

Kraniofaziale Fibröse Dysplasie: Observieren oder Operieren?*

Craniofacial Fibrous Dysplasia: Scan Policy or Surgery?

Autoren

T. D. Dämmrich¹, F. B. Knapp¹, C. C. Boedeker¹, T. Klenzner¹, A. Berlis², W. Maier¹, J. Schipper³

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

Zusammenfassung



Hintergrund: Die molekularbiologische Aufschlüsselung der ätiologischen Zusammenhänge der Fibrösen Dysplasie (FD), die zunehmende Punktgenauigkeit von Schichtbildverfahren sowie der Einsatz der Navigation verlangt eine Überprüfung bisheriger Diagnostik- und Therapieverfahren.

Methode: Anhand eines eigenen Patientenkollektivs bestehend aus 9 Patienten wurden die bisherigen Diagnose- und Therapieverfahren der kraniofazialen FD unter Berücksichtigung der Literatur analysiert. Ausgewertet wurden der Entscheidungsweg zur Diagnosefindung und die Therapiewahl.

Ergebnis: Die Diagnosesicherung erfolgte entsprechend der neueren Literatur durch die moderne CT (Computertomographie)- und MRT (Magnetresonanztomographie)-Diagnostik. Die Knochenszintigraphie wurde nur ergänzend bei besonderen Fragestellungen eingesetzt. Zur Abgrenzung von anderen Knochentumoren erfolgte

im Zweifelsfall die Histologiegewinnung in Ergänzung zu den radiologischen Untersuchungsergebnissen. Ziel einer operativen Intervention war die Schmerzreduktion, die Wiederherstellung der Funktion bei Kompressionsymptomen, die Wiedereröffnung der natürlichen Drainagewege sowie die Wiederherstellung der Gesichtssymmetrie mittels CAD-CAM (Computer Aided Design und Computer Aided Manufacturing).

Schlussfolgerungen: Die modernen Schichtbildverfahren (CT und MRT) erlauben heute durch ihre hohe Auflösung bereits eine differenzialdiagnostische Abgrenzung der FD von anderen gutartigen Knochentumoren, aber auch von Knochenmalignomen. Die Therapie erfolgt konservativ oder chirurgisch in Abhängigkeit von Lokalisation und Ausdehnung der Erkrankung sowie den daraus resultierenden Beschwerden. Im Falle einer operativen Intervention mit nicht eindeutigem histologischem Ergebnis könnten zukünftig molekularbiologische Untersuchungen zur Diagnosefindung beitragen.

Einleitung



Die Ätiologie der Fibrösen Dysplasie (FD) im Gesichtsschädelbereich gilt immer noch als nicht restlos aufgeklärt. Die mit 1:4000–10 000 äußerst geringe Zahl von Erkrankungsfällen mag hierfür einer der Gründe sein [1,2]. Pathophysiologisch wird die FD als eine mesenchymale Knochenentwicklungsstörung gedeutet [3]. Eine kausale Therapie ist bislang nicht möglich [4]. Klinisch leiden die Patienten unter Cephalgien und teilweise sichtbaren Deformitäten am Splanchnocranium. Wegweisende Symptome können

durch sinusitische Beschwerden maskiert oder als Muco- oder Pyozele fehlinterpretiert werden. Differenzialdiagnostisch muss vor allem bei der monoostotischen Variante der FD ein maligner Knochentumor ausgeschlossen werden [5,6]. In 0,5% der Fälle einer FD ist eine maligne Entartung anzunehmen [7,8]. Die histologische Diagnosefindung gilt zwar allgemein als medizinischer Goldstandard, ist jedoch aufgrund des methodisch bedingten Dekalzifizierungsprozesses in der histologischen Aufarbeitung bei einer FD äußerst schwierig und längst nicht immer beweisend. Durch die Einführung der molekularbiologischen Analyse sowie durch moderne, hochauflösende Schichtbildverfahren ergeben sich neue diagnostische und therapeutische Ansätze [9]. Da in der Vergangenheit zum Ausschluss eines

Korrespondenzadresse

Dr. Tanja D. Dämmrich

Universitäts-Hals-Nasen-Ohren-Klinik Freiburg
Killianstraße 5
79106 Freiburg
Daemmrich@hno.ukl.uni-freiburg.de

* Auszugsweise vorgetragen auf der 76. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie e.V., 4.–8. 5. 2005, Erfurt

Tab. 1 Patientendaten; m = männlich, w = weiblich, FD = fibröse Dysplasie, + = typische Zeichen für FD, – = keine typischen Zeichen für FD

Fall	Patient/ Alter/ Geschlecht	Lokalisation der FD	Klinische Symptome	Diagnostik	Observation/Operation	Histologie
1	D. S./37/w	Sinus frontalis rechts	Lokaler Kopfschmerz, Missempfindungen	CT: + MRT: + Szinti: +	Radikale Stirnhöhlen-Operation nach Riedel, zweizeitige Rekonstruktion durch ein Titan-CAD-CAM-Implantat	FD
2	T. H./34/m	Sinus frontalis	Lokaler Kopfschmerz, Nasenatmungsbehinderung, Fieber	CT: + MRT: –	Stirnhöhlen-Operation	Chronische Sinusitis
3	G. C./26/w	Siebbein, Periorbita rechts	Exophthalmus, Bulbustiefstand rechts	CT: + MRT: + Szinti: +	Jährliche MRT-Verlaufskontrollen	
4	Z. A./56/w	Sinus frontalis links	Lokaler Kopfschmerz	CT: + Szinti: +	Z.n. Vor-OP alio loco; Stirnhöhlen-Operation	FD
5	W. G./46/w	Schädelbasis, Kalotte; V. a. Ummauerung des N. opticus rechts	Gesichtsasymmetrie, frontaler Kopfschmerz, Nasenatmungsbehinderung	CT: +	Bifrontale Kraniotomie mit Resektion eines frontalen Knochendeckels, Defektdeckung mit Bioverit-CAD-CAM-Implantat	FD
6	M.-B. G./60/m	Maxilla rechts	Gesichtsasymmetrie	CT: +	Z.n. Vor-OP alio loco; Resektion u. Rekonstruktion mit Knorpel	FD
7	W. E./42/m	Gesichtsschädel rechts; V. a. polyostotische Form	Gesichtsasymmetrie, Exophthalmus rechts	CT: + MRT: + Szinti: +	Operation empfohlen	
8	A. A./47/w	Mandibula, Maxilla, Os zygomaticum rechts	Gesichtsasymmetrie, diffuser Gesichtsschmerz	CT: +	Abtragung von Unterkieferknochen, Z. n. Vor-OPs alio loco	FD
9	S. M./39/m	Felsenbein rechts	Lokaler Kopfschmerz, Vertigo	CT: + Szinti: –	Mastoidektomie, Saccusdekompression	Osteoma eburneum

Knochenmalignoms die histologische Diagnosesicherung und damit verbunden die chirurgische Resektion im Vordergrund stand, wird heute die OP-Indikation anhand klinischer Symptome wie Schmerz, Sekretstau oder sichtbarer stigmatisierender Deformationen gestellt. Die Aufarbeitung unserer klinischen Behandlungsfälle innerhalb der letzten 14 Jahre mit der Verdachtsdiagnose einer kraniofazialen FD hat uns schließlich unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur dazu veranlasst, unser Diagnose- und Therapiekonzept zu reevaluieren.

Patienten und Methoden

Im Rahmen einer Qualitätssicherungsanalyse haben wir retrospektiv die Patientendaten von 9 Fällen mit der klinischen Verdachtsdiagnose einer kraniofazialen FD analysiert (Tab. 1). Ausgewertet wurden Hinweise zur Familienanamnese, klinische Zeichen und Verlauf, Beschwerden, Diagnoseprozeduren und Therapieverläufe unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur. Es handelte sich um 5 weibliche und 4 männliche Patienten im Alter zwischen 26 und 60 Jahren. Das Symptomenspektrum war unspezifisch: Es erstreckte sich von sinusitischen Beschwerden, transienten oder permanenten Cephalgien mit undulierendem Beschwerdegrad bis hin zu sich langsam progredient ausbildenden knöchernen Gesichtsasymmetrien. Die Familienanamnesen gaben keinen Hinweis auf eine mögliche hereditäre Prädisposition.

Gemäß der Lokalisation der FD und den daraus resultierenden gemeinsamen Beschwerden wurden die Patienten in 3 Gruppen

eingeteilt. Die erste Gruppe (Tab. 1; Fall 1–5) umfasste Patienten mit einer FD im Bereich des frontalen Nasennebenhöhlensystems (Sinus frontalis, Sinus ethmoidalis). Diese Patienten litten aufgrund der behinderten Nasennebenhöhlendrainage überwiegend unter starken Cephalgien. In der zweiten Gruppe (Tab. 1; Fall 6–8) imponierte die Erkrankung durch eine progrediente Gesichtsasymmetrie und gnathologische Funktionseinschränkungen aufgrund der Manifestation im Bereich der Maxilla und Mandibula. Ein weiterer Patient mit einer FD des Felsenbeins (Tab. 1; Fall 9) wurde hinsichtlich der seltenen Lokalisation gesondert betrachtet (Gruppe 3). Dabei standen vestibuläre Beschwerden im Vordergrund.

3 der 9 Patienten wurden uns zur Mitbeurteilung und weiteren Therapie bei bereits histologisch gesicherter FD zugewiesen (Tab. 1, Fall 5, 6, 8).

Bei allen Patienten wurde zunächst eine hochauflösende Dünnschicht-Computertomographie (Multislice-CT) der Nasennebenhöhlen und des Gesichtsschädels durchgeführt, welche in allen Fällen typische Veränderungen einer FD zeigte.

Ein charakteristisches radiologisches Zeichen für eine Fibröse Dysplasie in der Computertomographie ist das so genannte Milchglasphänomen, gekennzeichnet durch das Fehlen von Fettgewebe im Markraum und Ersatz durch homogenes weichteildichtes Gewebe. Teilweise sind zystisch imponierende Areale mit zentralen Septierungen zu sehen. Zusätzlich kann eine irregulär verdickte Kortikalis vorhanden sein (Abb. 1). Die Magnetresonanztomographie eignet sich bei fehlender Strahlenbelastung zu Verlaufskontrollen. Es zeigt sich charakteristischerweise eine Suppression des Knochenmarksignals durch fibröses

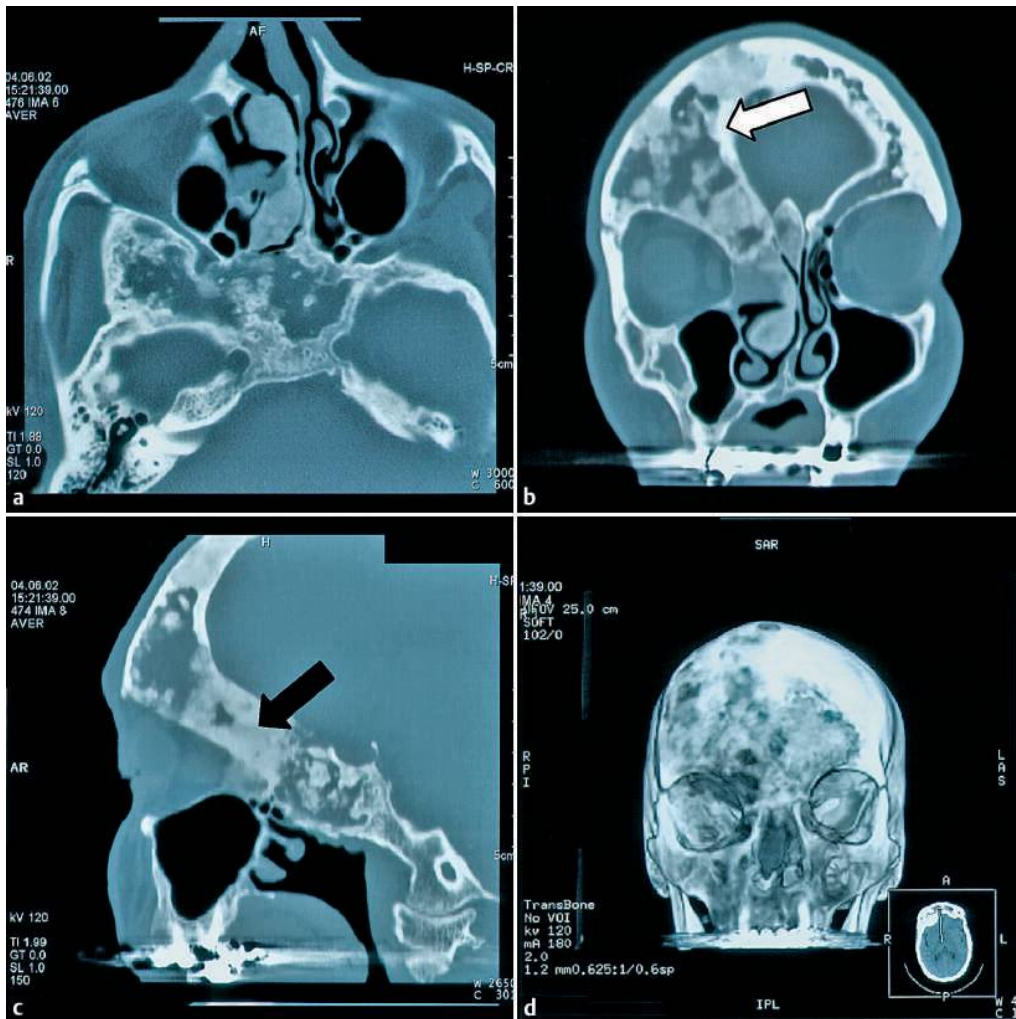


Abb. 1 (Fall 5, Tabelle 1), 3D-Rekonstruktion eines Navigations-CT-Datensatzes mit typischen radiologischen Zeichen; (a) axiale Schicht, (b) koronare Schicht, (c) sagittale Schicht, (d) Volumenmodell; schwarzer Pfeil: Milchglasphänomen, weißer Pfeil: verdickte Kortikalis.

Gewebe, welches in den T1- und T2-gewichteten Sequenzen signalarm erscheint. Nach Gadoliniumgabe kommt es fakultativ zur Kontrastanreicherung.

Die Skelettszintigraphie eignet sich zum Nachweis weiterer Herde bei Verdacht auf polyostotische FD sowie zur Beurteilung des Aktivitätsgrades der FD. Bei zweifelhaftem Befund in der Computertomographie können anhand charakteristischer Radionuklidtaufnahmen in der Szintigraphie andere Erkrankungen, wie z. B. ein Morbus Paget, differenzialdiagnostisch abgegrenzt werden.

Die Entscheidung zu einer chirurgischen Therapie oder zu einer abwartenden, beobachtenden Strategie war abhängig von der Ausdehnung der FD und dem damit einhergehenden klinischen Beschwerdebild.

Ergebnisse

Ausgewertet wurde der Weg zur Diagnosefindung und Therapiewahl (Operation oder Observation) bei 9 Patienten mit der klinischen Verdachtsdiagnose einer kraniofazialen FD.

In der ersten Patientengruppe (Tab. 1, Fall 1–5) mit Lokalisation der FD im Bereich des frontalen NNH-Systems mit vorrangig sinusitischen Beschwerden wurde bei allen Patienten eine Computertomographie durchgeführt, welche typische radiologische Zeichen einer FD aufwies. In drei Fällen war jedoch initial zum Ausschluss eines Weichteiltumors bei Gesichtsasymmetrie

(Tab. 1, Fall 1, 3) beziehungsweise zum Ausschluss einer Enzephalitis (Tab. 1, Fall 2) eine MRT durchgeführt worden, welche bei zwei Patienten ebenfalls typische Zeichen einer FD zeigte (Tab. 1, Fall 1, 3). Die Skelettszintigraphie wurde in 3 Fällen zum Ausschluss einer polyostotischen Variante und/oder zur Beurteilung des Aktivitätsgrades der FD durchgeführt (Tab. 1, Fall 1, 3, 4).

Die OP-Indikation wurde in 4 von 5 Fällen aufgrund des starken Leidensdrucks der Patienten, verursacht durch starke Cephalgien im Rahmen der behinderten NNH-Drainage, gestellt (Tab. 1, Fall 1, 2, 4, 5). In 3 von 4 operierten Fällen wurde die klinische Verdachtsdiagnose histologisch bestätigt (Tab. 1, Fall 1, 4, 5). Im anderen Fall ergab die histologische Aufarbeitung eine chronische Sinusitis mit konsekutiven Knochenumbauprozessen ähnlich einer FD (Tab. 1, Fall 2).

Bei der nicht operierten Patientin fehlte eine nachvollziehbare medizinische Indikation zur Sanierung einer kraniofazialen FD wie eine Funktionsbeeinträchtigung, eine sichtbare kosmetische Entstellung oder ein starker persönlicher Leidensdruck durch Nebenwirkungen von Analgetika oder pharmakologisch nicht mehr zu supprimierenden Knochenschmerzen. Die FD war in diesem Fall als Zufallsbefund bei einer MRT-Untersuchung aufgrund eines Tinnitus sowie eines leichten Exophthalmus mit Bulbustiefstand aufgefallen (Tab. 1, Fall 3).

Ziel einer operativen Intervention war die Wiederherstellung der natürlichen Drainagewege durch Abtragung des fibrotisch veränderten Knochens bei gleichzeitig zufrieden stellendem

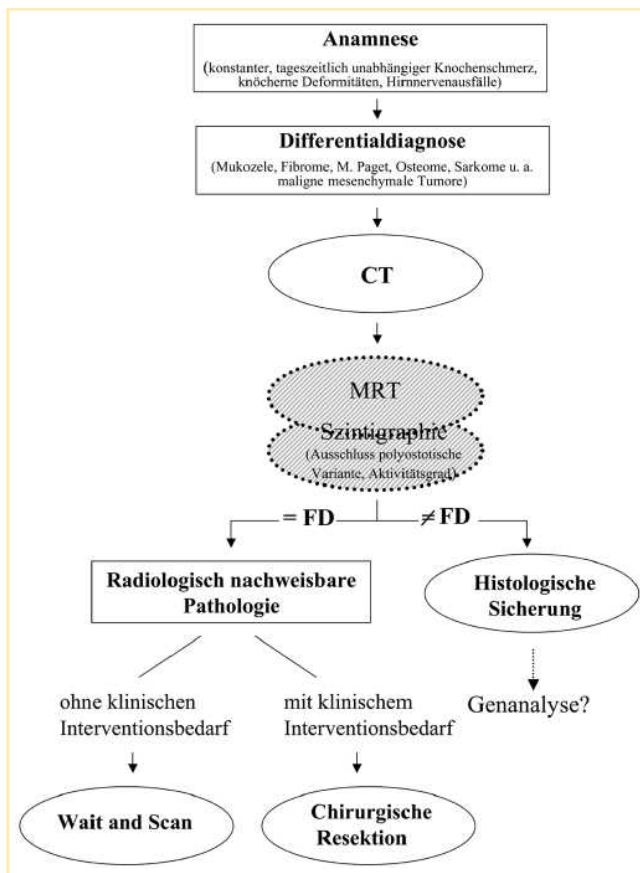


Abb. 2 Diagnose- und Therapieschema unter Berücksichtigung eigener Patientendaten und der aktuellen Literatur, gestrichelt und grau unterlegt: optionale Diagnostik.

kosmetischen Ergebnis. Die Möglichkeit der navigationskontrollierten Knochenresektion und navigationsgestützten Rekonstruktion des Splanchno- oder Neurocraniums durch individuelle präfabrizierte CAD-CAM- oder Titan-Mesh-Implantate sowie die Möglichkeit, das zu erwartende Operationsergebnis anhand virtueller Planungsmodelle zu visualisieren, war bei 2 dieser Patienten schließlich das Entscheidungskriterium für eine Operation (Tab. 1, Fall 1, 5) (Abb. 3). In einem Fall wurde die zweizeitige Defektdeckung mittels CAD-CAM-Implantat durchgeführt (Tab. 1, Fall 1). Zunächst erfolgte die komplette chirurgische Sanierung der betroffenen Areale durch eine radikale Stirnhöhlen-OP nach Riedel. Nach 4 Monaten wurde das präfabrizierte passgenaue Titan-Implantat eingesetzt. Bei der zweiten Patientin (Tab. 1, Fall 5) zeigte die präoperativ angefertigte Navigations-Computertomographie eine ausgedehnte FD im Bereich des Mittelgesichts und der Kalotte rechts betont mit Verdacht auf Ummauerung des rechten Nervus opticus (Abb. 1). Klinisch bestanden weder Visusstörungen noch Doppelbilder. Aufgrund der geplanten ausgedehnten Resektion wurde zusätzlich eine zerebrale Übersichtsangiographie zum Ausschluss einer pathologischen Gefäßversorgung der FD durchgeführt. Es erfolgte die bifrontale Kraniotomie mit Resektion eines frontalen Knochendeckels und Orbitotomie rechts. Das präfabrizierte CAD-CAM-Implantat aus Bioverit wurde in gleicher Sitzung implantiert (Abb. 4–6).

In der zweiten Gruppe suchten die Patienten aufgrund einer progredienten Gesichtasymmetrie unsere Klinik auf (Tab. 1, Fall 6–8). Bei zwei der Patienten war die FD bereits aufgrund einer

auswärts durchgeführten Voroperation histologisch gesichert (Tab. 1, Fall 6, 8). Auch in dieser Gruppe wurde bei allen Patienten eine CT durchgeführt. In einem Fall wurde die Diagnostik bei Verdacht auf eine polyostotische Form durch eine Skelettszintigraphie ergänzt (Tab. 1, Fall 7). Hier zeigte sich eine entsprechende Mehranreicherung im Bereich des rechten Gesichtschädels sowie in Rippen und Teilen der Wirbelsäule. Auswärts war bei diesem Patienten bereits eine MRT durchgeführt worden, welche ebenfalls charakteristische Veränderungen einer FD aufwies. Diesem Patienten empfahlen wir aufgrund der progredienten Gesichtasymmetrie mit Schmerzen und Sensibilitätsstörungen eine operative Sanierung. Eine Wiedervorstellung zur OP erfolgte bisher nicht.

Bei einer Patientin (Tab. 1, Fall 8) waren bei ausgedehnter FD im Bereich der Maxilla, Mandibula und des Os zygomaticum rechts bereits zahlreiche Voroperationen erfolgt. Die Patientin hatte ausgedehnte Vernarbungen sowie eine iatrogene komplette periphere Fazialisparese. Die Indikation zu einer erneuten operativen Intervention war durch eine progrediente Gesichtasymmetrie einhergehend mit einer Gehörgangseinengung und einer progredienten Kieferklemme gegeben. Die auswärts angefertigte Computertomographie zeigte eine Verdickung und Sklerosierung von Maxilla, Mandibula und Os zygomaticum rechts. Die präoperativ durchgeführte zerebrale Übersichtsangiographie zeigte nur eine mäßige Vaskularisation der FD. Eine operative Wiederherstellung der Fazialisfunktion war aufgrund der in der Fazialisneurographie festgestellten hochgradigen axonalen Schädigung nicht mehr möglich. Der befallene Knochen wurde mithilfe der CAS kontrolliert und in Symmetrie zur Gegenseite abgetragen. Gefährdete vitale Nerven sowie angrenzende Gefäße wurden präoperativ mithilfe der CAS visualisiert und konnten so intraoperativ geschont werden. Zusätzlich wurde bei irreversibler Schädigung des N. facialis die Parese durch ein statisches Fascia-lata-Transplantat korrigiert.

Der Patient aus der dritten Gruppe litt an Schwankschwindel und fluktuierendem Hörvermögen. Zur Dekompression des fibrotisch ossär veränderten Saccus endolymphaticus wurde ein konventionell transmastoidaler operativer Zugangsweg gewählt. Die histologische Aufarbeitung ergab in diesem Fall ein Osteoma eburneum (Tab. 1, Fall 9).

Bei dem hier vorgestellten Patientenkollektiv wurde in der Historie keine molekularbiologische Untersuchung durchgeführt, da eines der für die FD verantwortlichen Gene (GNAS1) erst 1998 in seiner Struktur und Funktion vollständig aufgeklärt wurde [10].

Die endgültige Entscheidung zu einer Operation oder zu einer abwartenden, beobachtenden Strategie erfolgte allein durch den Patienten unter Berücksichtigung der ärztlichen Beratung. Entscheidungskriterien für eine Operation waren progrediente Knochenschmerzen im Kopf- und Gesichtsbereich, eine zunehmend eingeschränkte Nasenatmung infolge einer Verlegung durch Knochenwachstum oder eine auffällige kosmetische Entstellung durch eine progrediente Gesichtasymmetrie.

Insgesamt wurde bei 5 von 7 operativ therapierten Fällen mit einer kraniofazialen FD die radiologische Diagnose histologisch bestätigt (Tab. 1, Fall 1, 4, 5, 6, 8). Bei den übrigen beiden operierten Patienten ergab die histologische Aufarbeitung in einem Fall ein Osteoma eburneum (Tab. 1, Fall 9), im anderen Fall eine chronische Sinusitis (Tab. 1, Fall 2), wobei auch in diesen Fällen typische radiologische Zeichen einer FD vorlagen.

Bei 3 Patienten zeigte sich in einem Beobachtungszeitraum zwischen 1 und 5 Jahren klinisch und radiologisch keine Progre-

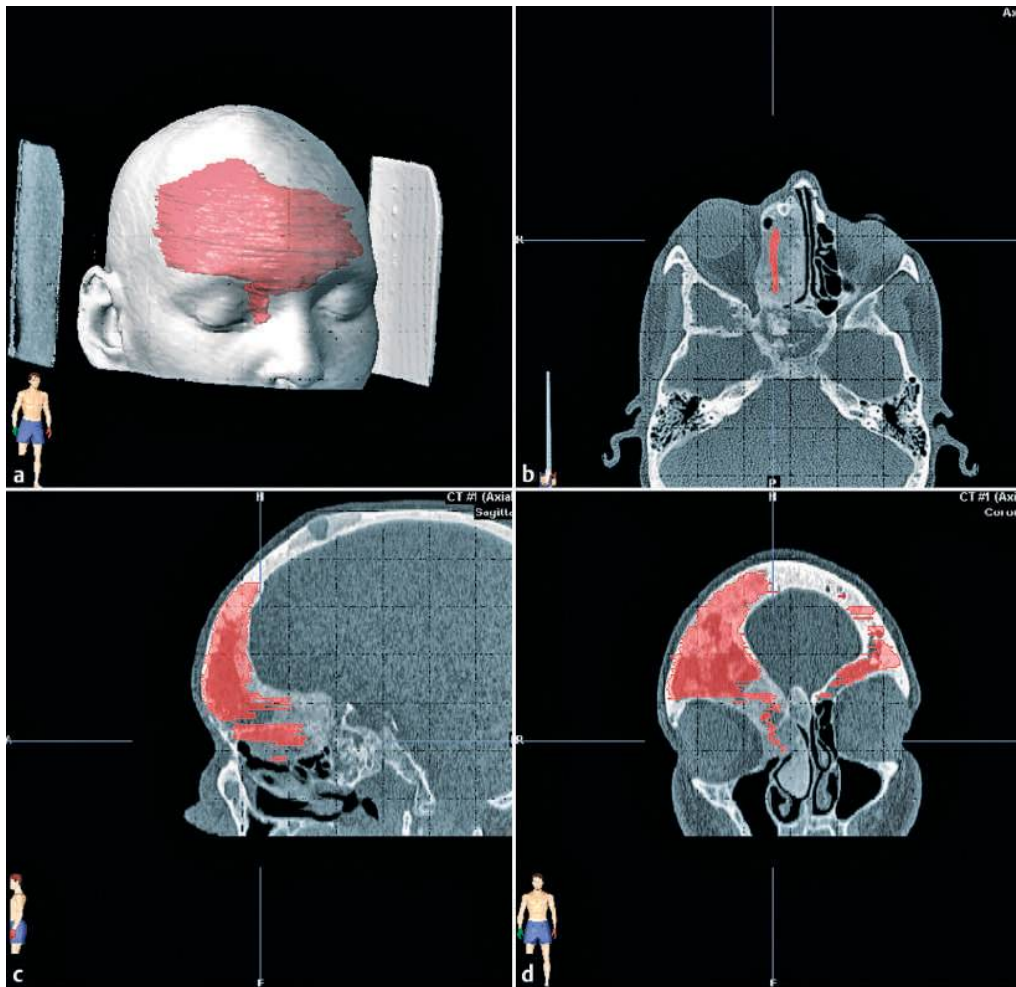


Abb. 3 (Fall 5, [Tab. 1](#)), präoperatives Planungsmodell, 3D-Rekonstruktion eines CT-Datensatzes, rot: Resektionsgrenzen, (a) Volumenmodell, (b) axiale Schicht, (c) sagittale Schicht, (d) koronare Schicht.

dienz der Erkrankung ([Tab. 1](#), Fall 2, 4, 6). In 2 Fällen musste aufgrund postoperativer Vernarbungen eine Stirnhöhlenausführungsplastik bzw. Mukozelen-Abtragung erfolgen ([Tab. 1](#), Fall 4, 6). 2 Patienten entzogen sich weiteren Verlaufskontrollen ([Tab. 1](#), Fall 3, 7). Die Patientin mit der ausgedehnten FD im Bereich des rechten Unterkiefers und zahlreichen Voroperationen ([Tab. 1](#), Fall 8) stellte sich nach knapp 5 Jahren mit erneuter Gehörgangseinengung rechts bei erhaltener Gesichtssymmetrie vor. Wir empfahlen zunächst die computertomographische Verlaufskontrolle in 12 Monaten, bei Progredienz ggf. eine GG-Erweiterung. Im Falle der einzeitigen Rekonstruktion mit Bioverit-Implantat zeigte sich in der ersten ambulanten Verlaufskontrolle das Transplantat gut eingeehilt. Die Patientin ist seit der Operation beschwerdefrei ([Tab. 1](#), Fall 5).

Diskussion

Krankheitsbild der FD

Das Krankheitsbild der Fibrösen Dysplasie wurde erstmals 1891 durch Friedrich D. von Recklinghausen beschrieben [11]. Den Begriff FD führte 1938 erstmals Louis Lichtenstein ein [12]. 1942 wurde das Krankheitsbild schließlich als Morbus Jaffé-Lichtenstein nach den beiden gleichnamigen Pathologen benannt [13]. Man unterscheidet bei der FD zwei Formen [12,14]: Die monoostotische Form ist mit 70% am häufigsten und zeigt in 10–25% der Fälle eine Beteiligung des Gesichtsschädels [15]. Die übrigen 30% der Patienten leiden an einer polyostotischen Variante der

FD mit einer kraniofazialen Mitbeteiligung in 50% der Fälle [16]. Die Möglichkeit eines Überganges der monoostotischen in die polyostotische Form wird bislang kontrovers diskutiert [17]. Eine seltene Sonderform der polyostotischen FD mit einer Inzidenz von 3% aller Fälle mit FD wird als McCune-Albright-Syndrom bezeichnet. Hierbei imponiert klinisch eine Trias aus der polyostotischen Variante der FD, Pigmentanomalien meist in Form von Café-au-lait-Flecken, eventuell auch an Lippen- und Mundschleimhaut sowie Endokrinopathien, beispielsweise im Sinne einer Pubertas praecox oder Akromegalie [2,18,19]. Differenzialdiagnostisch kommen zahlreiche andere gutartige Knochenerkrankungen wie Fibrome, Chondrome oder der Morbus Paget in Betracht [5,8,15]. Das Risiko einer malignen Entartung wird in der Literatur mit 0,5% angegeben [7]. Für das McCune-Albright-Syndrom liegt dieses mit 4% etwas höher [4]. Es handelt sich meist um Osteosarkome, Fibrosarkome oder das maligne fibröse Histiozytom [7,20]. Eine sarkomatöse Maltransformation wird gehäuft bei der kraniofazialen FD beobachtet [20]. Zusätzlich erhöht sich das Risiko einer malignen Entartung bei einer Strahlentherapie, weshalb die Radiatio als Therapieoption bei der FD heute nicht mehr empfohlen wird [21].

Die FD des Splanchnocraniums manifestiert sich bevorzugt im Nasennebenhöhlenbereich sowie an der Maxilla und Mandibula [15,16]. In der Diskussion um die Ätiologie der FD wird neben sporadischen Varianten eine genetische Prädisposition erörtert [22–24], was sich anamnestisch bei unseren Patienten nicht bestätigte. Nach aktuellen Erkenntnissen muss man sporadische Mutationen annehmen. Charakteristische diagnoseweisende

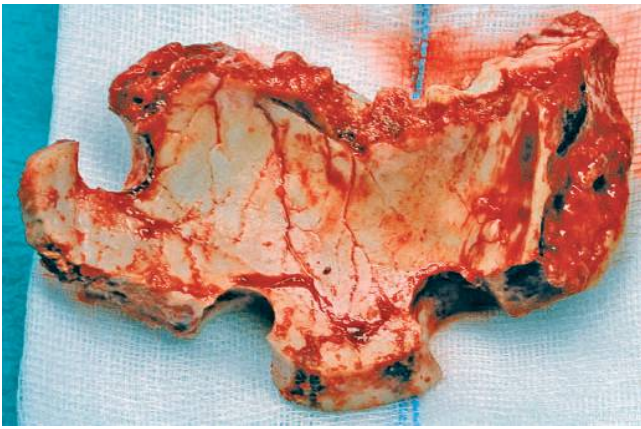


Abb. 4 (Fall 5, Tab. 1), resezierter, fibrotisch verdickter Knochen-
 ckel (Stirnhöhlevorderwand).



Abb. 5 (Fall 5, Tab. 1), präfabriziertes Modell des CAD-CAM-Implan-
 tats (Fa. 3di, Jena).

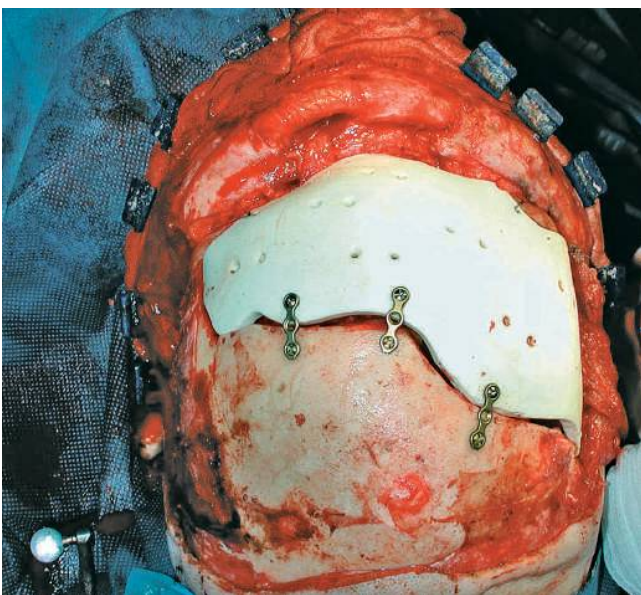


Abb. 6 (Fall 5, Tab. 1), eingepasstes präfabriziertes Bioverit-Implantat
 (Fa. 3di, Jena).

Mutationen wären hierbei nur im eigentlichen Tumorgewebe nachweisbar, was eine entsprechende chirurgische Intervention zur Diagnosefindung auf diesem Wege erfordern würde. Neuere Untersuchungsergebnisse deuten darauf hin, dass es sich häufig um eine sporadische, postzygotische Mutation des *GNAS1*-Gens handelt. Das Gen ist auf Chromosom 20q13 lokalisiert und kodiert die Alpha-Untereinheit der stimulatorischen G-Proteine [25,26]. Die Mutation dieser Untereinheit hat eine Dauerstimulation der Adenylatzyklase zur Folge mit einer Überproduktion von cAMP sowie anderer Stoffwechselmetaboliten, die das Zellwachstum beeinflussen. Bisher sind im *GNAS1*-Gen bei Patienten mit einer FD zwei verschiedene Mutationen beschrieben [25,27,28]. Welche der zwei Formen der FD durch Mutationen im *GNAS1*-Gen induziert wird, scheint abhängig zu sein vom Zeitpunkt des Auftretens der Mutation innerhalb der Embryonal- oder Phylogenese [29]. Man geht mittlerweile davon aus, dass es sich bei der FD um eine echte Neubildung im Sinne einer Neoplasie handelt und nicht nur um eine Stoffwechselstörung im Zusammenspiel zwischen Osteoblasten und Osteoklasten. Candelieri konnte bei Patienten mit einer FD eine erhöhte Expression von c-fos-Protoonkogenen nachweisen. Es handelt sich dabei um eine Protoonkogenfamilie, die ursprünglich beim Maltransformationsprozess von Karzinomen sowie beim Osteosarkom, das sich nachweislich aus einer FD entwickeln kann, charakterisiert wurde [25]. Vermutlich induziert die Expression von c-fos Protoonkogenen eine erhöhte Aktivität der Adenylatzyklase [29,30]. Der genaue Pathomechanismus, welcher zu einer abnormen Differenzierung und Funktion der Osteoblasten führt, bleibt jedoch nach wie vor unklar [27,29]. Die klinischen Symptome der FD sind vielfältig und unspezifisch. Sie sind vor allem abhängig von der Lokalisation. Durch das inadäquate Knochenwachstum resultiert entweder eine Funktionsstörung durch Nerven- oder Gefäßkompression, eine Verlegung natürlicher Körperhöhlen oder bei Wachstum der äußeren natürlichen Körperkonturen eine kosmetisch sichtbare Deformation. Aufgrund der langsam zunehmenden Funktionsstörungen oder der kosmetischen Deformation ergibt sich eine zeitlich prolongierbare Indikation zur medizinischen Intervention.

Diagnose der FD

Die Diagnose der FD erfolgt heute anhand radiologischer Untersuchungsverfahren. Auch wenn es sich dabei nur um eine Arbeitsdiagnose im eigentlichen histopathologischen Sinne handelt, stellt heute die Schichtbildgebung die Methode der Wahl dar, um eine FD klinisch zu diagnostizieren. Da die histomorphologische Diagnose der FD häufig nicht eindeutig ist, wird die histopathologische Diagnose erst unter Berücksichtigung der Schichtbildgebung gestellt [31]. Bereits 1957 wurden von Fries charakteristische Veränderungen im konventionellen Röntgen beschrieben [32]. Die Läsion liegt im Markraum, arrodirt typischerweise die Kortikalis und ist von einem Sklerosesaum umgeben. Bei hohem fibrösem Anteil zeigt sich ein rein lytisches Bild, wohingegen bei viel Knochenneubildung der milchglasartige Charakter dominiert [33]. Eine detaillierte Diagnostik von Strukturen im Bereich des Splanchnocraniums ist mithilfe konventioneller Röntgenaufnahmen nicht möglich. Dies erfordert den Einsatz von Schichtbildverfahren. Die Computertomographie zeigt die gleichen charakteristischen radiologischen Zeichen wie in der konventionellen Röntgendiagnostik, ermöglicht jedoch aufgrund der höheren Auflösung eine genauere Ausdehnungsbestimmung [4,20,34] und durch Betrachtung der Dichte-

unterschiede eine differenzialdiagnostische Abgrenzung zu anderen Knochentumoren [8,9,34].

In der Magnetresonanztomographie imponiert die FD in der T1-Gewichtung hypointens. Im T2-gewichteten Bild stellt sich die Läsion aufgrund der zahlreichen Knochen trabekel ebenso charakteristischerweise hypointens dar. Im Frühstadium können im Zuge einer verstärkten Knochenresorption auch hyperintense Areale in den T2-gewichteten Bildern auffallen [20]. Nach Gadolinium-Kontrastmittelgabe kommt es in den Bereichen der FD aufgrund des erhöhten Metabolismus fakultativ zu einer Signalverstärkung. Die Magnetresonanztomographie eignet sich durch die fehlende Strahlenbelastung vor allem zur Verlaufskontrolle [8,9,35].

Die Skelettszintigraphie hat durch die moderne CT-Diagnostik bei der FD an Bedeutung verloren. Wie in der modernen CT-Diagnostik können Regionen mit einem im Vergleich zur Umgebung erhöhten Zellmetabolismus einschließlich sklerosierender Areale sichtbar gemacht werden. Sie ist zwar im Vergleich zur Computertomographie sensitiver, verlangt aber andererseits auch ein radioaktives Isotop als Kontrastmittel. Lediglich im Frühstadium und bei der polyostotischen Variante mit multiplen Manifestationen am gesamten Körperskelett hat die Szintigraphie bei der FD Vorteile [35].

Die zerebrale Übersichtsangiographie führten wir in 2 Fällen vor einer ausgedehnten chirurgischen Resektion zum Ausschluss einer pathologischen Vaskularisation durch. Empfehlungen zu einer präoperativen Angiographie finden sich in der Literatur nicht. Im Einzelfall kann sie jedoch dazu dienen, intraoperative Komplikationen zu vermeiden und das Operationsrisiko zu senken.

Therapie der FD

Die Therapie der FD erfolgt heute in unserer Klinik abhängig von der Lokalisation und bei asymptomatischem Verlauf primär beobachtend und im Falle von Funktionseinschränkungen oder entsprechendem Leidensdruck des Patienten operativ. Der konservative Therapieansatz beschränkt sich auf MRT-Verlaufskontrollen in ein- bis zweijährlichen Zeitabständen oder CT-Bildgebung bei nachweisbarer Progredienz der Beschwerden. Der Versuch einer pharmakologischen Therapie mit Bisphosphonaten zur Supprimierung der Osteoblastenaktivität hat bisher keine reproduzierbaren Effekte gezeigt [36]. Es konnte lediglich nachgewiesen werden, dass sich unter Bisphosphonatgabe die bei der FD häufig erhöhte alkalische Phosphatase im Blut senken lässt [37]. In einigen Studien wurde eine Schmerzreduktion unter Therapie mit Bisphosphonaten beobachtet [38]. Die operative Intervention erfolgt nicht mehr wie in der Vergangenheit zur eigentlichen Diagnosefindung, sondern mit dem Ziel Komplikationen durch Nerven- oder Gefäßkompressionen zu verhindern, Schmerzen zu lindern, funktionelle Einbußen durch Verlegung natürlicher Körperhöhlen zu beseitigen und die Kosmetik wiederherzustellen [8]. Die radikalchirurgische Vorgehensweise ist nur noch in seltenen Fällen der kraniofazialen FD zur Wiederherstellung der äußerlich sichtbaren Konturen sinnvoll, wenn die Möglichkeit zu einer navigationsgestützten Rekonstruktion mit CAD-CAM oder rapid prototyping Implantaten gegeben ist. In den übrigen Fällen ist eine individuelle kontrollierte Knochenabtragung zur Dekompression oder Freilegung natürlicher Körperostien angezeigt. Die Vermutung, dass durch eine chirurgische Intervention ohne radikale Sanierung der fibrodysplastischen Knochenherde ein zusätzlicher Wachstumsanreiz gegeben wird, konnte sowohl nach Aufarbeitung unserer Patientendaten als

auch bei Durchsicht der neueren Literatur nicht belegt werden. Da jedoch mit einer lokalen Knochenabtragung die Tumormatrix nicht komplett entfernt ist und eine kausale Therapie nicht zur Verfügung steht, muss der Patient darauf hingewiesen werden, dass der entfernte Knochen in gleicher Weise wieder nachwachsen kann. Der Einsatz der navigationsgestützten Chirurgie erlaubt heute erstmals neoplastische knöcherne Veränderungen präzise und kontrolliert abzutragen und nach einem präoperativ festgelegten Plan zu rekonstruieren, um die äußerlich sichtbare Gesichtsgeometrie wiederherzustellen. Durch eine mögliche einzeitige Resektion und Rekonstruktion wird die Operationsdauer verkürzt und dadurch die Belastung für den Patienten deutlich reduziert.

Insgesamt bedeutet dies für den Patienten eine Verbesserung der Lebensqualität [39,40].

Anhand der von uns erhobenen Patientendaten sowie unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur haben wir ein Diagnostik- und Therapieschema erarbeitet (Abb. 2). Eine zentrale Bedeutung in der Diagnostik der FD nimmt hierbei die Computertomographie ein. In der Mehrzahl der Fälle sind hier bereits eindeutige radiologische Kennzeichen einer FD (z.B. Milchglasphänomen, Sklerosesaum, verdickte Kortikalis etc.) zu erkennen. Die Magnetresonanztomographie kann ergänzend eingesetzt werden, um im Zweifelsfall die Verdachtsdiagnose zu erhärten oder um einen Ausgangsbefund für eventuell gewünschte Verlaufskontrollen zu haben. Eine Skelettszintigraphie erachten wir nur zum Ausschluss einer polyostotischen Variante bei entsprechenden anamnestischen Hinweisen für sinnvoll. Ergeben bildgebende Verfahren keine eindeutigen Hinweise, so ist in Abgrenzung zu anderen Erkrankungen, insbesondere zu Knochenmalignomen, eine histologische Sicherung erforderlich. Bei zweifelhaftem histologischem Ergebnis könnten zukünftig molekularbiologische Untersuchungen als weiteres diagnostisches Instrument zur Diagnosefindung beitragen.

Dabei ist zu beachten, dass aufgrund der geringen Inzidenz der Erkrankung bisher nicht ausgeschlossen werden kann, dass auch weitere bislang noch nicht charakterisierte Gene an der Ausbildung der FD beteiligt sein können.

Genanalyse

Die Genanalyse wird zukünftig in der molekularbiologischen Diagnostik der FD an Bedeutung gewinnen, nicht zuletzt deshalb, weil die konventionelle histologische Analyse selten eindeutig ist und durch den Ent(De-)kalzifizierungsprozess erschwert wird. Dieses Verfahren setzt aber eine chirurgische Intervention zur Gewinnung von Tumorgewebe voraus. Es lassen sich bereits heute besondere Varianten des Osteosarkoms von der FD genetisch differenzieren: Beim niedrig-malignen zentralen Osteosarkom, einem der FD histologisch ähnlichen Subtyp, finden sich nur in 20% der Untersuchungsproben eine der beiden beschriebenen Mutationen im GNAS1-Gen im Gegensatz zu 100% bei der FD [41]. Da das Genprodukt des GNAS1-Gens an einer Signaltransduktionskette beteiligt ist, könnten auch Defekte in weiteren regulierenden Genen dieser Signaltransduktionskette zur FD führen. Basierend auf zukünftigen molekularbiologischen Forschungserkenntnissen wären auch neue Therapieansätze zur Behandlung der FD denkbar.

Craniofacial Fibrous Dysplasia: Scan Policy or Surgery?

Background: The aetiological correlations of fibrous dysplasia (FD) are more and more decoded by molecular biology, improved imaging procedures, and the use of computer assisted surgery – thus a review of present diagnostics and therapy methods is evaluated.

Method: The valid methods of diagnostic and therapy procedures of craniofacial FD were retrospectively analysed in a collective of 9 patients in consideration of literature. The criteria of the decision for diagnosis and surgical procedures were evaluated.

Results: According to the literature, diagnosis was ascertained with modern CT and MRI scans. Bone scintigraphy was only used additionally in particular questions. In case of unclear radiological findings histomorphological procedures were used complementarily to distinguish FD from other bone tumors. The aim of surgical intervention was to reduce pain, to restore the function in compression symptoms, to recover original ostia, or to restore the natural geometry of the face.

Conclusions: Current imaging procedures allow differential diagnosis from other benign bone tumors but also from malignancies. The therapy of FD is conservative (wait and scan) or operative in dependence on the localisation, the extension and the clinical manifestations of the disease. In the future molecular biological methods could function as supporting instrument for diagnosis if histomorphological results are not meaningful.

Institutsangaben

- ¹ Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde und Poliklinik, Universitätsklinikum Freiburg (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. R. Laszig)
- ² Neurochirurgische Universitätsklinik, Sektion Neuroradiologie, Universitätsklinikum Freiburg (Leitung: Prof. Dr. med. M. Schumacher)
- ³ Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. med. J. Schipper)

Literatur

- 1 Doren SE, Gebarski S, Hoff JT. Tumors of the skull. In: Youmans JR (ed). Neurological Surgery. 4th edn. Philadelphia: WB Saunders, 1995; 5: 3017–3018
- 2 Heller AJ, DiNardo LJ, Massey D. Fibrous dysplasia, chondrosarcoma, and McCune-Albright syndrome. *Am J Otolaryngol* 2001; 22: 297–301
- 3 Nager GT, Kennedy DW, Kopstein E. Fibrous dysplasia: a review of the disease and its manifestations in the temporal bone. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1982; 92: 1–52
- 4 Ozbek C, Aygenc E, Fidan F, Tuna EU, Ozdem C. Fibrous dysplasia of the temporal bone. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112: 654–656
- 5 Wagner P, Heilmann P, Schulz A, Nawroth P, Kasperk C. Fibrous dysplasia: differential diagnosis from Paget's disease. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 2264–2268
- 6 Neumann K, Gotze G, Holzhausen HJ. Fibrous dysplasia of the petrous bone. *HNO* 2003; 51: 998–1001
- 7 Schwartz DT, Alpert M. The Malignant Transformation of Fibrous Dysplasia. *Am J Med Sci* 1964; 247: 1–20
- 8 Williams DM, Thomas RS. Fibrous dysplasia. *J Laryngol Otol* 1975; 89: 359–374
- 9 Faul S, Link J, Behrendt S, Rochels R. MRI features of craniofacial fibrous dysplasia. *Orbit* 1998; 17: 125–132
- 10 Hayward BE, Moran V, Strain L, Bonthron DT. Bidirectional imprinting of a single gene: GNAS1 encodes maternally, paternally, and biallelically derived proteins. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 15475–15480
- 11 von Recklinghausen F. Die fibröse oder deformierende Ostitis, die Osteomalacie und die osteoplastische Carcinose in ihren gegenseitigen Beziehungen. Berlin, 1891; 13
- 12 Lichtenstein L. Polyostotic fibrous dysplasia. *Arch Surg* 1938; 36: 874–898
- 13 Jaffe H, Lichtenstein L. Solitary unicameral bone cyst: with emphasis on the roentgen picture, the pathologic appearance, and the pathogenesis. *Arch Surg* 1942; 44: 1004–1025
- 14 Daves ML, Yardley JH. Fibrous dysplasia of bone. *Am J Med Sci* 1957; 234: 590–606
- 15 Yagoda MR, Selesnick SH. Temporal bone fibrous dysplasia and cholesteatoma leading to the development of a parapharyngeal abscess. *J Laryngol Otol* 1994; 108: 51–53
- 16 Lustig LR, Holliday MJ, McCarthy EF, Nager GT. Fibrous dysplasia involving the skull base and temporal bone. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 1239–1247
- 17 Harris WH, Dudley HR Jr, Barry RJ. The natural history of fibrous dysplasia. An orthopaedic, pathological, and roentgenographic study. *Am J Orthop* 1962; 44-A: 207–233
- 18 Albright F, Butler AM, Hampton BA, Smith P. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females: report of 5 cases. *N Engl J Med* 1937; 216: 727–746
- 19 Cohen MM Jr, Howell RE. Etiology of fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999; 28: 366–371
- 20 MacDonald-Jankowski DS. Fibro-osseous lesions of the face and jaws. *Clin Radiol* 2004; 59: 11–25
- 21 Smouha EE, Edelstein DR, Parisier SC. Fibrous dysplasia involving the temporal bone: report of three new cases. *Am J Otol* 1987; 8: 103–107
- 22 El Deeb M, Waite DE, Gorlin RJ. Congenital monostotic fibrous dysplasia – a new possibly autosomal recessive disorder. *J Oral Surg* 1979; 37: 520–525
- 23 Dal Cin P, Kozakewich HP, Goumnerova L, Mankin HJ, Rosenberg AE, Fletcher JA. Variant translocations involving 16q22 and 17p13 in solid variant and extraosseous forms of aneurysmal bone cyst. *Genes Chromosomes Cancer* 2000; 28: 233–234
- 24 Althof PA, Ohmori K, Zhou M, Bailey JM, Bridge RS, Nelson M, Neff JR, Bridge JA. Cytogenetic and molecular cytogenetic findings in 43 aneurysmal bone cysts: aberrations of 17p mapped to 17p13.2 by fluorescence in situ hybridization. *Mod Pathol* 2004; 17: 518–525
- 25 Candelieri GA, Roughley PJ, Glorieux FH. Polymerase chain reaction-based technique for the selective enrichment and analysis of mosaic arg201 mutations in G alpha s from patients with fibrous dysplasia of bone. *Bone* 1997; 21: 201–206
- 26 Gejman PV, Weinstein LS, Martinez M, Spiegel AM, Cao Q, Hsieh WT, Hoehe MR, Gershon ES. Genetic mapping of the Gs-alpha subunit gene (GNAS1) to the distal long arm of chromosome 20 using a polymorphism detected by denaturing gradient gel electrophoresis. *Genomics* 1991; 9: 782–783
- 27 Warner DR, Weinstein LS. A mutation in the heterotrimeric stimulatory guanine nucleotide binding protein alpha-subunit with impaired receptor-mediated activation because of elevated GTPase activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 4268–4272
- 28 Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325: 1688–1695
- 29 Cohen MM Jr. Fibrous dysplasia is a neoplasm. *Am J Med Genet* 2001; 98: 290–293
- 30 Schwindinger WF, Francomano CA, Levine MA. Identification of a mutation in the gene encoding the alpha subunit of the stimulatory G protein of adenylyl cyclase in McCune-Albright syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 5152–5156
- 31 Adler CP. Fibromyxoma of the femoral neck. *J Cancer Res Clin Oncol* 1981; 101: 183–189
- 32 Fries JW. The roentgen features of fibrous dysplasia of the skull and facial bones; a critical analysis of thirty-nine pathologically proved cases. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1957; 77: 71–88
- 33 Pollandt K, Engels C, Werner M, Dellling G. Fibrous dysplasia. *Pathologe* 2002; 23: 351–356
- 34 Tokano H, Sugimoto T, Noguchi Y, Kitamura K. Sequential computed tomography images demonstrating characteristic changes in fibrous dysplasia. *J Laryngol Otol* 2001; 115: 757–759
- 35 van Drunen B, Freyschmidt J. Standardized procedure for suspected bone tumor. *Chirurg* 2002; 73: 1153–1161
- 36 Devogelaer JP. New uses of bisphosphonates: osteogenesis imperfecta. *Curr Opin Pharmacol* 2002; 2: 748–753

- 37 Plotkin H, Rauch F, Zeitlin L, Munns C, Travers R, Glorieux FH. Effect of pamidronate treatment in children with polyostotic fibrous dysplasia of bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 4569–4575
- 38 Kos M, Luczak K, Godzinski J, Klempous J. Treatment of monoostotic fibrous dysplasia with pamidronate. *J Craniomaxillofac Surg* 2004; 32: 10–15
- 39 Schipper J, Ridder GJ, Spetzger U, Teszler CB, Fradis M, Maier W. Individual prefabricated titanium implants and titanium mesh in skull base reconstructive surgery. A report of cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004; 261: 282–290
- 40 Schipper J, Maier W, Berlis A, Ridder GJ. Computer-assisted surgery for a calculated bone resection in craniofacial fibrous dysplasia. *HNO* 2005; 53: 766–772
- 41 Pollandt K, Engels C, Kaiser E, Werner M, Delling G. Gsalpha gene mutations in monostotic fibrous dysplasia of bone and fibrous dysplasia-like low-grade central osteosarcoma. *Virchows Arch* 2001; 439: 170–175