

Fibrodisplazi Ossifikans Progressiva: Olgu Sunumu

Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Case Report

Enver Şimşek, Çiğdem Binay, Nur Göbüt

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye



Öz

Fibrodisplazi ossifikans progressiva (FOP), oldukça nadir görülen bir genetik hastalıktır. FOP olgularında az sayıda hastada otozomal dominant genetik geçiş bildirilmekle birlikte genellikle sporadik mutasyonlarla oluşmaktadır. Hastalığın önlenmesinde ve tedavisinde kesin bir yaklaşım yoktur. Erken tanı konulması, hastalığın progresyonunu hızlandıran gereksiz tanı ve tedavi prosedürlerinin engellenmesi açısından çok önemlidir. Burada, ilk semptomları 9 aylıkken yapılan aşı sonrasında sol deltoid bölgede görülen şişlik ve sertlik olarak başlayan, lezyon bölgesinden yapılan eksizyonel biyopsi ve sağ kolundan yapılan kemik biyopsisi sonrası sık oluşan alevlenmeler ile ilerleyici karakterde klinik sergileyen bir olgu sunuldu. Semptomatik tedavi ve profilaktik önlemler ile hastanın yaşam süresi ve kalitesinin artırılması amaçlandı. Hastamızın takibinde, alevlenme dönemlerinde oral prednizolon, alendronat ve pamidronat tedavileri uygulandı.

Abstract

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) is a very rare genetic disorder. Most cases of FOP arise as a result of spontaneous mutation. A few patients with an autosomal dominant genetic transmission are reported. There is no definitive approach to the prevention and treatment of disease. Early diagnosis prevents unnecessary diagnostic and therapeutic procedures which lead to the progression of the disease. Here, we present a case whose first symptoms began at 9 months of age with swelling and stiffness at the vaccinated region and progressed with exacerbations after the excisional biopsy of the lesion and the bone biopsy of the right arm. Symptomatic treatment and prophylactic measures aimed to improve the quality of life. Exacerbations during follow up were treated with oral prednisolone, alendronate and pamidronate.

Anahtar kelimeler

Fibrodisplazi ossifikans progressiva, alendronat, pamidronat

Keywords

Fibrodysplasia ossificans progressiva, alendronate, pamidronate

Geliş Tarihi/Received : 19.09.2013

Kabul Tarihi/Accepted : 17.02.2015

DOI:10.4274/jcp.48403

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Çiğdem Binay, Eskişehir Osmangazi
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk
Endokrinoloji Anabilim Dalı,
Eskişehir, Türkiye
Tel.: +90 505 758 89 00
E-posta: cigdembinay@gmail.com

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

Giriş

Fibrodisplazi ossifikans progressiva (FOP) oldukça nadir görülen bir sendrom olup, kromozom 2q23-24 üzerinde bulunan bir gende mutasyon sonucu ortaya çıkar. Genellikle olgular sporadiktir, az sayıda hastada otozomal dominant kalıtsal geçiş bildirilmiştir (1,2). Aktivin A reseptör/Aktivin like kinaz 2, bone morfojenetik protein (BMP) tip 1 reseptörünü kodlayan ACVR1 genindeki mutasyon sonucu, vücut tamir mekanizması bozulur ve travma veya bası altındaki bölgelerde yeni kırıkta, kemik ve kalsifikasyon oluşumu ile sonuçlanır (3-5). Heterotropik ossifikasyon genellikle hayatın ilk dekadında başlar ve ilerleyici ataklar sonucu büyük eklemlerde ankiloza ve hareket kısıtlılığına yol açar (6,7). Göğüs duvarındaki fiksasyona bağlı oluşan restriktif solunum yetmezliği, pnömoni, sağ kalp yetmezliği gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlar oluşabilir (8,9).

Çok nadir ve ilerleyici karakterde olan FOP'da, travma, tanısal biyopsi veya enjeksiyonların dahi yaşamsal komplikasyonlara yol açabileceğini vurgulamak amacıyla bu olgu sunumu yapıldı.

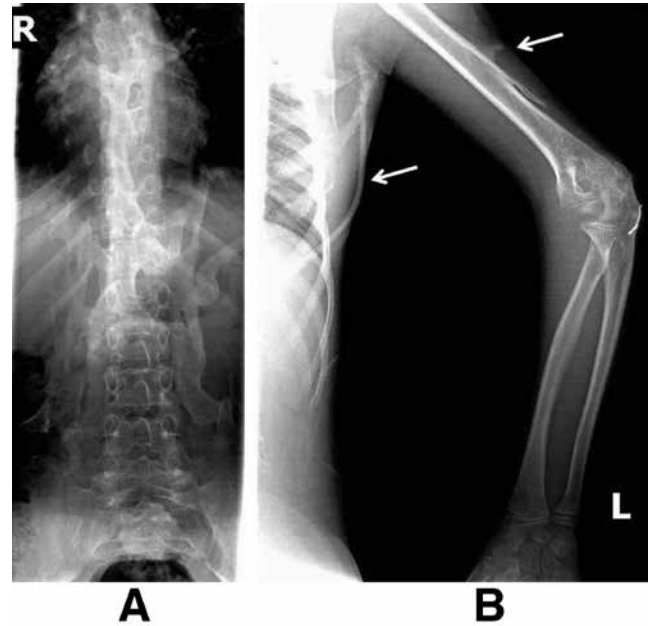
Olgu

On iki yaşında erkek hasta, öyküsünden aralarında akrabalık olmayan 37 yaşında baba ve 30 yaşında annenin, birinci gebeliğinden birinci yaşayan olarak zamanında 3,100 gr olarak spontan vajinal yol ile doğduğu, ilk defa dokuz aylıkken aşı sonrasında sol deltoid bölgede, daha sonra sağ femoral bölgede enjeksiyon yerinde sertlik olduğu, takip eden yıllarda boyun ve sırtta sertlik ve hareket kısıtlılığı olduğu, lezyon bölgesinden yapılan eksizyonel biyopsinin osteokondrom tanısı aldığı, bir başka sağlık kuruluşunda "herediter ekzositoz" tanısı ile izlendiği, sağ kolunda parçalı kemik kırığı olduğu, yapılan kemik biyopsisinin osteokondrom olarak rapor edildiği, yedi yaşında işitme kaybı yakınmasının eklendiği öğrenildi. Eşlerde ve eşlerin yakınlarında benzer kemik hastalığı olmadığı ifade edildi. Fizik muayenesinde; vücut ağırlığı: 34 kg [-0,67 standart sapma puanı (SDS)], boy: 143 cm (-0,74 SDS), boyun hareketlerinde ve eklem hareketlerinde kısıtlılık, göğüs ekspansiyonunda kısıtlılık, gövde ve ekstremitelerde kemik deformiteleri ve deri altına doğru büyüyen kemiksi (osseoz) yapılar saptandı (Resim 1). İskelet grafilerinde deri altında birçok bölgede bazen serbest, bazen kemik ile devamlılık



Resim 1. Heterotropik ossifikasyon odaklarına bağlı sırtta görülen sert, kemiksi yapılar (1A), Hastanın takibinde akut alevlenme sonrasında kemiksi yapılarda belirgin artış (ok işareti ile gösterilen) (1B)

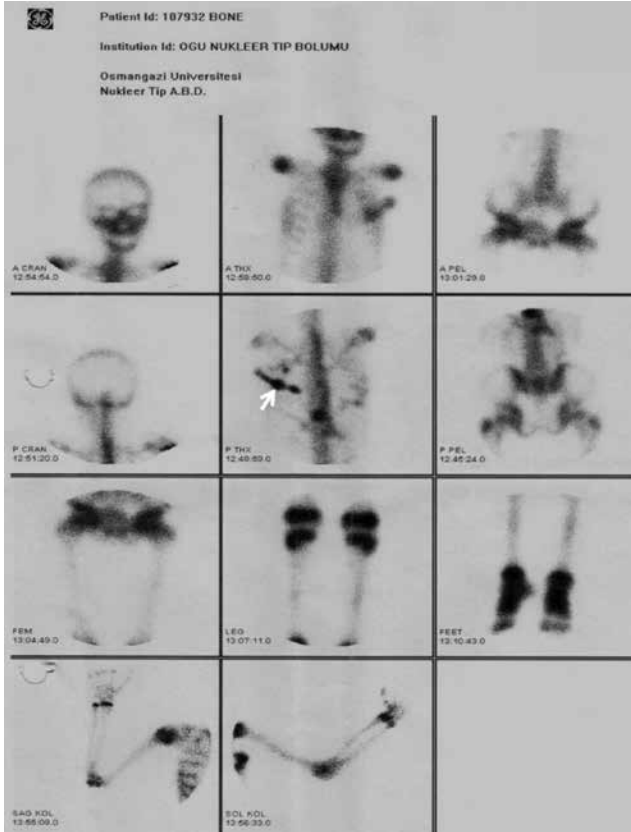
gösteren kemik çıkıntıları ve kalsifikasyon odakları, sırtta sağ tarafta tüm göğüs duvarını çaprazlayan ekstra kemik oluşumu saptandı (Resim 2). Tüm vücut sintigrafisinde artmış aktivite tutulumları izlendi (Resim 3). Hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı, serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfat, idrar kalsiyum, kreatinin ve fosfor düzeyleri normal sınırlardaydı. Hastanın klinik bulguları ve radyolojik görüntüleri ile FOP tanısı konuldu. Ailesine, travmalardan ve mümkün olduğu kadar enjeksiyonlardan, diş çekiminde lokal anesteziye kaçınmaları önerildi. Hastanın sırt bölgesinde oluşan şişlik ve yeni kemik oluşumu nedeniyle 2 mg/kg/g 4 gün prednizolon tedavisi verildi. Steroid tedavisi ile atakların daha kolay atlatıldığı öğrenildi. Uzun süreli klinik bulguları hafifledi. Üç ay sonra tekrar sırtında yeni kemik oluşumu nedeniyle başvuran hastaya oral alendronat tedavisi başlandı. Üç ay oral bifosfonat tedavisi kullanılması sonrasında, hastamızda oluşan yumuşak doku şişliğinde artış olması nedeniyle, oral bifosfonat tedavisi kesilerek yerine intravenöz pamidronat tedavisi (1 mg/kg/gün dozunda 3 ayda bir 3 gün süreyle) başlandı.



Resim 2. Hastanın radyolojik grafileri, Servikal ve torakolomber bölgelerde spinal kolon boyunca sağlı sollu yayılımlar gösteren kemikleşme odakları (2A), Humerus 1/3 distalinde aşılama sonrası ortaya çıkan yeni kemik odağı (ok işareti ile gösterilen), sol aksilladan başlayan toraks boyu aşağıya doğru yumuşak doku içerisinde yeni kemik dokusu oluşumları (ok ile gösterilen) (2B)

Tartışma

FOP'da heterotropik ossifikasyon çocukluk döneminde başlar ve cerrahi travma, yumuşak doku zedelenmesi, intramusküler aşılama, dental girişimlerdeki enjeksiyonlar ve influenza benzeri hastalıklar ile alevlenme gösterir (2,10). BMP4 iskelet kası tarafından üretilir ve yumuşak doku zedelenmesi olan bölgelerde ekspresyonu artar. Normalde BMP4, BMP antagonistlerinin ekspresyonunu da uyarır. BMP4 antagonist cevabında azalma, progresif kemik oluşumuna yol açar. BMP4 mononükleer hücreleri çekerek anjiogenezisi ve fibroproliferasyonu uyarır. İskelet kası ve diğer bağ dokularında matür karmaşık kalsifikasyon veya kemiksi oluşumlara neden olur (11-13). Hastalık genellikle spontan mutasyonlar sonucu meydana gelir ve aile öyküleri yoktur. Çok az hastada otozomal dominant kalıtım da gözlenmiştir (14-16). Bizim hastamızda da aile öyküsü olmaması nedeniyle spontan bir mutasyon



Resim 3. Tüm vücut kemik sintigrafisinde özellikle sırt bölgesinde spinal kolon boyunca ve spinal kolonun sağına soluna doğru yayılım gösteren kalsifikasyon odaklarına bağlı artmış aktivite tutulumları dikkat çekmektedir

sonucu geliştiği düşünüldü. Hastalığın sıklığı genel popülasyonda 1/2000000 olarak bildirilmiş, cinsiyet, ırk, etnik grup ve bölge farkı bildirilmemiştir (2,4). FOP'da alevlenmeler kendiliğinden ortaya çıkabilir ve ilerleme hızı hastaya ve çevresel faktörlere göre değişiklik gösterir. Ortalama yaşam süresi 40 yıldır. Hastalar genellikle 3. dekatta tekerlekli sandalyeye bağımlı olurlar (9,16).

Nadir görülen bir hastalık olan FOP'da erken tanı konulması, hastalığın ilerlemesini hızlandıran gereksiz tanı ve tedavi girişimlerinin engellenmesi açısından çok önemlidir. Erken dönemde saptanan başparmak anomalileri ve baş, boyun, omuz bölgelerindeki tümör benzeri yumuşak doku şişlikleri, FOP tanısını düşündürmelidir (4). Hastamızda semptomlar dokuz aylıkken aşı sonrasında sol deltoid bölgede sertlik olarak başladığı, ayak parmaklarında iki taraflı hallux valgus saptanarak düzeltici cerrahi girişim uygulandığı, daha sonraki yıllarda boyun ve sırtta sertlik ve hareket kısıtlılığı geliştiği, başvurduğu sağlık kuruluşunda lezyon bölgesinden eksizyonel biyopsi yapıldığı, biyopsi bölgesinde hızla ilerleyen sertlik oluştuğu ve sağ kolundan tanısal amaçlı kemik biyopsisi yapıldığı, biyopsi sonrası sık oluşan alevlenme atakları ile hastalığın ilerlediği öğrenildi. Hastamızın öyküsünden ve fizik muayenesinde başparmakta malformasyon saptanması, yedi yaşında işitme kaybı tanısı alması ve tipik radyolojik bulgularının olması ile FOP tanısı konuldu.

Hastalığın önlenmesinde ve tedavisinde kesin kanıtlanmış bir tedavi yöntemi yoktur. Patofizyolojisi göz önünde bulundurularak kemik iliği transplantasyonu, kortikosteroidler, interferon gama, mast hücre inhibitörleri, aminobifosfonatlar, BMP antagonistleri, antianjiogenik ajanlar, thalidomid ve radyoterapi gibi tedavi seçeneklerinin kullanılabilmesi bildirilmiştir (11). Hastamızın takibinde yumuşak doku ve kas zedelenmesinin engellenmesi, intramusküler enjeksiyonlardan ve diş bakımında lokal anestetiklerden kaçınılması aileye anlatıldı. Akut alevlenme fark edildiği anda steroid tedavisi (metilprednizolon 2mg/kg/gün dozunda 4 gün süreyle) başlanması önerildi. Steroidlerin etki mekanizması FOP lezyonlarında saptanan lenfositler üzerine baskılayıcı etkisi ile kalsifikasyon oluşumunu engelleyebileceği veya daha hafif kalsifikasyon oluşumuna neden olabileceği düşünülmektedir. Kortikosteroidler özellikle çene eklemi ve submandibuler bölge lezyonlarında

önerilmekte, sırt, boyun ve gövdede uzun süreli kullanılmaması bildirilmektedir (2). Hastamızın 3 ay sonraki kontrolünde sırt bölgesinde kendiliğinden oluşan yumuşak doku şişliği ve yeni kalsifikasyon odağı gözlenmesi nedeniyle oral bifosfonat tedavisi başlandı. Bifosfonatlar osteoklastların yaşam süresini azaltır ve kemik şekillenmesi üzerine etkileri bulunur. Ayrıca büyüme faktörlerinin ve morfogonlerin salınımını engelledikleri bildirilmiştir (11). Klinikte etidronatin FOP tedavisinde yüksek dozda kullanımı ile kemik mineralizasyonu ve ossifikasyondaki inhibitör etki bildirilmiştir (11,17,18). Blaszczyk ve ark.'ları (19) oral bifosfonat kullanımının, yeni kemik oluşumunun sıklığını ve hastalığın ilerleme hızını azalttığını göstermişlerdir. Üç ay oral bifosfonat tedavisi kullanılması sonrasında, hastamızda oluşan yumuşak doku şişliğinde artış olması nedeniyle, oral bifosfonat tedavisi kesilerek yerine intravenöz pamidronat tedavisi (1 mg/kg/gün dozunda 3 ayda bir 3 gün süreyle) başlandı. Daha potent etkili pamidronat tedavisinin steroid tedavisi ile beraber veya tek başına intravenöz kullanımının semptomlarda düzelme sağladığı, immünmodülatör etkisinin olduğu, etidronata göre daha az osteomalazik etkisinin olduğu saptanmıştır (20). Nucci ve ark.'larının (21) bildirdiği olguda, altı yıl süre ile aralıklı olarak oral bifosfonat tedavisi uygulanmış, osteopeni gelişmesi üzerine tedavi sonlandırılmıştır. Hastamızın bir yıllık takibinde, üç ayda bir, üç gün süre ile uyguladığımız intravenöz pamidronat tedavisi sonrasında, aktif yumuşak doku şişliği ya da yeni kemik oluşumu gözlenmedi.

Sonuç olarak; akraba evliliklerinin sık görüldüğü ülkemizde, nadir görülen bu hastalığın insidansının daha yüksek olabileceğini, önlem alınmadığı takdirde 3 ve 4. dekadlarda solunum yetmezliği ve ölümlerle sonuçlanan bu hastalıkta, steroid ve bifosfonat ilaçlarının kontrollü olarak birlikte kullanımının literatür bilgilerine katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Etik

Hasta Onayı: Hastamızdan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Enver Şimşek, Çiğdem Binay, Konsept: Enver Şimşek, Dizayn: Enver

Şimşek, Veri Toplama veya İşleme: Çiğdem Binay, Nur Göbü, Analiz veya Yorumlama: Enver Şimşek, Literatür Arama: Çiğdem Binay, Nur Göbü, Yazan: Çiğdem Binay, Enver Şimşek.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Connor JM, Skirton H, Lunt PW. A three generation family with fibrodysplasia ossificans progressiva. J Med Genet 1993;30:687-9.
2. Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: Clinical and genetic aspects. Orphanet J Rare Dis 2011;6:80.
3. Kaplan FS, Xu M, Seemann P, Connor JM, Glaser DL, Carroll L, et al. Classic and atypical fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) phenotypes are caused by mutations in the bone morphogenetic protein (BMP) type I receptor ACVR1. Hum Mutat 2009;30:379-90.
4. Kaplan FS, Le Merrer M, Glaser DL, Pignolo RJ, Goldsby RE, Kitterman JA, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008;22:191-205.
5. Kamiya N, Kaartinen VM, Mishina Y. Loss-of-function of ACVR1 in osteoblasts increases bone mass and activates canonical Wnt signaling through suppression of Wnt inhibitors SOST and Dkk1. Biochem Biophys Res Commun 2011;414:326-30.
6. Cohen RB, Hahn GV, Tabas JA, Peeper J, Levitz CL, Sando N, et al. The natural history of heterotopic ossification in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. A study of forty-four patients. J Bone Joint Surg Am 1993;75:215-9.
7. Connor JM, Evans DA. Fibrodysplasia ossificans progressiva. The clinical features and natural history of 34 patients. J Bone Joint Surg Br 1982;64:76-83.
8. Katti E, Seringe R, Gordji A, Turpin JC. Fibrodysplasia ossificans progressiva. Apropos of a case. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot 1995;81:81-5.
9. Kaplan FS, Zasloff MA, Kitterman JA, Shore EM, Hong CC, Roche, DM. Early mortality and cardiorespiratory failure in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. J Bone Joint Surg Am 2010;92:686-91.
10. Smith R, Athanasou NA, Vipond SE. Fibrodysplasia (myositis) ossificans progressiva: Clinicopathological features and natural history. QJM 1996;89:445-6.
11. Kaplan FS, Shore EM, Glaser DL, Emerson S. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: Current treatment considerations. Clin Proc Intl Clin Consort FOP 2003;1:1-72.
12. Ahn J, Serrano de la Pena L, Shore EM, Kaplan FS. Paresis of a bone morphogenetic protein-antagonist response in a genetic disorder of heterotropic skeletogenesis. J Bone Joint Surg Am 2003;85:667-74.
13. Shore EM, Xu M, Shah PB, Hahn GV, Deardorff MA, Sovinsky L, et al. The human bone morphogenetic protein (BMP-4) gene: Molecular structure and transcriptional regulation. Calcif Tissue Int 1998;63:221-9.

14. Kartal-Kaess M, Shore EM, Xu M, Schwering L, Uhl M, Korinthenberg R, et al. Fibrodizplazi ossifikans progressiva (FOP): Watch the great toes! *Eur J Pediatr* 2010;169:1417-21.
15. Urtizbera JA, Testart H, Cartault F, Boccon-Gibod L, Le Merrer M, Kaplan FS. Progressive osseous heteroplasia. Report of a family. *J Bone Joint Surg Br* 1998;80:768-71.
16. Shore EM, Xu M, Feldman GJ, Fenstermacher DA, Cho TJ, Choi IH, et al. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodizplazi ossifikans progressiva. *Nat Genet* 2006;38:525-7.
17. Srivastava T, Alon US. The role of bisphosphonates in diseases of childhood. *Eur J Pediatr* 2003;162:735-51.
18. Brantus JF, Meunier PJ. Effects of intravenous etidronate and oral corticosteroids in fibrodizplazi ossifikans progressiva. *Clin Orthop Relat Res* 1998;346:117-20.
19. Blaszczyk M, Majewski S, Brzezinska-Wcislo L, Jablonska S. Fibrodizplazi ossifikans progressiva. *Eur J Dermatol* 2003;13:234-7.
20. Schuetz P, Mueller B, Christ-Crain M, Dick W, Haas H. Amino-bisphosphonates in heterotopic ossification: First experience in five consecutive cases. *Spinal Cord* 2005;43:604-10.
21. Nucci A, Queiroz LD, Santos AD, Camargo EE, Moura-Ribeiro MV. Fibrodizplazi ossifikans progressiva: Case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:342-7.