DFM puede progresar durante el crecimiento esquelético y que tiende a estabilizarse luego de la pubertad, aunque algunas lesiones pueden no ser quiescentes en la adultez. En nuestra serie solo un paciente permaneció asintomático y sin cambios en el tamaño de la lesión, que fue un hallazgo casual radiográfico. (3,16,44,45)

El lado derecho fue el más afectado (63.6%) tal como se describe en la mayoría de las publicaciones y en el 45.5% de los casos la lesión atravesaba la línea media. En general se reporta que las lesiones suelen afectar solo un hemicuerpo. (120)

El 18% de los pacientes presentó antecedentes familiares de DF, lo que llama la atención ya que, si bien es una cifra baja, no coincide con la literatura en general que descarta la etiología hereditaria. Hay esporádicas publicaciones, como la de Zohar, que reporta herencia autosómica dominante en varias generaciones de una familia, que sustentan este hallazgo. Esta característica heredofamiliar en nuestra muestra se asocia a mayor riesgo de reactivación de la lesión. (27,29,73)

No hubo diferencias importantes en la prevalencia del tipo de DF, aunque fue más frecuente la monostótica (54.5%). La relación DFM-DFP en nuestro trabajo fue de 1.2:1. En contraposición, Hong refiere que la prevalencia de DFP/DFM en la región CMF es de 2.4:1 (DFP 71%). Benhamou reporta similares resultados para el esqueleto completo. (11,112)

En nuestra serie de casos la DFP se asoció a mayores probabilidades de presentar nuevo crecimiento o recidiva. Para Benhamou la forma poliostótica fue el principal factor de riesgo para la mala evolución de la enfermedad. (112)

El hueso más afectado al momento del diagnóstico fue la mandíbula (63%), seguido por el maxilar (27.3%), parietal (27.3%), frontal (18.2%), malar (18.2%), temporal (18.2%), esfenoides (9.1%). En comparación, MacDonald-Jankowsky encontró más prevalente la maxila (50%) y también para Yang y Davidova la DF afecta 2 veces más la

maxila que la mandíbula. En nuestra serie de casos la afección de la mandíbula se asoció a menor riesgo de reactivación de la lesión. (49,62,78)

En todos los casos de DF en mandíbula se encontró afectado el cuerpo. La rama y la sínfisis también se vieron afectadas en conjunción con el cuerpo, pero en menor medida. Ventura-Martínez reporta el mismo hallazgo. (18)

Solo un paciente presentó afección de otro hueso de la economía ósea fuera de la Región CMF y hubo un 60% de pacientes con manifestaciones extraesqueletales (cutáneas, endocrinológicas), pero sin completar el cuadro clínico requerido para considerar que padecían Síndrome de McCune Albright. Sweeney y Kaban establecen que los pacientes con MAS tienen mayores probabilidades de desarrollar DF agresiva y complicaciones, pero no pudimos corroborarlo en nuestro estudio porque no tuvimos pacientes con MAS. (22)

El signo más característico demostrativo de la presencia de enfermedad y principal motivo de consulta en nuestra serie de casos, fue la asimetría facial (90%) producida por lesiones deformantes que en algunos casos pueden traspasar la línea media (45.5%). La asimetría facial y las lesiones que atraviesan la línea media fueron asociadas en nuestra investigación a mayores posibilidades de reactivación de la lesión. Santini Araujo menciona que usualmente se observan en el esqueleto craniofacial lesiones que producen grandes masas protuberantes denominadas por algunos autores como "*fibrous dysplasia protuberans*", pero no se ha encontrado en la bibliografía consultada estudios que tuvieran en cuenta esta última variable como factor de riesgo. (3)

Solo un caso fue hallazgo casual radiográfico, sin alteración del contorno óseo. Kushchayeva las describe como lesiones asintomáticas y, como se descubren fortuitamente, se cree que son más frecuentes que lo reportado en la literatura. (65)

En relación a los síntomas, si bien el dolor fue poco frecuente ya que estuvo presente solo en el 27% de los casos estudiados, estuvo relacionado con episodios de reactivación de la lesión y fue un factor de riesgo. MacDonald-Jankowski realiza similares hallazgos y refiere que los pacientes presentan dolor en un 15% y tumefacción en un 94%. Ruggieri y Qu asocian dolor, crecimiento rápido y lisis ósea a peor pronóstico y posible malignización. Majoor llega a la conclusión de que el dolor no es un indicador de severidad de la enfermedad o tamaño de la lesión porque numerosas lesiones metabólicamente activas no son necesariamente dolorosas, sino que más bien se relaciona con la localización de la misma en una zona del esqueleto que soporte cargas. Para Santini Araujo las lesiones suelen ser asintomáticas y la presencia de dolor depende de la localización y

extensión de la lesión. Para Eversole y Waldron, el dolor es una característica poco frecuente. (3,14,41,49,55,72,109,113)

La parestesia fue infrecuente (18%) en nuestro estudio y en los trabajos de investigación revisados ha sido asociada a lesiones de comportamiento agresivo. En nuestra serie de casos estuvo fuertemente asociada al crecimiento de la lesión. (46)

A nivel intraoral fue muy frecuente la deformación del reborde alveolar que, sin ser el foco de inicio de la lesión, se vio afectado por el crecimiento de la misma (72.7%). Más de la mitad de la muestra presentó alteraciones en la implantación de las piezas dentarias y maloclusión (54.5%). Todas estas características son descritas en la literatura especialmente por Akintoye que encuentra maloclusión en el 81% de los pacientes y entre otras anomalías describe malposiciones dentarias. Sin embargo, refiere que no se produce distorsión del reborde. No realizó asociación entre estas características y la reactivación de la lesión. Según nuestro estudio estas características son factores de riesgo para reactivación de la lesión. (43,65,66,121)

El patrón radiográfico más comúnmente observado fue el radiopaco o esclerosante (54.5%), seguido por el patrón mixto o pagetoide (36.4%) y por último el patrón radiolúcido o quístico (9.1%) No coincide con los reportes de Fries donde el tipo pagetoide es más común (56%), seguido por esclerótico (23%) y quístico (21%) y coincide con Kuschayeva que encuentra más frecuentemente el patrón denso esclerótico en las lesiones y con Santini Araujo que refiere que las lesiones craneofaciales pueden ser extremadamente densas, especialmente en maxila y base de cráneo. Este patrón radiopaco o esclerosante, en nuestra muestra sería un factor de protección que disminuye las posibilidades de crecimiento de la lesión. (43,54,62,65)

El aspecto de vidrio esmerilado se encontró en el 63.6% de los casos. Algunos autores lo consideran una característica patognomónica de la DF, pero otros hacen hincapié en el pleomorfismo de las lesiones. Según nuestra muestra, las lesiones con este patrón crecen menos. Mohan y col. no encontraron una característica radiológica particular que sea factor predictor de crecimiento. Lee y col. encontraron que cuando se producen cambios radiológicos de una apariencia homogénea a una mixta pueden coincidir con incremento en la actividad de la lesión, rápido crecimiento, aumento de la asimetría, asociación a otras lesiones patológicas y/o transformación maligna sobre todo en pacientes jóvenes. Majoor en contraposición a nuestros hallazgos refiere que el patrón de vidrio esmerilado indica actividad y riesgo de fracturas en huesos largos. (2,24–26,67,106)

Los márgenes fueron difusos, mal definidos en el 81.8% de las lesiones concordando con lo expuesto en la bibliografía como característica frecuente y en correlación con la histología correspondería al área donde se entremezcla tejido enfermo con el tejido sano circundante. Solo se observó márgenes definidos por un reborde esclerótico en la lesión de una paciente que fue autolimitante. Mohan y Davidova, entre otros, coinciden con estas observaciones. Majoor refiere que la presencia de reborde esclerótico se asocia a estabilización de la lesión. (43,49,62,106)

Se observó como característica general que durante su crecimiento las lesiones provocaron expansión de las corticales (90.9%) y desplazamiento o compromiso de las estructuras adyacentes (36.4%) En nuestra investigación, la afección de las estructuras adyacentes estuvo fuertemente asociada a la reactivación de la lesión, por lo que puede ser considerado un factor de riesgo. No hemos encontrado en la literatura consultada esta asociación.

Con respecto a las alteraciones del metabolismo fosfocálcico, la fosfatemia y calcemia fueron normales en todos los pacientes, coincidente con lo encontrado en la literatura. La FAL y la PTH son marcadores bien conocidos y que se utilizan de rutina, pero su relación con la DF es discutida. En nuestro estudio se realizó el dosaje de ambas en los pacientes que presentaron reactivación de la lesión. La FAL inicial (al momento de la primera consulta) se encontraba normal (75%) y al momento de la reactivación de la DF se encontró aumentada en algunos pacientes (60%). Park y col. reportan un aumento abrupto de la FAL antes de la recurrencia en algunos casos de DF craneomaxilofacial. En este sentido no hay acuerdo entre los diferentes autores, ya que algunos como Hussein y Jeyarag piensan que no hay correlación entre la FAL aumentada y el tamaño o actividad de la lesión. (52,64,68,108)

Con respecto a la PTH encontramos valores normales en la primera consulta, así como también en la recidiva. La excepción la constituyó una paciente con DF Gigantiforme, en la cual se encontró aumentada en ambas ocasiones, probablemente propiciando el crecimiento desmedido de la lesión y los constantes períodos de reactivación. Turcu estudió la asociación entre DF y PTH y encuentra que aún permanece poco clara. Corsi y col. concluyen que la lesión de DF es más sensible al efecto de la PTH y a la pérdida renal de fosfatos que el hueso sano. (79,80)

Actualmente también se recomienda el dosaje de vitamina D que, aunque no está comprobado que sea un indicador de DF, cuando está disminuida se asocia a déficit en la mineralización. En nuestra serie de pacientes el 54.4% tenía niveles normales de vitamina D, en concordancia con Feller que informa que la fosfatasa alcalina puede estar elevada

en algunos casos, pero aun así los niveles de calcemia, hormona paratiroidea, 25-hidroxivitamina D y 1.25-dihidroxivitamina D suelen ser normales en la mayoría de los pacientes. Es interesante remarcar que, en nuestro estudio, la insuficiencia de Vit D que presentaron algunos pacientes fue factor de riesgo para la reactivación de la lesión. (17)

En esta investigación se ha evidenciado que la velocidad de crecimiento de la lesión en general fue lenta y cuando hubo antecedente de crecimiento rápido, el mismo fue factor de riesgo para la reactivación, tal como lo informa Ruggieri. (55)

La expansión de las corticales fue una característica ubicua (90.9% de los casos) sin significancia como factor de riesgo en la reactivación de la enfermedad. La alteración en la implantación de las piezas dentarias (54.5%) junto con el desplazamiento de las estructuras adyacentes (36.4%) fueron factores de riesgo asociados a la recidiva o nuevo crecimiento de la lesión.

En general, la terapéutica para la DF se resume en dos grandes grupos, los pacientes que quedan bajo conducta expectante y /o tratamiento médico y los que son intervenidos quirúrgicamente. En nuestra serie de casos hubo más pacientes operados que bajo conducta expectante, en una relación 1.7:1. La modalidad quirúrgica más empleada fue el remodelado cosmético (57.14%), seguido por curetaje con y sin relleno (14.28% para cada uno de ellos) y resección parcial en 1 solo caso (14.28%). El momento de la cirugía se dio entre los 20 y 40 años o más, considerando que a partir de esa edad la lesión tiene más posibilidades de autolimitarse, pero hubo dos casos de pacientes que recibieron remodelado óseo antes de terminar la maduración esquelética por la gran deformidad que producía la lesión. Nuestra filosofía de tratamiento fue similar a la de Basaran y col., en concordancia con otros autores, que recomiendan solo seguimiento para los pacientes asintomáticos y cirugía para aquellos casos sintomáticos, con alteraciones estéticas y/o funcionales, y en lo posible no intervenir antes de que se complete la maduración ósea y/o la lesión se torne quiescente. En nuestra serie de casos, el hecho de haber recibido algún tipo de tratamiento quirúrgico fue factor de riesgo para la reactivación de la lesión. En concordancia con nuestros hallazgos, Varsavsky refiere que aquellos pacientes que recibieron cirugía tienen alta tasa de recurrencia y nuevo crecimiento. (2,5,6,27,54,59,98,122)

Se ha encontrado mayor porcentaje de pacientes cuyas lesiones detuvieron su crecimiento (54.5%), pero fue escasa la diferencia con los que sufrieron reactivación (45.4%). La relación entre ambos fue de 1.2:1.

Como la muestra es escasa por las particularidades de la DF que es una enfermedad rara, no esperábamos hallar en este trabajo diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, encontramos una característica que demostró significación estadística en relación a mayor riesgo de crecimiento de la lesión y que fueron los cambios hormonales (OR indef  $p=0.04$ ).

Hubo otros factores que llegaron a un valor de significancia cercanos al punto de corte ( $p=0.05$ ), por lo que estarían fuertemente asociados al riesgo de reactivación de la lesión: dolor, asimetría facial, maloclusión, parestesia, desplazamiento dentario e insuficiencia de vitamina D (valores de  $p=0.06$  a  $0.09$ ). Por otra parte, el patrón radiopaco tendría una función de protección frente al crecimiento de la lesión. ( $p=0.07$ ).

Serían factores de protección para la reactivación de la lesión, la exteriorización de la misma antes de completar el crecimiento óseo, la forma monostótica, el patrón radiopaco y el aspecto de vidrio esmerilado.

Dado que la significación estadística se asocia al tamaño de la muestra, se podría corroborar su relación con una muestra más grande.

En nuestro estudio obtuvimos hallazgos inesperados de presentaciones poco frecuentes de la DF:

- Un paciente de sexo femenino con antecedente de traumatismo facial en el área de desarrollo de la lesión durante su infancia. Se ha sugerido que podría ser considerado un factor gatillo para la proliferación de células mutadas. Esto aún no ha sido probado científicamente, pero Yuksel lo menciona como una posibilidad. (37)

- Dos pacientes con lesiones quísticas asociadas. Ferretti y col presentan el reporte de un caso afirmando que es muy poco común. Hemos encontrado algunos reportes similares en la literatura. (123)

- Dos pacientes, madre e hijo con DFP y que refieren antecedentes familiares de la enfermedad. Casi toda la bibliografía consultada refiere que la DF es no hereditaria. Encontramos una publicación de Zohar que sugiere la posibilidad de que sea heredofamiliar. (29)

- Una paciente con DF Gigantiforme, reportada en la literatura como poco frecuente, (120)

## Limitaciones

Hubo varias limitaciones en este estudio. Una de ellas es el tamaño de la muestra. Como la Displasia Fibrosa es una patología poco frecuente catalogada como enfermedad rara, el número de pacientes estudiado fue pequeño. Además, la prevalencia de DF a nivel mundial es del 2.5 al 10% del total de tumores óseos, y se reduce sustancialmente el porcentaje al focalizar la investigación específicamente en la región craneomaxilofacial.

Las Historias Clínicas no se encuentran digitalizadas, y fueron confeccionadas por distintos profesionales sin seguir un formato estandarizado para el análisis de las variables elegidas, por lo cual se pierde información.

El seguimiento de los pacientes que conforman la muestra no respeta una secuencia reglada de controles. Esto se debe a diferentes factores sociales (procedencia de localidades alejadas del Hospital, carencia de medios económicos y de transporte adecuados): factores del paciente (no se autopercebe enfermo, desconoce la necesidad de controles) y factores propios de la enfermedad (crecimiento lento, estabilización de la lesión).

Tanto en la provincia del Chaco como a nivel nacional, no se cuenta con un registro organizado de los casos de DF, tanto en servicios de salud públicos como privados, que permita elaborar un plan de seguimiento, asesoramiento y control de los pacientes, así como proveer datos para la investigación. La información se encuentra dispersa debido a que según el área esquelética que afecte o la edad en que se produzcan las manifestaciones, puede ser tratada por pediatras, traumatólogos, neurólogos, cirujanos bucomaxilofaciales, otorrinolaringólogos, especialistas en cabeza y cuello, endocrinólogos y cirujanos plásticos, entre otros, sin que exista una comunicación entre las diferentes especialidades.

## CAPITULO VI: CONCLUSIONES

La DF es una patología ósea catalogada mundialmente como enfermedad rara con una amplia gama de expresiones fenotípicas, por lo que sus características clínicas y radiológicas son muy variables. El crecimiento de la lesión, que en la mayoría de los casos es autolimitante y en otros pocos presenta comportamiento agresivo, hace que sea todo un desafío adquirir experticia en su diagnóstico, seguimiento y tratamiento.

A la fecha aún hay claroscuros con respecto a marcadores de pronóstico concretos.

En nuestro estudio de las características clínicas y radiográficas de la DF CMF hemos encontrado que los cambios hormonales se presentan en nuestra serie de casos como factor de riesgo estadísticamente significativo para la reactivación de la lesión.

Los siguientes factores analizados: exteriorización de la enfermedad después de los 18 años, parestesia, dolor, asimetría, maloclusión, alteración de la implantación de las piezas dentarias, deformación del reborde alveolar, desplazamiento de estructuras anatómicas adyacentes, lesiones que atraviesan la línea media, la forma polioestótica, antecedentes heredofamiliares, sexo masculino, valores de Vitamina D por debajo de lo normal, lesiones que tuvieron episodios de crecimiento rápido y haber recibido tratamiento quirúrgico; presentaron una tendencia en nuestra serie de casos para ser considerados de riesgo para la reactivación de las lesiones, pero se requiere el estudio en una muestra más grande, para confirmar la fuerza de su asociación.

Es necesario estudiar también en una muestra de mayor tamaño los siguientes factores de protección: la exteriorización de lesión antes de completar el crecimiento óseo, la forma monostótica, el aspecto de vidrio esmerilado y especialmente el patrón radiográfico radiopaco.

No podemos generalizar los hallazgos de esta investigación porque el tamaño de la muestra es pequeño y no permite obtener resultados estadísticamente significativos para todas las variables estudiadas. Sería importante profundizar el estudio de aquellas que obtuvieron valores de significancia cercanos al punto de corte, con un muestreo más amplio.

Los datos obtenidos en nuestro estudio son relevantes para conocer más profundamente la patología bajo una concepción holística, en un grupo de pacientes de nuestra región. Cuenta con la riqueza de hallazgos enunciados como poco frecuentes en

la literatura, debido probablemente a que el Hospital Julio C. Perrando es un centro de alta complejidad que recibe las derivaciones de los casos más severos y complejos de la zona. Además, debemos destacar el tiempo de seguimiento de los pacientes en esta investigación con un promedio de 10 años, que permite analizar la historia natural de la enfermedad y que es prolongado en comparación con otros estudios.

Es necesario realizar nuevos estudios inter y transdisciplinarios donde confluyan los saberes y la información, aumentando la muestra del número de casos a nivel federal, a fin de precisar la estimación de la prevalencia de la patología en nuestro país, aumentar el conocimiento de la enfermedad y optimizar los resultados terapéuticos.

Es primordial afinar el proceso de búsqueda y citación de los pacientes con la enfermedad, para poder insertar en el Sistema de Salud a aquellos que, por cuestiones de diversa índole han discontinuado su tratamiento y controles.

Con respecto al tipo de tratamiento, sea este quirúrgico o no, se debe tener en cuenta los factores asociados a mayor riesgo de reactivación de la lesión diseñando un plan a la medida de cada paciente, con el compromiso de renovarse y actualizarse a lo largo de su vida, ya que hasta la fecha no se conoce la cura de la enfermedad y tal como lo manifiestan muchos autores, “no hay dos pacientes con Displasia Fibrosa que se parezcan”.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Martinez Coronel M, Rojas Mercado H. Displasia fibrosa craneofacial avanzada por remodelación ósea. diciembre de 2014;18(3):46-50.
2. Edgerton MT, Persing JA, Jane JA. The surgical treatment of fibrous dysplasia. With emphasis on recent contributions from cranio-maxillo-facial surgery. *Ann Surg.* octubre de 1985;202(4):459-79.
3. Santini-Araujo E, Kalil RK, Bertoni F, Park YK. Tumors and Tumor-Like Lesions of Bone [Internet]. 2.<sup>a</sup> ed. Switzerland: Springer Nature; 2020 [citado 8 de marzo de 2021]. Disponible en: [https://drive.google.com/file/d/1o0LtXCAtdrCT\\_tyYmDuA1Oesc31nY525/view?usp=sharing&usp=embed\\_facebook](https://drive.google.com/file/d/1o0LtXCAtdrCT_tyYmDuA1Oesc31nY525/view?usp=sharing&usp=embed_facebook)
4. Monge J, Kricun M, Radovčić J, Radovčić D, Mann A, Frayer DW. Fibrous Dysplasia in a 120,000+ Year Old Neandertal from Krapina, Croatia. *PLOS ONE.* 5 de junio de 2013;8(6):e64539.
5. 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 [Internet].* 23 de septiembre de 2011 [citado 26 de diciembre de 2020];6(9). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3179490/>
6. Chen Y-R, Chang C-N, Tan Y-C. Craniofacial Fibrous Dysplasia: An Update. 2006;29(6):7.
7. Pereira Prado V. Clasificación de los tumores odontogénicos: evolución y cambios. *Salud Mil.* 2017;36((2)):41-6.
8. Leet AI, Chebli C, Kushner H, Chen CC, Kelly MH, Brillante BA, et al. Fracture incidence in polyostotic fibrous dysplasia and the McCune-Albright syndrome. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* abril de 2004;19(4):571-7.
9. Majoor B, Appelman-Dijkstra N, Bruggemann J, Van de Sande M, Dijkstra S, Hamdy N. The course and management of craniofacial fibrous dysplasia: a case series. En 2016.
10. 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 Off J Am Soc Bone Miner Res.* diciembre de 2016;31(12):2167-72.
11. Hong I, Kang DC, Leem D-H, Baek J-A, Ko S-O. An unusual presentation of non-specific cystic degeneration of craniofacial fibrous dysplasia: a case report and review of literature. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 16 de septiembre de 2020;42(1):31.
12. Lustig LR, Holliday MJ, McCarthy EF, Nager GT. Fibrous dysplasia involving the skull base and temporal bone. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* octubre de 2001;127(10):1239-47.

13. Mierzwiński J, Kosowska J, Tyra J, Haber K, Drela M, Paczkowski D, et al. Different clinical presentation and management of temporal bone fibrous dysplasia in children. *World J Surg Oncol*. 15 de enero de 2018;16(1):5.
14. Waldron CA. Fibro-osseous lesions of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. agosto de 1993;51(8):828-35.
15. Cleven AHG, Schreuder WH, Groen E, Kroon HM, Baumhoer D. Molecular findings in maxillofacial bone tumours and its diagnostic value. *Virchows Arch*. 2020;476(1):159-74.
16. Garau V, Tartaro GP, Aquino S, Colella G. [Fibrous dysplasia of the maxillofacial bones. Clinical considerations]. *Minerva Stomatol*. octubre de 1997;46(10):497-505.
17. Feller L, Wood NH, Khammissa RAG, Lemmer J, Raubenheimer EJ. The nature of fibrous dysplasia. *Head Face Med*. 9 de noviembre de 2009;5:22.
18. Ventura-Martínez N, Guijarro-Martínez R, Morales-Navarro JD, Solís-García I, Puche-Torres M, Pérez-Herrezuelo Hermosa G. Displasia fibrosa craneofacial avanzada: a propósito de un caso. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac*. enero de 2014;36(1):32-7.
19. Lee SE, Lee EH, Park H, Sung J-Y, Lee HW, Kang SY, et al. The diagnostic utility of the GNAS mutation in patients with fibrous dysplasia: meta-analysis of 168 sporadic cases. *Hum Pathol*. agosto de 2012;43(8):1234-42.
20. Schwartz DT, Alpert M. THE MALIGNANT TRANSFORMATION OF FIBROUS DYSPLASIA. *Am J Med Sci*. enero de 1964;247:1-20.
21. World Health Organization, Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for health-related research involving humans. Geneva: CIOMS; 2017.
22. Sweeney K, Kaban LB. Natural History and Progression of Craniofacial Fibrous Dysplasia: A Retrospective Evaluation of 114 Patients From Massachusetts General Hospital. *J Oral Maxillofac Surg*. 1 de noviembre de 2020;78(11):1966-80.
23. Gulia A, Panda PK. Fibrous Dysplasia – an Update. En: *Journal of Bone & Soft Tissue Tumors* [Internet]. 2016 [citado 26 de diciembre de 2020]. Disponible en: <http://jbstjournal.com/fibrous-dysplasia-update/>
24. Javaid MK, Boyce A, Appelman-Dijkstra N, Ong J, Defabianis P, Offiah A, et al. Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a consensus statement from the FD/MAS international consortium. *Orphanet J Rare Dis*. 13 de junio de 2019;14(1):139.
25. Riddle ND, Bui MM. Fibrous dysplasia. *Arch Pathol Lab Med*. enero de 2013;137(1):134-8.
26. Perdigão PF, Pimenta FJGS, Castro WH, De Marco L, Gomez RS. Investigation of the GSalph gene in the diagnosis of fibrous dysplasia. *Int J Oral Maxillofac Surg*. julio de 2004;33(5):498-501.
27. Varsavsky M. y Alonso G. DISPLASIA FIBROSA ÓSEA. *Actual Osteol*. 2017;30(3):233-42.

28. Hart ES, Kelly MH, Brillante B, Chen CC, Ziran N, Lee JS, et al. Onset, progression, and plateau of skeletal lesions in fibrous dysplasia and the relationship to functional outcome. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* septiembre de 2007;22(9):1468-74.
29. Zohar Y, Grausbord R, Shabtai F, Talmi Y. Fibrous dysplasia and cherubism as an hereditary familial disease. Follow-up of four generations. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg.* noviembre de 1989;17(8):340-4.
30. Candelieri GA, Glorieux FH, Prud'homme J, St. -Arnaud R. Increased Expression of the c-fos Proto-Oncogene in Bone from Patients with Fibrous Dysplasia [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199506083322304>. Massachusetts Medical Society; 2009 [citado 26 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199506083322304>
31. Ricalde P, Horswell BB. Craniofacial fibrous dysplasia of the fronto-orbital region: a case series and literature review. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* febrero de 2001;59(2):157-67; discussion 167-168.
32. de Castro LF, Burke AB, Wang HD, Tsai J, Florenzano P, Pan KS, 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 Off J Am Soc Bone Miner Res.* febrero de 2019;34(2):290-4.
33. Regard JB, Cherman N, Palmer D, Kuznetsov SA, Celi FS, Guettier J-M, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling is differentially regulated by G $\alpha$  proteins and contributes to fibrous dysplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 13 de diciembre de 2011;108(50):20101-6.
34. Cohen MM, Howell RE. Etiology of fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg.* octubre de 1999;28(5):366-71.
35. Brad W. Neville, DDS, Douglas D. Damm, DDS, Carl M. Allen, DDS, MSD and Jerry Bouquot, DDS, MSD. *Oral and Maxillofacial Pathology.* 4th Edition. Saunders; 2016. 928 p.
36. Riminucci M, Fisher LW, Shenker A, Spiegel AM, Bianco P, Gehron Robey P. Fibrous dysplasia of bone in the McCune-Albright syndrome: abnormalities in bone formation. *Am J Pathol.* diciembre de 1997;151(6):1587-600.
37. Yüksel MO, Gürbüz MS, Okay HO, Kabalar ME. Might Trauma Be a Triggering Factor for Craniofacial Fibrous Dysplasia? *J Craniofac Surg.* mayo de 2017;28(3):801-2.
38. Sánchez Cruz JC, Navarro Despaigne DA, Hernández Ortega A. Acción fisiopatológica integrada de las hormonas sobre el tejido óseo: Physiopathological integrated action of hormones on the bone tissue. *Rev Cuba Endocrinol.* agosto de 2006;17(2):0-0.
39. 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 Off J Am Soc Bone Miner Res.* noviembre de 2008;23(11):1731-40.
40. Metwally T, Burke A, Tsai JY, Collins MT, Boyce AM. Fibrous dysplasia and medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* octubre de 2016;74(10):1983-99.

41. Eversole R, Su L, ElMofty S. Benign fibro-osseous lesions of the craniofacial complex. A review. *Head Neck Pathol.* septiembre de 2008;2(3):177-202.
42. Neville B, Damm D, Allen C, Bouquot J. *Oral and Maxillofacial Pathology - 3rd Edition* [Internet]. [citado 26 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/oral-and-maxillofacial-pathology/neville/978-1-4160-3435-3>
43. Wood NK, Goaz PW. *Diagnóstico Diferencial De Las Lesiones Orales Y Maxilofaciales - Wood & Goaz.pdf* [Internet]. Scribd. [citado 26 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.scribd.com/document/416382755/Diagnostico-Diferencial-De-Las-Lesiones-Orales-Y-Maxilofaciales-Wood-Goaz-pdf>
44. Foster BL, Ramnitz MS, Gafni RI, Burke AB, Boyce AM, Lee JS, et al. Rare Bone Diseases and Their Dental, Oral, and Craniofacial Manifestations. *J Dent Res.* julio de 2014;93(7 Suppl):7S-19S.
45. Sandhu SV, Sandhu JS, Sabharwal A. Clinicoradiologic perspective of a severe case of polyostotic fibrous dysplasia. *J Oral Maxillofac Pathol JOMFP.* mayo de 2012;16(2):301-5.
46. Lee JS, FitzGibbon EJ, Chen YR, Kim HJ, Lustig LR, Akintoye SO, Collins MT, Kaban LB. Clinical Guidelines for the management of caraniofacial fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare dis.* 2012;7((Suppl 1):):S2.
47. Kreutziger KL. Giant fibrous dysplasia of the mandible: surgical management. *The Laryngoscope.* junio de 1989;99(6 Pt 1):618-31.
48. Chapurlat RD, Gensburger D, Jimenez-Andrade JM, Ghilardi JR, Kelly M, Mantyh P. Pathophysiology and medical treatment of pain in fibrous dysplasia of bone. *Orphanet J Rare Dis.* 24 de mayo de 2012;7(Suppl 1):S3.
49. MacDonald-Jankowski D. Fibrous dysplasia: a systematic review. *Dento Maxillo Facial Radiol.* mayo de 2009;38(4):196-215.
50. Oostingha D, Steverink JG, van Wijck AJM, Verlaan J-J. An understanding of bone pain: A narrative review. *Bone.* mayo de 2020;134:115272.
51. Navarro MM, Tejedor BM, López Siguero JP. El uso de la edad ósea en la práctica clínica. *An Pediatría Contin.* 1 de noviembre de 2014;12(6):275-83.
52. Park BY, Cheon YW, Kim YO, Pae NS, Lee WJ. Prognosis for craniofacial fibrous dysplasia after incomplete resection: age and serum alkaline phosphatase. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1 de marzo de 2010;39(3):221-6.
53. Lopez-Ben R, Pitt MJ, Jaffe KA, Siegal GP. Osteosarcoma in a patient with McCune-Albright syndrome and Mazabraud's syndrome. *Skeletal Radiol.* septiembre de 1999;28(9):522-6.
54. Basaran R, Kaksi M, Gur E, Efendioglu M, Balkuv E, Sav A. Monostotic fibrous dysplasia involving occipital bone: a case report and review of literature. *Pan Afr Med J* [Internet]. 3 de octubre de 2014 [citado 26 de diciembre de 2020];19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4341266/>

55. Ruggieri P, Sim FH, Bond JR, Unni KK. Malignancies in fibrous dysplasia. *Cancer*. 1 de marzo de 1994;73(5):1411-24.
56. Tanner HC, Dahlin DC, Childs DS. Sarcoma complicating fibrous dysplasia. Probable role of radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. julio de 1961;14:837-46.
57. Sodickson A, Baeyens PF, Andriole KP, Prevedello LM, Nawfel RD, Hanson R, et al. Recurrent CT, Cumulative Radiation Exposure, and Associated Radiation-induced Cancer Risks from CT of Adults. *Radiology*. 1 de abril de 2009;251(1):175-84.
58. Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 19 de mayo de 2008;3:12.
59. Cheng J, Yu H, Wang D, Ye J, Jiang H, Wu Y, et al. Spontaneous Malignant Transformation in Craniomaxillofacial Fibrous Dysplasia. *J Craniofac Surg*. enero de 2013;24(1):141-5.
60. Mastaglia SR, Gonzalez D, Oliveri MB. Nuevos avances en el conocimiento de la historia natural de la displasia fibrosa. julio de 2020 [citado 13 de enero de 2021]; Disponible en: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/116286>
61. Majoor BC, Boyce AM, Bovée JV, Smit VT, Collins MT, Cleton-Jansen A-M, et al. Increased Risk of Breast Cancer at a Young Age in Women with Fibrous Dysplasia. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. enero de 2018;33(1):84-90.
62. Davidova LA, Bhattacharyya I, Islam MN, Cohen DM, Fitzpatrick SG. An Analysis of Clinical and Histopathologic Features of Fibrous Dysplasia of the Jaws: A Series of 40 Cases and Review of Literature. *Head Neck Pathol*. junio de 2020;14(2):353-61.
63. Sontakke S A, Kariodkar F R, Hemant R U. Computed tomographic features of fibrous dysplasia of maxillofacial region [Internet]. 2011 [citado 26 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3174456/>
64. Jeyaraj P. Histological Diversity, Diagnostic Challenges, and Surgical Treatment Strategies of Fibrous Dysplasia of Upper and Mid-Thirds of the Craniomaxillofacial Complex. *Ann Maxillofac Surg*. 2019;9(2):289-314.
65. Kushchayeva YS, Kushchayev SV, Glushko TY, Tella SH, Teytelboym OM, Collins MT, et al. Fibrous dysplasia for radiologists: beyond ground glass bone matrix. *Insights Imaging*. 1 de diciembre de 2018;9(6):1035-56.
66. Fries JW. The roentgen features of fibrous dysplasia of the skull and facial bones; a critical analysis of thirty-nine pathologically proved cases. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. enero de 1957;77(1):71-88.
67. Rau LH, Reinheimer A, Meurer MI, Marodin AL, Espezim CS, Klüppel LE, et al. Fibrous dysplasia with secondary aneurysmal bone cyst-a rare case report and literature review. *Oral Maxillofac Surg*. marzo de 2019;23(1):101-7.
68. Leet AI, Collins MT. Current approach to fibrous dysplasia of bone and McCune–Albright syndrome. *J Child Orthop*. marzo de 2007;1(1):3-17.
69. Rojas DSK, Schramm DDA, Gellrich DDN-C. La navegación quirúrgica en el campo de la cirugía craneofacial: una revisión y evaluación de la tecnología y sus aplicaciones prácticas. :13.

70. Costa ED da, Peyneau PD, Verner FS, Almeida SM de, Ambrosano GMB, Costa ED da, et al. Monostotic fibrous dysplasia: a case report with cone-beam computed tomography findings. *RGO - Rev Gaúcha Odontol.* junio de 2017;65(2):180-4.
71. Kim D, Heetfeld A, Steffen IG, Hermann KGA, Hamm B, Elgeti T. Magnetic resonance imaging features of craniofacial fibrous dysplasia. *Pol J Radiol.* 2019;84:e16-24.
72. Stanton RP, Ippolito E, Springfield D, Lindaman L, Wientroub S, Leet A. The surgical management of fibrous dysplasia of bone. *Orphanet J Rare Dis.* 24 de mayo de 2012;7 Suppl 1:S1.
73. Collins MT, Kushner H, Reynolds JC, Chebli C, Kelly MH, Gupta A, et al. An instrument to measure skeletal burden and predict functional outcome in fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* febrero de 2005;20(2):219-26.
74. Hennessy G, Shetty D, Loh H, Bui C, Le K, Mansberg R. Polyostotic Fibrous Dysplasia in McCune-Albright Syndrome Demonstrated on 68Ga-DOTATATE PET/CT. *Clin Nucl Med.* diciembre de 2016;41(12):982-5.
75. Papadakis GZ, Manikis GC, Karantanas AH, Florenzano P, Bagci U, Marias K, et al. 18 F-NaF PET/CT IMAGING IN FIBROUS DYSPLASIA OF BONE. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* septiembre de 2019;34(9):1619-31.
76. DeKlotz T. Otologic and Sinonasal manifestation of PFD/MAS presented at the combined Otolaryngology Spring Meeting Chicago, IL. 2011.
77. Seifert M, Nelke KH, Noczyńska A, Łysenko L, Kubacka M, Gerber H. Bone markers in craniofacial bone deformations and dysplasias. *Postepy Hig Med Doswiadczalnej Online.* 28 de octubre de 2015;69:1176-81.
78. Fan Y, Liu J, Zhang C, Zhang Z, YANG H, Hu J. maxillofacial-fibrous-dysplasia-a-clinical-analysis-of-72-cases. *Biomed Res.* 2017;28(6):6.
79. Turcu AF, Clarke BL. Fibrous dysplasia of bone associated with primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* abril de 2013;19(2):226-30.
80. Osteomalacic and Hyperparathyroid Changes in Fibrous Dysplasia Of Bone: Core Biopsy Studies and Clinical Correlations - Corsi - 2003 - Journal of Bone and Mineral Research - Wiley Online Library [Internet]. [citado 10 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1359/jbmr.2003.18.7.1235>
81. Rotman M, Hamdy NAT, Appelman-Dijkstra NM. Clinical and translational pharmacological aspects of the management of fibrous dysplasia of bone. *Br J Clin Pharmacol.* junio de 2019;85(6):1169-79.
82. Omer G, Armagan G, Yildirim K, Adnan O. Ki-67 Expression in benign fibro-osseous lesions: a comparative immunohistochemical study. *Oral Med Pathol.* 2008;12(3):85-8.
83. Fontes Pereira TD, Gomes CC, Brennan PA, Fonseca FP, Gomez RS. Fibrous dysplasia of the jaws: Integrating molecular pathogenesis with clinical, radiological, and histopathological features. *J Oral Pathol Med.* 2019;48(1):3-9.
84. Idowu BD, Al-Adnani M, O'Donnell P, Yu L, Odell E, Diss T, et al. A sensitive mutation-specific screening technique for GNAS1 mutations in cases of fibrous dysplasia: the

- first report of a codon 227 mutation in bone. *Histopathology*. mayo de 2007;50(6):691-704.
85. Majoor BCJ, Leithner A, van de Sande MAJ, Appelman-Dijkstra NM, Hamdy NAT, Dijkstra PDS. Individualized approach to the surgical management of fibrous dysplasia of the proximal femur. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2 de mayo de 2018 [citado 14 de enero de 2021];13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5932767/>
  86. Karadag A. A novel technique based on a PNA hybridization probe and FRET principle for quantification of mutant genotype in fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome. *Nucleic Acids Res*. 19 de abril de 2004;32(7):e63-e63.
  87. Farzaneh AH, Pardis PM. Central giant cell granuloma and fibrous dysplasia occurring in the same jaw. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal*. 1 de julio de 2005;10 Suppl 2:E130-132.
  88. Jawanda MK, Narula R, Shankari M, Gupta S. Hybrid lesions comprising central giant cell granuloma and fibrous dysplasia: A diagnostic challenge for pathologist. *J Oral Maxillofac Pathol JOMFP*. 2015;19(3):408.
  89. Nelson BL, Phillips BJ. Benign Fibro-Osseous Lesions of the Head and Neck. *Head Neck Pathol*. septiembre de 2019;13(3):466-75.
  90. Martínez EGT, Valle SEU del, Hernández CIV, Díaz-Caballero AJ. ¿Displasia fibrosa o fibroma osificante? Caracterización histológica de dos casos inusuales. *Univ Odontol* [Internet]. 26 de diciembre de 2019 [citado 21 de marzo de 2021];38(81). Disponible en: <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/revUnivOdontologica/article/view/28411>
  91. Chapurlat RD. Medical therapy in adults with fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. diciembre de 2006;21 Suppl 2:P114-119.
  92. 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*. 1 de diciembre de 2019;104(12):6069-78.
  93. Maher CO, Friedman JA, Meyer FB, Lynch JJ, Unni K, Raffel C. Surgical treatment of fibrous dysplasia of the skull in children. *Pediatr Neurosurg*. agosto de 2002;37(2):87-92.
  94. Eller-Vainicher C, Rossi DS, Guglielmi G, Beltramini GA, Cairoli E, Russillo A, et al. Prompt clinical and biochemical response to denosumab in a young adult patient with craniofacial fibrous dysplasia. *Clin Cases Miner Bone Metab Off J Ital Soc Osteoporos Miner Metab Skelet Dis*. diciembre de 2016;13(3):253-6.
  95. Jhamb A, Mohanty S, Jhamb PA. Craniofacial fibrous dysplasia. *J Oral Maxillofac Pathol JOMFP*. septiembre de 2012;16(3):465-9.
  96. Plotkin H, Rauch F, Zeitlin L, Munns C, Travers R, Glorieux FH. Effect of Pamidronate Treatment in Children with Polyostotic Fibrous Dysplasia of Bone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 de octubre de 2003;88(10):4569-75.
  97. Boyce AM, Kelly MH, Brillante BA, Kushner H, Wientroub S, Riminucci M, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of alendronate treatment for fibrous dysplasia of bone. *J Clin Endocrinol Metab*. noviembre de 2014;99(11):4133-40.

98. Ozek C, Gundogan H, Bilkay U, Tokat C, Gurler T, Songur E. Craniomaxillofacial fibrous dysplasia. *J Craniofac Surg.* mayo de 2002;13(3):382-9.
99. Wang Y, Sun G, Lu M, Hu Q. Surgical management of maxillofacial fibrous dysplasia under navigational guidance. *Br J Oral Maxillofac Surg.* abril de 2015;53(4):336-41.
100. Posnick JC. Fibrous dysplasia of the craniomaxillofacial region: current clinical perspectives. *Br J Oral Maxillofac Surg.* agosto de 1998;36(4):264-73.
101. Weinman J, Petrie KJ, Moss-morris R, Horne R. Printed in Malaysia THE ILLNESS PERCEPTION QUESTIONNAIRE: A NEW METHOD FOR ASSESSING THE COGNITIVE REPRESENTATION OF ILLNESS.
102. Bcj M, Cd A, J B, Maj van de S, Aa K, Nat H, et al. Determinants of impaired quality of life in patients with fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 27 de abril de 2017;12(1):80-80.
103. Zhao X, Deng P, Iglesias-Bartolome R, Amornphimoltham P, Steffen DJ, Jin Y, et al. Expression of an active Gαs mutant in skeletal stem cells is sufficient and necessary for fibrous dysplasia initiation and maintenance. *Proc Natl Acad Sci.* 16 de enero de 2018;115(3):E428-37.
104. Legrand MA, Millet M, Merle B, Rousseau J-C, Hemmendinger A, Gineyts E, et al. A Signature of Circulating miRNAs Associated With Fibrous Dysplasia of Bone: the mirDys Study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* octubre de 2020;35(10):1881-92.
105. Riminucci M, Remoli C, Robey PG, Bianco P. Stem cells and bone diseases: New tools, new perspective. *Bone.* 1 de enero de 2015;70:55-61.
106. Mohan RPS, Verma S, Gupta N, Ghanta S, Agarwal N, Gupta S. The radiological versatility of fibrous dysplasia: An 8-year retrospective radiographic analysis in a north Indian population. *Indian J Dent.* julio de 2014;5(3):139-45.
107. Burke AB, Collins MT, Boyce AM. Fibrous dysplasia of bone: craniofacial and dental implications. *Oral Dis.* 2017;23(6):697-708.
108. Hussein MA, Yun IS, Kim BO, Kim YO. Craniofacial Fibrous Dysplasia: Retrospective Study on the Relationship Between the Tumor Volume Changes and the Circulating Serum Calcitonin and Serum Alkaline Phosphatase. *Ann Plast Surg.* 2017;78(3):289-93.
109. Qu N, Yao W, Cui X, Zhang H. Malignant Transformation in Monostotic Fibrous Dysplasia: Clinical Features, Imaging Features, Outcomes in 10 Patients, and Review. *Medicine (Baltimore).* enero de 2015;94(3):e369.
110. Ippolito E, Bray EW, Corsi A, De Maio F, Exner UG, Robey PG, et al. Natural history and treatment of fibrous dysplasia of bone: a multicenter clinicopathologic study promoted by the European Pediatric Orthopaedic Society. *J Pediatr Orthop B.* mayo de 2003;12(3):155-77.
111. Florenzano P, Pan KS, Brown SM, Paul SM, Kushner H, Guthrie LC, 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(4):653-60.

112. 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 Off J Am Soc Bone Miner Res*. diciembre de 2016;31(12):2167-72.
113. Majoor BCJ, Traunmueller E, Maurer-Ertl W, Appelman-Dijkstra NM, Fink A, Liegl B, et al. Pain in fibrous dysplasia: relationship with anatomical and clinical features. *Acta Orthop*. agosto de 2019;90(4):401-5.
114. Kashima TG, Nishiyama T, Shimazu K, Shimazaki M, Kii I, Grigoriadis AE, et al. Periostin, a novel marker of intramembranous ossification, is expressed in fibrous dysplasia and in c-Fos-overexpressing bone lesions. *Hum Pathol*. febrero de 2009;40(2):226-37.
115. Guerin Lemaire H, Merle B, Borel O, Gensburger D, Chapurlat R. Serum periostin levels and severity of fibrous dysplasia of bone. *Bone*. 2019 Apr;121:68-71. doi: 10.1016/j.bone.2019.01.004. Epub 2019 Jan 4. PMID: 30616028.
116. Saggio I, Remoli C, Spica E, Cersosimo S, Sacchetti B, Robey PG, et al. Constitutive expression of GsαR201C in mice produces a heritable, direct replica of human fibrous dysplasia bone pathology and demonstrates its natural history. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. noviembre de 2014;29(11):2357-68.
117. Majoor BCJ, Andela CD, Quispel CR, Rotman M, Dijkstra PDS, Hamdy NAT, et al. Illness Perceptions are Associated with Quality of Life in Patients with Fibrous Dysplasia. *Calcif Tissue Int*. 2018;102(1):23-31.
118. WMA - The World Medical Association-Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. [citado 7 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
119. Alsharif MJ, Sun Z-J, Chen X-M, Wang S-P, Zhao Y-F. Benign fibro-osseous lesions of the jaws: a study of 127 Chinese patients and review of the literature. *Int J Surg Pathol*. abril de 2009;17(2):122-34.
120. Hernández L, Espinosa MAL, Méndez V, et al. Síndrome de McCune-Albright: características clínicas en una población pediátrica y adulta. *Rev Endocrinol Nutr*. 20(2012):11-8.
121. Akintoye SO, Lee JS, Feimster T, Booher S, Brahim J, Kingman A, et al. Dental characteristics of fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. septiembre de 2003;96(3):275-82.
122. Fang X, Liu H, Lang Y, Xiong Y, Duan H. Fibrous dysplasia of bone: Surgical management options and outcomes of 22 cases. *Mol Clin Oncol*. julio de 2018;9(1):98-103.
123. Ferretti C, Coleman H, Dent M, Altini M. Cystic degeneration in fibrous dysplasia of the jaws: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. septiembre de 1999;88(3):337-42.

**“DISPLASIA FIBROSA CRANEOMAXILOFACIAL: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y  
RADIOGRÁFICAS EN RELACIÓN AL CRECIMIENTO DE LA LESIÓN”**

**ANEXO**

**Od. Luciana Freschi**

**Tesis Doctoral**

**Presentada a la Facultad de Odontología de la  
Universidad Nacional del Nordeste  
para aspirar al título de:**

**DOCTOR EN ODONTOLOGIA**

**Directora: Dra. Ana Maria Collet**

**Co Directora: Dra. Silvia Ortega**

**Corrientes, marzo 2021**

**INDICE**

<b>Nº Orden</b>	<b>Identificación</b>	<b>Pag.</b>
1	Formulario de recolección de datos	140
2	Planilla de Datos de las Variables	143
3	Consentimiento informado	145
4	Dictamen del Comité de Ética en la Investigación. Hospital Julio C. Perrando.	146
5	Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial	147

<b>FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS</b>
---

<b>PACIENTE</b>
-----------------

N° de HC		
Fecha de Nacimiento		
Edad		
Sexo		
Antecedentes familiares	Si	
	No	
Edad de la primera consulta		
Edad de exteriorización de la lesión	Menor o igual a 18	
	Mayor o igual a 19	

<b>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS</b>
---------------------------------

Displasia fibrosa	DFM	
	DFP	
Cantidad de huesos afectados	1	
	2	
	3	
	4	
	Más de 4	
Huesos afectados		
Manifestaciones extracraneales	Si	
	No	
Manifestaciones extraesqueletales	Si	
	No	
Asimetría facial	Si	
	No	
Expansión de corticales	Si	
	No	
Lado afectado	Derecha	
	Izquierda	
Traspasa la línea media	Si	
	No	
Maloclusión	Si	
	No	
Alteración en la implantación de las piezas dentarias	Si	
	No	
Deformación del reborde alveolar	Si	
	No	
Dolor	Si	
	No	
Parestesia	Si	
	No	

<b>Desplazamiento de estructuras adyacentes</b>	Si	
	No	
<b>Otras patologías asociadas</b>		
<b>Calcemia</b>	Normal	
	Aumentada	
<b>Fosfatemia</b>	Normal	
	Aumentada	
<b>Vitamina D</b>	Suficiencia	
	Insuficiencia	

<b>RADIOLOGÍA</b>		
<b>Patrón radiográfico</b>	Radiopaco	
	Radiolúcido	
	Mixto	
<b>Vidrio esmerilado</b>	Si	
	No	
<b>Márgenes</b>	Difusos	
	Definidos	

<b>TERAPÉUTICA</b>		
<b>Tipo de tratamiento</b>	Conducta expectante	
	Conducta Quirúrgica	
<b>Modalidad quirúrgica</b>	Remodelado Cosmético	
	Curetaje con Relleno	
	Curetaje sin Relleno	
	Resección Parcial	
	Resección Completa	
<b>Momento de la cirugía</b>	Hasta 19 años	
	Entre 20 y 40 años	
	Más de 40 años	
<b>Cantidad de cirugías</b>		
<b>Uso de bifosfonatos</b>	Sí	
	No	

<b>CRECIMIENTO DE LA LESIÓN</b>		
<b>Recidiva o nuevo crecimiento</b>	Sí	
	No	
<b>Estabilización de la lesión</b>	Sí	
	No	
<b>Velocidad de crecimiento</b>	Lento	
	Rápido	
<b>Desplazamiento de estructuras adyacentes</b>	Si	
	No	

<b>Expande corticales</b>	Si	
	No	
<b>Crecimiento asociado a cambios hormonales</b>	Sí	
	No	
<b>Lapso de recidiva o nuevo crecimiento</b>	Cantidad de años transcurridos desde la cirugía o el diagnóstico inicial (en caso de conducta expectante)	
<b>En los pacientes que tuvieron crecimiento o recidiva PTH Inicial</b>	Normal	
	Aumentada	
<b>En los pacientes que tuvieron crecimiento o recidiva FAL Inicial</b>	Normal	
	Aumentada	
<b>PTH al Momento de Recidiva o nuevo crecimiento</b>	Normal	
	Aumentada	
<b>FAL al Momento de Recidiva o nuevo crecimiento</b>	Normal	
	Aumentada	

Cuadro N° 1: Planilla de datos de variables

CC	Exteriorización	Sexo	Diagnóstico histopatológico	Antecedente Familiar de DF	Otros Diagnósticos	Cantidad de Huesos Afectados	Tipo De Displasia Fibrosa	Huesos Afectados	Manifestaciones Extracraneales	Traspasa la Línea Media	Lado	Localización cuando Afecta Mandíbula	Dolor	Asimetría Facial
1	Menor a 19 años	Fem	Displasia fibrosa	No		1	Monostótica	Mandíbula	No	No	Izquierdo	Cuerpo	No	No
2	Mayor a 19 años	Fem	Displasia fibrosa	No		2	Poliostótica	Maxilar superior, clavícula	Si	No	Derecho		No	Si
3	Menor a 19 años	Fem	Displasia fibrosa	No	Granuloma Central de Células Gigantes, Fibroma Cemento Osificante, Displasia Ósea Apical	1	Monostótica	Mandíbula	No	Si	Izquierdo	Sínfisis y cuerpo mandibular	Si	Si
4	Menor a 19 años	Fem	Displasia fibrosa	No		1	Monostótica	Mandíbula	No	No	Derecho	Cuerpo	No	Si
5	Mayor a 19 años	Fem	Displasia fibrosa	No	Quiste óseo	8	Poliostótica	Parietal, malar, maxilar superior, esfenoides, temporal, mandíbula	No	Si	Derecho	Cuerpo mandibular, rama, sínfisis	No	Si
6	Menor a 19 años	Mas	Displasia fibrosa	No		1	Monostótica	Maxilar superior	No	Si	Derecho		Si	Si
7	Mayor a 19 años	Fem	Displasia fibrosa	No	Quiste óseo	1	Monostótica	Malar	No	No	Derecho		No	Si
8	Mayor a 19 años	Fem	Displasia fibrosa	No		2	Poliostótica	Temporal, parietal	No	No	Derecho		Si	Si
9	Menor a 19 años	Mas	Displasia fibrosa	No		1	Monostótica	Mandíbula	No	Si	Derecho	Cuerpo	No	Si
10	Menor a 19 años	Mas	Displasia fibrosa	Si		2	Poliostótica	Mandíbula, frontal	No	No	Izquierdo	Cuerpo	No	Si
11	Menor a 19 años	Fem	Displasia fibrosa	Si		3	Poliostótica	Frontal, parietal, mandíbula	No	Si	Izquierdo	Sínfisis y cuerpo mandibular	No	Si

Cuadro N° 2: Planilla de datos de variables

CC	Deformación del reborde alveolar	Velocidad de crecimiento	Crecimiento: expande corticales	Maloclusión	Parestesia	Manifestaciones extraesqueletales	Patrón radiológico	Vidrio esmerilado	Márgenes	Alteración de la implantación Dentaria	Desplazamiento de estructuras adyacentes	FAL inicial	PTH Inicial
1	No	No crece	No	No	No	Si	Radiopaco	Si	Definidos	No	No	Normal	Normal
2	Si	Lento	Si	No	No	No	Radiopaco	Si	Difusos	No	Si		
3	Si	Rápido	Si	Si	Si	Si	Mixto	Si	Difusos	Si	Si	Normal	Normal
4	Si	Lento	Si	Si	No	Si	Radiopaco	Si	Difusos	Si	No	Normal	Normal
5	Si	Lento	Si	Si	No	No	Mixto	Si	Difusos	Si	Si	Aumentada	Aumentada
6	Si	Lento	Si	Si	No	No	Radiopaco	No	Difusos	Si	Si	Normal	Normal
7	No	Moderado	Si	No	No	No	Radiolúcido	No	Definidos	No	No		
8	No	Lento	Si	No	Si	Si	Mixto	No	Difusos	No	No	Normal	Normal
9	Si	Lento	Si	Si	No	No	Radiopaco	Si	Difusos	Si	No		
10	Si	Rápido	Si	Si	No	No	Mixto	Si	Difusos	Si	No		
11	Si	Lento	Si	No	No	No	Radiopaco	No	Difusos	No	No		

Cuadro N° 3: Planilla de datos de variables

CC	Calcemia Mg/Dl	Fosfatemia Mg/Dl	Vitamina D	Crecimiento Asociado a Cambios Hormonales	Conducta Terapéutica	Tipo de Cirugía	Cantidad de Cirugías	Uso de Bifosfonatos	Momento de la Cirugía - en años	Recidiva o Nuevo Crecimiento de la Lesión	Lapso de Nuevo Crecimiento de la Lesión - en años	FAL Recidiva	PTH Recidiva	Cese de Crecimiento de la Lesión
1	Normal	Normal	Suficiencia	Si	Expectante			No		No			Normal	Si
2	Normal	Normal	Insuficiencia	No	Expectante			No		No				Si
3	Normal	Normal	Insuficiencia	Si	Quirúrgica	Curetaje sin relleno óseo	1	No	Hasta 19 años	Si	5	Normal	Normal	No
4	Normal	Normal	Suficiencia	Si	Quirúrgica	Remodelado cosmético	1	No	Hasta 19 años	No			Normal	Si
5	Normal	Normal	Insuficiencia	Si	Quirúrgica	Remodelado cosmético	2	Si	Más de 40 años	Si	6	Aumentada	Aumentada	No
6	Normal	Normal	Suficiencia	Si	Quirúrgica	Remodelado cosmético	1	No	Entre 20 y 40 años	Si	10	Aumentada	Normal	No
7	Normal	Normal	Insuficiencia	No	Quirúrgica	Curetaje con relleno óseo	1	No	Más de 40 años	No				Si
8	Normal	Normal	Insuficiencia	Si	Quirúrgica	Resección parcial	1	No	Entre 20 y 40 años	Si	4	Normal	Normal	No
9	Normal	Normal	Suficiencia	No	Quirúrgica	Remodelado cosmético	1	No	Entre 20 y 40 años	No				Si
10	Normal	Normal	Suficiencia	Si	Expectante			No		Si	7			No
11	Normal	Normal	Suficiencia	No	Expectante			No		No				Si

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo..... DNI ..... en mi carácter de Paciente, ..... en forma voluntaria expreso formalmente mi consentimiento de participar en el Proyecto de Investigación efectuado en el Servicio de Odontología, Cirugía y Traumatología Bucomaxilofacial, del Hospital Julio C. Perrando, Resistencia, Chaco.

. Se me ha informado que la meta de este estudio es: estudiar las características clínicas y radiológicas la Displasia Fibrosa Cráneomaxilofacial en relación al crecimiento de la lesión.

Se me han explicado las características y el objetivo del estudio, así como los posibles beneficios, los derechos que puedo ejercitar, y las previsiones sobre el tratamiento de datos y muestras. Se me ha dado tiempo y oportunidad para realizar preguntas, que han sido respondidas a mi entera satisfacción. Sé que se mantendrá en secreto mi identidad y que se identificarán mis muestras con un sistema de codificación. Soy libre de revocar mi consentimiento en cualquier momento y por cualquier motivo, sin tener que dar explicación y sin que repercuta negativamente sobre cualquier tratamiento médico presente o futuro.

Doy mi consentimiento para que se utilice mi historia clínica, muestras, radiografías, fotos y los datos asociados como parte de este proyecto de investigación. Consiento en participar voluntariamente y renuncio a reclamar cualquier beneficio económico por mi participación en el estudio una vez finalizada la investigación sobre los resultados del estudio.

De tener preguntas sobre mi participación en este estudio, puedo contactar a Dra. Luciana Freschi al teléfono 0362-154616298.

Entiendo que una copia de esta ficha de consentimiento me será entregada, y que puedo pedir información sobre los resultados de este estudio cuando éste haya concluido. En prueba de conformidad, firmo al pie de la presente.

Firma \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Aclaración \_\_\_\_\_ DNI \_\_\_\_\_

## INFORME COMITÉ DE ÉTICA EN LA INVESTIGACIÓN HOSPITAL DR. JULIO C. PERRANDO



COMITÉ DE ÉTICA EN LA INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL DR. JULIO C. PERRANDO



En Resistencia, a los 5 días del mes de marzo de 2021, el Comité de Ética en la Investigación del Hospital Julio C. Perrando, se reúne para evaluar el Proyecto de Investigación: "Displasia fibrosa craneomaxilofacial: características clínicas y radiográficas en relación al crecimiento de la lesión".

**Responsable del proyecto de investigación:** odontóloga Luciana Freschi  
Documentos evaluados

1. Protocolo de investigación
2. Documento de Consentimiento informado: General del servicio de Odontología, Cirugía y Traumatología Bucomaxilofacial.

Se efectuaron los agregados, las modificaciones y las aclaraciones solicitadas por el Comité

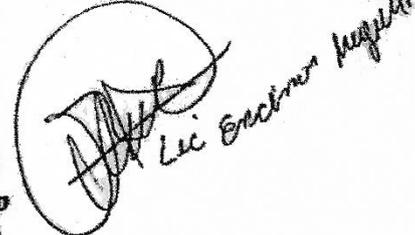
La investigación tiene valor científico y es relevante.

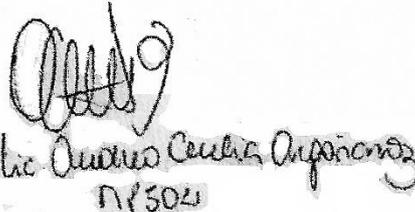
El Comité de Ética en Investigación del Hospital Dr Julio C. Perrando en su sesión del 5 de marzo de 2021 DICTAMINA:

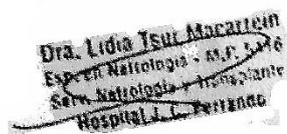
Emitir un informe favorable sobre el protocolo "Displasia fibrosa craneomaxilofacial: características clínicas y radiográficas en relación al crecimiento de la lesión"

  
**ALICIA LUCIANI**  
 BIOQUÍMICA  
 N.P. 378

  
**Melba Mariana Gasto**  
 Licenciada en Psicología  
 N.P. 997

  
 Lic. Erickson Aguilar

  
 Lic. Andrés Cecilia Antonanzas  
 N/504

  
**Dra. Lidia Tsui Macarrián**  
 Esp. en Nefrología - N.P. 1.176  
 Serv. Nefrología y Transplante  
 Hospital Dr. Julio C. Perrando

Fuente: Informe favorable Comité de Ética en la Investigación Hospital Julio C. Perrando, 2021.

**DECLARACION DE HELSINKI DE LA ASOCIACION MÉDICA MUNDIAL**

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, Octubre 1975 35ª Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, Octubre 1983 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, Octubre 2000 Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002 Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004

A. INTRODUCCIÓN

1. La Asociación Médica Mundial ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos. La investigación médica en seres humanos incluye la investigación del material humano o de información identificables.
2. El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe actuar solamente en el interés del paciente al proporcionar atención médica que pueda tener el efecto de debilitar la condición mental y física del paciente".
4. El progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos.
5. En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.
7. En la práctica de la medicina y de la investigación médica del presente, la mayoría de los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos implican algunos riesgos y costos.
8. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son vulnerables y necesitan protección especial. Se deben reconocer

las necesidades particulares de los que tienen desventajas económicas y médicas. También se debe prestar atención especial a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos, a los que pueden otorgar el consentimiento bajo presión, a los que no se beneficiarán personalmente con la investigación y a los que tienen la investigación combinada con la atención médica.

**DECLARACIÓN DE HELSINKI 2 9.** Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que los requisitos internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico disminuya o elimine cualquiera medida de protección para los seres humanos establecida en esta Declaración.

**B. PRINCIPIOS BASICOS PARA TODA INVESTIGACION MEDICA**

**10.** En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.

**11.** La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados, y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno.

**12.** Al investigar, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan perjudicar el medio ambiente. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

**13.** El proyecto y el método de todo procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental. Este debe enviarse, para consideración, comentario, consejo, y cuando sea oportuno, aprobación, a un comité de evaluación ética especialmente designado, que debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. Se sobreentiende que ese comité independiente debe actuar en conformidad con las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación experimental. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. El investigador también debe presentar al comité, para que la revise, la información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio.

**14.** El protocolo de la investigación debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso, y debe indicar que se han observado los principios enunciados en esta Declaración.

**15.** La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad de los seres humanos debe recaer siempre en una persona con capacitación médica, y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

**16.** Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser

precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos calculados con los beneficios previsibles para el individuo o para otros. Esto no impide la participación de voluntarios sanos en la investigación médica. El diseño de todos los estudios debe estar disponible para el público. 17. Los médicos deben abstenerse de participar en proyectos de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son DECLARACIÓN DE HELSINKI 3 más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos. 18. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para el individuo. Esto es especialmente importante cuando los seres humanos son voluntarios sanos. 19. La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados. 20. Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados. 21. Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad. 22. En toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir informaciones adecuadas acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento. La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico debe obtener entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede obtener por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente. 23. Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En un caso así, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico bien informado que no participe en la investigación y que nada tenga que ver con aquella relación. 24. Cuando la persona sea legalmente incapaz, o inhábil física o mentalmente de otorgar consentimiento, o menor de edad, el investigador debe obtener el consentimiento informado del representante legal y de acuerdo con la ley vigente. Estos grupos no deben ser incluidos en

la investigación a menos que ésta sea necesaria para promover la salud de la población representada y esta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces. 25. Si una persona considerada incompetente por la ley, como es el caso de un menor de edad, es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el investigador debe obtenerlo, además del consentimiento del representante legal. 26. La investigación en individuos de los que no se puede obtener consentimiento, incluso por representante o con anterioridad, se debe realizar sólo si la condición física/mental que impide obtener el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. Las razones específicas por las que se utilizan participantes en la investigación que no pueden otorgar su consentimiento informado deben ser estipuladas en el protocolo experimental que se presenta para consideración y aprobación del comité de evaluación. El protocolo debe establecer que el consentimiento para mantenerse en la DECLARACIÓN DE HELSINKI 4 investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal. 27. Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el investigador está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. Se deben publicar tanto los resultados negativos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y cualquier posible conflicto de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación. C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MEDICA 28. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico. Cuando la investigación médica se combina con la atención médica, las normas adicionales se aplican para proteger a los pacientes que participan en la investigación. 29. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos existentes. Ello no excluye que pueda usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no hay procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados. A fin de aclarar más la posición de la AMM sobre el uso de ensayos controlados con placebo, la AMM publicó en octubre de 2001 una nota de clarificación del párrafo 29.1. 30. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos probados y existentes, identificados por el estudio.2 1 Nota de Clarificación del Párrafo 29 de la Declaración de Helsinki La AMM reafirma que se debe tener muchísimo cuidado

al utilizar ensayos con placebo y, en general, esta metodología sólo se debe emplear si no se cuenta con una terapia probada y existente. Sin embargo, los ensayos con placebo son aceptables éticamente en ciertos casos, incluso si se dispone de una terapia probada y si se cumplen las siguientes condiciones: - Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, su uso es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de un método preventivo, diagnóstico o terapéutico o - Cuando se prueba un método preventivo, diagnóstico o terapéutico para una enfermedad de menos importancia que no implique un riesgo adicional, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo. Se deben seguir todas las otras disposiciones de la Declaración de Helsinki, en especial la necesidad de una revisión científica y ética apropiada. 2 Nota de Clarificación del Párrafo 30 de la Declaración de Helsinki Por la presente, la AMM reafirma su posición de que es necesario durante el proceso de planificación del estudio identificar el acceso después del ensayo de los participantes en el estudio a procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos que han resultado beneficiosos en el estudio o el acceso a otra atención apropiada. Los arreglos para el acceso después del ensayo u otra atención deben ser descritos en el protocolo del estudio, de manera que el comité de revisión ética pueda considerar dichos arreglos durante su revisión.

DECLARACIÓN DE HELSINKI 5 31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación nunca debe perturbar la relación médico-paciente. 32. Cuando en la atención de un enfermo los métodos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados han resultado ineficaces o no existen, el médico, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos nuevos o no comprobados, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales medidas deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, publicada. Se deben seguir todas las otras normas pertinentes de esta Declaración. La Declaración de Helsinki (Doc. 17.C) es un documento oficial de la Asociación Médica Mundial, organismo representante mundial de los médicos. Fue adoptada por primera vez en 1964 (Helsinki, Finlandia) y revisada en 1975 (Tokio, Japón), 1983 (Venecia, Italia), 1989 (Hong Kong), 1996 (Somerset West, Sudáfrica) y 2000 (Edimburgo, Escocia). Nota de Clarificación del párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002. Nota de Clarificación del párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004. Fuente: <http://www.wma.net/s/policy/b3.htm>