

Digitalt kurs 27.10.2020

Fibrøs dysplasi (FD)/McCune Albright syndrom (MAS) – medisinsk informasjon

Lena Lande Wekre

Teamlege



Hva er fibrøs dysplasi?

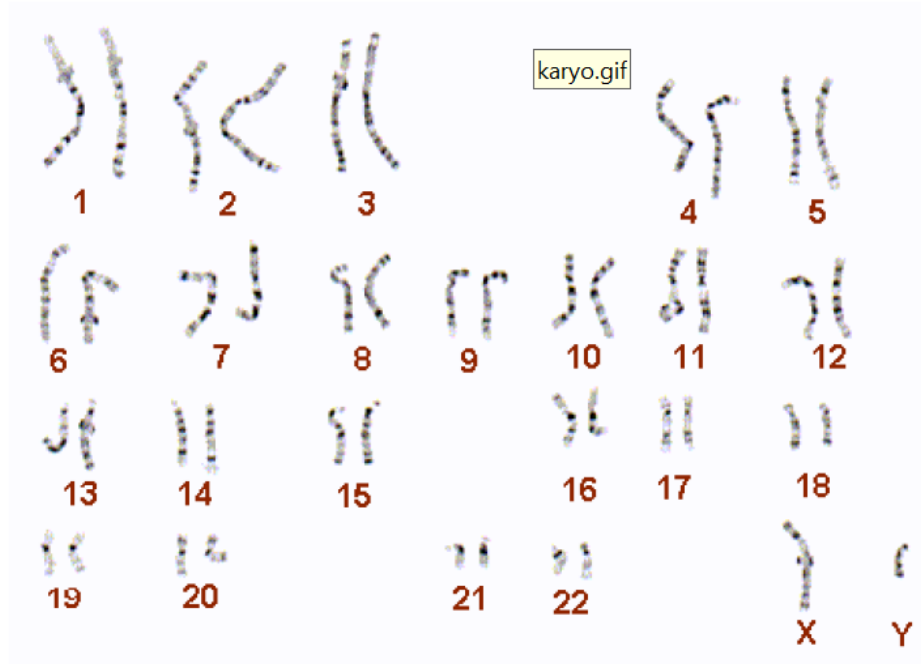
- Først beskrevet av Louis Lichtenstein i New York, 1938, «*Archives of surgery*»
- Forekomst: 1: 100 000 (ukjent?)
- Sjelden, medfødt tilstand der deler av det normale benvevet erstattes med fibrøst («arraktig», porøst) vev – bindevev.
- Det fibrøse vevet bidrar til å gjøre det påvirkede benet svakere
- Stor variasjon fra få symptomer og funn til mange symptomer og funn (milde til alvorlige funn)



Diagnostisering

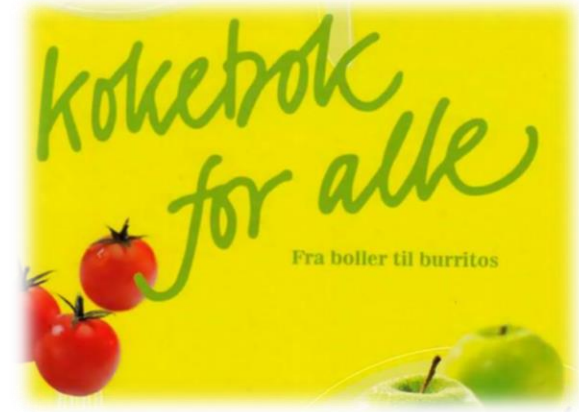
- Klinisk diagnose
- Postzygotisk somatisk aktiverende genfeil i GNAS, mosaikk
- Gentest i blod kan benyttes til å bekrefte diagnosen hvis man finner sikker genfeil, men kan ikke brukes til å utelukke/avkrefte diagnosen ved normalt resultat
- Celler kan studeres fra et affisert område
- Supplerende undersøkelser

Arvematerialet vårt



- 46 kromosomer
- 23 fra far
- 23 fra mor
- Ca 20000 gener

- Menn: XY
- Kvinner: XX

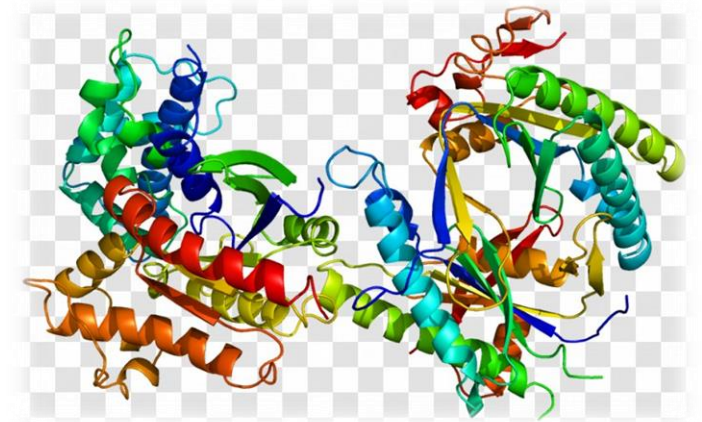
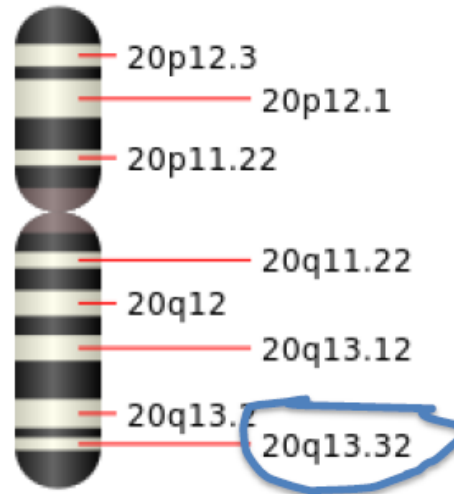


Vanligvis skyldes genetiske tilstander mutasjoner i foreldrenes kjønnsceller.
Det nye individet vil da få mutasjonen i alle sine celler.



Fibrøs dysplasi og McCune-Albright

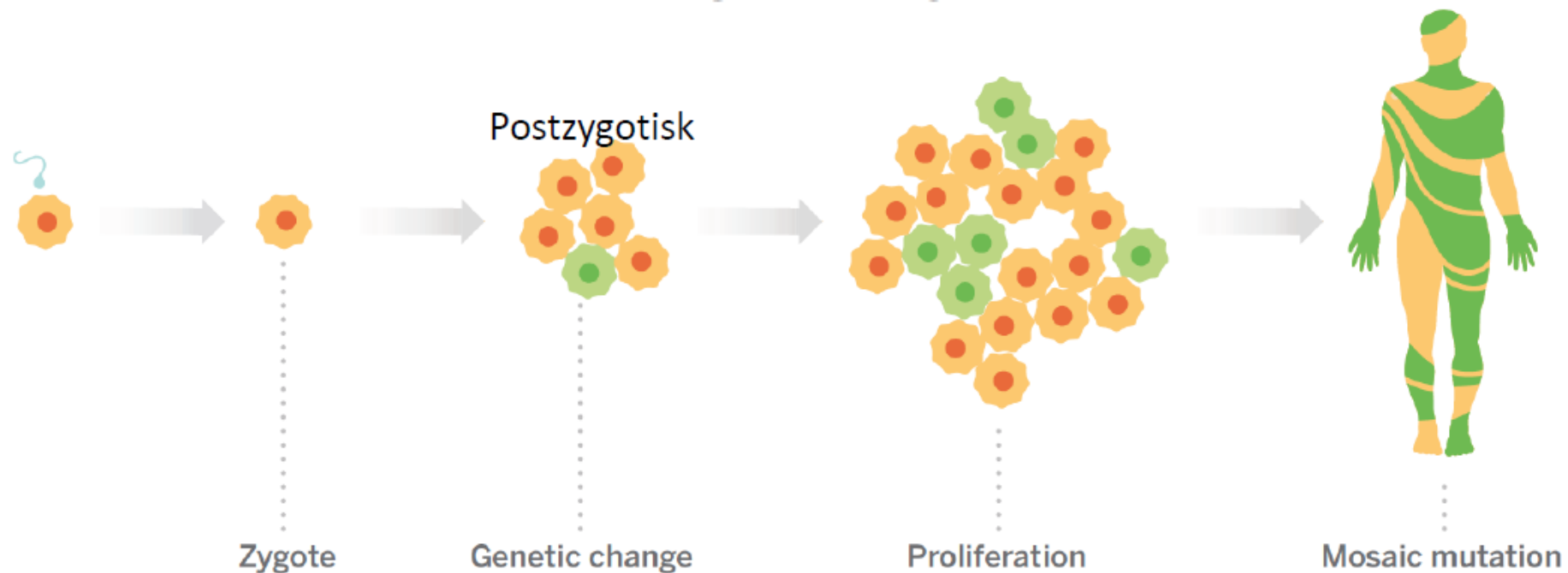
- Fibrøs dysplasi og McCune-Albright- et gen som gjelder!
- *GNAS* genet
 - Kromosom 20q13
 - 20q13.32
 - GUANINE NUCLEOTIDE-BINDING PROTEIN G(s)



Påvirker benceller – melanocytter og endokrine celler.....

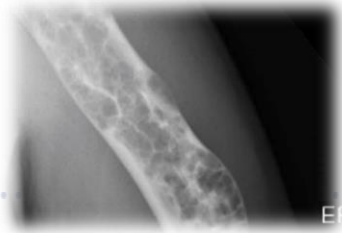
Mosaikk – hva er det?

Dersom en mutasjon har oppstått etter befruktningen, i en av cellene i fosteranlegget, vil kun datterceller til denne cellen få mutasjonen.



Hvorfor blir fenotypen (klinisk uttrykk) så ulik?

- Mutasjonen blir da arvet gjennom de normale celledelingene som skjer mens individet vokser
- Individet vil da få ulikt genetisk materiale i ulike celler, for eksempel kan noen av kroppens organer eller deler av organer ha en mutasjon, og andre ikke
- Hvordan klinikken (fenotypen) skal bli, er avhengig av hvor tidlig mutasjonen (forandringen) skjer og hva den affiserte cellen skal bli til
- For eksempel så vil en skjelett-stamcelle som er påvirket føre til fibrøst vev som vokser i benmargen



Typer av FD

- **Monostotisk type (en lesjon)** – en knokkel/ett ben i kroppen er påvirket
- **Polyostotisk type (flere lesjoner)** – flere knokler/ben i kroppen er påvirket
- **FD i kombinasjon med forandringer i andre organer («extraskjeletal manifestations»)** – for eksempel hud og hormoner

Defineres ut fra;

- a) Omfang av skjelettforandringer – mono-/polyostotisk
- b) Tilstedeværelse av forandringer utenfor skjelettet
 - Café-au-lait flekker – brune flekker med taggete, uregelmessige kanter – «med respekt for midtlinjen»
 - Endokrine forandringer (endokrinopatier) med hyperfunksjon (kjønnshormoner, thyroidea/skjoldbruskkjertel, økt mengde veksthormon og neonatal hyperkortisolisme)

MAS er definert som FD + en eller flere av de andre forandringene ELLER to av de andre forandringene

Mazabraud syndrom – FD + intramuskulære myxomer (tumor av bindevev)

Kan oppstå i kombinasjon med alle former (mono/poly/MAS)

Fibroblast vekstfaktor 23 (FGF23)

- Overproduksjon av denne vekstfaktoren er en del av FD
- Økt nivå av sirkulerende FGF23
- Grad av overproduksjon av FGF23 er assosiert med alvorlighetsgraden til FD
- Ren hypofosfatemi oppstår **kun** hos pasienter med betydelige skjelettforandringer
- Grad av hypofosfatemi varierer – oppstår oftere i perioder som det er stort behov for fosfat – økt vekst
- **Obs. brudd, smerter, deformiteter**

Utviklingen av FD

- Pasienter med FD har et karakteristisk, alders-relatert mønster for utvikling av tilstanden
- De fibrøse lesjonene etableres de første leveårene og ekspanderer/vokser gjennom hele den lineære vekstperioden (FGF23)
- De endelige forandringene etableres i tidlig voksen alder
- Etter dette synes den metabolske aktiviteten i de fibrøse områdene å avta (heller enn å øke)

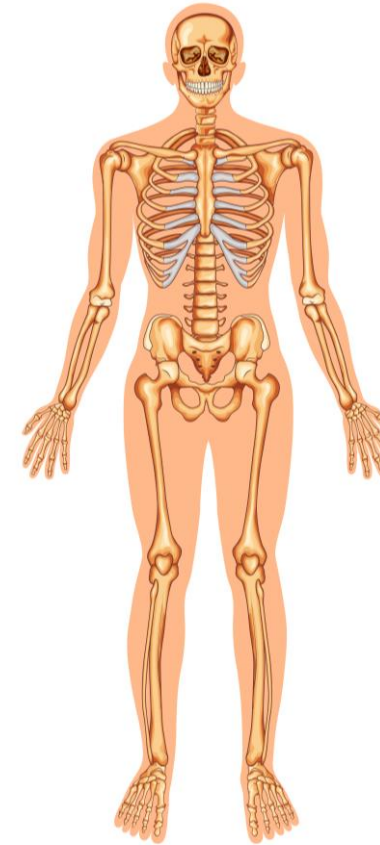
Monostotisk type

- **70 %** av alle som har FD
- Likt fordelt mellom kjønnene
- Oppstår som regel
- De vanligste stedene for skjelettpåvirkning er:
 - Ansiktet (overkjeve mer enn underkjeve)
 - Lårbenet (femur)
 - Leggbenet (tibia)
 - Overarm (humerus)
 - Ribbein
 - Bekken
- Utvikler seg ikke til polyostotisk type



Polyostotisk type

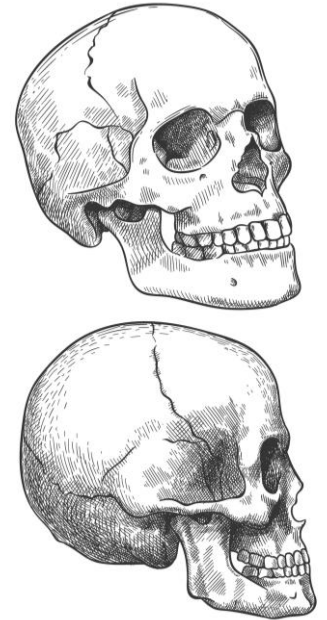
- 30 % av de som har FD
- Flere kvinner enn menn



Skeletal System

Craniofacial type – hode og ansikt

- Hevelse uten smerter
- Asymmetri
- Tilfeldig oppdagelse i forbindelse med røntgen av tenner etc.
- Komplikasjoner er avhengig av hvor lesjonen sitter
- Obs. syn, hørsel, nevrologiske komplikasjoner
- Hørselstap er ofte mildt
- Synsnedsettelse – synsnerven
- Syn og hørselstap kommer oftest når det er påvirkning av veksthormon (MAS)
- Fortetning i nesen, nedsatt luktesans, feilbitt



Ansiktsskjelettet

- Oftest ensidig
- Affeksjon av ansiktsskjelettet er det vanligste ved MFD (maxillen)
- Ved PFD har 90% affeksjon av ansiktet, 95 % av disse har påvirkning av fremre del av ansiktet
- **Hart et.al:** 90% av lesjonene i ansiktet var synlige med scanning før 3-4 års alder.

Ingen nye lesjoner i den craniofaciale regionen ble sett etter 10 års alder

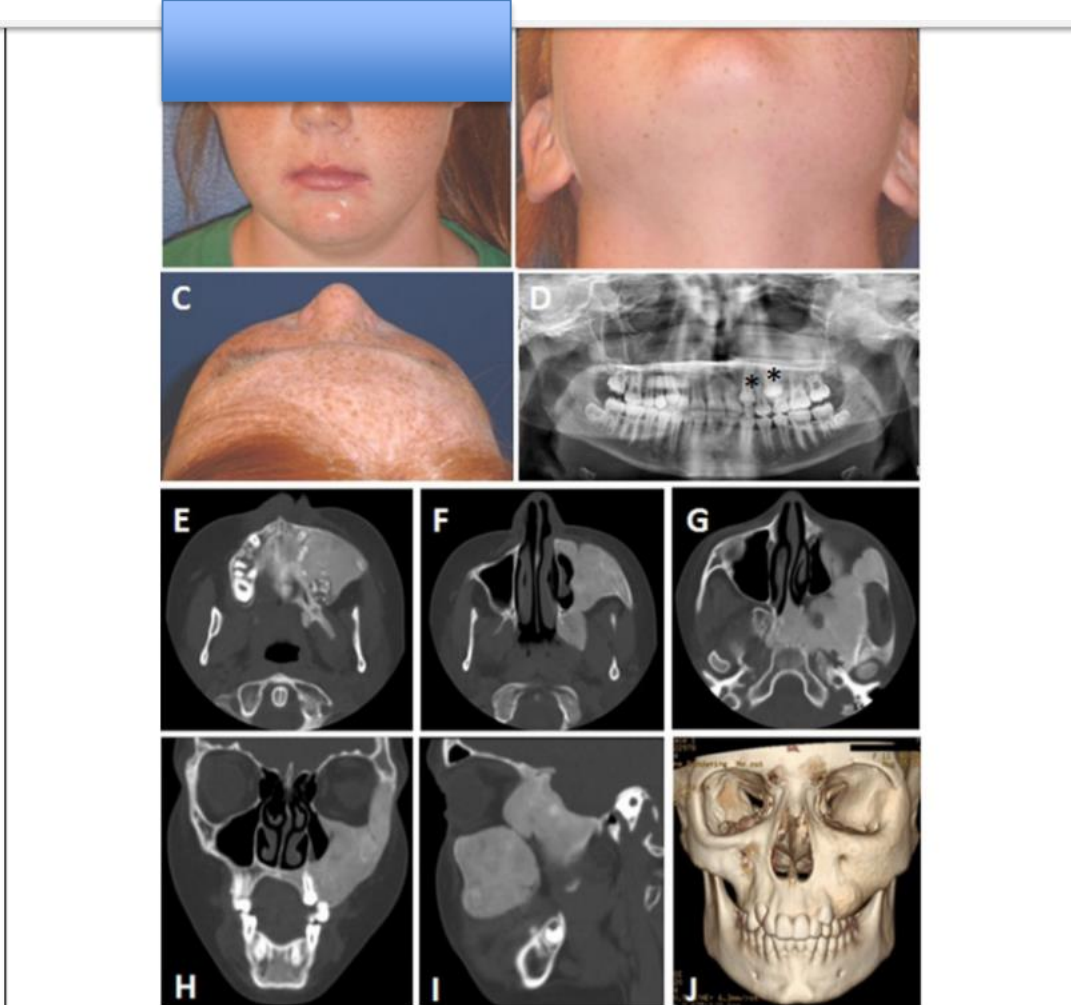
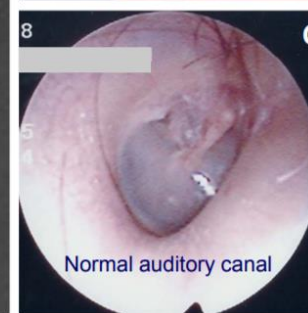
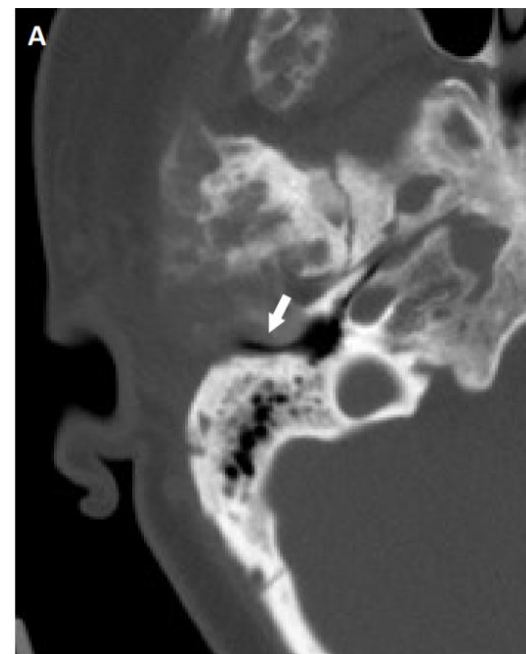
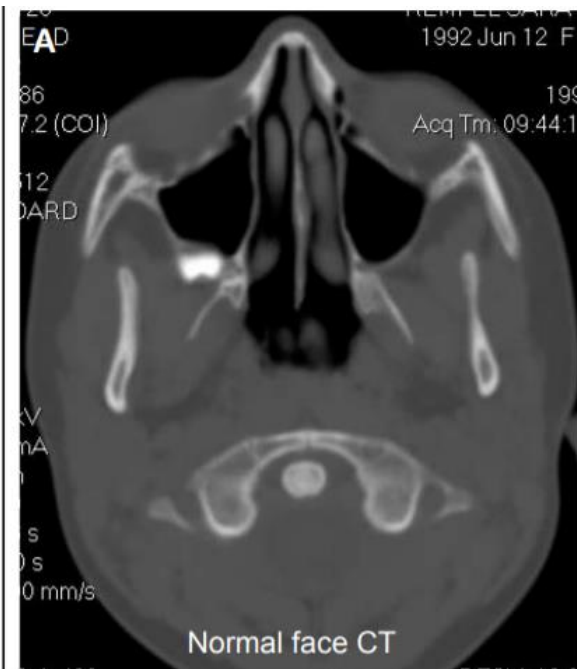


Figure 1 An 11-year old female with monostotic fibrous dysplasia of the left zygomatic-maxillary region. A-C) Clinical photographs demonstrating the appearance. The lesion was quiescent and asymptomatic. It had grown slowly over a period of years. D) Her dentist noted delayed eruption of her teeth (*) on that side as well as mild facial asymmetry and obtained the panorex that identified the lesion. E-I) CT images demonstrate the pathognomonic appearance of FD for her age, a homogenous, "ground-glass" lesion. J) The reconstructed CT image gives a sense of the three dimensional shape of the lesion that accounts for the clinical appearance.



Oppfølging av FD i skall/ansikt

Lee et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012, **7**(Suppl 1):S2
<http://www.ojrd.com/content/7/S1/S2>



PROCEEDINGS

Open Access

Clinical guidelines for the management of craniofacial fibrous dysplasia

JS Lee^{1*}, EJ FitzGibbon², YR Chen³, HJ Kim⁴, LR Lustig⁵, SO Akintoye⁶, MT Collins⁷, LB Kaban⁸

From International Meeting on Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome and Cherubism: Best Clinical Practice and Future Research
Bethesda, MD, USA. 3-5 October 2010



Symptomer

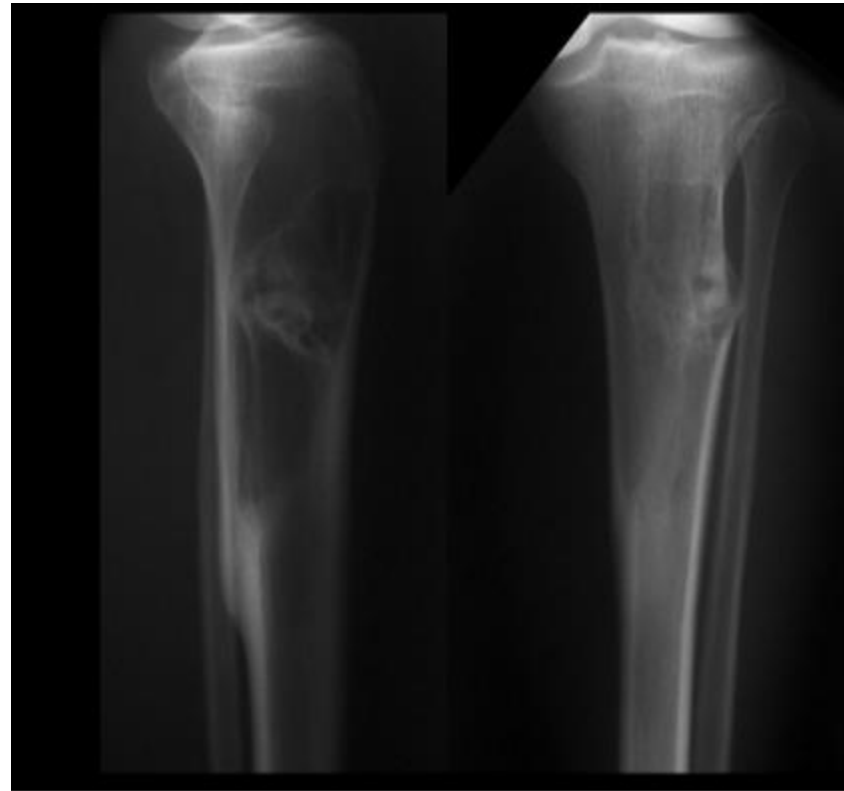
- Bensmerter, vanligvis milde til moderate, diffuse/verkende – «voksesmerter»
- Hevelser/ «kul» i skjelettet
- Deformerte ben – inkludert skjevhet i ryggen (skoliose)
- Vanskeligheter med å gå
- Ulik benlengde
- Problemer med å tygge/bittforandringer
- Andre symptomer relatert til ansiktet

Komplikasjoner

- Brudd (patologiske)
- Feilstillinger – de svake områdene i knokkelen kan bidra til at benet bøyer seg
- Nevrologiske (hypertrofiske forandringer)
- Artritt – feilstillinger i bein og bekken kan føre til leddbetennelse
- Cancer – i veldig sjeldne tilfeller kan det affiserte området i beinet utvikle seg til cancer / cancrøst vev



Patologiske brudd



Når bør man oppsøke lege?

- Betsmerter som øker ved vektbærende aktivitet, eller som ikke gir seg ved hvile
- Betsmerter som forstyrrer nattesøvnen
- Problemer med å gå eller halting
- Uforklarlig hevelse
- Endret form på benet
- Ulik beinlengde

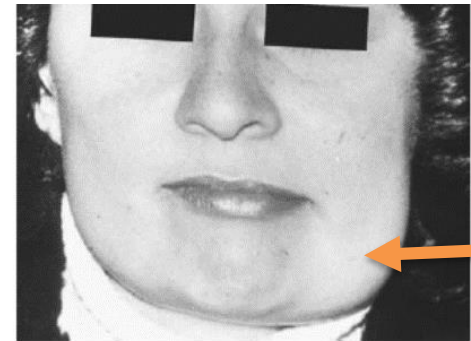


FIGURE 31-1 Swelling of the left mandible and maxilla owing to fibrous dysplasia.

Radiologiske forandringer (røntgen)

- Viktigste verktøy for diagnostisering
- Hvor mye ben er påvirket? – Er det noen feilstillinger?

Lokalisering

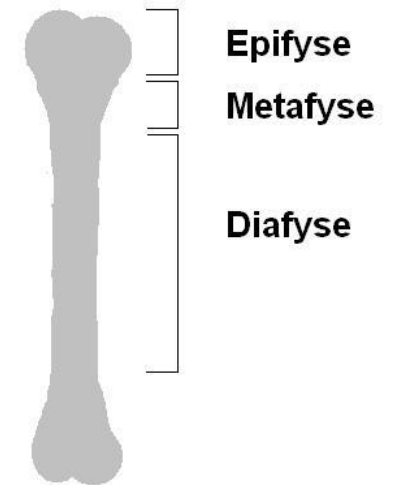
- Lange rørknokler – spesielt lårhalsen
- Skallen – inkluderte calvariet, skallebasis, ansiktsbeina og underkjeven
- Bekkenet
- Ribbeina – FD er den vanligste årsaken til breddeøkning av ribbeina

Distribuering

- Ensidig eller i sjeldne tilfeller på begge sider, men asymmetrisk

Fibrøs dysplasi i lange knokler

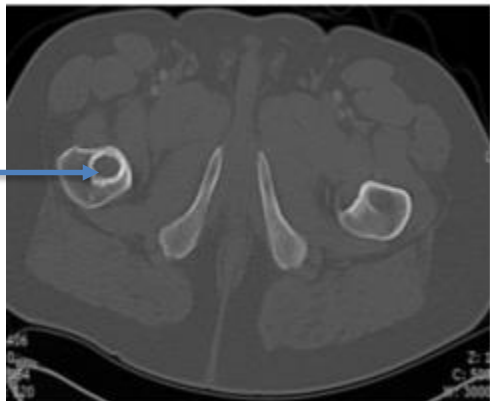
- Metafyse og diafyse er påvirket – epifysene (enden av rørknokkelen) er som regel spart
- Forandringene sitter ofte sentralt
- Kan ekspandere/utvide seg



Kanter (overganger)

- Veldefinerte sklerotiske kanter – «geographic bone destruction»
- Tykke, sklerotiske kanter – «rind sign»

Forandringer i lårhalsen – tynn cortex (bark)



«Geografiske forandringer»/kart



«Gjeterstokk» - deformitet

- Resultat av varusstilling i hoftene – ofte et sent tegn

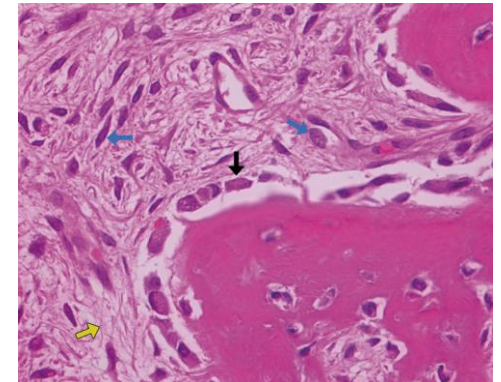
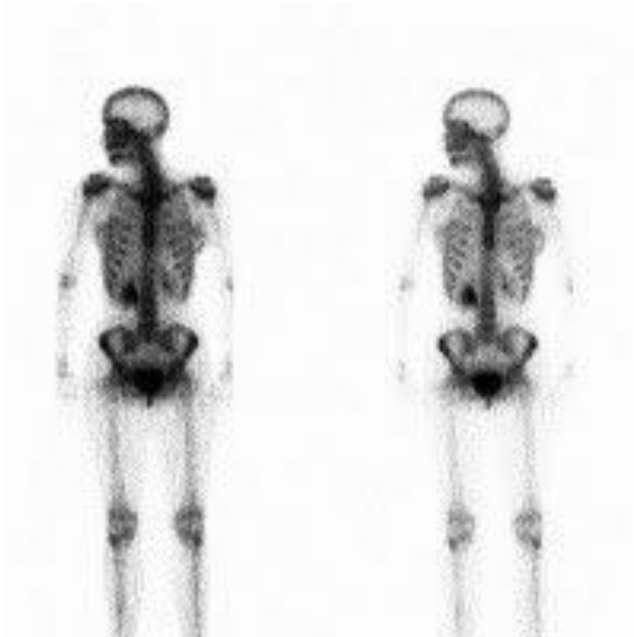


Supplerende undersøkelser

– bekrefte diagnosen evt. utelukke andre diagnoser

- **CT og MR** – gir tverrsnittsbilder og 3D bilder som kan si noe om kvaliteten på benvevet eller et brudd assosiert med fibrøs dysplasi
- **Scintigrafi av skjelettet** – radioaktiv bildebehandling – det sprøytes inn en liten mengde radioaktivt stoff i blodet (isotoper) – dette inneholder fosfat, og tas opp av kroppens bein. Ekstra store konsentrasjoner av disse isotopene vil finnes i beinområder med økt blodtilførsel og høy aktivitet i forbindelse med nedbryting og oppbygging av bein. Dette vil være områder hvor det foreligger en sykdom eller en skade. Kan påvise sykelige forandringer opptil 6-12 måneder før de synes på røntgen
- **Benbiopsi** – bruker en lang, hul nål til å ta ut vev fra det affiserte området. Vevsbiten analyseres i mikroskop, struktur og organisering av cellene kan bekrefte fibrøse forandringer

2,5 timer etter inntak av det
radioaktive stoffet
Ca 30 – 60 minutter undersøkelse
Kan vise at noe er galt, men ikke hva
som er galt



Når oppstår de fibrøse områdene (lesjonene)?

Hart et al. J Bone Miner Res 2007;22:1468–1474

Robinson et al. Current osteoporosis reports 2016;14:178-86

- Studie på 109 personer med fibrøs dysplasi fulgt over en periode på 32 år (1976 – 2006)
- Omfattende undersøkelser – spesielt utredning og oppfølging av når lesjonene oppstod
- De fleste (90 %) hadde utviklet de fibrøse områdene før 15 års alder
- 25 av 103 trengte fremkomsthjelpemidler – gj.sn.alder 7 år
- Lesjonene stopper gjerne å vokse etter puberteten, men man kan se noe vekst f.eks. under svangerskap
- Lesjonenes karakter og brukers funksjon kan likevel endre seg

Fibrøs dysplasi og smerter

- Ingen smerter – betydelige smerter
- Smerten kan ha mange årsaker!
- Økte bensmerter kan også sees ved normale hormonforandringer knyttet til menstruasjon og graviditet



Behandling

Behandlingen retter seg mot å

- Lindre smerte
- «Reparere» bein
- Stabilisere bein
- Andre symptomer og funn

Medikamenter

- Bisfosfonater som brukes ved benskjørhet hemmer nedbrytingen av ben, og kan ha noe effekt på bensmerter
- Smertestillende ved behov

Når er det aktuelt med kirurgi?

- Korrigere feilstillinger
- Korrigere for ulik beinlengde
- Behandle brudd som ikke vil tilhele med gips
- Forebygge brudd
- Fjerne trykk på en nerve, spesielt ved lesjoner i skalle/ansikt

Hva gjør de?

- Bruk av plater og skruer – stabilisere
- Setter inn nagler – styrke knokkelen for å forebygge brudd
- Fjerner lesjonen og setter inn bengraft/implanterer (benvev fra en annen del av kroppen, fra en donor eller syntetisk materiale)



Bilde lånt av dr Fassier

Bruddbehandling

- Brudd gjør vondt!!
- Gi smertestillende i stor nok dose, så raskt som mulig
- Henvendelse direkte til kirurgisk avdeling
- Sørg for god stabilisering av bruddstedet for å redusere smerte
 - Vakuumpute/madrass er lurt å bruke når man skal fraktes over lengre avstander
- Bruddet skal gro sammen i best mulig stilling, vurder operasjon
- Bruk fiksasjonsmateriale med lavest mulig vekt
- Plastgips eller ortose gir også mulighet for trening i vann
- Legg til rette for kortest mulig periode med nedsatt aktivitet.

Oppfølging

- Vil avhenge av symptomer, funn og funksjon
- Henvisning til ortopedkirurg for vurdering - Erfaring - universitetssykehus?
Ortopeden vurderer videre behov for oppfølging av skjelettet, inkludert ryggen
- Henvisning til spesialist i hormonsykdommer (endokrinolog) – spesielt i forbindelse med diagnostisering
- Ved ansiktsforandringer er det aktuelt å henvise til Craniofascialt team ved Oslo universitetssykehus
- Syn, hørsel, tenner (øyelege, ØNH – lege, TAKO....)
- Fysioterapeut, andre – obs funksjon

Hudforandringer

- 2/3 av alle med MAS – ofte første tegn
- Melanocyt-stimulerende hormon
økt melaninproduksjon lokalt
- Karakteristisk mønster
- Bryst, hals, rumpe, rygg
- Rapportert på leppe, i munnen og vaginalt



Hormonproduserende vev

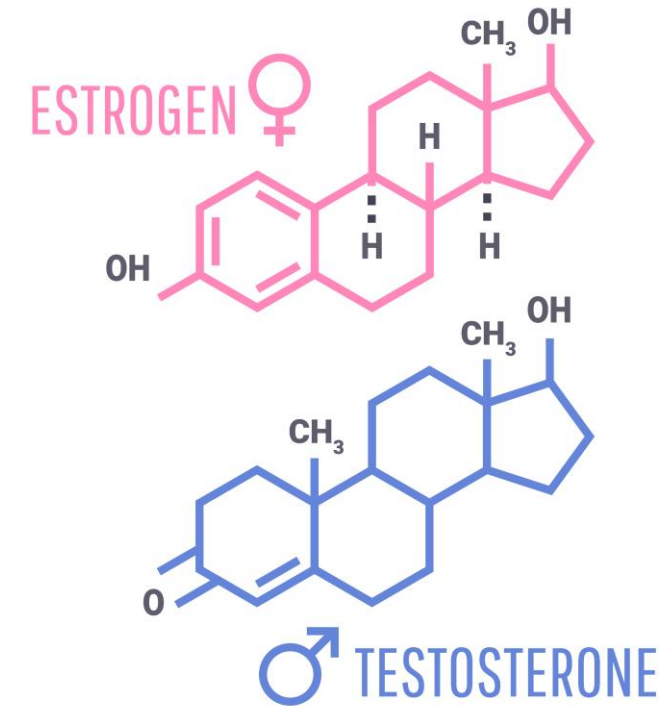
Kjønns hormoner

- **Jenter (85%)**

- Tidlig utvikling av bryst
- Vaginale blødninger (obs. østrogen økt før 8 års alder)
- Eggstokkcyster
- Uregelmessig menstruasjon

- **Gutter (85%)**

- Testikkelvolum – UL tidlig og ved 5 årsalder
- Obs. makro-orchidisme – testikler som er dobbelt så store som forventet for alderen
- Tidlig pubertet

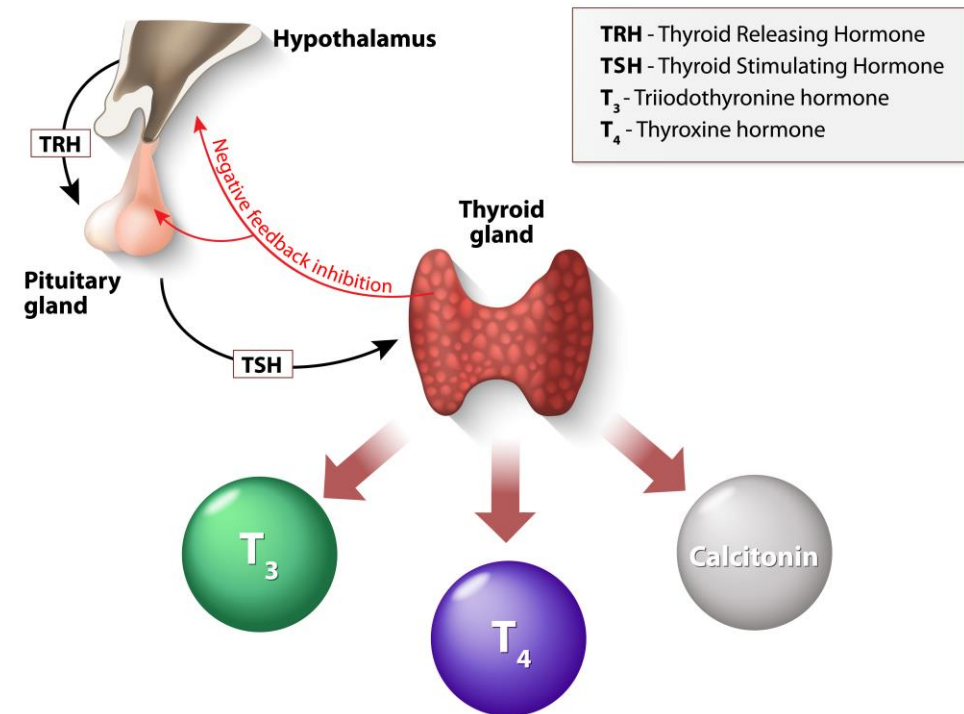




Stoffskiftehormoner (2/3 av de med MAS)

- Måle thyroideahormoner (TSH, T3 og FT4)
- Undersøke thyroidea
- Symptomer;
 - akselerert vekst (obs. benmetabolisme)
 - indre uro og eventuelt angst
 - søvnproblemer
 - hjertebank, brystmerter, tung pust
 - økt svette
 - vekttap

THYROID HORMONES

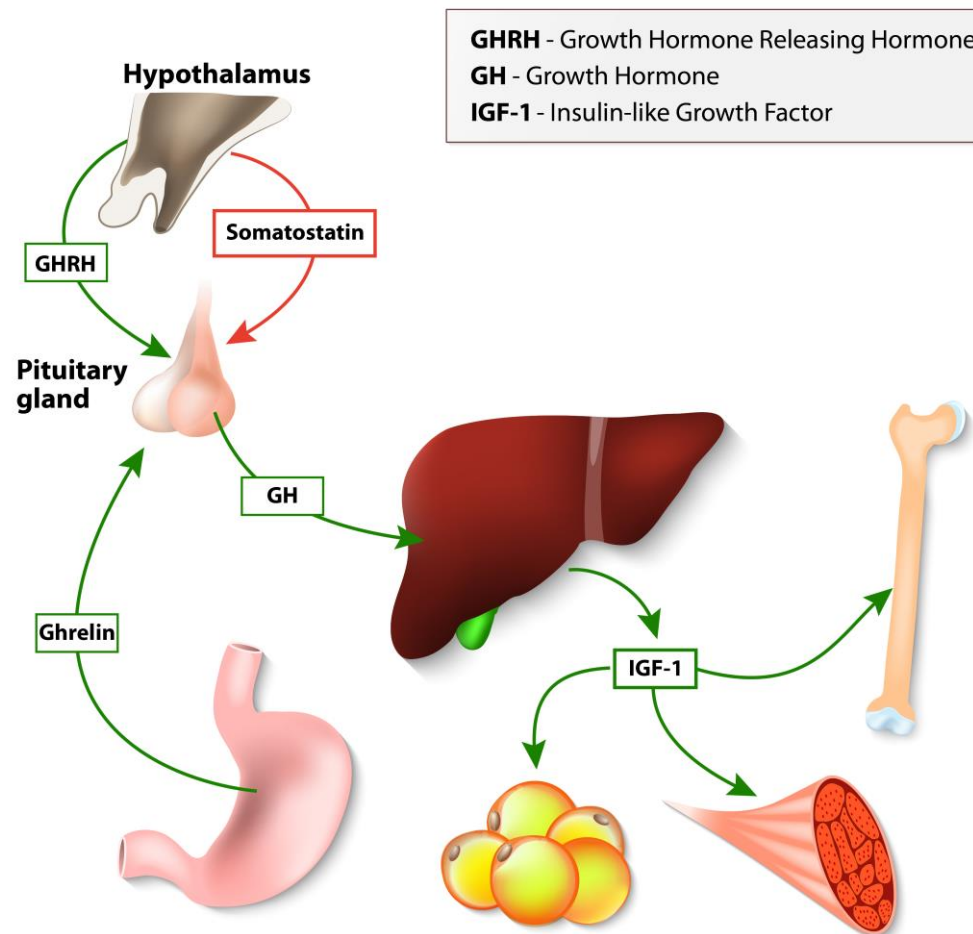


Hypofyseforandringer (hos 10-15% av pasientene)

- 85% av disse har både økt veksthormon og økt prolaktin (mild og asymptomatisk)
- Kan også vær kun påvirkning på veksthormon (GH)
- Økt veksthormon er «fôr» til FD – spesielt i craniofacial region
 - Økt morbiditet (hørsel, syn, deformiteter, nedsatt effekt av kirurgi)
 - Obs. diabetes, hjertesykdom, utvidet aorta....
- (Økt prolaktin kan gi hypogonadisme og galktorré)

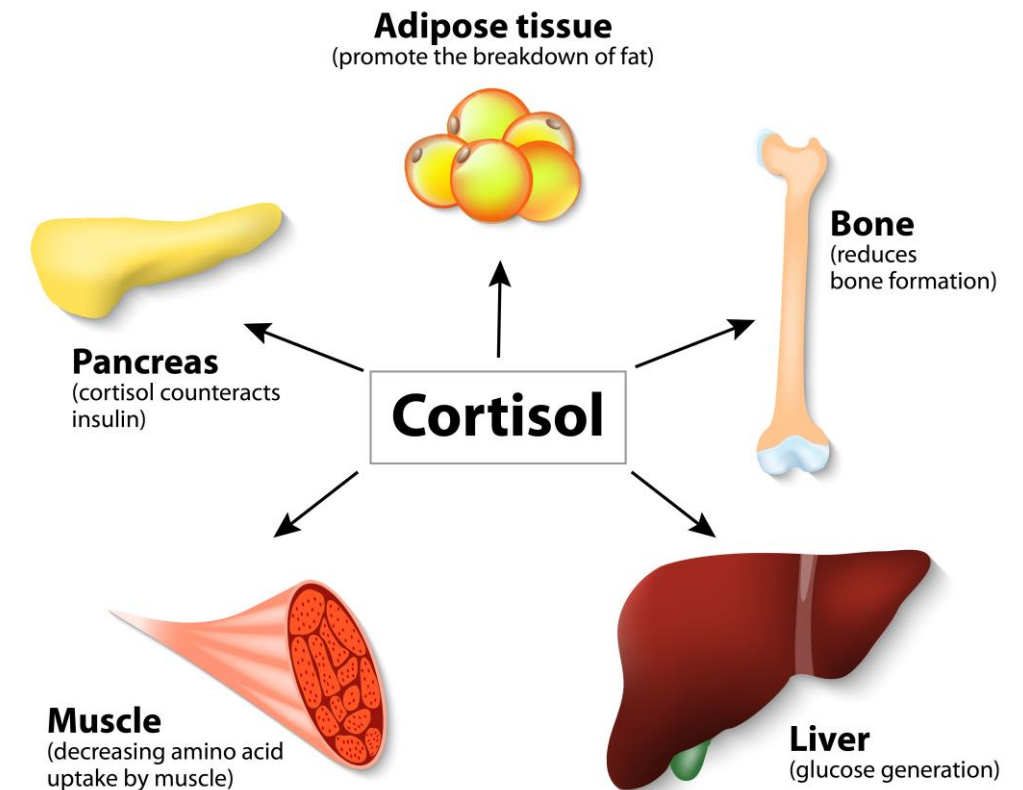
Veksthormon

GROWTH HORMONE



Neonatal hyperkortisolisme – Økt kortisol (oppstår hos <5%)

- Mild til alvorlig
- Økt hårvekst, måneansikt, striae, lav fødselsvekt-
- Høy mortalitet sekundært til infeksjoner....



Obs. malignitet

4,2% av alle kreftformer – forandringer i *GNAS*-genet

- Pancreas
- Bryst
- Skjelett
- Andre


Nye retningslinjer 2019



[Home](#) [About](#) [Articles](#) [Submission Guidelines](#)

Position statement | [Open Access](#) | [Published: 13 June 2019](#)

Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a consensus statement from the FD/MAS international consortium

[Muhammad Kassim Javaid](#) , [Alison Boyce](#), [Natasha Appelman-Dijkstra](#), [Juling Ong](#), [Patrizia Defabianis](#), [Amaka Offiah](#), [Paul Arundel](#), [Nick Shaw](#), [Valter Dal Pos](#), [Ann Underhil](#), [Deanna Portero](#), [Lisa Heral](#), [Anne-Marie Heegaard](#), [Laura Masi](#), [Fergal Monsell](#), [Robert Stanton](#), [Pieter Durk Sander Dijkstra](#), [Maria Luisa Brandi](#), [Roland Chapurlat](#), [Neveen Agnes Therese Hamdy](#) & [Michael Terrence Collins](#)

[Orphanet Journal of Rare Diseases](#) **14**, Article number: 139 (2019) | [Cite this article](#)





Sjelden, men ikke alene!