



ARTÍCULO ORIGINAL / Original

REGISTRO DE ENFERMEDADES ÓSEAS POCO FRECUENTES. EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE LA CIUDAD DE ROSARIO

María L. Brance¹, Luis A. Ramírez Stieben², Alejandro Castiglioni³, Luis C. Cinara⁴, Florencia Agostinis³,
Mariel Spense³, Bárbara Scheitlin³, Nicolás Cóccaro⁵, Mariano Palatnik², Emilce S. Fonseca²,
Ana C. Polonsky², Pablo Roitman⁶, Lucas R. Brun²

1. CONICET, Argentina

2. Reumatología y Enfermedades Óseas, Argentina

3. Unidad de Oncología Musculoesquelética. Sanatorio Británico de Rosario. Argentina

4. Hospital Privado de Rosario. Argentina

5. Diagnóstico por Imágenes, Sanatorio Británico. Argentina

6. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Italiano. Argentina

Resumen

Introducción: se define como una enfermedad poco frecuente (EPF) a aquellas cuya prevalencia en la población es igual o inferior a 1 en 2000 personas. Su denominación se relaciona no solo con los pocos casos reportados, sino también con el desconocimiento de su fisiopatología o la falta de terapéutica para tratarlas. También se conocen con el nombre de “enfermedades orfanatas” o “enfermedades raras”. Se calcula que existen, en la actualidad, más de 8000 EPF diferentes.

Metodología: se realizó un estudio retrospectivo desde enero de 2013 a diciembre de 2024. Se analizaron los registros de historias clínicas de pacientes con diagnóstico realizado, y seguimiento de enfermedades óseas poco frecuentes cuyo motivo de consulta inicial fue compromiso óseo, definiendo como tal dolor óseo persistente o fracturas no traumáticas. Se incluyeron pacientes de ambos sexos sin límite de edad. Se excluyeron

aquellos pacientes con diagnóstico de enfermedades poco frecuentes sin compromiso óseo, como también se excluyeron aquellos pacientes con diagnóstico de enfermedades poco frecuentes de causas reumatológicas, endocrinológicas, infecciosas, neoplásicas, que presentaron osteoporosis o fracturas osteoporóticas.

Resultados: se presenta un registro de 133 casos de EPF óseas de un centro de la ciudad de Rosario de los últimos 12 años. Los casos diagnosticados fueron los siguientes: Síndrome Doloroso Regional Complejo (SDRC), hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH), enfermedad de Paget, displasia fibrosa, osteogénesis imperfecta, osteopetrosis, enfermedad de Gorham, pseudohipoparatiroidismo, hemangioendotelioma pseudomiogénico, enfermedad de Ollier, calcinosis (CREST), tumores pardos del hiperparatiroidismo primario, osteomalacia inducida por tumores, *high bone mass disease* por mutación de

*E-mail: lorenabrance@gmail.com

LRP6, NEM1, osificación heterotópica extensa secundaria a COVID, síndrome de Mazabraud, enfermedad de Gaucher, sarcoidosis, calcinosis (tumoral urémica), mastocitosis sistémica, enfermedad de Rosai-Dorfman, miopatía congénita central del core, hipoparatiroidismo.

Discusión: el 80% de las enfermedades poco frecuentes posee un origen genético identificado, con afectación de uno o varios genes. La mayoría de estas entidades comienza en la infancia, pero en muchas de ellas y

cuando las formas no comprometen la vida el diagnóstico se realiza durante la adultez. La mayoría de ellas no tiene tratamiento específico. El manejo interdisciplinario es importante para el tratamiento de estos casos, como lo es también el estudio genético para que el campo de la investigación pueda avanzar en el estudio y tratamiento de estas entidades.

Palabras clave: enfermedades orfanatas, enfermedades huérfanas, enfermedades raras, enfermedades poco frecuentes, registro, Argentina.

REGISTRY OF RARE BONE DISEASES. EXPERIENCE IN A CENTER OF THE CITY OF ROSARIO

Abstract

Introduction: A rare disease (RD) is defined as one whose prevalence in the population is equal to or less than 1 in 2,000 individuals. This term not only relates to the few reported cases but also to the lack of understanding of their pathophysiology or the absence of therapeutic options to treat them. They are also referred to as "orphan diseases" or "rare diseases." It is estimated that currently, there are more than 8,000 different rare diseases.

Methodology: A retrospective study was conducted from January 2013 to December 2024. Medical records of patients diagnosed and followed for rare bone diseases, where the initial consultation was due to bone involvement (defined as persistent bone pain or non-traumatic fractures), were analyzed. Both male and female patients of all ages were included. Patients with rare diseases not involving bone, as well as those diagnosed with rare diseases of rheumatologic, endocrinologic, infectious, neoplastic causes, or those presenting with osteoporosis or osteoporotic fractures, were excluded.

Results: A registry of 133 cases of rare bone

diseases from a center in the city of Rosario over the past 12 years is presented. The diagnosed cases included the following: Complex Regional Pain Syndrome (CRPS), X-linked Hypophosphatemia (XLH), Paget's disease, fibrous dysplasia, osteogenesis imperfecta, osteopetrosis, Gorham's disease, pseudohypoparathyroidism, pseudomiogenetic hemangioendothelioma, Ollier's disease, calcinosis (CREST), brown tumors due primary hyperparathyroidism, tumor-induced osteomalacia, high bone mass disease due LRP6 mutation, MEN1, extensive heterotopic ossification secondary to COVID, Mazabraud's syndrome, Gaucher disease, sarcoidosis, uremic tumoral calcinosis, systemic mastocytosis, Rosai-Dorfman disease, congenital central core myopathy, hypoparathyroidism.

Discussion: 80% of rare diseases have an identified genetic origin, affecting one or more genes. Most of these conditions begin in childhood, but many are diagnosed in adulthood, especially when the forms are non-life-threatening. Most do not have specific treatments. Interdisciplinary management is crucial in handling these cases, as is genetic study to advance research and treatment of these conditions.

Keywords: orphan diseases, rare diseases, uncommon diseases, registry, Argentina.



Introducción

Las enfermedades poco frecuentes en osteología comprenden un grupo heterogéneo de trastornos que afectan la estructura, metabolismo y función del tejido óseo. A pesar de su baja prevalencia individual (menos de 1 caso por cada 2000 habitantes), colectivamente representan un desafío significativo debido a su impacto en la calidad de vida, el diagnóstico tardío y las opciones terapéuticas limitadas.¹

Las enfermedades raras/poco frecuentes óseas, incluyen más de 400 anomalías del desarrollo del sistema esquelético. Al ser raras y complejas, estas enfermedades genéticas plantean un gran desafío en términos de diagnóstico, en particular cuando el paciente presenta una forma leve del trastorno. Con los avances en genética molecular, se ha demostrado que un mismo gen puede estar implicado en diferentes formas clínicas de una enfermedad, dependiendo del tipo de mutación que presente y de la localización específica de la mutación.²

En la última década se han logrado avances muy importantes en la comprensión de la base molecular de las enfermedades y síndromes congénitos (<https://www.eurordis.org/>; www.orpha.net/).^{2,3} Estos conocimientos, en combinación con el desarrollo de tratamientos eficaces, en algunos casos diseñados para tratar causas específicas, han dado como resultado un aumento significativo de la supervivencia de los pacientes afectados. Como resultado de esta mayor esperanza de vida es que muchos pacientes llegan a la adultez, lo que permite observar nuevas manifestaciones clínicas, las necesidades de seguimiento a largo plazo, y a su vez la ciencia se permite continuar investigando nuevos métodos diagnósticos y nuevos tratamientos.

El grupo de trabajo de la IOF en EPF esqueléticas (Skeletal Rare Diseases Working Group of the International Osteoporosis Foundation) las agrupó en cuatro grupos principales, a saber: trastornos debidos a actividad

alterada de osteoclastos, osteoblastos u osteocitos; trastornos debidos a proteínas de la matriz ósea alteradas; trastornos debidos a reguladores microambientales óseos alterados; y trastornos debidos a actividad hormonal calciotrópica alterada.⁴

La reciente clasificación de los trastornos óseos metabólicos congénitos permitió la identificación de 116 fenotipos de Online Mendelian Inheritance in Man® (OMIM®) con 86 genes afectados, cuyos defectos se basan en reguladores celulares y bioquímicos reconocidos del recambio óseo, como se mencionó previamente.⁴

Nuestro objetivo es visibilizar la diversidad de enfermedades óseas poco frecuentes observadas en la práctica clínica, muchas de las cuales no se encuentran sistemáticamente reportadas en registros existentes y cuya expresión esquelética puede ser primaria o secundaria, pero clínicamente relevante.

Metodología

Se realizó un estudio retrospectivo desde enero de 2013 hasta diciembre de 2024, en un centro privado de referencia en enfermedades óseas de la ciudad de Rosario. Se analizaron los registros de historias clínicas de pacientes con diagnóstico realizado, y seguimiento de enfermedades óseas poco frecuentes, primarias o secundarias, cuyo motivo de consulta inicial fue compromiso óseo, definiendo como tal el dolor óseo persistente o fracturas no traumáticas o anormalidades del metabolismo fosfocálcico. Se incluyeron pacientes de ambos sexos sin límite de edad. Se excluyeron aquellos pacientes con diagnóstico de enfermedades poco frecuentes sin compromiso óseo, como también se excluyeron aquellos pacientes con diagnóstico de enfermedades poco frecuentes reumatológicas: conectivopatías, espondiloartritis axial, esclerodermia; u otras entidades endocrinológicas poco frecuentes que se presentaron con osteoporosis o fracturas osteoporóticas. También se excluyeron los tumores óseos primarios.

Análisis estadístico: se realizó analítica descriptiva, con presentación de frecuencias en porcentajes, y edad, en rango.

Resultados

Durante el periodo de 12 años se realizó diagnóstico de 133 casos de EPF con compromiso óseo al momento del diagnóstico, en este registro de la ciudad de Rosario, de manejo interdisciplinario. La tabla 1 enumera los diferentes diagnósticos de EPF realizados.

En 28 casos se requirió el estudio genético para confirmar el diagnóstico, mientras que en los casos restantes con la metodología habitual diagnóstica conocida para cada caso se llegó al diagnóstico de estos.

A continuación, se detalla de forma resumida la incidencia/prevalencia conocida en la literatura para los casos diagnosticados presentados en este registro junto con las características más relevantes de estos:

Síndrome Doloroso Regional Complejo (SDRC). También conocido como algodistrofia o distrofia simpática refleja, o síndrome de Sudeck. De acuerdo con los criterios diagnósticos establecidos por el Consenso de Budapest, el diagnóstico de SDRC se basa en la presencia de dolor continuo, que no se limita a la distribución de un nervio específico y que es desproporcionado en relación con cualquier evento incitante. Además, el paciente debe reportar al menos un síntoma en tres de las siguientes cuatro categorías: sensorial (hiperestesia, alodinia), vasomotora (asimetría de temperatura o coloración), sudomotora/edema (edema o sudoración anormal o asimétrica) y motora/trófica (limitación del movimiento, debilidad, temblor, o cambios en piel, uñas o cabello). En el examen físico deben observarse al menos un signo en dos o más de estas mismas categorías. Finalmente, es indispensable que no exista una explicación diagnóstica alternativa que justifique mejor los signos y síntomas del paciente. Puede aparecer tras un traumatismo o fractura sin lesión nerviosa o asociar una

lesión nerviosa definida. A nivel óseo, la presencia de osteoporosis focalizada en la región es característica, entre otros hallazgos. La prevalencia descrita es del 0,07% en uno de los últimos estudios epidemiológicos, con predominio de sexo femenino y un pico entre los 45 y 55 años de edad, aunque los datos epidemiológicos varían según las diferentes publicaciones.^{5,6}

En nuestro registro, la mayor parte de los casos reportados corresponde a SDRC, representado casi un 41,3% del total de casos registrados aquí.

El diagnóstico de esta entidad en todos los casos fue clínico, radiológico. En todos ellos se realizó DMO de cuerpo entero con medición de diferencias de lateralidad, hallando disminución de la DMO en el área afectada mayor del 5% respecto de la misma región contralateral. El promedio de disminución de la CMO fue de 17,6% y de la DMO de 11,8% en la región afectada. Fueron incluidos 39 mujeres y 16 hombres. Los sitios más afectados fueron: muñecas (55%), tobillos (25%) y pies (20%).

Hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH). Es la causa más común de pérdida hereditaria de fosfato, con una prevalencia de aproximadamente 1/20.000 en todo el mundo. La enfermedad afecta a ambos sexos por igual, y se asocia con complicaciones graves como raquitismo, deformidades en las extremidades inferiores, dolor, mala mineralización dental y estatura baja desproporcionada en niños, así como osteomalacia, entesopatías, osteoartritis y pseudofracturas en adultos. Las características y la gravedad de la XLH pueden variar entre los pacientes.⁷

De los 12 pacientes, 10 fueron diagnosticados durante la niñez, siendo 50% de cada sexo.

Enfermedad de Paget. La epidemiología de la enfermedad ósea de Paget se ha caracterizado por una marcada heterogeneidad entre las distintas áreas del planeta, con un



claro aumento de la prevalencia en las zonas de origen anglosajón (llegando al 8,3%) y una escasa representación en Asia o África.⁸ Asimismo consideramos importante destacar que su epidemiología presenta variaciones geográficas y étnicas significativas. En América Latina, y en particular en la Argentina, la prevalencia de la enfermedad ósea de Paget es notablemente menor, siendo considerada por múltiples expertos locales como una patología de baja frecuencia. Aunque en los últimos años es conocida la disminución importante en el número de casos diagnosticados, cabe recordar que la aparición reciente o el dolor intenso en la localización de un hueso pagético deben hacer sospechar un osteosarcoma. En nuestra serie, solo 1 paciente presentó compromiso de miembro superior. El resto presentó compromiso óseo en miembros inferiores, ilíacos, sacro y columna vertebral. Las manifestaciones clínicas fueron elevación de los niveles de fosfatasa alcalina sérica en 2 de los pacientes, dolor óseo en 4 pacientes, mientras que en los restantes fueron hallazgos radiográficos.

Displasia fibrosa (DF). La DF se define como la transformación del hueso y la médula ósea normales hacia un reemplazo progresivo del tejido óseo y la médula ósea por tejido conectivo fibroso en uno (DF monostótica), o en múltiples (DF poliestótica) huesos, o pueden tener el síndrome de McCune-Albright, que clásicamente se ha definido por la tríada de DFP: máculas cutáneas tipo *café-au-lait* y endocrinopatías, que incluyen, entre otras, pubertad temprana.⁹ Las manifestaciones clínicas dependen de la localización anatómica del reemplazo, pudiendo incluir dolor óseo, deformidades, fracturas patológicas y déficits de los pares craneales. Las lesiones son generalmente poliestóticas (77%) con pelvis y fémur como primeras localizaciones. La evolución maligna es extremadamente rara, pero puede justificar el seguimiento a largo plazo en la forma agresiva de displasia fibrosa.¹⁰

Si bien está descripto que la displasia fibrosa monostótica (MFD) es la manifestación más común de la enfermedad, en algunas referencias se estima que ocurre cuatro veces más frecuentemente que la displasia fibrosa poliestótica (PFD).¹¹ Sin embargo, en otras series se reporta que la PFD es más común que la MFD.^{12,13} Aunque probablemente la prevalencia de la MFD sea mayor que la de la PFD, en ninguno de los estudios se define la prevalencia.

Se describen diez casos, 3 en hombres y 7 en mujeres, entre 12 y 49 años. Tres casos se presentaron con compromiso craneofacial grave. Uno de ellos además presentó fractura vertebral cervical 7 con compromiso de muro posterior.

Síndrome de Mazabraud. Es una entidad clínica poco frecuente que se caracteriza por la asociación de displasia fibrosa ósea, en forma monostótica o, más comúnmente, poliestótica, con uno o más mixomas intramusculares, que suelen localizarse en las extremidades inferiores. Se trata de una enfermedad rara, con una prevalencia estimada de aproximadamente 1 por 1.000.000 de personas. Afecta con mayor frecuencia a mujeres, con una proporción cercana a 2:1. Suele manifestarse clínicamente en la adultez media, con una edad promedio de diagnóstico de 40 años para la displasia fibrosa y de 47 años para la aparición del mixoma intramuscular. En la mayoría de los casos, los mixomas se desarrollan en músculos adyacentes al hueso afectado por la displasia fibrosa, lo cual sugiere una posible relación local entre ambas lesiones. Desde el punto de vista genético se han identificado mutaciones activadoras en el gen *GNAS* en ambos componentes del síndrome, lo que respalda una etiología común.¹⁴ Este caso se refiere a una paciente mujer con diagnóstico imagenológico e histopatológico de displasia fibrosa en fémur y mixomas musculares múltiples en cuádriceps, diagnosticado a los 50 años, luego de la palpación de una

tumoración en muslo. La paciente no presentaba ninguna alteración endocrinológica.

Osteogénesis imperfecta (OI). Es una displasia ósea primaria, de base genética y poco frecuente, caracterizada por un incremento de la fragilidad ósea, baja masa ósea y susceptibilidad a las fracturas óseas. La gravedad clínica es heterogénea y puede presentarse desde intraútero hasta la adultez. En aproximadamente el 90% de los casos, la OI está causada por variantes monoalélicas de los genes *COL1A1* y *COL1A2* (17q21.33 y 7q21.3) que codifican las cadenas alfa1 y alfa2 del colágeno tipo 1. Estas variantes pueden causar los tipos I-IV de OI; sin embargo hasta XXII tipos de OI están descritos al momento.¹⁵ Otras alteraciones genéticas del colágeno están presentes en los otros tipos, reportándose nuevas mutaciones en los últimos tiempos. Algunos estudios realizados en Europa y Estados Unidos han encontrado una prevalencia al nacimiento de osteogénesis imperfecta de 0,3 a 0,7 por cada 10.000 nacimientos.¹⁶

Entre los casos pediátricos, solo una niña de 2,5 años, con OI tipo IV acorde con la clasificación de Sillence de la OI, se presenta en este registro. El resto de los pacientes fueron adultos, y el diagnóstico se realizó luego de observarse fracturas reiteradas por fragilidad, a edades adultas tempranas, y coloración característica de las escleras, pero ninguno presentó afectación de la dentinogénesis. Todos se correspondían con OI tipo IV acorde con la clasificación de Sillence. Esto se debe a que los autores de esta revisión evalúan adultos, aunque reciben algunas interconsultas de pediatría.

Osteopetrosis. La osteopetrosis, anteriormente denominada enfermedad de huesos de mármol, es un término descriptivo que se refiere a un grupo de trastornos raros y hereditarios del esqueleto caracterizados por un incremento en la densidad ósea en las radiografías y aumento de fracturas. En su

herencia puede ser autosómica dominante, autosómica recesiva, o recesiva ligada al cromosoma X. Puede además presentar otras complicaciones, de acuerdo con la edad en la cual se manifiesta, como el compromiso de médula ósea. Su prevalencia es desconocida,¹⁷ aunque la incidencia de la osteopetrosis autosómica dominante (Albers-Schönberg) puede estimarse en 1-9/100.000 nacimientos. En tanto, la forma autosómica recesiva maligna, que presenta un curso más grave y letal en la infancia, ocurre con una incidencia aproximada de 1 por cada 250.000 nacimientos.¹⁸

Dos mujeres y 3 hombres, entre 18 y 41 años, con fenotipo de osteopetrosis autosómica dominante tipo 2 (OPADO2) se describen aquí. Todos los casos presentaron múltiples fracturas y dolor óseo.

High bone mass disease (HBMD) por mutación de LRP6. Se desconoce la casuística, ya que esta entidad fue identificada por primera vez en 2019, y solo se han reportado dos familias pequeñas¹⁹ y un caso esporádico.²⁰ La sospecha clínica, junto con los datos bioquímicos y hallazgos radiológicos, permitieron la sospecha clínica para realizar el estudio genético de estos pacientes.

Describimos el caso de un paciente con LRP6 HBMD en un hombre. El síntoma cardinal fue dolor óseo importante. Las radiografías simples mostraban esclerosis ósea en las diferentes regiones estudiadas. Las densitometrías óseas mostraban alta densidad ósea (Z-score mayor de 7). A pesar de la alta densidad ósea radiológica y densitométrica, no presentaba signos radiológicos típicos de osteopetrosis (como vértebras en sándwich, ni fémur en frasco de Erlenmeyer), pero sí presentaba marcadores de resorción ósea con actividad límite superior de lo normal. Estas características clínicas/bioquímicas/radiológicas hicieron sospechar otras entidades de alta



densidad ósea, lo cual motivó a la realización del estudio genético mediante el cual se arribó al diagnóstico.

Enfermedad de Gorham-Stout. Es una enfermedad infrecuente, de prevalencia desconocida, que se caracteriza por una osteólisis importante asociada a proliferación y dilatación de los vasos linfáticos, que puede afectar a cualquier hueso del cuerpo, siendo monostótica o poliestótica en su manifestación. Los síntomas en la presentación dependen de la localización de la enfermedad: el más común es el dolor localizado. La enfermedad puede ser diagnosticada a consecuencia de una fractura patológica.²¹

Cuatro casos, 2 en mujeres y 2 en hombres, con edad entre 27 y 70 años, se describen aquí. Los cuatro casos presentaron evolución favorable luego del tratamiento con ácido zoledrónico.

Pseudohipoparatiroidismo (PHP). Es un grupo heterogéneo de trastornos endocrinos caracterizados por función renal normal y resistencia a la acción de la hormona paratiroidea (PTH), que se manifiesta con hipocalcemia, hiperfosfatemia y niveles elevados de PTH e incluye los subtipos PHP tipo 1a (PHP-1a), PHP tipo 1b (PHP-1b), PHP tipo 1c (PHP-1c), PHP tipo 2 (PHP-2) y pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP). Se desconoce la prevalencia, pero se estima entre 1/250.000.²² En la serie analizada, un paciente con diagnóstico genético confirmado de PHP tipo 1b presentó hipocalcemia grave asociada a rabdomiólisis. Las demás pacientes mostraron alteraciones bioquímicas compatibles con PHP, sin evidencia de osteodistrofia. Ninguno de los pacientes presentaba baja masa ósea.

Hemagioendotelioma pseudomiogénico. Es un tumor vascular raro que se presenta con mayor frecuencia en adultos jóvenes y tiene un predominio masculino. Generalmente se localiza en los tejidos blandos superficiales

o profundos de las extremidades, aunque también puede haber afectación ósea concurrente. En aproximadamente dos tercios de los pacientes, esta enfermedad es multifocal e involucra con frecuencia varios planos tisulares.^{23,24} Dos de los casos descritos fueron tratados con bifosfonatos intravenosos (IV) (uno con pamidronato, otro con zoledronato) con buena respuesta clínica, negativización de los PET-CT y estabilidad clínica-radiológica. La otra paciente fue intervenida quirúrgicamente. El caso con mayor afectación presentaba decenas de tumores musculares y óseos, estos últimos de tipo lítico pero con bordes bien definidos, en múltiples regiones, todos hipercaptantes en la PET-CT, y negativizaron luego del tratamiento establecido.

Encondromatosis o enfermedad de Ollier (terminología de la Organización Mundial de la Salud). Se define por la presencia de múltiples encondromas y se caracteriza por una distribución asimétrica de las lesiones cartilaginosas, que puede ser extremadamente variable. Se estima una prevalencia de 1-9/100.000.²⁵ El diagnóstico de la enfermedad de Ollier generalmente se realiza a partir de los hallazgos clínicos y radiográficos; las pruebas genéticas pueden contribuir al diagnóstico. El tratamiento suele centrarse en manejar los síntomas y prevenir el desarrollo de condrosarcoma. De los casos representados en este registro, solo uno presentó evolución a condrosarcoma.

Tres casos, 1 hombre y 2 mujeres, entre 5 y 16 años, fueron diagnosticados. Solo uno de ellos presentó evolución a condrosarcoma.

Calcinosis (CREST: *Calcinosis-Raynaud-disfunción y Esofágico-Esclerodactilia-Telangiectasias*). El síndrome CREST se caracteriza por la coexistencia de calcinosis, fenómeno de Raynaud, hipomotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasia. Presentamos los casos de 3 mujeres, entre 55 y 60 años, con esclerodermia e importantes y extensos focos

de calcinosis subcutánea. Uno de los casos presentó manifestación grave y extensa en ambos miembros inferiores.

Tumores pardos-HPTP (hiperparatiroidismo primario). Los tumores óseos pardos son un tipo de lesión benigna infrecuente del hueso, reactiva, como resultado de un remodelado óseo alterado debido a un aumento prolongado en los niveles de hormona paratiroidea (PTH). Presenta una incidencia de menos del 5% en el hiperparatiroidismo primario, pero es más común en el hiperparatiroidismo secundario, cuando se presenta hasta en un 13% de los casos.²⁶ Ambos casos que se ilustran corresponden a la forma de presentación de HPTP.

En dos casos, de 39 y 54 años, ambos en mujeres, fue la forma de presentación del HPTP.

Osteomalacia inducida por tumores. Es un síndrome paraneoplásico debido a la sobreproducción del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23). Los síntomas reportados por los pacientes suelen ser inespecíficos, o bien manifestarse como dolor óseo o fracturas por fragilidad. Las características bioquímicas se representan por hipofosfatemia, niveles aumentados o inapropiadamente normales de FGF23 y niveles bajos a normales de circulación de 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂D). Los tumores que la causan son pequeños y crecen lentamente. Pueden ocurrir en cualquier parte del cuerpo, con una prevalencia similar en los tejidos blandos y en los huesos.²⁷ En ambos casos, la extirpación quirúrgica logró la normalización bioquímica y los síntomas de los pacientes involucrados.

Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM1). Enfermedad poco frecuente, con una prevalencia estimada de 2-10 casos por cada 100.000 habitantes, y herencia autosómica dominante. El gen implicado en la NEM1 es el gen MEN1, que codifica una proteína llamada

menina, un gen supresor tumoral. Se caracteriza por la predisposición al desarrollo de múltiples tumores, predominantemente endocrinos. La principal manifestación clínica del compromiso paratiroideo es el hiperparatiroidismo primario (HPTP). La recurrencia posquirúrgica del HPTP en estos pacientes es más frecuente que en los casos esporádicos no relacionados con NEM1.²⁸ El caso reportado presentaba baja masa ósea y HPTP persistente tras paratiroidectomía subtotal. Asimismo, había sido sometida a la resección de un glucagonoma e insulinoma.

Osificación heterotópica extensa secundaria a COVID. La osificación heterotópica (OH) se define como la formación de hueso extraesquelético en los músculos y tejidos blandos. Algunas lesiones de OH pueden ser pequeñas y clínicamente irrelevantes, otras están asociadas con alta morbilidad.²⁹ Puede tener una etiología genética o no genética, y su incidencia puede ir desde un 11 a 73,3% en pacientes con lesión cerebral hasta pocos casos descritos posvirales. En nuestro caso reportado fue secundario a COVID con escasos reportes en la literatura en dicho momento.³⁰

Un único hombre de 55 años, después de internación en Unidad de Terapia Intensiva (UTI) por SARS-CoV-2 grave, desarrolló una osificación heterotópica extensa y progresiva alrededor de los hombros, los codos, la cadera, las rodillas y los tobillos. A causa de la presentación clínica y los casos que desarrollaron FOP tras la infección de SARS-CoV-2 se realizó estudio genético. No se ha identificado ninguna variante de importancia clínica en las regiones codificantes y sitios de empalme del gen ACVR1 ni deleciones y/o duplicaciones en regiones exónicas.

Enfermedad de Gaucher (EG). Es una enfermedad de depósito lisosomal, con una prevalencia estimada de 1/100.000. La incidencia de la EG en la población general es de alrededor de 1/60.000, pero puede llegar a



ser de 1/1000 entre los judíos askenazíes.³¹ El caso presentado corresponde a un niño con dolor óseo en ambos fémures y presencia de edema óseo femoral bilateral, interpretado erróneamente como osteomielitis crónica.

Sarcoidosis. Es un trastorno autoinflamatorio multisistémico poco frecuente, de causa desconocida, caracterizado por la formación de granulomas inmunitarios no caseificantes en uno o varios órganos, lo que provoca síntomas clínicos de gravedad variable. La presentación clínica suele incluir tos seca persistente, manifestaciones oculares o cutáneas, afectación de los ganglios linfáticos periféricos, fatiga, pérdida de peso, fiebre o sudores nocturnos, así como el síndrome de Löfgren.³² En nuestro paciente el dolor óseo a la altura de la clavícula derecha y los dolores articulares motivaron la consulta y estudio.

Un único caso de una mujer de 42 años, con dolor articular y en clavícula derecha, intenso, motivó el estudio. Además presentaba fiebre, astenia, pérdida de peso y signo de Löfgren. Respondió adecuadamente al tratamiento con metotrexato.

Calcinosis (tumoral urémica). La calcinosis tumoral urémica es secundaria a la enfermedad renal crónica, que se ha descrito en pacientes en hemodiálisis y puede ser causada por la incapacidad de excretar normalmente el exceso de fósforo del cuerpo a través de los riñones como resultado del hiperparatiroidismo secundario. Aunque la etiopatogenia de la calcificación tumoral urémica sigue siendo poco conocida, se asocia con hiperparatiroidismo grave, elevación del producto calcio-fósforo sérico o hiperfosfatemia. Esta se caracteriza por masas de depósitos de fosfato de calcio de crecimiento lento e indolores dentro de las áreas periarticulares.³³

Aquí se reportó el caso de una mujer de 27 años derivada por tumoración de gran tamaño (10 cm) en hombro derecho, caracterizada por dolor de 4 meses de evolución. A los 8

meses de edad se le diagnosticó síndrome urémico hemolítico, por lo que requirió hemodiálisis. A los 16 años se le realizó trasplante renal hasta los 21 años, y luego por fracaso continuó con hemodiálisis.

Tanto la tomografía axial computarizada (TAC) como la resonancia magnética nuclear (RMN) mostraron una importante masa de calcinosis.

Mastocitosis. La presentación clínica de la mastocitosis (MS) es heterogénea y va desde una enfermedad limitada a la piel (mastocitosis cutánea) hasta una variante más agresiva con afectación extracutánea (mastocitosis sistémica), que puede estar asociada con disfunción/fallo multiorgánico, que generalmente se observa en pacientes adultos. La MS indolente representa el 90% de todos los casos de MS, con una prevalencia estimada en Europa de 1/7700 a 1/10.400.³⁴ El motivo de consulta de este caso fue dolor óseo crónico difuso. Los diferentes estudios por imágenes mostraban compromiso óseo desde la cabeza hasta los pies.

Enfermedad de Rosai-Dorfman (RDD). Es uno de los tres tipos principales de histiocitosis, junto con la enfermedad de Erdheim-Chester y la histiocitosis de células de Langerhans. La RDD es una histiocitosis rara, con una prevalencia estimada difícil de determinar debido a su baja frecuencia y al probable subdiagnóstico. Sin embargo, se reporta que afecta principalmente a niños y adultos jóvenes, con una incidencia estimada aproximada de 1 en 200.000 personas, aunque estos datos varían según las series y regiones geográficas.³⁵ La enfermedad de Rosai-Dorfman se incorporó como neoplasia histiocítica en la 5.ª edición de la clasificación de tumores hematopoyéticos de la Organización Mundial de la Salud y la Clasificación de Consenso Internacional. Es una histiocitosis poco frecuente de células no Langerhans caracterizada por la infiltración de los ganglios linfáticos

o tejidos extraganglionares por histiocitos no malignos que muestran emperipolesis, una forma de fagocitosis no destructiva de linfocitos o eritrocitos. La presentación más típica es como una linfadenopatía cervical masiva en adolescentes y adultos jóvenes. Los sitios extraganglionares de afectación son piel, partes blandas, hueso, senos paranasales, órbita, glándulas salivales y sistema nervioso central. Los síntomas están relacionados con el efecto masa en los órganos afectados.³⁶

Se realizó diagnóstico de un caso, que se presentó en un hombre de 35 años, con lesiones líticas en vértebras L3 y L4.

Miopatía congénita central del core. Se presenta para estudio una paciente de sexo femenino, que presentó displasia de caderas a los 7 meses, escoliosis grave y debilidad muscular predominantemente proximal, hipotonía y retraso en el desarrollo motor, baja talla y afectación del crecimiento. La biopsia muscular permitió llegar al diagnóstico. Respecto del compromiso óseo, presenta baja masa ósea, escoliosis grave, displasia de caderas, litiasis renal, además de la miopatía conocida.

Esta entidad muestra una prevalencia de 1-9/1.000.000. Es de herencia autosómica dominante, y habitualmente con edad de inicio o aparición durante la infancia. La enfermedad central *core* o de cuerpos centrales es un trastorno neuromuscular hereditario caracterizado por la presencia de cuerpos centrales en biopsias musculares y los signos clínicos propios de una miopatía congénita.³⁷

Hipoparatiroidismo. El hipoparatiroidismo es una enfermedad caracterizada por la ausencia o concentraciones inadecuadamente bajas de hormona paratiroidea (PTH), lo que provoca hipocalcemia, hiperfosfatemia y una excreción fraccional elevada de calcio en la orina. Las calcificaciones en el sistema nervioso central son un hallazgo frecuente en estos pacientes. Su prevalencia varía entre

37/100.000 en Estados Unidos y 22/100.000 en Dinamarca.³⁸ Se reporta aquí un caso en el que los síntomas derivados de la hipocalcemia permitieron sospechar el diagnóstico.³⁹ El paciente presentaba hiperfosfatemia y niveles bajos de PTH. La tomografía computarizada de cráneo reveló áreas bilaterales y simétricas de calcificación en los hemisferios cerebelosos, ganglios basales y corona radiata. Su hipoparatiroidismo fue de causa quirúrgica posterior a tiroidectomía.

Nivel de clasificación según Orphanet.

En la base de datos Orphanet, los trastornos poco frecuentes se estructuran jerárquicamente mediante un sistema de clasificación que distingue distintos niveles:

Grupo de enfermedades: conjunto amplio de enfermedades que comparten características comunes, como origen genético, fisiopatología o manifestaciones clínicas similares.

Trastorno o enfermedad: entidad clínica individual reconocida por criterios diagnósticos específicos y codificada con un identificador único en Orphanet (*ORPHA code*). Este es el nivel principal de análisis epidemiológico y clínico.

Subtipo de trastorno: variante clínica o genética de una enfermedad, con características diferenciales bien definidas.

Método diagnóstico: habitual (hace referencia a metodología habitual: clínica-radio-lógica-bioquímica), AP (hace referencia a la necesidad de anatomía patológica).

Discusión

La implementación de registros nacionales sobre enfermedades es un pilar fundamental para mejorar la salud pública y la gestión sanitaria, ya que permiten la recopilación sistemática de datos sobre la prevalencia, incidencia, distribución geográfica y características demográficas de las enfermedades.

Los registros de vida real tienen un impacto positivo muy marcado en la ciencia hoy en día.



Tabla 1. Detalle de enfermedades óseas poco frecuentes diagnosticadas

Enfermedad/Síndrome	Nivel de clasificación *	ORPHA **	N	Edad al diagnóstico (Rango) años	Sexo F-M (n en cada uno)	Método diagnóstico
Síndrome Doloroso Regional Complejo (SDRC)	Subtipo de trastorno	99.995	55	(31-62)	44-11	Habitual
Hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH)	Trastorno	89.936	12	(2-65)	6-6	Genético
Enfermedad de Paget	Enfermedad	-	13	(43-79)	4-9	Habitual
Displasia fibrosa	Trastorno	249	10	(12-49)	7-3	Habitual
Osteogénesis imperfecta	Trastorno	666	7	(2,5-65)	6-1	Clínico-Genético
Osteopetrosis	Trastorno	2781	5	(18-41)	1-4	Genético
Enfermedad de Gorham	Trastorno	73	4	(27-70)	2-2	AP
Pseudohipoparatiroidismo	Grupo de trastorno	97.593	4	(16-50)	3-1	Clínico-Bioquímico-Genético
Hemagioendotelioma pseudomiogénico	Enfermedad	673.556	3	(19-40)	3-0	AP
Enfermedad de Ollier	Trastorno	296	3	(5-16)	2-1	AP
Calcinosis (CREST)	Suptipo de trastorno	90.290	3	55-60	3-0	Habitual
Tumores pardos - HPTP	-	-	2	(39-54)	2-0	AP
Osteomalacia inducida por tumores	Trastorno	352.540	2	(50-56)	1-1	Habitual
High Bone Mass disease (LRP6)	-	-	1	17	1-0	Genético
NEM1	Trastorno	652	1	24	1-0	Habitual y Genético
Osificación heterotópica extensa secundaria a COVID	-	-	1	55	0-1	Genético
Síndrome de Mazabraud	Trastorno	57.782	1	50	1-0	Habitual y AP
Gaucher	Trastorno	355	1	10	0-1	Habitual
Sarcoidosis	Trastorno	797	1	42	1-0	Habitual
Calcinosis (tumoral urémica)	-	-	1	27	1-0	Habitual
Mastocitosis sistémica	Grupo de trastornos	98.292	1	71	1-0	Inmunohistoquímica Genética
Enfermedad de Rosai-Dorfman	Trastorno	158.014	1	35	0-1	Habitual
Miopatía congénita central del core	Trastorno	597	1	10	1-0	Biopsia
Hipoparatiroidismo	Trastorno	2238	1	56	1-0	Habitual

***Nivel de clasificación de EPC** de acuerdo con la base de datos Orphanet <https://www.orpha.net/es/disease/classification>

****ORPHA**: código utilizado por Orphanet, que permite clasificar y acceder a datos específicos relacionados con la enfermedad.

En el caso de un registro de enfermedades poco frecuentes es una base de datos sistemática, organizada y continua que recopila información clínica, epidemiológica, genética y de tratamiento sobre pacientes afectados por enfermedades raras o poco frecuentes. Estos registros tienen como objetivo mejorar el conocimiento sobre la historia natural de estas patologías y así, mediante el conocimiento de las patologías y su evolución, facilitar el desarrollo de guías diagnósticas y terapéuticas, fomentar la investigación clínica y traslacional, y contribuir al diseño de políticas sanitarias más equitativas. Además, los registros nacionales son fundamentales para promover la colaboración entre profesionales de la salud, investigadores y pacientes, lo que favorece el desarrollo de protocolos diagnósticos y terapéuticos estandarizados. Dado que muchas de estas enfermedades requieren tratamientos especializados y costosos,

los registros permiten optimizar la estrategia de intervención mediante la asignación más eficiente de recursos y la planificación adecuada de la formación y educación médica.⁴⁰ El seguimiento a largo plazo de los pacientes mediante registros también contribuye al estudio de la progresión de la enfermedad, la respuesta a los tratamientos y la identificación de nuevas vías terapéuticas. Asimismo, proporcionan un marco para la evaluación de la eficacia de nuevas intervenciones y permiten un mejor entendimiento de la carga social y económica de estas enfermedades en las poblaciones afectadas. Destacamos la experiencia del *European Reference Network for Rare Bone Diseases (ERN BOND)* y del *European Registries for Rare Bone and Mineral Conditions (EuRR-Bone)*,⁴¹ que desempeñan un papel clave en la gobernanza, recolección estandarizada de datos y organización asistencial de pacientes

Tabla 2. Principales diferencias entre los registros: ERN BOND & EuRR-Bone, Rare Bone Disease Tele ECHO, y el registro presentado

Característica	ERN BOND & EuRR-Bone	Rare Bone Disease Tele ECHO	Registro EPF nuestro
Ámbito geográfico	Europa (UE y países asociados)	EE.UU. y red internacional virtual	Único centro privado Rosario
Enfoque principal	Registro clínico, coordinación del cuidado, políticas sanitarias	Educación médica continua, telementoría y difusión	Registro epidemiológico y clínico con fines descriptivos y de fortalecimiento regional
Metodología	Recolección estandarizada de datos con soporte institucional (UE)	Reuniones virtuales, casos clínicos y educación interactiva	Relevamiento retrospectivo y observacional desde centro de referencia
Objetivos	Gobernanza clínica, interoperabilidad y definición de estándares	Mejorar el acceso y el conocimiento clínico en regiones con menos recursos	Generar evidencia real local, visibilizar patologías poco reportadas y fomentar redes clínicas
Fortalezas	Alta estandarización, soporte político y económico europeo	Alcance global, flexibilidad, formación de equipos	Datos de vida real, con identificación de particularidades
Limitaciones	Posible falta de adaptabilidad a otras realidades (p. ej., LATAM)	No genera un registro formal de casos, depende del interés académico	Limitaciones de recursos, heterogeneidad en registros clínicos



con enfermedades óseas raras en Europa. Asimismo, iniciativas como el *Rare Bone Disease Tele ECHO Program* han demostrado el valor del trabajo colaborativo y la telemedicina para mejorar el acceso y la calidad del cuidado en estas patologías a nivel global.⁴² Sin embargo, nuestro registro presenta grandes diferencias con los mencionados ya que los objetivos que los definen son diferentes. En nuestro caso, de forma humilde y con la experiencia de un centro local de referencia, aporta las particularidades epidemiológicas y evolutivas de cada entidad, en condiciones de vida real.

Las principales diferencias se resumen en la tabla 2.

Estas enfermedades poco frecuentes, caracterizadas por su baja prevalencia, presentan desafíos únicos en términos de diagnóstico, tratamiento y manejo clínico.

A través de registros nacionales, también es posible identificar grupos de población en riesgo, detectar brotes de enfermedades emergentes y evaluar la carga global de enfermedades crónicas o raras. Estos datos pueden, a su vez, contribuir al desarrollo de estrategias de prevención más eficaces y a la mejora de la calidad de vida de los pacientes. En resumen, los registros nacionales son una herramienta fundamental para la vigilancia sanitaria, el desarrollo de políticas públicas basadas en evidencia y la promoción de la salud en el ámbito nacional e internacional.

Por otro lado, el manejo interdisciplinario de las enfermedades poco frecuentes es fundamental para proporcionar una atención integral y personalizada a los pacientes, dada la complejidad y diversidad de las patologías. A su vez, estas enfermedades, requieren un enfoque colaborativo entre diversos especialistas, incluyendo médicos, enfermeros, genetistas, psicólogos, trabajadores sociales y otros profesionales de la salud. Este enfoque permite una atención global que aborda no solo los aspectos clínicos y médicos de la enfermedad, sino también los componentes

psicosociales y emocionales que afectan a los pacientes y sus familias.

La coordinación entre disciplinas facilita el diagnóstico temprano, dado que las enfermedades poco frecuentes son a menudo difíciles de identificar debido a la falta de familiaridad de los profesionales de la salud con estas condiciones. La integración de expertos de diferentes áreas permite una evaluación exhaustiva del paciente, lo que aumenta las probabilidades de un diagnóstico preciso y oportuno. Además, el manejo interdisciplinario garantiza una toma de decisiones más informada y coherente, permitiendo una mejor planificación de tratamientos, seguimiento y control de complicaciones.

Otro aspecto clave del enfoque interdisciplinario es la personalización del tratamiento. Las enfermedades poco frecuentes a menudo muestran una respuesta variable a los tratamientos disponibles, lo que hace imprescindible la colaboración entre médicos de distintas especialidades para ajustar las terapias a las necesidades individuales del paciente.⁴³ Además, este enfoque permite que los profesionales de la salud trabajen de manera conjunta para abordar los aspectos psicológicos y sociales del paciente, como el impacto emocional de vivir con una enfermedad rara o las dificultades en el acceso a recursos de salud.

El apoyo psicosocial es otro componente clave del manejo interdisciplinario. Las personas que padecen EPF, así como sus familias, a menudo enfrentan una carga emocional considerable debido a la incertidumbre diagnóstica, la rareza de la enfermedad y el impacto de los síntomas. La intervención de psicólogos y trabajadores sociales dentro del equipo de atención es fundamental para proporcionar apoyo emocional y gestionar los desafíos que conlleva vivir con una enfermedad rara. Además, el acceso a grupos de apoyo y redes de pacientes, facilitados por el equipo interdisciplinario, puede mejorar la calidad de vida de los afectados, ayudándolos a lidiar con el aislamiento social y emocional.^{44,45}

Por otro lado, el manejo interdisciplinario también promueve la investigación clínica y básica en enfermedades poco frecuentes. La colaboración entre distintas especialidades fomenta la creación de redes de investigación que permiten compartir datos, desarrollar nuevos enfoques terapéuticos y contribuir al avance del conocimiento en estas áreas. A través del enfoque colaborativo, los avances científicos y médicos pueden ser aplicados de manera más eficiente a la atención clínica, mejorando así los resultados de salud para los pacientes.

Reconocemos como una limitación del presente trabajo que se trata de una experiencia piloto desarrollada en un único centro de atención, de carácter privado, lo cual puede condicionar la representatividad de los casos identificados y limitar la extrapolación de los resultados al conjunto del sistema de salud nacional. No obstante, este tipo de estudios exploratorios constituye un paso inicial necesario para establecer las bases de futuros registros multicéntricos que permitan una caracterización más amplia y diversa de las enfermedades óseas poco frecuentes en nuestra región.

Conclusión

Las EPF presentan desafíos en términos de diagnóstico, tratamiento y calidad de vida en el ámbito mundial. Entre los obstáculos más relevantes se encuentran la falta de conocimiento médico, los diagnósticos tardíos,

el acceso limitado a tratamientos efectivos y la falta de registros epidemiológicos. Sin embargo, los avances en genética, biología molecular y terapias dirigidas ofrecen nuevas esperanzas. La colaboración internacional, la creación de registros nacionales y globales, y las políticas gubernamentales sólidas son esenciales para abordar esta problemática.

También es importante realzar la importancia en el manejo interdisciplinario de las enfermedades poco frecuentes, ya que no solo mejora la calidad de la atención médica, sino también promueve un abordaje más humano, personalizado y eficiente para enfrentar los desafíos únicos que presentan estas patologías. La colaboración entre profesionales de diferentes campos es esencial para optimizar los recursos disponibles, mejorar el diagnóstico temprano y garantizar un tratamiento adecuado, promoviendo una mejor calidad de vida para los pacientes y sus familias.

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

Financiamiento: los autores declaran que no han recibido ningún financiamiento o apoyo económico para la realización de este estudio y la preparación del artículo.

Recibido: 13/03/2025

Aceptado: 1/07/2025

Referencias

1. Moliner AM, Waligora J. The European Union Policy in the Field of Rare Diseases. *Adv Exp Med Biol* 2017;1031:561-87.
2. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. Diseases listed by decreasing prevalence, incidence or number of published cases (Orphanet Report Series No. Number 2). http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf
3. <https://www.eurordis.org> (05-01-2025)
4. Masi L, Agnusdei D, Bilezikian J, et al. Taxonomy of rare genetic metabolic bone



- disorders. *Osteoporos Int*. 2015;26(10):2529-58. Erratum in: *Osteoporos Int* 2015;26(11):2717-8.
5. Elsharydah A, Loo NH, Minhajuddin A, Kandil ES. Complex regional pain syndrome type 1 predictors - Epidemiological perspective from a national database analysis. *J Clin Anesth* 2017;39:34-7.
 6. Taylor SS, Noor N, Urits I, et al. Complex Regional Pain Syndrome: A Comprehensive Review. *Pain Ther* 2021;10(2):875-92. Erratum in: *Pain Ther* 2021;10(2):893-94.
 7. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(7):435-55.
 8. Corral Gudino L. Paget's disease of bone: 1877-2023. Etiology, and management of a disease on epidemiologic transition. *Med Clin (Barc)* 2023;161(5):207-16.
 9. Riminucci M, Fisher LW, Shenker A, Spiegel AM, et al. Fibrous dysplasia of bone in the McCune-Albright syndrome: abnormalities in bone formation. *Am J Pathol* 1997;151(6):1587-600.
 10. Lee J, FitzGibbon E, Chen Y, et al. Clinical guidelines for the management of craniofacial fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7(Suppl 1):S2. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-S1-S2>
 11. Parekh SG, Donthineni-Rao R, Ricchetti E, Lackman RD. Fibrous dysplasia. *J Am Acad Orthop Surg* 2004;12(5):305-13.
 12. Harris WH, Dudley HR Jr, Barry RJ. The natural history of fibrous dysplasia. An orthopaedic, pathological, and roentgenographic study. *J Bone Joint Surg Am* 1962;44-A:207-33.
 13. Edgerton MT, Persing JA, Jane JA. The surgical treatment of fibrous dysplasia. With emphasis on recent contributions from cranio-maxillo-facial surgery. *Ann Surg* 1985, 202 (4):459-79.
 14. Vescini F, Falchetti A, Tonelli V, et al. Mazabraud's Syndrome: A Case Report and Up-To-Date Literature Review. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2019;19(6):885-93.
 15. Jovanovic M, Marini JC. Update on the Genetics of Osteogenesis Imperfecta. *Calcif Tissue Int* 2024;115(6):891-914.
 16. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, et al. Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17052.
 17. Whyte MP. Osteopetrosis: Discovery and early history of "marble bone disease". *Bone* 2023;171:116737.
 18. <https://www.orpha.net/es/disease/classification> (26-06-2025).
 19. Whyte MP, McAlister WH, Zhang F, et al. New explanation for autosomal dominant high bone mass: Mutation of low-density lipoprotein receptor-related protein 6. *Bone* 2019;127:228-43.
 20. Brance ML, Brun LR, Cócáro NM, et al. High bone mass from mutation of low-density lipoprotein receptor-related protein 6 (LRP6). *Bone* 2020;141:115550.
 21. Brance ML, Castiglioni A, Cócáro N, Palatnik M. Two cases of Gorham-Stout disease with good response to zoledronic acid treatment. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2017;14(2):250-3.
 22. Levine MA. An update on the clinical and molecular characteristics of pseudohypoparathyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012;19(6):443-51.
 23. Caballero GA, Roitman PD. Pseudomyogenic Hemangioendothelioma (Epithelioid Sarcoma-Like Hemangioendothelioma). *Arch Pathol Lab Med* 2020;144(4):529-33.
 24. Brance ML, Cócáro NM, Roitman P, et al. Pseudomyogenic hemangioendothelioma with bone and soft tissue involvement with favorable response to pamidronate: a case report and systematic review of the literature. *Arch Osteoporos* 2022;17(1):28.
 25. <https://www.orpha.net/es/disease/detail/296?name=encondromatosis&mode=name> (26-06-2025).
 26. Haddad FH, Malkawi OM, Sharbaji AA, et al. Primary hyperparathyroidism. A rare cause

- of spinal cord compression. *Saudi Med J* 2007;28(5):783-6.
27. Minisola S, Fukumoto S, Xia W, et al Tumor-induced Osteomalacia: A Comprehensive Review. *Endocr Rev* 2023;44(2):323-53.
28. Pieterman CRC, Valk GD. Update on the clinical management of multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2022;97(4):409-23.
29. Meyers C, Lisiecki J, Miller S, et al. Heterotopic Ossification: A Comprehensive Review. *JBMR Plus* 2019;3(4):e10172.
30. Brance ML, Cóccaro NM, Casalongue AN, et al. Extensive progressive heterotopic ossification post-Covid-19 in a man. *Bone* 2022;155:116287.
31. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci* 2017;18(2):441.
32. Drent M, Crouser ED, Grunewald J. Challenges of Sarcoidosis and Its Management. *N Engl J Med* 2021;385(11):1018-32.
33. Fathi I, Sakr M. Review of tumoral calcinosis: A rare clinico-pathological entity. *World J Clin Cases* 2014;2(9):409-14.
34. Wang SA, Orazi A, Gotlib J, et al. The international consensus classification of eosinophilic disorders and systemic mastocytosis. *Am J Hematol* 2023;98(8):1286-306.
35. Dalia S, Sagatys E, Sokol L, Kubal T. Rosai-Dorfman disease: tumor biology, clinical features, pathology, and treatment. *Cancer Control* 2014;21(4):322-7.
36. Ravindran A, Rech KL. How I Diagnose Rosai-Dorfman Disease. *Am J Clin Pathol* 2023;160(1):1-10.
37. Jungbluth H. Central core disease. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:25.
38. Khan AA, Bilezikian JP, Brandi ML et al. Evaluation and Management of Hypoparathyroidism Summary Statement and Guidelines from the Second International Workshop. *J Bone Miner Res* 2022;37(12):2568-85.
39. Ramírez Stieben LA, Pellizon NA. Hipoparatiroidismo y calcificaciones cerebrales: reporte de caso. *Actual Osteol* 2020;16(1):77-82.
40. Giugliani R. Importancia de los registros nacionales e internacionales de errores innatos del metabolismo. *Acta Pediatr Mex* 2012;33(6):329-30.
41. Priego Zurita AL, Boarini M, Casareto L, et al. The Role of the European Reference Network for Rare Bone Diseases (ERN BOND) and European Registries for Rare Bone and Mineral Conditions (EuRR-Bone) in the Governance of the Management of Rare Bone and Mineral Diseases. *Calcif Tissue Int* 2024;115(5):498-506.
42. Tosi LL, Rajah EN, Stewart MH, et al. The Rare Bone Disease TeleECHO Program: Leveraging Telehealth to Improve Rare Bone Disease Care. *Curr Osteoporos Rep* 2020;18(4):344-9.
43. Graessner H, Reinhard C, Bäumer T, et al. Recommendations for optimal interdisciplinary management and healthcare settings for patients with rare neurological diseases. *Orphanet J Rare Dis* 2024;19(1):62.
44. <https://www.enfermedades-raras.org/> Guía de apoyo psicológico para ER. FEDER (Federación Española de Enfermedades Raras) 2009. (27-01-2025).
45. <https://www.enfermedades-raras.org/> Guía técnica para grupos de afectados y asociaciones: ámbito social y psicológico. FEDER (Federación Española de Enfermedades Raras) 2010. (27-01-2025).