

KAZUISTIKA

FIBRODYSPLASIA OSSIFICANS PROGRESSIVA

K. STAŠKOVÁ¹, J. BUCHANEC², R. HYRDEL¹

FIBRODYSPLASIA OSSIFICANS PROGRESSIVA

¹II. interná klinika Jesseniovej LFUK a MFN, Martin

Prednosta: doc. MUDr. R. Hyrdel, CSc.

²Detská klinika Jesseniovej LFUK a MFN, Martin

Prednosta: prof. MUDr. J. Buchanec, CSc.

Súhrn

Opisujeme prípad pacienta s generalizovaným výskytom kostného tkaniva v svaloch, s diagnózou fibrodysplasia ossificans progressiva. Ide o raritné, geneticky podmienené ochorenie spojené s prítomnosťou niektorých vrodených anomálií skeletu.

Kľúčové slová: fibrodysplasia ossificans progressiva, myositis ossificans.

Summary

A case report of a patient with generalized occurrence of bone tissue in muscles, diagnosed as fibrodysplasia ossificans progressiva. It is a rare, genetically determined disease, accompanied by inborn skeleton anomalies.

Key words: fibrodysplasia ossificans progressiva, myositis ossificans.

ÚVOD

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) je zriedkavé ochorenie charakterizované vznikom a vývojom patologických osifikácií vychádzajúcich z väziva fascií, šliach a aponeuróz. Súčasne bývajú prítomné niektoré vrodené anomálie skeletu, ako valgózne haluxy, mikroaktýlia, klinodaktýlia a rôzne exostózy.

Prvá zmienka o chorobe pochádza od Guy Patina z roku 1692 (*O žene, ktorá sa premenila na drevo*). Názov myositis ossificans progressiva použil Dusch roku 1868. Münchmayer roku 1869 podrobnejšie opísal 12 prípadov a odvtedy označujú chorobu niektorí autori ako Münchmayerov syndróm. Najlepšie vystihuje podstatu ochorenia názov fibrodysplasia ossificans progressiva (Mc Kusick, 1960), pretože pri ňom nejde o zápal, ale o dyspláziu.

Etiológia je dosiaľ neznáma. Opisuje sa autozomálne dominantná dedičnosť, presný genetický defekt nie je odhalený. Kostné morfogenetické proteíny 2 a 4 sa považujú za pravdepodobne zodpovedné pri indukcii heterotopickej chondrogenézy, porušenej diferenciácii mezenchymálnych podporných buniek (4). Zaznamenala sa vyššia hladina bazálneho fibroblastického rastového faktora v moči v súvislosti s aktivitou ochorenia (3).

Choroba prebieha v troch fázach: prvá, tzv. latentná, trvá do objavenia sa prvých príznakov, druhá, tzv. fáza progresie, je viazaná na vek rastu a končí sa asi v 25. roku života. Vtedy sa začína tretia fáza sekundárnej latencie, v ktorej progresia choroby prestáva (Schmidt, 1963). Prvé príznaky sa objavia najčastejšie medzi 1. až 3. rokom života. Ako prvé sú postihnuté svaly chrbta a krku. Osifikáty sa šíria v oblasti ramenného, neskôr panvového pletenca, vedú postupne k totálnej nehybnosti skupín svalov a k deformácii kostného skeletu. Prognóza je vážna, občasné spomalenie progresie nie je známkou dlhodobého zlepšenia. Pacienti sa zriedkavo dožívajú 3. až 4. decénia. Kachektizujú pri postihnutí žuvacieho svalstva a zomierajú väčšinou na insuficienciu dýchania po skostnatení svalstva hrudného koša. Časté sú úrazy, vrátane kraniocerebrálnych poranení.

KAZUISTIKA

Opisujeme priebeh ochorenia dnes 33-ročného pacienta, ktorý sa narodil ako štvrté dieťa 36-ročnej zdravej matke a ako šieste dieťa 50-ročnému zdravému otcovi. V rodinnej anamnéze sa nenašli pozoruhodnosti okrem údajov, že starý



Obr. 1. Osifikáty v svalstve pravého stehna vo veku 8 rokov.

Fig. 1. Ossifications localized in the right thigh muscles at the age of 8 years.



Obr. 2. Rtg obraz pravého stehna o 25 rokov neskôr.

Fig. 2. Right thigh x-ray scan — 25 years later.

otec pacienta z otcovej strany mal valgózne haluxy oboch palcov.

Už pri narodení chlapca boli diagnostikované valgózne haluxy, ako aj mikroaktýlia palcov na oboch nohách. Vo veku 9 mesiacov sa objavil mierne bolestivý opuch v svalstve pravého stehna. Pri rtg vyšetrení bola odhalená patologicky vytvorená kosť, uložená rovnobežne s femurom, ktorá pri ďalších rtg kontrolách postupne menila svoj tvar (obr. 1, 2).

Koncom druhého roka sa začali u chlapca objavovať prvé oblé vyvýšeniny na záhlaví a šiji, koncom tretieho roka na dorzálnej strane hrudníka, neskôr v okolí driekovej chrbtice (obr. 3). Tieto útvary sa časom menili, tvrdli, zahrocovali a pribúdali. Pri rtg vyšetrení bolo vidieť najprv iba zmnoženie mäkkého tkaniva, neskôr prítomnosť mnohopočetných patologických osifikácií (obr. 4). Vo veku 7, 10, 12 a 22 rokov sa vyšetřili kosti pomocou rádiofarmák. Vyšetřila sa aktivita po podaní rádiostroncia nad rôznymi časťami tela

a scintigraficky celý skelet. Vyšetřenie zachytilo patologickú novotvorbu kosti ešte pred rtg zmenami, odrážalo metabolickú aktivitu.

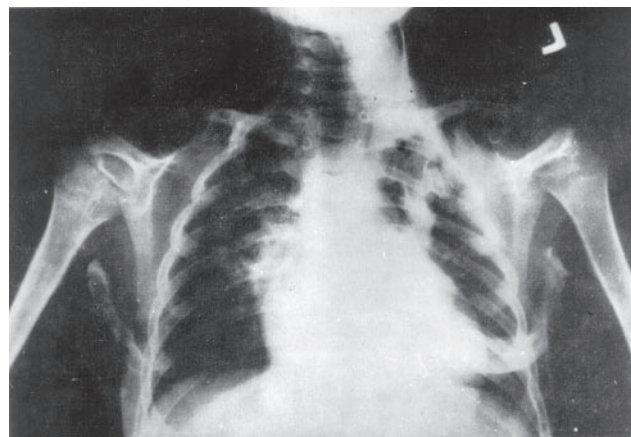
Hodnoty kompletného laboratórneho vyšetřenia v detstve boli v norme. Histologické vyšetřenie z mätkoelastického útvaru dorzálnej strany hrudníka zobrazilo atrofickú epidermis a kórium, ktoré prechádzalo neostrou hranicou do myxomatózneho tkaniva. Toto bolo v tenkej vrstve a infiltrovalo svalovinu.

V tomto prípade nevznikal diagnostický problém, správnu diagnózu určil skúsený pediater po prvých vyšetřeniach.

Pribúdaním tvarových a rtg zmien sa u pacienta znižovala hybnosť. Ako prvé obmedzené pohyby krčnej chrbtice, neskôr v ramenných kĺboch a driekovej oblasti. V období rastu každá trauma, intramuskulárna injekcia, či chirurgický výkon vyvolali ďalšiu masívnu novotvorbu kosti. Tak snaha o exstirpáciu kostného útvaru z oblasti ľavého glutea viedla o 5 mesiacov k enormnému nárastu kostnej



Obr. 3. 7-ročný pacient zozadu, vpravo scintigrafický záznam skeletu.
Fig. 3. 7 years old patient, right — skeletal scintigram.



Obr. 4. Rtg hrudníka s patologickými osifikátmi vo veku 7 rokov.
Fig. 4. Thoracic x-ray scan with pathologic ossifications at the age of 7 years.

hmoty. Vo veku 12 rokov nastala úplná fixácia hlavy a trupu v predklone. Obmedzená hybnosť v bedrových kĺboch umožňuje značne sťaženú chôdzu, o paličke, s veľmi krátkymi krokmi, s prísunom. Obliekať a obúvať musí pacienta iná osoba. Od 20. roku života skostnatnením žuvacieho svalstva pribudol vážny problém s príjmom potravy. Zuboradia napriek snahám neoddieli. Kachektizácia sa zmiernila potom, ako vznikol priestor po extrakcii bočných zubov. Posledných 18 rokov si pacient nesadne, dokáže s ťažkosťami ležať a spať len na svojej posteli (obr. 5). Keďže stále stojí, značne trpia dolné končatiny a jeho hlavným súčasným problémom je nehojaci sa, chronický vred predkolenia, v teréne pokročilých venostatických trofických zmien (obr. 6). Relatívne zachované zostávajú pohyby v lakt'och a drobných kĺbov rúk. Zatiaľ nie sú známky insuficiencie dýchania pri skostnatnení hrudného koša (obr. 7). Psychické funkcie nie sú narušené.

Terapeuticky zasiahol pediater počas fázy progresie malými dávkami kortikoidov, ktoré pacient dostával dva roky, bez zjavného efektu. Podanie rádiostroncia, ktoré súčasne slúžilo na diagnostické účely, neovplyvnilo proces. Rehabilitácia nezabránila ťažkej funkčnej disabilite.

DISKUSIA

FOB je zriedkavé, chronické, geneticky podmienené ochorenie neznámej etiológie, patogenézy a liečby. Vysky-

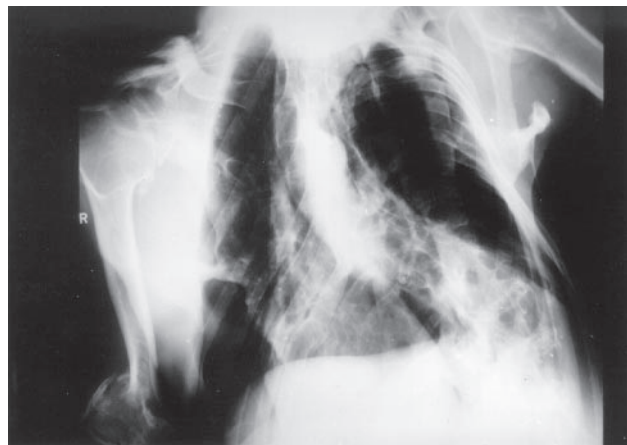


Obr. 5. 33-ročný pacient s osifikujúcou myozitídou.
Fig. 5. 33 years old patient with myositis ossificans.



Obr. 6. Kongenitálna mikrodaktýlia palcov, valgózne haluxy, vytvorené kalcifikované masy a kožné trofické zmeny.

Fig. 6. Congenital microdactyly of the great toes, haluces valgii, masses of calcification and trophic skin lesions.



Obr. 7. Rtg hrudníka s fixovanými deformitami.

Fig. 7. Thoracic x-ray scan with fixed deformities.

tuje sa asi u jedného pacienta na 2 milióny ľudí. Pre diagnózu je typická prítomnosť kongenitálnych malformácií prstov nôh a heterotopická enchondrálna osifikácia v určitých anatomických oblastiach. V diferenciálnej diagnostike prichádza do úvahy progresívna kostná heteroplázia a Albrightova hereditárna osteodystrofia. Progresívna kostná hete-

roplázia (Kaplan, 1994) je porucha mezenchymálnej diferenciácie s progresívnou heterotopickou osifikáciou kože, podkožného tuku a hlbšieho spojivového tkaniva. Ide o intramembránové poškodenie kože tvorbou kosti, kým pri FOB je typické postihnutie hlbších štruktúr, akými sú kostrové svaly. Albrightova hereditárna osteodystrofia je autozomálne dominantné ochorenie, združené s „mesiačkovitou“ tvárou, obezitou, nízkym vzrastom, brachydaktýliou a rezistenciou cieľových orgánov proti parathormónu. Objav mutácie génu kódujúceho alfa podjednotku stimulačného G-proteínu adenylcyklázy uľahčuje diagnózu Albrightovej hereditárnej osteodystrofie v atypických prípadoch.

Liečba FOB je doteraz problémom. Nízka prevalencia ochorenia sťažuje aj vykonanie terapeutických štúdií. Pre schopnosť inhibovať diferenciáciu mezenchymálneho tkaniva na chrupku skúšalo sa podávanie retinoidov (13-cis retinová kyselina) s čiastočným efektom. Účinnou sa zdá i.v. aplikácia etan-1-hydroxy-1-difosfonátu a orálnych kortikosteroidov v úvode ataku novej ektopickej osifikácie. Perspektívou je terapia inhibítormi kostného morfogenetického proteínu-4.

LITERATÚRA

1. Brantus, J.F., Meunier, P.J.: Effects of intravenous etidronate and oral corticosteroids in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop Relat Research*, 346, 1998, 117-120.
2. Galanda, V., Buchanec, J., Holan, J.: Longitudinálne sledovanie vývoja choroby pri myositis ossificans progressiva. *Čs Pediat*, 31, 11, 1976, 632-634.
3. Kaplan, F., Sawyer, J., Connors, S. et al.: Urinary basic fibroblast growth factor. *Clin Orthop Relat Research*, 346, 1998, 59-65.
4. Lanchoney, T.F., Olmsted, E.A., Shore, E.M. et al.: Characterization of bone morphogenetic protein 4 receptor in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop Relat Research*, 346, 1998, 38-45.
5. Smith, R.: Fibrodysplasia (Myositis) Ossificans progressiva. *Clin Orthop Relat Research*, 346, 1998, 7-14.
6. Urtizberea, J.A., Testart, H., Kaplan, F.S. et al.: Progressive osseous heteroplasia. *J Bone Joint Surg (Am)*, 80, 1998, 768-771.
7. Yu, D., Schuster, V. et al.: Identification of two novel deletion mutations Gs alpha gene. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 1999, 3254-3259.
8. Zasloff, M.A., Rocke, D.M., Crofford, L.J. et al.: Treatment of patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva with isotretinoin. *Clin Orthop Relat Research*, 346, 1998, 121-129.

Do redakcie došlo 16.11.1999.

Adresa autorky: MUDr. K. Stašková, Matúša Dulu 44/4, 036 08 Martin 8, Slovensko.