



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 15

Nederlandse samenvatting

Fibreuze dysplasie (FD) is primair een heterogene botziekte. Of het nu gaat om de distributie van laesies, het beloop over de tijd, de grote verscheidenheid in symptomen en dagelijkse belemmeringen of de verscheidenheid aan manifestaties buiten het skelet, geen enkele FD patiënt is hetzelfde. In dit proefschrift hebben we gekeken naar de verschillende aspecten van deze interessante aandoening, welke zijn onderverdeeld in vier onderdelen: 1. Pijn en kwaliteit van leven in FD; 2. Extra-skeletale manifestaties in FD; 3. De chirurgische behandeling van FD; 4. De medicamenteuze behandeling van FD.

Pijn en kwaliteit van leven in fibreuze dysplasie

Hoofdstuk 2 beschrijft de pijnklachten van patiënten met FD in een gezamenlijke studie van de Medische Universiteit van Graz en het Leids Universitair Medisch Centrum. In totaal 197 patiënten vulden een vragenlijst in over de aanwezigheid en ernst van pijnklachten ter hoogte van hun FD laesies. De gemiddelde pijnscore op een schaal van 1 tot 10 was 1.9 in de gehele groep en 4.1 in de groep patiënten die daadwerkelijk pijn hadden. Patiënten met laesies van de onderste extremiteit of van de ribben rapporteerden significant meer pijn ten opzichte van patiënten met laesies van de bovenste extremiteit of van het hoofd. De aanwezigheid van pijn verschilde niet per lokalisatie. Een ernstiger type FD, zoals de polyostotische vorm of het McCune-Albright syndroom, was geassocieerd met zowel de aanwezigheid van pijn als de ernst van de pijn symptomen. Deze resultaten bieden nieuwe inzichten in onze evaluatie van pijn in patiënten met FD. Hoewel minder dan 50% van de patiënten met FD pijn rapporteren, blijven pijnsymptomen een van de belangrijkste manifestaties van FD, ook bij de patiënten met milde (monostotische) ziekte.

Hoofdstuk 3 vergelijkt de kwaliteit van leven en pijnsymptomen van 97 patiënten met FD met cijfers van de Nederlandse bevolking. Patiënten met FD hadden een significant lagere kwaliteit van leven in vergelijking met de algemene Nederlandse bevolking voor alle domeinen van de SF-36 op de domeinen 'Mentale gezondheid' en 'Rolbeperkingen door een emotioneel probleem' na. Het hebben van een ernstigere vorm van FD was geassocieerd met een lagere kwaliteit van leven, maar had geen invloed op gemeten pijnscores. De kwaliteit van leven was ook lager in zowel patiënten met een meer uitgebreide verspreiding van de laesies welke werd gemeten met de 'skeletal burden score', als bij patiënten met hogere bloedwaarden van de bottenmarker P1NP. De resultaten van dit hoofdstuk laten duidelijk zien dat de kwaliteit van leven is aangedaan in patiënten met FD, en hoewel een lagere kwaliteit van leven geassocieerd was met een ernstigere vorm van FD, gelden de

beperkingen in kwaliteit van leven ook voor de minder ernstig aangedane patiënten. Het laatste hoofdstuk over de consequenties van FD, **Hoofdstuk 4**, schetst een beeld van de ziektepercepties (Illness perceptions) van patiënten met FD. Ziektepercepties zijn de gedachten en emoties van patiënten met betrekking tot hun aandoening of de behandeling hiervan. Deze ziektepercepties kunnen echter gevolgen hebben voor de kwaliteit van leven. Daarom hebben we de ziektepercepties van patiënten met FD vergeleken met die van patiënten met andere aandoeningen, keken we naar factoren die van invloed zijn op deze ziektepercepties en hebben we het effect van ziektepercepties op de kwaliteit van leven geëvalueerd. Er waren significante verschillen in ziektepercepties tussen de verschillende typen FD, waarbij patiënten met een craniofaciale vorm van FD meer consequenties ervoeren dan patiënten met een andere vorm van FD. Uitgebreide skeletale betrokkenheid was geassocieerd met het ervaren van meer negatieve consequenties en het toeschrijven van de oorzaak van FD aan psychologische factoren. Hoge bloedwaarden van FGF-23 waren geassocieerd met het toeschrijven van meer klachten aan de aandoening en met het ervaren van meer consequenties. Daarnaast waren negatieve ziekte percepties duidelijk geassocieerd met verminderde kwaliteit van leven. We concluderen dan ook dat ziektepercepties in FD beïnvloed worden door de ernst van de aandoening en een belangrijke associatie hebben met de kwaliteit van leven. Het herkennen en adresseren van negatieve ziektepercepties kan daarom een positief effect hebben op de kwaliteit van leven van patiënten met FD.

Extra-skeletale manifestaties in fibreuze dysplasie

Deel II van dit proefschrift behandelt de manifestaties van FD buiten het skelet, een aspect van FD dat steeds relevanter wordt en waar steeds meer nadruk op komt te liggen. Het Mazabraud's syndroom, een combinatie van fibreuze dysplasie en intramusculaire myxomen, representeert een zeldzame, maar een van de bekendste niet-endocrinologische manifestaties van *GNAS*-mutaties buiten het skelet in FD. **Hoofdstuk 5** beschrijft het klinische beloop, de uitkomsten van behandelingen en de rol van *GNAS*-mutaties in 32 patiënten met het Mazabraud syndroom die werden geëvalueerd in een multicenter studie van de Europese Musculo-skeletale Oncologie Vereniging (EMSOS). De prevalentie van Mazabraud's syndroom in FD werd berekend op 2.2%, waarbij interessant genoeg ook myxomen werden gevonden in patiënten met de monostotische vorm van FD. Desondanks representeren deze prevalentiecijfers waarschijnlijk slechts het topje van de ijsberg, en is het aannemelijk dat myxomen vaker voorkomen in FD maar asymptomatisch blijven. Patiënten met disproportionele klachten of persistent falen van behandeling zouden daarom verdere evaluatie

moeten ondergaan middels een MRI-scan om eventuele weke delen pathologie, zoals myxomen, aan het licht te brengen. Uit onze studie bleek ook dat, ondanks goede functionele uitkomsten van de resectie van de myxomen, een kwart van de patiënten opnieuw een resectie nodig heeft op basis van een recidief, ondanks vrije resectie marges bij de eerste operatie. Een hoge cellulariteit van de myxomen werd geïdentificeerd als een risicofactor voor een recidief na resectie. Ten slotte werden er *GNAS*-mutaties gevonden in 83% van de geteste myxomen, wat de gedeelde origine met ossale FD laesies onderschrijft, evenals de mogelijk belangrijke rol van *GNAS*-mutaties buiten het skelet.

Een belangrijke rol was tevens weggelegd voor *GNAS*-mutaties in **Hoofdstuk 6**, waar de bevindingen zijn beschreven van een studie waarin werd gekeken naar een mogelijk verhoogd risico op borstkanker in vrouwelijke patiënten met FD. In samenwerking met de National Institutes of Health in Bethesda (Verenigde Staten) toonden we aan dat de incidentie van borstkanker hoger is in vrouwen met FD in vergelijking met de respectievelijke nationale populaties in de VS en in Nederland, en dat deze vrouwen borstkanker ontwikkelen op een zeer jonge leeftijd. Deze bevindingen werden bevestigd in de Nederlandse Nationale Pathologie Database (PALGA). Interessant genoeg was het risico op borstkanker met name verhoogd in vrouwen met thoracale FD laesies, oftewel FD laesies in de buurt van de mammae. Ten slotte werd het vermoeden op een link tussen borstkanker en FD verder kracht bijgezet door het aantonen van *GNAS*-mutaties in 44% van de onderzochte borstkankers in ons FD cohort, terwijl deze mutatie wereldwijd in minder dan 1% van de borstkankers wordt gevonden. Hoewel dit de eerste studie is waarbij wordt gekeken naar het voorkomen van borstkanker in FD, geloven wij dat de resultaten van deze studie substantieel genoeg zijn om vroege screening voor borstkanker te adviseren in vrouwen met FD, met name in vrouwen met FD laesies van de thorax.

Chirurgische behandeling van fibreuse dysplasie

Hoofdstuk 7 beschouwt de rol van het gebruik van allogene botspanen, een vorm van bottransplantaties, in FD patiënten met laesies van het proximale femur. In een serie van 28 patiënten toonden we aan dat revisie-chirurgie geïndiceerd was in 46% van de patiënten, met name als gevolg van resorptie van het donorbot. Echter, konden we in deze studie duidelijke risicofactoren voor het falen van een allogene spaanplastiek identificeren, te weten een fractuur van het proximale femur in de voorgeschiedenis en onvoldoende gezond bot aan de proximale zijde van de spaanplastiek waar de botspaan in verankerd kan worden. In patiënten zonder deze risicofactoren is een

allogene spaanplastiek een goede en veilige behandeloptie. Patiënten mét een risicofactor voor falen zouden daarentegen behandeld moeten worden met een metalen implantaat.

In **Hoofdstuk 8** werd daarom gekeken de resultaten van behandeling met intramedullaire pennen en hoekplaten in 32 patiënten uit een gecombineerd cohort van het Leiden Universitair Medisch Centrum en de Medische Universiteit van Graz. Revisie-vrije overleving was 72% na een mediane follow-up van 4.1 jaar. In slechts 2 patiënten was er sprake van structureel falen van het implantaat, in beide gevallen doordat er een fractuur was ontstaan onder de hoekplaat in een gebied met FD. Zeven patiënten klaagden over klachten van de tractus iliotalialis na het plaatsen van een hoekplaat, welke zodanig belemmerend waren dat de hoekplaat verwijderd moest worden. Geen van deze patiënten ontwikkelde echter complicaties of een fractuur na verwijdering van de hoekplaat. De meerderheid van de patiënten had een goede uitkomst wat betreft pijn, functie en de hoek tussen het collum en de femurschacht. We concludeerden dan ook dat FD van het proximale femur adequaat en veilig behandeld kan worden met hoekplaten of intramedullaire pennen, mits deze worden geplaatst op basis van de specifieke karakteristieken van de patiënt. Op basis van deze resultaten in combinatie met gepubliceerde literatuur ontwierpen we daarom een geïndividualiseerd, op maat gemaakt werkschema voor de behandeling van FD van het proximale femur, welke de verschillende factoren die effect kunnen hebben op de uitkomst van een type operatieve ingreep meeneemt in de keuze voor een behandeling. In het laatste hoofdstuk over de chirurgische behandeling van FD, **Hoofdstuk 9**, wordt gekeken naar 50 patiënten met FD laesies van de humerus. Hierin toonden we aan dat hoewel FD van de humerus over het algemeen een mild beloop heeft, meer dan de helft van de patiënten een fractuur oploopt. Cysteuze degeneratie van de FD laesie in de humerus was geassocieerd met een verhoogd risico op een fractuur, terwijl de grootte van de laesie geen invloed had op dit risico. Omdat cysteuze degeneratie van een FD laesie invloed heeft op het beloop, is verdere evaluatie van laesies in de bovenarm middels een MRI-scan aanbevolen, aangezien cysteuze degeneratie niet goed beoordeeld kan worden op conventionele röntgen opnames. Mocht er een fractuur ontstaan in een FD laesie van de bovenarm dan geneest deze over het algemeen goed. Fracturen van de humerus kunnen daarom in eerste instantie conservatief behandeld worden met immobilisatie, aangezien tweederde van de patiënten daarbij een goede uitkomst heeft. Chirurgische behandeling om pijnsymptomen te verhelpen of om dreigende fracturen te voorkomen kan theoretisch gebaad zijn bij het gebruik van corticale bottransplantaties in plaats van

het implanteren van spongieus bot, echter definitieve aanbevelingen met betrekking tot de chirurgische behandeling van FD van de humerus kunnen pas gedaan worden aan de hand van resultaten van grotere cohorten in de toekomst.

Medicamenteuze behandeling van fibreuze dysplasie

Hoofdstuk 10 illustreert onze resultaten van een lange termijnstudie naar het effect van bisfosfonaten in patiënten met polyostotische FD of het McCune-Albright syndroom (MAS). We evalueerden de biochemische respons (botturnover markers) en klinische uitkomsten (pijn) van behandeling met bisfosfonaten in 11 patiënten met MAS en 30 patiënten met polyostotische FD, met een mediane behandelduur van 6 jaar. Vierentwintig van de 30 patiënten met polyostotische ziekte (80%) lieten een complete biochemische en klinische respons zien binnen een jaar na het starten van de behandeling, terwijl slechts 4 van de 11 patiënten met MAS (36%) een complete respons hadden. Er waren geen patiënten die helemaal niet reageerden op de behandeling. De markers FGF-23, AF, P1NP en CTX correleerden met de 'skeletal burden' scores. Een hoge skeletal burden score was de enige statistisch significante risicofactor voor het hebben van een incomplete respons op bisfosfonaten. Onze data impliceert een voordelige en veilige uitkomst van (langdurige) behandeling met bisfosfonaten in de meerderheid van de patiënten met de polyostotische vorm van FD. De te verwachten respons is echter minder goed in patiënten met uitgebreidere ziekte zoals bij MAS. In deze ernstiger aangedane patiënten zijn bisfosfonaten mogelijk niet afdoende in staat om de verhoogde botstofwisseling en pijnklachten te verbeteren.

In **Hoofdstuk 11** hebben we daarom gekeken naar de resultaten van behandeling met denosumab, een monokonaal antilichaam voor RANK-L, in 12 patiënten met een incomplete respons op behandeling met bisfosfonaten. De mediane follow-up was 15 maanden. Dit is de eerste studie waarbij gekeken wordt naar het effect van de behandeling met denosumab in een serie patiënten met FD. Patiënten met een verhoogd botmetabolisme met daarbij pijnsymptomen werden 3–6 maandelijks behandeld met subcutane injecties met 60 mg denosumab. Patiënten die volgens een 3-maandelijks schema werden behandeld hadden significant betere biochemische uitkomsten dan patiënten met een 6-maandelijks schema. In 8 patiënten normaliseerden de bot turnover markers, terwijl dat in 5 van deze 8 patiënten niet was gelukt na langdurige behandeling met bisfosfonaten. Er werden geen bijwerkingen gezien van de behandeling met denosumab. Deze resultaten suggereren dat in specifieke patiëntgroepen, behandeling met denosumab een goed alternatief is wanneer behandeling met bisfosfonaten faalt. Driemaandelijks behandelingschema's

met 60 mg denosumab lijken een veelbelovend effect te hebben op bot turnover markers en pijn.

