

Tratamiento de la displasia fibrosa asociada a hemofilia C: a propósito de un caso

Treatment for fibrous dysplasia when associated with hemophilia C: A case report

T. Creo Martínez¹, A. Borrego Luque², C. Salazar Fernández², R. del Rosario Regalado¹, Y. Marín Lapeira³

Resumen: La displasia fibrosa es una enfermedad ósea benigna que cambia el tejido óseo normal por una proliferación de tejido conectivo. Se piensa que la alteración del gen Gsα es la principal razón de la enfermedad. La hemofilia C es una enfermedad sanguínea, hereditaria rara, que provoca hemorragias en pacientes afectos. Es autonómica recesiva, por lo que hombres y mujeres pueden estar afectos.

Paciente de 13 años que desarrolla una displasia fibrosa en maxilar superior derecho que empieza con dolor durante la masticación de alimentos duros. Presenta abombamiento de vestíbulo y enrojecimiento de paladar derecho.

Presenta un déficit discreto de factor XI (heterocigoto). Por ello, necesita una preparación especial antes de extirpar la lesión debido a su déficit. Se ha descubierto que la razón de la displasia fibrosa es la mutación del gen Gsα (GNAS1) que está en el cromosoma 20q.

La causa de la hemofilia C es el déficit del factor XI debido a una mutación del gen FXI en el cromosoma 4. Quizás estas dos raras enfermedades tengan una relación, porque ambas se presentan en el mismo paciente.

Palabras clave: Displasia fibrosa; Hemofilia C; Gen Gsα; Pamidronato; Gen FXI.

Recibido: 12.04.06

Aceptado: 18.12.06

Abstract: Fibrous Dysplasia is a benign bone disease that changes normal bone tissue for a proliferation of connective fibrous tissue. It is thought that an alteration of the Gsα gene is the main cause of the disease.

Hemophilia C is a rare inherited blood disease leading to abnormal hemorrhages in affected patients. They have a factor XI deficiency. It is the least frequent of all hemophilias. It is a recessive autosomal disease, affecting both men and women.

A 13 year-old patient developed fibrous dysplasia in right upper maxilla. The patient started with pain on chewing hard food. She had vestibular swelling and reddening of the right side of the palate. She had a discrete factor XI deficiency (heterozygotic). She needed special preparation before the lesion could be removed because of her deficiency.

It has been discovered that the mutation of gene Gsα (GNAS1) is the reason for fibrous dysplasia. This gene is in chromosome 20q. The cause of hemophilia C is a factor XI deficiency due to a mutation in the FXI gene in chromosome 4. Perhaps these two rare diseases are related, because both are unusual diseases and both are in the same patient.

Key words: Fibrous dysplasia; Hemophilia C; Gene Gsα, Pamidronate; FXI gene.

1 Médico Residente. Servicio Cirugía Oral y Maxilofacial.

2 Médico Adjunto. Servicio Cirugía Oral y Maxilofacial.

3 Médico Residente. Servicio Radiodiagnóstico.

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

Correspondencia:

Teresa Creo Martínez
Avda. Dr. Fedriani 19, 2º-2º
41009 Sevilla, España
Email: tesicreο@gmail.com

Introducción

La displasia fibrosa es una patología ósea benigna consistente en el reemplazo progresivo de tejido óseo normal por una proliferación de tejido conectivo fibroso.¹ Aunque la etiología no está totalmente esclarecida, se postula que se debe a una alteración del gen *Gsa*,^{1,2} debido a una mutación heterocigótica en dicho gen.² Esta mutación ha sido descrita en la displasia fibrosa monostótica, poliostótica y en la displasia fibrosa asociada al síndrome de McCune-Albright.²

Lichtenstein,⁵ fue el primero en describir la enfermedad en 1938. La displasia fibrosa puede ser monostótica y poliostótica. La forma monostótica localizada en la región craneofacial sólo supone el 10% de los casos,⁴ tiene predilección por el maxilar superior,^{2,3} y puede afectar a huesos adyacentes como el cigomático, esfenoides y occipital.²

La enfermedad aparece en niños, suele progresar durante la pubertad y adolescencia, y en la mayoría de los casos se para al finalizar la adolescencia.⁶ Hay un grupo de pacientes en los que la enfermedad continúa progresando después de la pubertad, causando deformidad y/o problemas funcionales.⁶

Se manifiesta en la región facial, bien como crecimiento asintomático del hueso afecto, produciendo deformidad facial, tumefacción de tejidos blandos,⁷ proptosis, cefaleas, o bien causando dolor de la zona afecta. Puede provocar afectación nerviosa, por compresión de estas estructuras.

La degeneración sarcomatosa puede ocurrir, pero es muy poco frecuente, se estima que ocurre en un 0,5%.⁸

Radiológicamente se caracteriza por presentar lesiones radiolúcidas, radiotransparentes o radiopacas, escleróticas, dependiendo de la cantidad de componente fibroso. Lo más común es objetivar en la TC una imagen en vidrio esmerilado, o en cáscara de huevo, que corresponde al hueso sano que rodea a la lesión.⁹

La hemofilia C es una enfermedad hereditaria rara de la sangre, caracterizada por la tendencia a las hemorragias anormales. Es la menos frecuente de todas las formas de hemofilia. Se caracteriza por la deficiencia del factor XI, bien por disminución del factor o por existencia de un factor estructuralmente anormal, (código CIE-9-MC). La hemofilia C supone el 2-3% de todas las hemofilias, y sus manifestaciones suelen aparecer en el período neonatal porque el factor no atraviesa la placenta, aunque puede haber muchos recién nacidos asintomáticos. Los síntomas fundamentales son el hemartrosis, hematuria, epistaxis etc.¹⁰

Es una enfermedad que se hereda como un rasgo genético recesivo incompleto, no ligado al cromosoma X, se encuentra su alteración en los cromosomas autosómicos, por lo que la enfermedad se manifiesta tanto en varones como en mujeres.

Caso clínico

Paciente de 13 años de edad que es remitido a consulta en junio de 2004 al presentar la imagen de captación localizada en el maxilar superior derecho en la gammagrafía (Fig. 1) realizada por dolor lumbar. Niega antecedentes de enfermedades, y a la exploración no se aprecian síntomas intra ni extraorales sugestivos de enfermedad. En la ortopantomografía (Fig. 2), se aprecia imagen radio-

Introduction

*Fibrous dysplasia is a benign bone disorder characterized by the progressive replacement of normal bone tissue by a proliferation of connective fibrous tissue.¹ Although its etiology has not been totally explained, it has been postulated that it can be due to a disturbance of the *Gsa*^{1,2} gene due to a heterozygous mutation of this gene.² This mutation has been described in monostotic and polyostotic fibrous dysplasia, and in fibrous dysplasia associated with McCune-Albright syndrome.²*

Lichtenstein⁵ was the first to describe the disease in 1938. Fibrous dysplasia can be monostotic or polyostotic. The monostotic form, which appears in the craniofacial region, represents only 10% of cases.⁴ It tends to appear in the upper jaw^{2,3} and it can affect adjacent bones such as the zygomatic, sphenoid and occipital bones.²

The disease appears in childhood, usually progressing during puberty and adolescence, and halting in most cases at the end of the adolescence period.⁶ The disease continues for a certain group of patients, progressing after puberty and causing deformity and/or functional problems.⁶

The disease manifests in the facial region, either as asymptomatic growth of the affected bone, leading to facial deformity and swelling of soft tissues,⁷ proptosis, severe headaches, or causing pain in the affected area. It can cause disturbance to the nervous system because of the compression of these structures.

Sarcomatous degeneration can occur, but this is very infrequent, and it is estimated to occur 0.5% of the time.⁸

Radiologically it is characterized by radiolucid, radio-transparent or radiopaque, sclerotic lesions, depending on the quantity of fibrous component. The typical CAT scan image is a ground glass or eggshell appearance, which corresponds to the healthy bone around the lesion.⁹

Hemophilia C is a rare hereditary disease of the blood, characterized by a tendency for abnormal hemorrhaging. It is the least frequent of the different forms of hemophilia. It is characterized by a factor XI deficiency, either because of a reduction of the factor or because of the existence of a structurally abnormal factor (CIE-9-MC code). Hemophilia C represents 2-3% of all hemophiliacs, and it tends to manifest during the neonatal period because of the factor not crossing the placenta, although there may be many asymptomatic newly born infants. The main symptoms are hemarthrosis, hematuria, epistaxis, etc.¹⁰

It is a disease that is inherited in the form of an incomplete recessive genetic trait, which is not linked to the X chromosome. This disturbance is found on autosomal chromosomes and the disease therefore manifests in females as well as males.

Case report

A thirteen-year-old patient was referred to our department in June 2004 as a result of an image appearing on the

paca apical al primer y segundo premolar superiores derechos. En la TC de confirmación diagnóstica se objetiva una imagen en vidrio esmerilado compatible con displasia fibrosa de maxilar superior derecho (Fig. 3). El diagnóstico definitivo se realizó mediante biopsia de la zona afecta.

La paciente, asintomática, se revisa periódicamente, y en septiembre de 2004 comienza con molestias a la masticación de alimentos duros. A la exploración se objetiva abombamiento de vestíbulo y paladar derechos y enrojecimiento de mucosa de revestimiento, sin aumento de la movilidad dentaria. Se propone cirugía con intención de resección completa de la lesión.

En el estudio preoperatorio la analítica detecta una alteración de los parámetros de coagulación. Tras la confirmación se solicita un estudio por el hematólogo, el cual evidencia un déficit discreto del factor XI (heterocigótico) y anemia normocítica normocroma.

La paciente es intervenida en febrero de 2005 bajo anestesia general precisando previamente una preparación quirúrgica. Se dispone a preparar a la paciente administrándole ácido tranexámico durante la semana previa a la intervención. Doce horas antes de la cirugía se realiza estudio de coagulación encontrándose todos los valores dentro del rango de la normalidad. Se prescribe transfundir dos unidades de plasma fresco treinta minutos antes del acto quirúrgico. Se realizó una hemimaxilectomía derecha (Fig. 4), extirpándose desde tuberosidad del maxilar hasta primer premolar, y hueso palatino, dejando suelo de la órbita. Evolucionó de manera favorable sin presentar complicaciones en el postoperatorio inmediato. Durante el postoperatorio se mantiene el ácido tranexámico y los controles analíticos de coagulación durante siete días. La paciente fue dada de alta a los 10 días sin complicaciones y sin signos de sangrado.

En el postoperatorio temprano presenta dolor en territorio del nervio infraorbitario y anemia no resuelta. En junio del 2005 desaparece la neuralgia, y se hace rehabilitación protésica, mediante prótesis parcial removible, sin presentar problemas ni signos de recidiva.

En agosto del 2005 presenta recidiva a nivel de región malar derecha, estando asintomática. Comienza con dolor localizado en esa zona al mes. Se propone como opción de tratamiento el uso de difosfonatos para paliar el dolor.

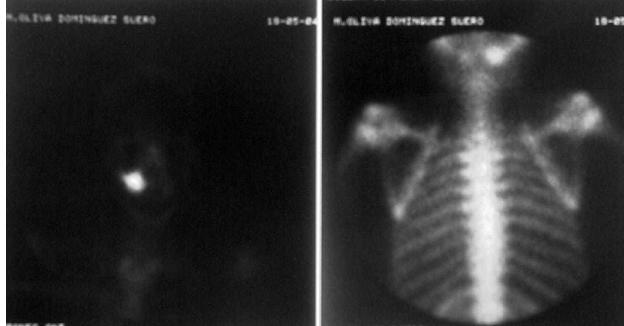


Figura 1. Gammagrafía: presenta captación localizada en maxilar superior derecho.

Figure 1. Gammagraphy: localized uptake in upper right jaw can be seen.



Figura 2. Ortopantomografía: se aprecia imagen radiopaca apical en el primer y segundo premolar superiores derecho.

Figure 2. Orthopantomography: a radiopaque image can be appreciated, apical area of the upper right first and second premolar.

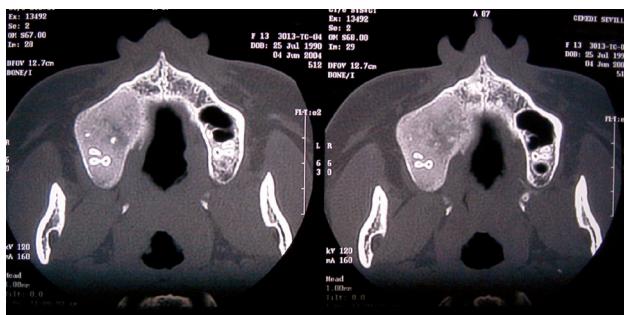


Figura 3. TC: Se objetiva una imagen en vidrio esmerilado compatible con displasia fibrosa de maxilar superior derecho.

Figure 3. CT scan: a ground glass appearance can be appreciated compatible with fibrous dysplasia of the upper right jaw.

gammagraphy of her upper right jaw, (Fig. 1) which had been carried out because of lumbar pain (Fig. 1). She claimed that her medical history included no disease, and on examination there were no intra- or extraoral symptoms suggestive of any disease. The orthopantomography (Fig. 2) showed a radiopaque image in the apical area of the upper right first and second premolars. The CAT scan carried out for diagnostic confirmation revealed ground-glass features compatible with fibrous dysplasia of the upper right jaw (Fig. 3). A biopsy of the affected area provided the definitive diagnosis.

The patient was asymptomatic and she periodically had check-ups. In September 2004 she began to have discomfort on masticating hard food. On examination a bulging of the vestibule and right palate was observed, together with a reddening of the mucosa of the lining. There was no increase in dental mobility. Surgery was suggested with the aim of carrying out complete resection of the lesion. The preoperative blood tests showed disturbance in the coagulation parameters. After confirmation, a report by a hematologist was

requested, which showed a slight deficiency of factor XI (heterozygous) and normochromic normocytic anemia.

The patient was operated in February 2005 under general anesthesia and presurgical preparation was required. The week before the surgical intervention the patient was prepared with tranexamic acid. Twelve hours before the surgery a coagulation study was carried out, which showed that all the values were within the normal range. Instructions were given to transfuse two units of fresh plasma thirty minutes before the surgical act. A right-sided maxillectomy was carried out (Fig. 4), and the tuberosity of the maxilla was removed together with the first premolar and pala-

Discusión

La displasia fibrosa es una enfermedad benigna, rara, que puede afectar a un solo hueso (tipo monostótico), puede afectar a varios huesos (tipo poliostótico), o puede acompañarse de otra patología sistémica, incluyendo una pigmentación anormal de la piel, prematuridad en el desarrollo sexual e hipertiroidismo (síndrome de McCune-Albright). Se puede presentar sola, asociada a otras enfermedades como la enfermedad de Pyle o displasia craniometafisaria.⁶

En la displasia fibrosa se ha descubierto recientemente como causa de la misma una mutación en el gen *Gsa* (*GNAS1*) que se encuentra en el cromosoma 20q11. Esta mutación ocurriría durante el desarrollo embrionario, o durante la vida postnatal. La mutación del gen *Gsa* produce un aumento de la adenilato ciclase, lo cual produce un aumento del AMPc intracelular. La alta concentración del AMPc intracelular genera un aumento en la proliferación y diferenciación inapropiada de las células mutadas, causando la formación de una matriz fibrosa inmadura y desorganizada, generando el tejido fibroso de la displasia.²

La hemofilia C es una enfermedad rara, debido a la deficiencia del factor XI de la coagulación, que participa en la fase inicial de la vía intrínseca de la coagulación. La mayoría de los déficits de factor XI ocurren en la población judía Ashkenazi.¹² Se sabe que la enfermedad es una mutación que ocurre en el gen *FXI* que se ubica en el cromosoma 4.¹⁰ En el gen *FXI* ocurren tres mutaciones puntuales que dividen la enfermedad en tres tipos según el lugar de mutación que son la tipo I, tipo II y tipo III.¹³

Nuestro paciente presenta displasia fibrosa monostótica de maxilar superior y hemofilia C heterocigótica, dos enfermedades raras, que en este caso se han presentado conjuntamente en la misma persona, además ambas son dos enfermedades producidas por mutaciones genéticas en genes autosómicos, según los últimos estudios. En función de esto pedimos un cariotipo de la paciente para valorar si presentaba alguna afectación genética conjunta (Fig. 5). El resultado del cariotipo fue que todas las metáfases analizadas presentaban 46 cromosomas. Aplicadas técnicas de bandas GTG, no se encontraron anomalías en las metáfases estudiadas. Aunque el cariotipo fue normal, no se pudo excluir la posibilidad de algunos mosaicismos cromosómicos, microdeleciones, microduplicaciones, y/o pequeños reordenamientos estructurales.

En la literatura se recoge la relación de la displasia fibrosa con otras enfermedades como la enfermedad de Pyle, sin que todavía esté determinada la relación entre ambos,⁶ por lo cual nos podemos encontrar ante otra enfermedad que aparece con la displasia fibrosa.

El tratamiento en la displasia fibrosa es muy variable, en función de la sintomatología o la afectación que presenten los pacientes. Así el tratamiento varía desde no hacer nada, controlando al paciente periódicamente, si no tiene sintomatología, hasta hacer resecciones completas del hueso afecto o simplemente realizar curetajes. La

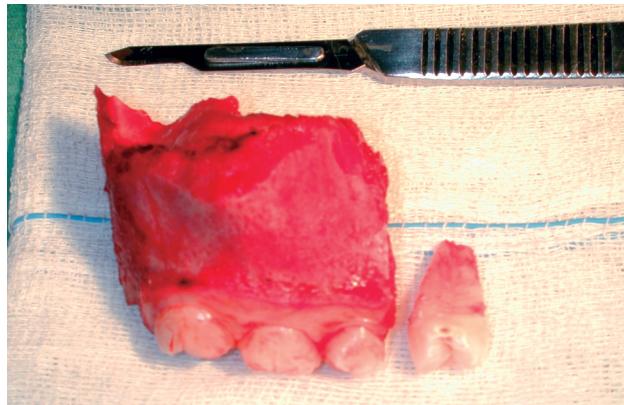


Figura 4. Extirpación de maxilar derecho, desde la tuberosidad hasta primer premolar.

Figure 4. Removal of the upper right jaw bone, from the tuberosity to the first premolar.

tine bone. Just the floor of the orbit was left. She evolved favorably and there were no complications in the immediate postoperative period. During the postoperative period, tranexamic acid was maintained for a week together with coagulation tests. The patient was discharged after 10 days, as there were no complications or signs of bleeding.

During the early postoperative period she had pain in the area of the infraorbital nerve and unresolved anemia. In June 2005 the neuralgia disappeared and prosthetic rehabilitation was carried out using a removable partial prosthesis, and there were no signs of recurrence.

In August 2005 she had recurrence in the area of the right malar, despite being asymptomatic. A month later she had localized pain in this area. The option put forward for treating her was diphosphonates for pain relief.

Discussion

Fibrous dysplasia is a rare benign disease that can affect a single bone (monostotic type), various bones (polyostotic type), or it can be accompanied by another systemic pathology, including abnormal pigmentation of the skin, premature sexual development and hyperthyroidism (McCune Albright syndrome). It can appear on its own, associated with other diseases such as Pyle's disease or craniometaphyseal dysplasia.⁶

It has recently been discovered that the mutation of the gene *Gsa* (*GNAS1*) found in chromosome 20q is the cause of fibrous dysplasia.¹¹ This mutation occurs during embryonic development or during postnatal life. The mutation of gene *Gsa* produces an increase in adenylate cyclase, which produces an increase in intracellular AMPc. The high concentration of intracellular AMPc generates an increase in the inappropriate proliferation and differentiation of the cells after their mutation, which causes the formation of an immature and disorganized fibrous matrix that generates the fibrous tissue of the dysplasia.²

Hemophilia C is a rare disease as a result of a factor XI coagulation deficiency, which has a part in the early phase of the intrinsic coagulation pathway. Most of the factor XI deficits occur in the Jewish Ashkenazi population.¹² It is known that the disease is a mutation that occurs in the *FXI* gene that is in chromosome 4.¹⁰ In the *FXI* gene there are three specific mutations that divide the disease into three types depending on the mutation area, which are type I, type II and type III.¹³

elección del tratamiento está en función de la zona afecta y la capacidad de reconstrucción del tejido resecado. Una resección total estaría indicada si el paciente presenta sintomatología como dolor, deformidad facial, o invasión de estructuras importantes, tales como la órbita con compresión de globo ocular o nervio óptico.^{3,14} Existen en estudio otras posibilidades de tratamiento, que parecen que están ofreciendo resultados alentadores, tal es el caso del uso de pamidronato intravenoso.^{15,16} El uso de agentes antireabsortivos como los bifosfonatos en el tratamiento de la displasia fibrosa está justificado por los hallazgos histológicos en la displasia fibrosa de un elevado número de osteoclastos, y la evidencia de reabsorción ósea en las lesiones de la displasia fibrosa, así el aumento de la reabsorción ósea parece que juega un papel importante en el establecimiento y crecimiento de algunas lesiones de displasia.¹⁶

A nuestra paciente se le ofreció inicialmente un tratamiento quirúrgico de la lesión, además del tratamiento con pamidronato, pero la propia paciente demandó un tratamiento quirúrgico definitivo, (debido al relativo pequeño tamaño de la misma y a que podía ser abordado de manera intraoral). En la preparación quirúrgica previo a la intervención se detectó hemofilia C, por lo que se tomaron medidas adicionales, aumentando así considerablemente el riesgo de la cirugía.

En la intervención se intentó hacer un tratamiento definitivo, resecando por completo el hueso afecto, con la limitación de ser un abordaje intraoral, pues la paciente se negaba a la realización de un abordaje extraoral, y parecía que mediante una incisión intraoral podía resecarse totalmente la enfermedad, pero meses después de la intervención, la paciente presentó una recaída, con dolor intenso en la zona afecta. Se le planteó otra vez tratamiento quirúrgico, y teniendo en cuenta los elevados riesgos que tiene esta paciente por su enfermedad concomitante y la preparación pre y postquirúrgica que necesita, con los riesgo que implica la transfusión de plasma fresco, y se le planteó por otro lado, tratamiento con pamidronato intravenoso, escogiendo finalmente tratamiento con pamidronato, que en su caso estaría totalmente indicado al ser una displasia fibrosa dolorosa. El pamidronato se administra 1 mg/kg IV durante 3 días cada 4-6 meses. Tras la administración del pamidronato cedieron los dolores en maxilar, estando la paciente libre de sintomatología hasta la fecha.

Uno de los problemas que tiene este tratamiento en niños y adolescentes, es la interferencia con el crecimiento.¹⁵ Hay estudios realizados a largo plazo, en los que no hay una gran afectación del crecimiento por los difosfonatos,¹⁶ parece que el único efecto secundario registrado durante la perfusión ha sido un aumento de la temperatura corporal en algunos pacientes de 38-40°C, y que cede sin problema con AINEs.¹⁵ Otro efecto secundario registrado ha sido en pacientes con afectación renal (algunos pacientes con síndrome de Albright) evidencia de osteomalacia que cede con la suspensión del tratamiento, y que es evitable en estos pacientes si se asocian

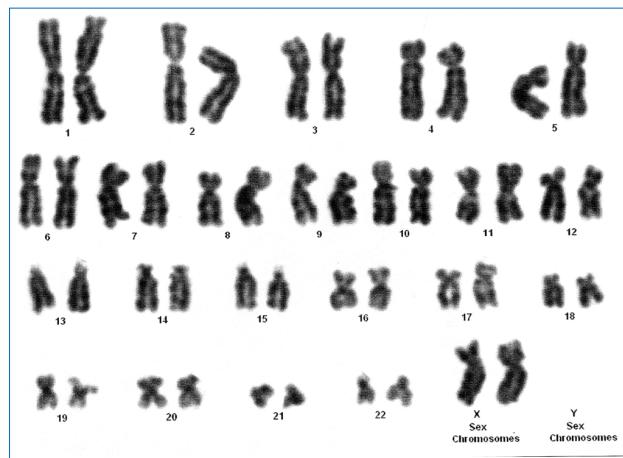


Figura 5. Cariotipo: Imagen cromosómica normal.
Figure 5. Karyotype: Normal chromosomal image.

Our patient had monostotic fibrous dysplasia of the upper jaw and heterozygotic hemophilia C, two unusual diseases, which in this case appeared together in the same person. In addition these were two diseases that, according to the latest studies, arise as a result of genetic mutation in autosomal genes. As a result of this, we requested karyotyping of the patient in order to find out if she had any type of related genetic condition (Fig. 5). The result of the karyotyping was that

all the metaphases analyzed had 46 chromosomes. Following GTG banding techniques, no anomalies were found in the metaphases studied. Although the karyotype was normal, the possibility could not be ruled out that there were some chromosomal mosaicism, microdeletions, microduplications, and/or small structural rearrangements.

In the literature, the connection between fibrous dysplasia and other diseases such as Pyle's disease is reflected, although the connection between both diseases has yet to be established.⁶ As a result we may find a second disease appearing together with fibrous dysplasia.

Treatment for fibrous dysplasia is very variable, depending on how the patient is affected and the symptoms. Thus, the treatment can vary from not doing anything and monitoring the patient periodically if there is no symptomatology, to complete resection of the affected bone, or just simple curettage. The choice of treatment depends on the area affected and the reconstruction capacity of the resected tissue. Total resection is indicated if the patient has symptoms that include pain, facial deformity, or invasion of important structures, such as the orbit with compression of the eyeball or the optic nerve.^{3,14} There are other treatment possibilities that appear to be giving encouraging results such as the use of intravenous pamidronate.^{15,16} The use of antiresorptive agents such as bisphosphonates in the treatment of fibrous dysplasia is justified because of the histological findings of fibrous dysplasia of a high number of osteoclasts, and the evidence of bone resorption in fibrous dysplasia lesions. Thus, increased bone resorption appears to play an important role in the establishment and growth of some dysplasia lesions.¹⁶

Our patient was initially offered surgical treatment for the lesion in addition to treatment with pamidronate, but she demanded definitive surgical treatment herself, (due to the lesion's relatively small size and that it could be approached intraorally). During the presurgical preparation, hemophilia C was detected, and additional measures were taken, and there was therefore increased surgical risk.

los difosfonatos a fósforo por vía oral,¹⁶ por lo que se puede considerar el uso de los difosfonatos como un tratamiento seguro.

Por tanto debido a los estudios favorables con este fármaco, su seguridad, y los mayores riesgos que implican en esta paciente un tratamiento quirúrgico más agresivo, se optó por un tratamiento con pamidronato intravenoso.

Aunque el tratamiento quirúrgico de la displasia fibrosa, es una buena opción de tratamiento, parece que en nuestro paciente no es la opción más adecuada, lo que nos demuestra una vez más, que en la displasia fibrosa no se puede hablar de un tratamiento estándar, sino que hay que evaluar los casos individualmente debido a las enfermedades o complicaciones asociadas que puede presentar, y elegir una opción terapéutica u otra en función de cada paciente.

Bibliografía

- Concha G, Jofré S. Displasia fibrosa en el territorio maxilofacial. Definición e imagen en radiología convencional y TC. *Anuario Sociedad de Radiología Oral y Maxilofacial de Chile* 2003;6-1.
- Perdigao PF, Pimenta FjGS, Castro WH, De Marco L, Gomez RS. Investigation of the Gsa gen in the diagnostic of fibrous dysplasia. *Int J Oral Maxillofac Surgery* 2004;33:498-501.
- Zenn MR, Zuniga J. Treatment of fibrous dysplasia of the mandible with radical excision and immediate reconstruction: a case report. *J Craniofac Surg* 2001;12:3.
- Gillman G, Bryson PC, Rao UNM. Radiology quiz case 1: Isolated fibrous dysplasia of the sphenoidal sinus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surgery* 2004;130.
- Lichtenstein L. Polyostotic fibrous dysplasia. *Arch Surg* 1938;36:874-98.
- Ozek C, Gundogan H, Bilkay U, Tokat C, Gurler T, Songur E. Cranomaxillofacial fibrous dysplasia. *J Craniofac Surg* 2002;13-3.
- Crawford LB. An unusual case of fibrous dysplasia of the maxillary sinus. *Am J Orthodontics Dentofacial Orthoped* 2003;124-6.
- Michael CP, Lee AG, Patrinely JR, Stal S, Blacklock JB. Visual loss associated with fibrous dysplasia of the anterior skull base. *J Neurosurg* 2000;92: 350-4.
- Tokano H, Sugimoto T, Noguchi Y, Kitamura K. Sequential computed tomography images demonstrating characteristic changes in fibrous dysplasia. *J Laryngol Otol* 2001;115:757-9.
- Bolton-Maggie PHB. Deficiencia del factor XI y su manejo. Federación mundial de hemofilia. *Tratamiento de la Hemofilia* 2004;16.
- Levine MA, Modi WS, O'Brien SJ. Mapping of the gene encoding the alpha subunit of the stimulatory 6 protein of adenylyl cyclase (GNAS1) to 20q13.2-q13.3 in human by in situ hybridization. *Genomics* 1991;11:478-9.
- Meijers JCM, Davie EW, Chung DW. Expression of human blood coagulation factor XI: characterization of the defect in factor XI type III deficiency. *Blood* 1992;79:1435-40.
- Hancock JF, Wieland K, Pugh RE, Martinowitz U, Schulman S, Kakkar VV, Kerhoff PBA, Cooper DN. A molecular genetic study of factor XI deficiency. *Blood* 1991;77:1942-8.
- Keijser LCM, Van Tienen TG, Bart Schreuder HW, Lemmens JAM, Pruszczynski M, Veth RPH. Fibrous dysplasia of bone. Management and outcome of 20 cases. *J Surg Oncol* 2001;76:156-66.
- Kos M, Luczak K, Godzinski J, Klempous J. Treatment of monostotic fibrous dysplasia with pamidronate. *J Craniomaxillofac Surg* 2004;32:10-5.
- Chapurlat RD, Huguensy P, Delmas PD, Meunier PJ. Treatment of fibrous dysplasia of bone with intravenous pamidronate: long term effectiveness and evaluation and evaluation of predictors of response to treatment. *Bone* 2004; 35:235-42.

During the intervention an attempt was made at carrying out definitive treatment and the affected bone was resected completely, despite the limitations of using an intraoral approach, as the patient had refused an extraoral approach. It seemed that by using an intraoral approach, the disease could be resected completely, but months after the intervention the patient suffered a recurrence, with intense pain in the affected area. Surgical treatment was proposed once again and, bearing in mind the high risks with this patient because of concomitant disease and the pre- and postoperative preparation required, together with the risk involved in fresh plasma transfusion, intravenous pamidronate therapy was also proposed. Finally, pamidronate therapy was chosen, which in this case was absolutely indicated, as the fibrous dysplasia was painful. 1 mg/kg of IV pamidronate was administered for three days every 4-6 months. After the administration of pamidronate the pain in the jaw decreased and the patient is to date free of symptoms.

One of the problems of using this therapy with children and adolescents, is that it interferes with their growth.¹⁵ Long term studies have been carried out that show that diphosphonates do not seriously affect growth,¹⁶ and it would appear that the only secondary effect that was registered during perfusion was an increase in body temperature in some patients of 38-40°C, and which was solved without any problem by using NSAIDs.¹⁵ Another side effect registered in patients with renal involvement (some Albright syndrome patients) is osteomalacia that decreases on suspending treatment, and which is inevitable in these patients if diphosphonates are used in conjunction with phosphorus taken orally.¹⁶ Thus using diphosphonates can be considered safe treatment.

Therefore, given the favorable studies with this drug and its safety, together with the greater risks that more aggressive surgical treatment implied for this patient, intravenous pamidronate treatment was decided on.

Although surgical treatment of fibrous dysplasia is a good treatment option, it would seem that for our patient this was not the most adequate option, which demonstrates once again that in fibrous dysplasia there is no standard treatment. Each case should be evaluated individually due to the associated diseases and complications that may arise, and one therapeutic option should be selected over another depending on the patient.