

Fibröse Dysplasie als Differenzialdiagnose einer ossären Metastase

Eine Kasuistik

S. Dziomber¹, J. Wittmann², P. Krabisch³, O. Dirsch²

Kasuistik

Bei einer 57-jährigen Patientin wurde ein Mammakarzinom rechts diagnostiziert. Im Rahmen einer Studie erfolgte eine neoadjuvante Chemotherapie, an die sich die brusterhaltende Operation anschloss. In den parallel durchgeführten Staginguntersuchungen fiel projektiographisch eine 17 x 7 mm große, blasig aufgetriebene, randsklerosierte Knochendichteminderung in der 6. Rippe rechts dorsal auf. In der Skelettszintigrafie blieb dieser Befund stumm. Mittels kontrastverstärkter Computertomografie (CT) konnten Weichteilmetastasen ausgeschlossen werden. In der 6. Rippe rechts dorsal stellte sich eine 7 x 17 x 10 mm große randsklerosierte Läsion mit zentral homogener Knochendichteminderung dar.

In der Magnetresonanztomografie (MRT) der Thoraxwand bildete sich die Läsion in der STIR (Short-Tau-Inversion-Recovery)-Sequenz und in der Protonendichtewichtung hyperintens ab. In der T1-Gewichtung stellte sich der Befund nahezu isointens zu den übrigen Rippen mit zartem hypointensen Sklerosesaum dar. Nach Gadoliniumgabe kam es zu einer diskreten Anfärbung. Die perifokalen Weichteile zeigten keine Pathologien.

¹ Institut für Radiologie und Neuroradiologie der Klinikum Chemnitz gGmbH

² Institut für Pathologie der Klinikum Chemnitz gGmbH

³ Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Klinikum Chemnitz gGmbH

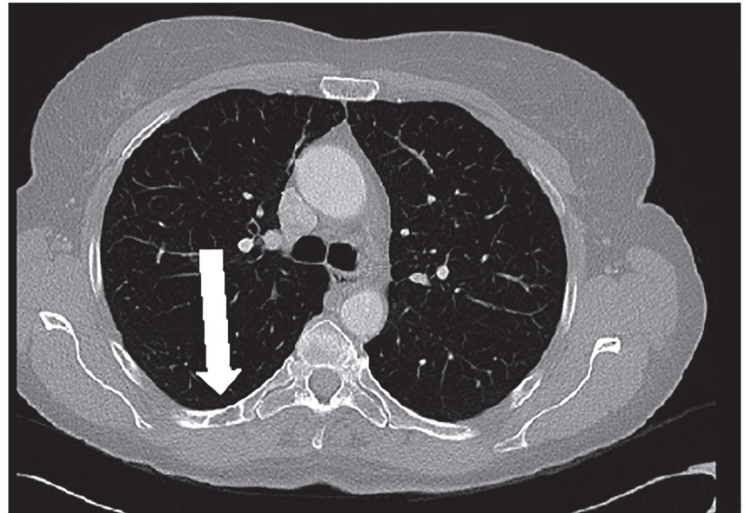


Abb. 1: CT axial im Knochenfenster: links Osteolyse 6. Rippe rechts dorsal (pfeilmarkiert)

© Klinikum Chemnitz gGmbH

Die erhobenen Befunde waren atypisch für eine Metastase. Ausschluss beziehungsweise Bestätigung einer Skelettmastase waren therapieentscheidend, sodass im interdisziplinären Tumorboard die Empfehlung zur histologischen Sicherung ausgesprochen wurde.

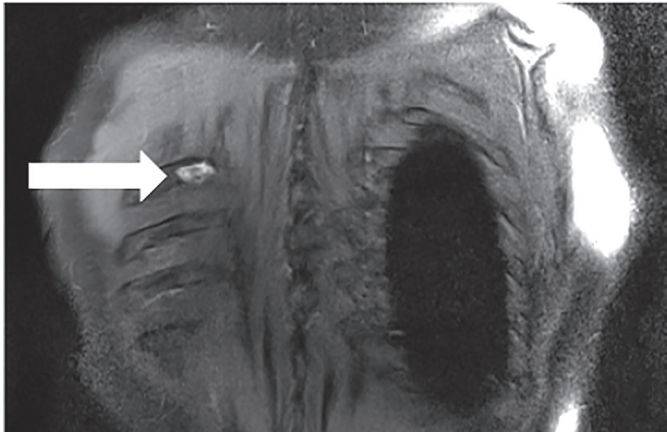
Das mittels CT-gestützter Punktion gewonnene Material wurde histopathologisch aufgearbeitet. Fibroblastenartige, spindelige Zellen mit ovalen Kernen innerhalb eines kollagenfaserigen Stromas wiesen auf eine fibröse Dysplasie. Gegen das Vorliegen einer Metastase sprach zudem eine Negativität für Panzytokeratine und Zytokeratin (CK) 7. Molekularpathologisch wurde eine Mutation im GNAS1-Gen ausgeschlossen, was jedoch eine fibröse Dysplasie nicht ausschließt, da die Mutation nicht in jedem Fall nachgewiesen wird. Der Befund wurde referenzpathologisch bestätigt.

Die Läsion der 6. Rippe rechts dorsal bildete sich zehn Monate nach der Initialuntersuchung in einer Planungs-CT zur adjuvanten Radiatio der rechten Mamma in Größe und Erscheinung unverändert ab. Nach Abschluss der Bestrahlung und Anschlussheilbehandlung wurde die Patientin in gynäkologische Nachsorge übernommen.

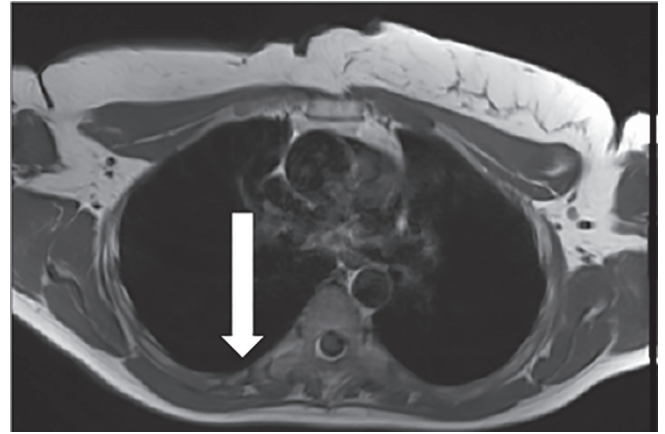
Fibröse Dysplasie

Definition, Subtypen und WHO-Klassifikation

Nach der 2020 veröffentlichten WHO-Klassifikation der Knochentumore werden fibröse Dysplasien zu den gutartigen mesenchymalen Tumoren gezählt [2]. Man vermutet, dass fünf bis sieben Prozent der gutartigen Knochenneubildungen fibröse Dysplasien sind [5, 9]. Die Inzidenz wird auf 1/30.000 Fälle geschätzt. Mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten sind bei Diagnosestellung jünger als 25 Jahre. Bei

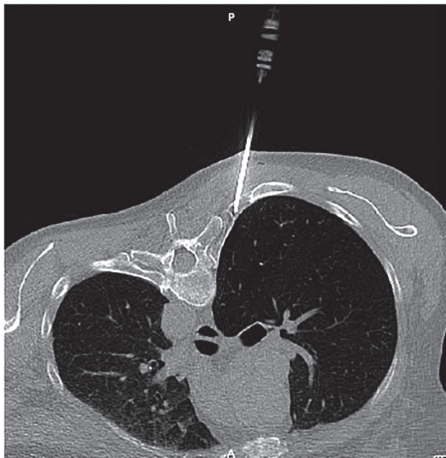


© Klinikum Chemnitz gGmbH



© Klinikum Chemnitz gGmbH

Abb. 2: MRT nativ: links Protonendichtewichtung (PDw) koronal; rechts transversale T1-gewichtete Sequenz (Befunde pfeilmarkiert)



© Klinikum Chemnitz gGmbH

Abb. 3: CT-gestützte Probeentnahme aus der 6. Rippe rechts dorsal (Bauchlage, Knochenfenster transversal)

polyostotischer Form entwickeln die Patienten früher Symptome, 60 Prozent vor dem zehnten Lebensjahr. Die monostotischen Formen werden meist als Zufallsbefunde diagnostiziert [2, 8, 9].

Die Subtypen der fibrösen Dysplasie können nur nach exakter Evaluation des skelettalen Befallsmusters (mono-

stotisch/polyostotisch) und nach dem Vorhandensein extraskelettaler Manifestationen diagnostiziert werden. Bei der monostotischen Form handelt es sich um den Befall eines Knochens, die Schädelknochen werden als ein Knochen klassifiziert [8].

Die polyostotische Variante bedeutet den Befall mehrerer Knochen ohne extraskelettale Manifestationen.

Das Mazabraud-Syndrom ist die Kombination einer fibrösen Dysplasie mit intramuskulären Myxomen.

Das McCune-Albright-Syndrom (MAS) stellt die Kombination der fibrösen Dysplasie mit einer oder mehreren extraskelettalen Manifestationen dar. Als extraossäre Merkmale wurden definiert:

- Café-au-lait-Flecken;
- gonadotropinunabhängige Sekretion von Sexualhormonen, die bei Mädchen zur Pubertas praecox und

rezidivierenden Ovarialzysten führt, bei Jungen zu testikulären Läsionen mit oder ohne Pubertas praecox;

- Schilddrüsenläsionen mit oder ohne Hyperthyreose;
- Exzess des Wachstumshormons;
- Neonataler Hypercortisolismus.

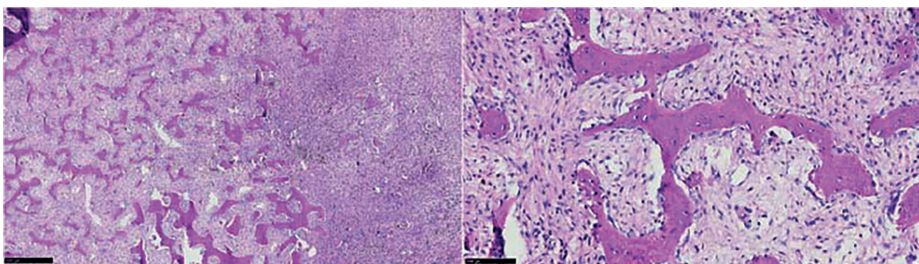
Eine Hypophosphatämie stellt kein Merkmal der fibrösen Dysplasie dar, kann aber die Schwere des Skelettbefalls abbilden.

Meist kann die Diagnose klinisch gestellt werden. Bei monostotischem Befall ohne koexistente kutane oder endokrine Läsionen und bei diagnostischen Unsicherheiten kann eine histologische beziehungsweise molekulargenetische Bestätigung erforderlich sein [5].

Vorkommen und Bildgebung

Bei der monostotischen Form finden sich fibröse Dysplasien am häufigsten femoral, tibial, in den Rippen und den Schädelknochen. In den langen Röhrenknochen liegen die Läsionen meist metadiaphysär oder diaphysär.

Die polyostotische Variante befällt primär die untere Extremität, wobei Femur und Tibia oder Becken meist gleichzeitig betroffen sind. Bei Befall der oberen Extremitäten sind Humerus und Metacarpalia am häufigsten be-



© Klinikum Chemnitz gGmbH

Abb. 4: Hämatoxylin-Eosin-Färbung

troffen. Bei der Mehrzahl der Patienten finden sich zudem Rippen- oder Kalottenherde [3].

In Abhängigkeit von der quantitativen Zusammensetzung der Läsionen aus fibrösem Stroma und fehlgebildeten Trabekeln können sich reine Osteolysen, mattglasartige Veränderungen oder osteoplastische Herde darstellen. Der Mattglasaspekt ist charakteristisch. Projektionsradiografisch finden sich mattglasartige bis zystoide Veränderungen mit Sklerosesaum oder gemischt zystisch-sklerosierende Veränderungen. Die Läsionen stellen sich meist blasig-expansiv dar und es kann zu Scalloping und umschriebenen Kortikalisunterbrechungen kommen. Periostrreaktionen deuten auf eine statische Insuffizienz oder stattgehabte Frakturen [3, 5, 10].

Mittels Computertomografie (CT) zeigen sich ähnliche Veränderungen. Weichteilmassen um die veränderten Knochen sind ein Hinweis auf eine maligne Transformation bei bekannter fibröser Dysplasie. Sollten im Rahmen der Initialdiagnostik extraossäre Weichteilmassen auffallen, ist eine fibröse Dysplasie als Grunderkrankung unwahrscheinlich [3, 5, 7].

In der Magnetresonanztomografie (MRT) weist die fibröse Dysplasie keine spezifischen Befunde auf. Die Läsionen können zystisch imponieren, sollten aber keinesfalls von Weichteilmassen umgeben sein. In den T1- und T2-Wichtungen stellt sich das fibröse Gewebe oft mit intermediärem Signal dar, allerdings kann auch ein hypointenses Signal in der T1-Wichtung vorliegen. Bei Kindern besteht häufig ein hyperintensives T2-Signal. In der STIR (Short-Tau-Inversion-Recovery)-Sequenz imponieren die Läsionen meist hyperintens. Nach Gadoliniumgabe fällt teilweise eine fleckige Anfärbung auf. Die Diffu-

Tab.: Differenzialdiagnosen [5, 10, 12]

benigne	maligne	intermediär
Knochenzyste	Osteosarkom	Morbus Paget
Enchondrom	Ewing-Sarkom	Riesenzelltumore
Osteofibröse Dysplasie Typ Campanacci		
Ossifizierendes Fibrom		
Primärer Hyperparathyreoidismus		
Eosinophiles Knochengranulom		
Cherubismus		
Chondromyxoidfibrom		
Neurofibromatose Typ I: Neurofibrome	Neurofibrosarkome	

sionswichtung kann helfen, benigne von malignen Knochenläsionen zu unterscheiden, vor allem am Schädel [5, 6, 7]. Durch Nekrosen und Einblutungen können echte Zysten entstehen. Blut, Fett und Verkalkungen können zu Signalalterationen führen [1].

Das Risiko einer malignen Entartung der fibrösen Dysplasie wird bei der monostotischen Form mit weniger als ein Prozent angegeben, beim Mazabraud-Syndrom bis etwa vier Prozent.

Mittels Skelettszintigrafie mit Tc (Technetium)-99m-markierten Phosphonaten und Skelett-PET (Positronenemissionstomografie)/CT mit F-18-NaF (Natriumfluorid) wird typischerweise eine mäßig erhöhte Traceraufnahme nachgewiesen. Altersabhängig kann sich dieser Uptake ändern. Hinsichtlich der Beurteilung einer potenziellen malignen Transformation der Läsion spielen die oben genannten skelettspezifischen Untersuchungen in der Nuklearmedizin keine Rolle [5, 7, 12]. Diese Frage wird am besten durch eine F-18-FDG (Fluordesoxyglucose)-PET beantwortet.

Pathologie und Genetik

In den glatt begrenzten Läsionen mit grauer Schnittfläche können zystische Formationen vorkommen. Innerhalb der Tumore variieren die Anteile des zellarmen fibrösen Stromas und des Knochengewebes. Ein Umbau zu Lamellenknochen findet nicht statt [3, 6, 12]. In der Diagnosefindung der fibrösen Dysplasie spielt die Immunhistochemie keine Rolle [9].

Ursächlich für die fibröse Dysplasie ist eine postzygotische Mutation im Genkomplex GNAS (guanine nucleotide-binding protein, alpha-stimulating activity polypeptide) auf Chromosom 20. Eine Voraussetzung für die Entwicklung der fibrösen Dysplasie ist ein Nebeneinander von mutierten und nicht mutierten Zellen (Mosaikmutation). Je später die Mutation in der Embryogenese liegt, desto geringer ist die Zahl der mutierten Zellen und deren Verbreitung im Organismus. Somit nimmt man an, dass die Mutation bei einer monostotischen Form später stattfindet als bei der polyostotischen Variante [8]. Beim Mazabraud-Syndrom findet man die aktivierende GNAS-Mutation sowohl intraossär als auch in den Myxomen [12].

Der Nachweis der GNAS-Mutation gelingt in circa 90 Prozent der Fälle. Formalinfixiertes Material erschwert

den Nachweis, eine Säureentkalkung macht den Nachweis der GNAS-Mutation unmöglich. Nachweismethoden für die GNAS-Mutation sind die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und das Next Generation Sequencing (NGS) [8]. Ist die Diagnose fraglich, sollte eine genetische Testung erfolgen, insbesondere bei monostotischer Läsion des Schädels und Ausschluss assoziierter Skelettveränderungen sowie von Endokrinopathien [5].

Das Risiko einer malignen Entartung der fibrösen Dysplasie wird bei der monostotischen Form mit weniger als ein Prozent angegeben, beim Mazabraud-Syndrom bis etwa vier Prozent. Im Falle einer malignen Entartung werden meist Osteosarkome nachgewiesen, gefolgt von Fibrosarkomen, Chondrosarkomen und fibrösen Histiozytomen [9].

Konsensuspapier

2015 wurde ein internationales Konsensuspapier mit klinischen Behandlungspfaden zur Diagnostik und Therapie der fibrösen Dysplasie verabschiedet. Die Ersteinschätzung sollte neben Anamnese und Labordiagnostik radiologische und nuklearmedizinische Untersuchungen beinhalten. Neben der Beurteilung des Wachstums sollten Knochen- und Gelenkschmerzen sowie frühere Frakturen evaluiert und ein Augenmerk auf Knochen- und Gelenkdeformitäten gelegt werden. Laborchemisch sollten mindestens die Nierenparameter abgeklärt werden, die Alkalische Phosphatase (AP), Bicarbonat, Phosphat, das Albumin-korrigierte Calcium, 25-OH-Vitamin D und das Parathormon (PTH). Eine Bildgebung sollte bei allen Patienten ab fünf Jahren durchgeführt werden. Bei sehr jungen Patienten sind aus strahlenhygienischen Gesichtspunkten Ganzkörper-MRT-Untersuchungen oder gezielte Röntgenaufnahmen zu bevorzugen.

Erst ab dem 15. Lebensjahr stellt sich das vollständige Befallsmuster dar. Bei älteren Patienten wird initial eine Skelettszintigrafie empfohlen. Auffällige Befunde sollten mittels Röntgenaufnahme in zwei Ebenen abgeklärt werden. Bei Nerveneinklemmung kann eine Dünnschicht-CT zum Einsatz kommen. Zur Abklärung spezifischer Befunde sei auf das Konsensuspapier und die darin enthaltenen Flussdiagramme verwiesen [5, 10, 12].

Therapie und Patientenführung

Die meist jungen Patienten und ihre Angehörigen sollten informiert werden, dass es sich um eine benigne Erkrankung aufgrund einer Spontanmutation handelt, für die keine kausale Behandlung existiert [5, 9]. Mit Abschluss der Skelettreife kommt meist auch das Wachstum der Knochenläsionen zum Stillstand [3]. Je nach Schweregrad können allerdings erhebliche körperliche Einschränkungen und Spontanfrakturen auftreten. Eckpfeiler der Behandlung ist die Erhaltung der Knochengesundheit. Eine moderate sportliche Betätigung und/oder Physiotherapie sollten angestrebt werden. Bei Befall der Gesichtsknochen ist eine zahnärztliche und kieferorthopädische beziehungsweise kieferchirurgische Mitbehandlung notwendig. Knochenschmerzen ohne Trauma sollten Anlass zu bildgebenden Kontrollen sein, um Spontanfrakturen oder eine maligne Transformation zu evaluieren [5].

Indikationen zur medikamentösen Therapie sind Vitamin-D-Mangel, renale Hypophosphatämie, Pubertas praecox, Hyperthyreose, Wachstumshormon- und Nebennierenexzess sowie Knochenschmerzen (Analgetika). Obwohl kein Beweis für die Wirksamkeit von Bisphosphonaten in der Therapie der fibrösen Dysplasie erbracht wurde, kann die Behandlung bei anhaltenden Knochenschmerzen Linderung bringen.

Auch der IgG2-RANKL-Inhibitor Denosumab wird zur Knochenkräftigung zum Einsatz gebracht [5, 12].

Chirurgische Therapien kommen in Frage bei Frakturen, Nervenkompressionssyndromen und im Rahmen von Umstellungsosteotomien. Bei Frakturen der langen Röhrenknochen sind intramedulläre Implantate den Plattenosteosynthesen überlegen. Prophylaktische chirurgische Maßnahmen oder eine Curettage einzelner Läsionen werden nicht empfohlen. Eine längerfristige Immobilisation in Gipsverbänden oder Casts sollte vermieden werden [3, 5, 10, 11, 12].

Radiotherapien bedeuten einen Risikofaktor für eine maligne Transformation und sind kontraindiziert [6, 11].

Für die fibröse Dysplasie selbst besteht nur ein minimales Entartungsrisiko, allerdings sollten die Patienten ermutigt werden, an den regulären Krebsvorsorgeuntersuchungen teilzunehmen [5]. Es existieren Selbsthilfegruppen, zu denen Patienten oder Angehörige Kontakt aufnehmen können. ■

Die Autoren danken Prof. Dr. Klaus Zöphel, Klinik für Nuklearmedizin, Klinikum Chemnitz gGmbH, für die Beratung bei nuklearmedizinischen Fragen.

Eine ausführlichere Version dieses Beitrages und die weiterführende Literatur finden Sie unter www.slaek.de → Presse/ÖA → Ärzteblatt Sachsen

Interessenkonflikte: keine

Korrespondierende Autorin
Dr. med. Susann Dziomber
Institut für Radiologie und Neuroradiologie
der Klinikum Chemnitz gGmbH
Flemmingstraße 2, 09116 Chemnitz
E-Mail: s.dziomber@skc.de