



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Fibrous dysplasia

Majoer, B.C.J.

Citation

Majoer, B. C. J. (2018, April 25). *Fibrous dysplasia*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/62059>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/62059>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/62059> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Majoor, Bas

Title: Fibrous dysplasia

Date: 2018-04-25

Chapter 14

Fibreuze dysplasie: een heterogeen ziektebeeld

B.C.J. Majoor, N.M. Appelman-Dijkstra, M.A.J. van de Sande,
H.M. Kroon, N.A.T. Hamdy, P.D.S. Dijkstra

DAMES EN HEREN,

Fibreuze dysplasie (FD) is een zeldzame chronische aandoening waarbij fibreus weefsel wordt gevormd in één of meerdere botten. Hoewel sommige patiënten nooit klachten zullen krijgen, zijn er andere die al op jonge leeftijd uitgebreide morbiditeit hebben. De ziekte wordt vaak pas laat herkend, terwijl het risico op ernstige deformiteiten en fracturen juist in een vroeg stadium nog beperkt kan worden. Aan de hand van 3 casussen laten wij de diversiteit in het klinisch beeld van FD zien.

Patiënt A, een sportieve, 46-jarige vrouw met een blanco medische voorgeschiedenis, werd vanuit een perifere centrum verwezen naar de afdeling Orthopedie vanwege sinds 1 jaar bestaande progressieve pijn in de linker heup, die verergerde bij hardlopen. Stoppen met hardlopen en fysiotherapie hadden geen effect gehad op de pijn. De orthopedisch chirurg aldaar vermoedde een chondroïde afwijking van het linker femur en besloot patiënte door een specialistisch centrum te laten beoordelen.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een niet-zieke vrouw met geringe drukpijn over de trochanter major. De heupfuncties waren niet-afwijkend. Laboratoriumonderzoek liet een ongestoorde botombouw zien (Tabel 14.1). Op basis van conventioneel röntgenonderzoek en MRI stelden we de diagnose 'FD' (Fig. 14.1). Op een skeletscintigram was een licht verhoogde botactiviteit zichtbaar ter hoogte van de afwijking in het linker femur; in de rest van het skelet waren geen afwijkingen aanwezig. Het ging hier dus om een monostotische vorm van FD.

Op basis van het klinisch beeld, de ongestoorde botombouw en het ontbreken van een duidelijk verhoogde botactiviteit op het skeletscintigram concludeerde

Tabel 14.1 Laboratoriumuitslagen van patiënt A, B en C*

Uitslag	Patiënt A	Patiënt B	Patiënt C	Referentiewaarde
Alkalische fosfatase	42	123	197	0–98 U/l
P1NP	27	101	333	< 59 ng/ml
Anorganisch fosfaat	1.30	1.50	1.03	0.90–1.50 mmol/l
Parathyreoïdhormoon	1.9	9.0	2.3	0.7–8.0 pmol/l
25-hydroxyvitamine D	73	29	49	50–240 nmol/l

* Verhoogde waarden zijn weergegeven in rood. Verhoogde waarden van alkalische fosfatase en procollageen-type 1-N-'terminal'-propeptide (P1NP, marker voor botaanmaak) duiden op een verhoogde botombouw. Hierbij moeten ook de waarden van anorganisch fosfaat, parathyreoïdhormoon en vitamine D bepaald worden, omdat verstoringen hierin ook kunnen leiden tot een verhoogde botombouw.

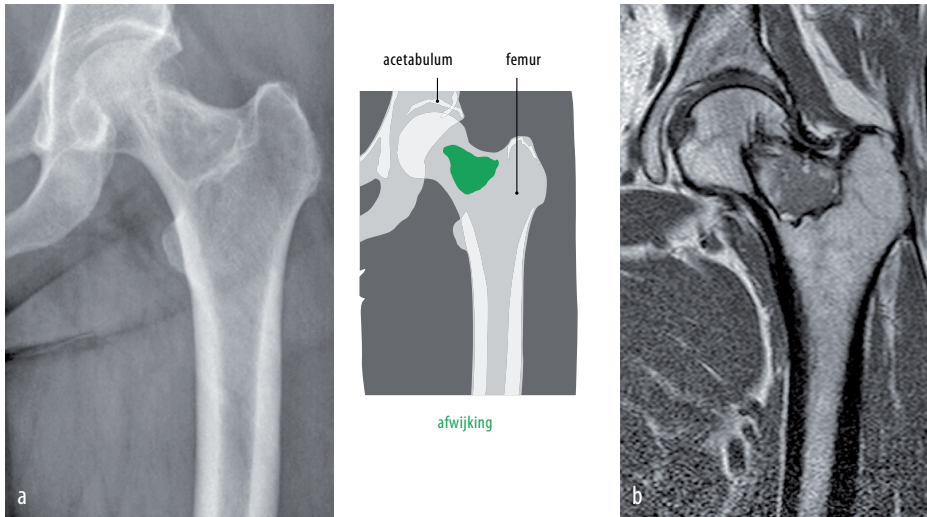


Fig. 14.1 (a) Anterieur-posterieure rontgenfoto van het proximale deel van het linker femur van patient A, met een scherp en sclerotisch begrensde lucente afwijking met een matglasaspect in het collum femoris. (b) Coronale T1-gewogen MRI-scan toont een afwijking in het femur zonder deformatie, corticale aantasting of uitbreiding naar de weke delen.

de endocrinoloog dat er op dat moment geen indicatie was voor behandeling met bisfosfonaten. De orthopedisch chirurg constateerde dat er geen aanwijzingen waren voor een dreigende pathologische fractuur. We stelden daarom een conservatief beleid voor, zonder restricties in de dagelijkse belasting van de linker heup. De komende 10 jaar zullen wij patiënte klinisch en radiologisch vervolgen.

Patiënt B is een 25-jarige man met een blanco voorgeschiedenis. De huisarts had hem naar onze afdeling Orthopedie verwezen wegens klachten van de rechter heup sinds de kinderleeftijd, waarbij er geleidelijk een afwijkend looppatroon was ontstaan. De reden om nu een orthopedisch chirurg te raadplegen was dat de pijn in de heup was toegenomen, uitstraalde naar de rechter lies en verergerde bij rotatie.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een niet-zieke man met pijn bij flexie, abductie en rotatie van de heup. De heupfuncties waren duidelijk beperkt. Radiologisch onderzoek toonde osteolytische, expansieve afwijkingen met deels een matglas-achtig aspect in het acetabulum en proximaal in het rechter femur die pasten bij FD; daarnaast was er een pathologische fractuur van het collum, die waarschijnlijk de toename van de heuppijn verklaarde (Fig. 14.2a). Op het skeletscintigram zagen we een toegenomen botactiviteit in de femurschacht en de rechter tibia. We stelden daarop de diagnose 'FD'.

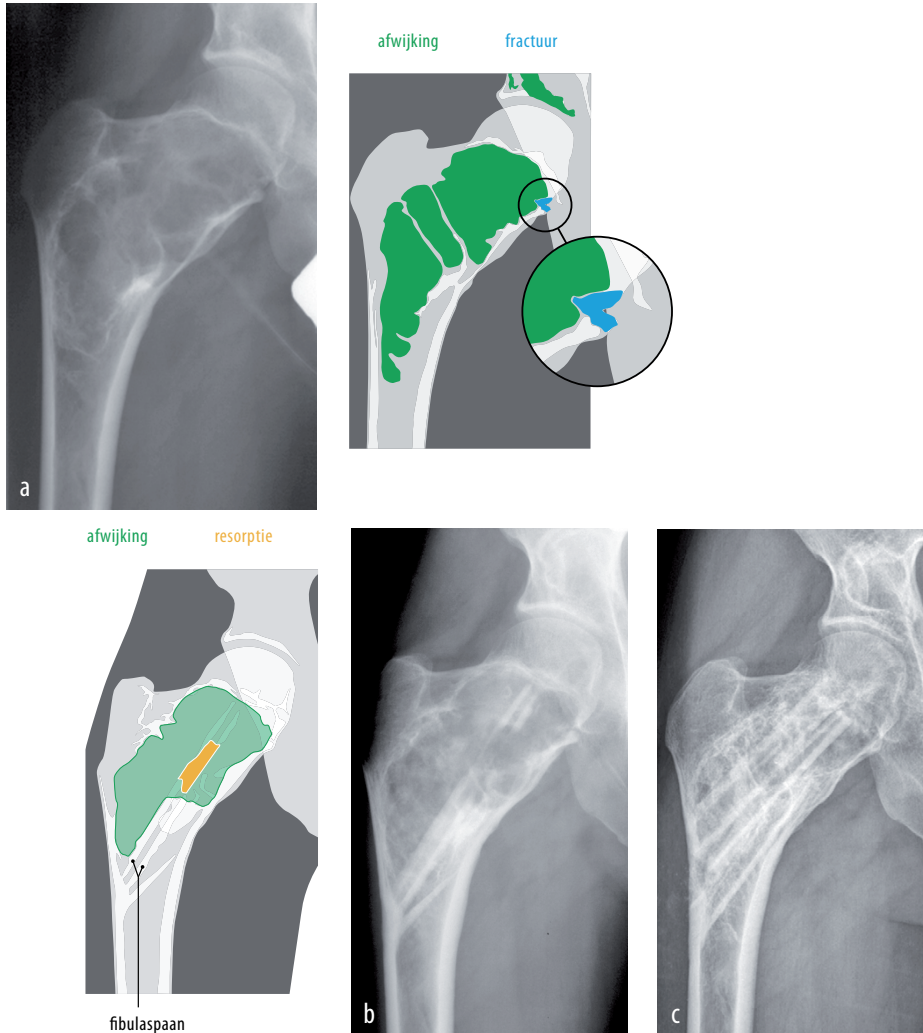


Fig. 14.2 Anterieur-posterieure rontgenfoto's van de rechter heup van patient B. (a) Er zijn osteolytische, expansieve afwijkingen in het acetabulum en proximaal in het femur met deels een matglas-achtig aspect die passen bij fibreuse dysplasie. Ook is een discrete pathologische fractuur van het mediale collum femoris zichtbaar. (b) Na het plaatsen van allogene fibulaspanen in het collum trad tot 3 keer toe resorptie van deze fibulaspanen op door activiteit van de ziekte, waarvoor patient steeds opnieuw werd geopereerd. (c) Na de vierde operatie is er een stabiele situatie waarin de spanen goed geïncorporeerd zijn in het gezonde botweefsel proximaal in de femurkop.

Patiënt onderging een operatie, waarbij we 2 allogene fibulaspanen van een donor inbrachten in het collum femoris om de fractuur te overbruggen en stevigheid te bieden. Door de actieve ziekte trad echter grotendeels resorptie op van deze fibulaspanen (Fig. 14.2b), waardoor er wederom een risico was op het optreden van

een pathologische fractuur. Na 2 jaar voerden we daarom een revisieoperatie volgens dezelfde procedure uit; een dergelijke revisieoperatie was nog 2 keer nodig. Na de vierde operatie, 6 jaar na de eerste, waren de fibulaspanen adequaat in het omliggende botweefsel geïncorporeerd en werd zodoende een succesvolle biomechanisch stabiele situatie bereikt (Fig. 14.2c).

Op basis van de aanhoudende pijn, de persisterend verhoogde botactiviteit op het skeletscintigram en de verhoogde botmarkers in het bloed (zie Tabel 14.1), besloten we patiënt te behandelen met het bisfosfonaat olpadronaat 50–200 mg/dag per os. Hij had echter ook een secundaire hypoparathyreoïdie bij een vitamine D-deficiëntie (zie Tabel 14.1), en daarom behandelden we hem eerst met calcium 500 mg en vitamine D₃-preparaten (400 IE).

Na aanvang van de bisfosfonaattherapie nam de pijn sterk af en normaliseerde de botombouw. Op dit moment heeft patiënt minimale heupklachten. Hij krijgt bisfosfonaattherapie als hij een recidief van de pijn heeft die gekoppeld is aan een verstoring van het botmetabolisme zoals blijkt uit laboratoriumonderzoek.

Patiënt C werd als 7-jarig meisje gezien in een perifeer centrum vanwege een pathologische fractuur van het rechter femur. Enkele weken na haar geboorte had patiënte pubertas praecox ontwikkeld, die werd gekenmerkt door mammavorming, geslachtsbeharig en een anovulatoire cyclus.

Bij lichamelijk onderzoek werd aldaar een niet-ziek, pijnlijk meisje gezien, met meerdere café-au-lait-vlekken op de huid. Skeletscintigrafie toonde op meerdere plaatsen een toegenomen botactiviteit, en een CT-scan van de schedel liet uitgebreide craniofaciale afwijkingen zien (Fig. 14.3). Op basis van de opvallende combinatie van pubertas praecox, café-au-lait-vlekken en de uitgebreide distributie van afwijkingen die bij FD pasten, werd de diagnose 'McCune-Albright-syndroom' gesteld. In de loop der jaren onderging patiënte meerdere operaties, waaronder chirurgische correctie van een coxa vara, plaatosteosynthese in beide bovenbenen, opvulling van een FD-afwijking in de radius, en 4 operaties voor decompressie van de N. opticus rechts, gevolgd door reconstructieve chirurgie van craniofaciale FD met periorbitale lokalisaties. Daarnaast werden verscheidene fracturen conservatief behandeld.

Vanwege de complexiteit van de aandoening werd patiënte op 19-jarige leeftijd naar ons centrum doorverwezen. Op basis van de multipele fracturen, de progressie van de FD-afwijkingen en de pijn bij een hoge botombouw (zie Tabel 14.1), besloten wij patiënte te behandelen met olpadronaat in verschillende doseringen: 50–200 mg/

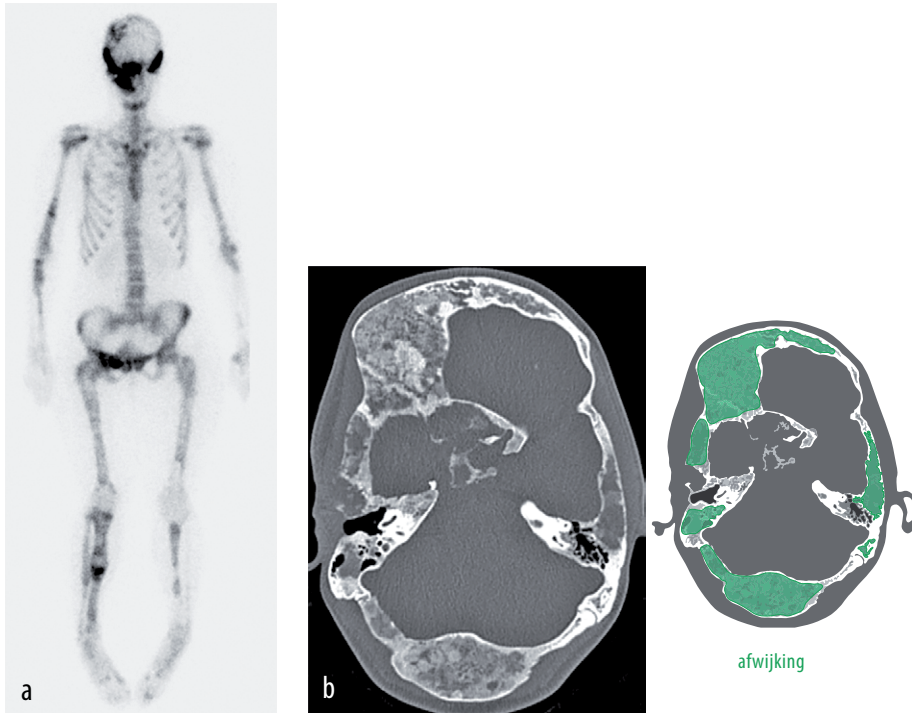


Fig. 14.3 (a) Skeletscintigram van patient C met een verhoogde botactiviteit craniofaciaal, in alle extremiteiten, meerdere ribben, het bekken en in de wervelkolom. (b) Transversale CT-scan van de schedel met afwijkingen in vrijwel alle ossale structuren van het neurocranium.

dag oraal, en 8 mg/dag i.v. in kuren van 4–5 dagen op geleide van het klinisch beeld. Hierop verminderde de pijn, normaliseerde de botombouw nagenoeg en traden geen fractures meer op. We behandelen patiënte momenteel met tussenpauzes met bisfosfonaten om de botombouw op peil te houden.

BESCHOUWING

In 1891 beschreef Von Recklinghausen voor het eerst een ziektebeeld waarbij intra-ossale afwijkingen resulteerden in ernstige skeletdeformiteiten.¹ In de jaren 30 rapporteerde Albright over een gecombineerd beeld van benigne botafwijkingen, café-au-lait-vlekken en pubertas praecox. Dit zou later bekend komen te staan als het McCune-Albright-syndroom. In 1938 werd het ziektebeeld zónder de hormonale stoornissen uiteindelijk fibreuze dysplasie genoemd.^{2,3}

Tabel 14.2 Klinische typen van fibreuze dysplasie

Type	Kenmerk	Frequentie
Monostotische FD	1 FD-afwijking	circa 80%
Polyostotische FD	> 1 FD-afwijking	circa 15%
McCune-Albright syndroom	> 1 FD-afwijkingen in combinatie met pubertas praecox, en daarnaast mogelijk: <ul style="list-style-type: none"> • café-au-lait-vlekken • groeihormoonoverproductie • prolactineoverproductie • hyperthyreoïdie • Cushing-syndroom 	circa 4%
Mazabraud syndroom	≥ FD1 -afwijking in combinatie met myxomen in weke delen*	< 1%

* Vaak in combinatie met polyostotische fibreuze dysplasie (FD) of met McCune-Albright-syndroom, zelden bij monostotische FD.

FD bestrijkt een heterogeen ziektebeeld (Tabel 14.2). Ongeveer 80% van de patiënten heeft 1 botafwijking (monostotische vorm); de overige hebben meerdere botafwijkingen (polyostotische vorm). De polyostotische vorm kan ook voorkomen in combinatie met extraskeletale afwijkingen. Patiënten met het McCune-Albright syndroom hebben naast botafwijkingen ook endocriene afwijkingen en café-au-lait-vlekken. Het Mazabraud syndroom is een combinatie van botafwijkingen en myxomen in de weke delen, meestal intramusculair.

Omdat een groot aantal van de FD-afwijkingen geen klachten geeft, is de wereldwijde incidentie van FD onbekend. Wel wordt FD bij ongeveer 5–7% van alle benigne bottumoren gezien.⁴ De afwijkingen kunnen in elk bot voorkomen, maar hebben een voorkeur voor het proximale deel van het femur en het aangezicht.⁵

Etiologie

FD ontstaat door een postzygote mutatie in het *GNAS*-gen.⁶ Doordat deze mutatie in het postzygote stadium ontstaat, is de ziekte niet erfelijk en bestaat er een verband tussen het tijdstip van het optreden van de mutatie en het fenotype van FD. De *GNAS*-mutatie leidt bij FD tot lokale productie van fibreus weefsel door afwijkende osteoblasten op de plaats van gezond botweefsel. Zowel het McCune-Albright als het Mazabraud syndroom is onderdeel van het spectrum van FD (zie Tabel 14.2). Bij deze syndromen lijkt de *GNAS*-mutatie ook een rol te spelen in niet-ossale structuren.⁶

Klinisch beeld

Een groot deel van de patiënten heeft geen klachten. Vaak wordt een FD-afwijking dan ook per toeval ontdekt bij radiologisch onderzoek, wat grotendeels het hiaat in de incidentiecijfers verklaart. Dit asymptomatische type komt aanzienlijk vaker voor bij patiënten met monostotische FD.

Bij patiënten die wel klachten hebben, komen deze vaak tot uiting op de kinderleeftijd. Gedurende deze periode treden dan ook de meeste – al dan niet pathologische – fracturen op, vaak in gewichtsdragende botten zoals de lange pijpbeenderen van de benen. Ook na de adolescentie kunnen de FD-afwijkingen blijven toenemen in grootte en activiteit. Dit resulteert in ernstige deformiteiten, waarbij het vaak gaat om ernstige varisatie van het collum femoris, en blijvende invaliditeit; bij varisatie gaat de infantiele valgusstand over in een varusstand. Bij een klein aantal patiënten (< 1%) treedt maligne ontaarding op.⁷

Daarnaast kunnen patiënten met het McCune-Albright syndroom klachten ontwikkelen op basis van endocriene disfunctie, zoals pubertas praecox, groeihormoon- en prolactineoverproductie, en hyperthyreoïdie. Overproductie van de hypofysehormonen is gekoppeld aan uitgebreide craniofaciale distributie van de FD-afwijkingen. Deze lokalisatie kan ook resulteren in blind- en doofheid wanneer hersenzenuwen worden gecompriëerd.

Patiënten met het Mazabraud-syndroom krijgen vaak mechanische klachten, pijn of beide door wekedelenzwellingen, die bijna altijd gelokaliseerd zijn rond de fibreuze afwijkingen in het bot.

Bij een deel van de patiënten 'dooft' een FD-afwijking in het verloop van enkele decennia uit, waarna bij beeldvormend onderzoek een scherp en sclerotisch begrensde, deels ingevulde afwijking wordt gezien.

Diagnostiek

Vanwege de zeldzaamheid van de ziekte treedt regelmatig aanzienlijke vertraging op in de diagnostiek en behandeling, zoals bij alle 3 onze patiënten. Vaak is het mogelijk de diagnose te stellen op basis van het klinisch beeld en de bevindingen bij conventioneel radiologisch onderzoek; als er twijfel is over de diagnose of als er aanwijzingen voor een maligniteit zijn, kan dit worden aangevuld met MRI. Bij lichamelijk onderzoek kunnen afwijkende heupfunctietesten, en dan met name afwijkende rotatie-uitslagen, een aanwijzing vormen voor afwijkingen in het proximale deel van het femur.

Bij conventioneel radiologisch onderzoek wordt een scherp en soms sclerotisch begrensde osteolytische afwijking gezien, vaak met een typisch matglasaspect. Soms is sprake van een expansieve afwijking. Bij actieve FD-afwijkingen kan de cortex verdund of onderbroken zijn. Inactieve of weinig actieve afwijkingen hebben vaak een duidelijke sclerotische begrenzing. Om te beoordelen of het gaat om één of meerdere FD-afwijkingen en om de activiteit van de afwijking of afwijkingen te bepalen dient een skeletscintigram gemaakt te worden.

Bij alle symptomatische patiënten moeten de bloedwaarde van alkalische fosfatase en van procollageen-type 1-N-‘terminal’-propeptide (P1NP; een marker voor botaanmaak) worden bepaald om de mate van botombouw te kunnen beoordelen. Een verhoogde botombouw kan namelijk gerelateerd zijn aan de hoeveelheid pijn, en verscheidene medicamenten grijpen aan op de botombouw. Daarnaast worden de vitamine D- en de fosfaatwaarde bepaald, omdat een slechte mineralisatie van het bot gekoppeld is aan pijn en aan een hoger fractuurrisico. Andere oorzaken van een verhoogde botombouw, zoals hyperthyreoïdie, hypoparathyreoïdie en – bij het McCune-Albright syndroom – overmatige groeihormoonproductie, dienen uitgesloten te worden.

FGF-23 is een fibroblastgroefactor die door osteocyten geproduceerd wordt bij gezonde personen en die de fosfaathuishouding nauwkeurig controleert. Bij FD produceren de aangetaste osteocyten met een *GNAS*-mutatie deze factor echter overmatig, vooral bij polyostotische FD en het McCune-Albright-syndroom. De FGF-23-productie correspondeert met de ernst van de activiteit van de botafwijkingen en kan hypofosfatemie induceren door verhoogde fosfaatexcretie in de proximale niertubulus.⁸ Bij patiënten met polyostotische FD en een verlaagde fosfaatwaarde raden wij daarom aan om de FGF-23-waarde te bepalen; voor het gebruik van FGF-23 als prognostische marker is momenteel geen plaats.

‘FD’ is voornamelijk een radiologische diagnose. Bij twijfel over de aard van een afwijking kan histopathologisch onderzoek van een weefselbiopt worden verricht. Ook kan een eventuele *GNAS*-mutatie worden onderzocht, maar door mozaïcisme bewijst afwezigheid van deze mutatie niet dat er geen sprake is van FD.⁶

Therapie

Bij asymptomatische patiënten met een kleine – en dus inactieve – FD-afwijking zonder fractuurrisico is een conservatief beleid gerechtvaardigd en geldt het advies om terug te komen bij klachten. Symptomatische patiënten worden in de jaren na

de diagnose gecontroleerd, wisselend van 3-maandelijke tot 2-jaarlijkse controles. Voor patiënten met pijn, een fractuur of dreiging daarvan, of een deformiteit zijn er verschillende therapeutische opties, zowel chirurgisch als medicamenteus. Hierbij is het zaak tijdig met de behandeling te beginnen om ziekteprogressie en complicaties te voorkomen. Bij symptomatische patiënten, ongeacht het aantal afwijkingen, wordt een multidisciplinaire benadering sterk aanbevolen, het liefst in een gespecialiseerd centrum.

Chirurgie

Deformiteiten, pathologische fracturen of dreiging daarvan, en pijn ondanks medicamenteuze behandeling vormen een indicatie voor chirurgisch ingrijpen. De keuze voor het soort interventie is sterk afhankelijk van de lokalisatie, de kwaliteit van het omliggende bot, de uitgebreidheid van de FD-afwijking en de leeftijd van de patiënt. Bij een dreigende fractuur van een gewichtsdragend pijpbeen is bottransplantatie een optie. Hierbij gaat de voorkeur uit naar het gebruik van corticaal donorbot, bijvoorbeeld fibulaspanen, omdat dit minder risico geeft op resorptie dan transplantatie van spongieus, autoloog bot.^{4,9}

Bij ernstige deformiteit van het proximale deel van het femur, bijvoorbeeld bij een coxa vara of een zogenaamde 'herdersstafdeformiteit', wordt het bot verstevigd met een hoekplaat of intramedullair implantaat, eventueel in combinatie met een correctie-osteotomie om de deformiteit op te heffen. Soms moet gezien de ernst van de deformiteit osteosynthesemateriaal worden geplaatst dat op maat is gemaakt met een 3D-printer.

Bij compressie van hersenzenuwen bij patiënten met craniofaciale FD moet het betreffende fibreuze botweefsel verwijderd worden.

Medicatie

Bij patiënten met een vitamine D-deficiëntie moet allereerst deze vitamine gesuppleerd worden. Bisfosfonaten kunnen de botombouw remmen en verlichting van de pijn geven, en kunnen zowel oraal als intraveneus worden gegeven.¹⁰ Voorspellers van een matige respons op bisfosfonaattherapie zijn overproductie van groeihormoon en uitgebreide distributie van de FD-afwijkingen; daarom moet voorafgaand hieraan de groeihormoonconcentratie worden bepaald en is skeletscintigrafie noodzakelijk. Bij aanvang van de bisfosfonaattherapie is adequate suppletie van calcium in combinatie met vitamine D3 belangrijk.

Dames en Heren, fibreuze dysplasie is een zeldzame chronische botaandoening met een breed klinisch spectrum. Patiënten met ernstige FD moeten in een vroeg stadium behandeld worden om uitgebreide complicaties op latere leeftijd te beperken of te voorkomen. Kenmerkende symptomen zijn pijn, fracturen en deformiteiten. Bij de diagnostiek moeten extraskeletale afwijkingen zoals die voorkomen bij het verwante McCune-Albright en Mazabraud syndroom, worden uitgesloten. De behandeling van symptomatische patiënten is multidisciplinair en er zijn zowel chirurgische als medicamenteuze opties. Op basis van het klinisch beeld, bevindingen bij beeldvormend onderzoek en botmarkers kunnen de therapierespons en de prognose goed worden vervolgd.

LEERPUNTEN

- Fibreuze dysplasie (FD) geeft een heterogeen ziektebeeld, dat varieert van de asymptomatische patiënt tot de patiënt met een ernstig klinisch beeld en uitgebreide beperkingen in het dagelijks leven.
- Bij asymptomatische patiënten met een kleine FD-afwijking zonder fractuurrisico is een conservatief beleid gerechtvaardigd; voor symptomatische patiënten is multidisciplinaire behandeling nodig.
- Door vroege opsporing en tijdige behandeling van FD kan de pijn worden verminderd en kan het optreden van complicaties op latere leeftijd, zoals fracturen en deformiteiten, deels of geheel worden voorkomen.
- Craniofaciale FD dient tijdig herkend te worden om complicaties als blind- en doofheid te voorkomen.
- Bij symptomatische patiënten en bij patiënten met polyostotische FD moeten de waarde van vitamine D en van fosfaat worden bepaald, omdat deze patiënten een hoger risico hebben op pathologische fracturen.
- De behandeling van patiënten met FD bestaat uit chirurgie en bisfosfonaattherapie.

LITERATUUR

1. Recklinghausen V. Die fibrose oder deformierende Ostitis, die Osteomalacie und die osteoplastische Carcinose in ihren gegenseitigen Beziehungen. *Festschrift Rudolf Virchow zum 13. Berlin, Germany: Georg Reimer Verlag.* 1891.
2. Albright F BA, Hampton AO, Smith P. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction with precocious puberty in females: report of 5 cases. *The New England journal of medicine.* 1937;216(17):727-746.
3. Lichtenstein L. Polyostotic fibrous dysplasia. . *Arch Surg.* 1938;36:874-898.
4. DiCaprio MR, Enneking WF. Fibrous dysplasia. Pathophysiology, evaluation, and treatment. *The Journal of bone and joint surgery. American volume.* Aug 2005;87(8):1848-1864.
5. Michael T. Collins MR, and Paolo Bianco. Fibrous Dysplasia. In: Rosen CJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* . Vol Eight: John Wiley & Sons, Inc; 2013.
6. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *The New England journal of medicine.* Dec 12 1991;325(24):1688-1695.
7. Ruggieri P, Sim FH, Bond JR, Unni KK. Malignancies in fibrous dysplasia. *Cancer.* Mar 1 1994;73(5):1411-1424.
8. Riminucci M, Collins MT, Fedarko NS, et al. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *The Journal of clinical investigation.* Sep 2003;112(5):683-692.
9. Majoor BC, Peeters-Boef MJ, van de Sande MA, Appelman-Dijkstra NM, Hamdy NA, Dijkstra PD. What Is the Role of Allogeneic Cortical Strut Grafts in the Treatment of Fibrous Dysplasia of the Proximal Femur? *Clinical orthopaedics and related research.* Mar 28 2016.
10. Chapurlat RD, Gensburger D, Jimenez-Andrade JM, Ghilardi JR, Kelly M, Mantyh P. Pathophysiology and medical treatment of pain in fibrous dysplasia of bone. *Orphanet journal of rare diseases.* May 24 2012;7 Suppl 1:S3.

