

**POUFNE**  
Oryginal

Kraków, dnia 11.09.2013 r.

**PORADNIA GENETYCZNA**  
Uniwersytecki Szpital Dziecięcy  
30-663 KRAKÓW  
ul. Wielicka 265,  
tel. 012/ 658-20-11 w.1043  
Fax ++48 12 658-44-46

**ZGM 17 636, USD 864 967,**  
Rodzice: Józefara Anna  
Józefara Mirosław  
37-310 Nowa Sarzyna, Sarzyna 547,  
woj. podkarpackie

### OPINIA GENETYCZNA

Pacjentka **Józefara Julia** ur. **14.09.2010 r.** została skierowana do Poradni Genetycznej celem rekonsultacji. W 12/2012 Pacjentka konsultowana była w Poradni Genetycznej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie, gdzie wysunięto podejrzenie mnogich wyrośli kostnych.

**Wywiad przed-i-okolourodzeniowy:** Pacjentka pochodzi z ciąży I, porodu I. Ciąża przebiegała prawidłowo do ok. 20 tygodnia. Wtedy pojawiły się obrzęki kończyn dolnych. W dalszym przebiegu ciąży wystąpiło nadciśnienie tętnicze krwi. W 34 tygodniu stwierdzono brak przyrostu masy ciała płodu, w 35. tygodniu bezwrodzie i znaczne nadciśnienie tętnicze krwi. Matka została hospitalizowana i rozwiązana w trybie nagłym przez cięcie cesarskie w 35. tygodniu ciąży. **Parametry urodzeniowe: 1610g/ 45cm/ 29cm/ 25cm/; w skali Apgar: 9<sup>1</sup>, 9<sup>5</sup> punktów.** Oprócz wcześniactwa i IUGR stwierdzono przykurcz kciuków, koślawość paluchów, przykurcz w stawach łokciowych. Wystąpiła nasilona żółtaczka noworodków. Stosowano fototerapię. **USG głowy IVH II<sup>o</sup>** po lewej stronie. **USG jamy brzusznej** - prawidłowe. Przeszła zapalenie płuc. Wystąpiły przejściowe zaburzenia elektrolitowe i hypoglikemia. Wypisana do domu w 17. dobie życia z masą ciała powyżej 2000g, w stanie dobrym do dalszej opieki specjalistycznej w protokole opieki nad wcześniakami.

**Wywiad noworodkowy i niemowlęcy:** Kontrolowana w Poradni Patologii Noworodka, Poradni Schorzeń Siatkówek, Poradni Audiologicznej, Neurologicznej, Preluksacyjnej i Ortopedii oraz Rehabilitacji. Rozwój przebiegał prawidłowo. W wieku 3/12 matka wyczuła zgrubienie w okolicy kolana lewego. Po diagnostyce wykonano resekcję zmiany w Klinicznym Oddziale Ortopedii i Traumatologii Dziecięcej Szpitala Wojewódzkiego Nr 2 w Rzeszowie w 08/2011. Wynik badania histopatologicznego wskazywał na osteochondroma. Po operacji nastąpiła szybka wznowa. Wykonano **TK uda lewego 10/2011** stwierdzając wznowę wyrośli. Pacjentkę skierowano do Poradni Onkologicznej dla Dzieci Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie. Wykonano ponowną resekcję w 12/2011. Badanie histopatologiczne nie wskazywało jednoznacznie na *myositis ossificans; zmiana o morfologii wyrośli chrzęstno-kostnej z hialinową chrząstką i szerokim pasem enchondralnej ossyfikacji; pod warstwą łącznotkankową pokrywającą wyrośl szeroki pas metaplastycznej myksoidnej chrząstki.* Po stwierdzeniu dwóch nowych wyrośli na kościach piszczelowych Pacjentka konsultowana w Poradni Genetycznej IMiDz w 06/2012. Wysunięto podejrzenie zespołu mnogich wyrośli kostnych (MES). Rozwój psychoruchowy: siedziała 6/12, stała 10/12, chodziła 11/12. Rozwój mowy nieco opóźniony.

**Wywiad okresu dziecięcego:** Ze względu na wznowę po operacji II wykonano **MRI okolicy lewego uda i kolana 05/2013** - *obrys zewnętrzny wyrośli nieregularny, poszarpany, zwłaszcza bocznie, modelowanie ścięgna mięśnia prostego uda i mięśnia obszernego bocznego; podstawa wyrośli zlokalizowana w dwóch miejscach, w obrębie podstawy brak ciągłości warstwy korowej kości udowej.* Pacjentka konsultowana w Poradni Ortopedycznej USD. W RTG stwierdzano raczej obraz skostnień niż wyrośli w obrębie pierwotnej zmiany. Zmiany w piszczelach trudne do określenia. Pacjentka skierowana do poradni genetycznej celem weryfikacji wstępnego rozpoznania.

**Badanie fizykalne:** (11.07.2013, *wiek 2 rż i 10/12*) Głowa, tułów - bez cech dysmorfii. Naczyniak kapilarny na ramieniu prawym w trakcie zanikania. Kończyny górne: prawidłowe, z wyjątkiem krótkich, przesuniętych proksymalnie kciuków i klinodaktylii V palców. Kończyny dolne: po stronie bocznej uda lewego blizna pooperacyjna, pod blizną wyczuwalne nieregularne masy kostne,

zgięcie w stawie kolanowym lewym ograniczone do 10 stopni, na powierzchni przyśrodkowej lewej piszczeli zgrubienie o średnicy 1cm; prawe udo prawidłowe; na przyśrodkowej powierzchni prawej piszczeli zgrubienie o średnicy 2 cm. Paluchy w obydwu kończynach skrócone, koślawe. Poza tym badanie fizykalne prawidłowe. Rozwój psychoruchowy prawidłowy.

**Wywiad rodzinny:** Nieobciążony występowaniem wad wrodzonych/chorób uwarunkowanych genetycznie.

Wyniki przeprowadzonych badań:

**Dermatoglify:** (11.07.2013) Trójpromienie osiowe w położeniu dystalnym. Klinodaktylia V palców rąk. Obustronne skrócenie paluchów.

**Pomiary antropometryczne:** (11.07.2013) Wzrost +2.2 SD. Masa/wzrost -9%, obwód głowy -1,2 SD do w.k. Proporcje ciała odpowiednie do wzrostu.

**Zdjęcie RTG rąk i stóp:** (11.07.2013) Jednopaliczkowość palucha lewego i szczytkowy paliczek proksymalny prawego. Strzałkowe odchylenie dystalnych paliczków paluchów. Pozostałe kości stop w normie. Zdjęcie rąk bez zmian. Obraz koresponduje z podejrzeniem FOP.

**Badanie molekularne w kierunku wybranych zespołów mikrodelecji/mikroduplikacji metodą MLPA (zestaw P245 MRC Holland):** (11.07.2013) Wynik **prawidłowy**. Analiza przesiewowa w kierunku wybranych zespołów nie wykazała obecności delecji/duplikacji charakterystycznych dla następujących zespołów: **1p36.33; 2p16.1; 3q29; 4p16.3** (z. Wolfa-Hirschhorna); **5p15.3** (z. Cri-du-Chat); **5q35.3** (z. Sotosa); **7q11.23** (z. Williamsa); **8q24** (z. Langeria-Giediona); **9q22.33; 11p13** (z. WAGR); **15q11.2** oraz **15q12** (z. Angelmana i z. Pradera-Williego); **15q24; 16p13.3** (z. Rubinsteina-Taybiego); **17p11.2** (z. Smith-Magenis); **17q11.2** (mikrodelecje NF1); **17p13.3** (z. Millera-Diekera); **17q21.31; 22q11.21** oraz **10p15.1** (z. DiGeorge'a); **22q13.33** (z. Phelan-McDermida);

**Rozpoznanie:** **Fibrodysplazja kostniejąca postępująca (FOP) M61.1**  
**Poradnictwo genetyczne. Z31.5**

**Wnioski:**

- **Fibrodysplazja kostniejąca postępująca (FOP)** (OMIM#135100) (inna nazwa stosowana w literaturze m.in w Polsce to **kostniejące zapalenie mięśni (MO)**) jest to rzadka **autosomalnie dominująca** choroba charakteryzująca się postępującym włóknieniem tkanki łącznej w tkankach miękkich (mięśnie, więzadła, podwiewie, ścięgna) z następującą ossyfikacją oraz charakterystyczną wrodzoną deformacją paluchów (skrócenie, koślawość, jednopaliczkowość). Częstość choroby ocenia się na 1: 2 000 000.
- Patofizjologia polega na tworzeniu się w mięśniach szkieletowych spontanicznych i pourazowych ognisk obrzęku z okołonaczyniowym naciekiem limfatycznym. Wczesne zmiany (jeszcze przed ossyfikacją) przypominają agresywnie przebiegającą młodzieńczą fibromatozę hialinową. Następuje intensywne angiogeneza i proliferacja tkanki łącznej, która postępuje wzdłuż powięzi mięśniowych; na tym podłożu zachodzi endochondralna ossyfikacja prowadząca do powstania tkanki kostnej typowej dla kości płaskich. Podejrzewa się, że ważną rolę pełnią tu komórki tuczne (Hum Pathol 2001;32:842).
- Choroba jest wywołana przez mutacje aktywujące w genie kodującym receptor typu I aktywiny A (*ACVRI*), locus 2q24.1, którego ligandem jest białko należące do grupy tzw. białek morfogenetycznych kości (BMP). Jak dotychczas jest to jedyny gen odpowiedzialny za występowanie znanych sporadycznych i rodzinnych przypadków FOP.
- Prognoza jest poważna. Przebieg choroby jest epizodyczny, z okresami zaostrzeń i stabilizacji. Z czasem dochodzi do rozległych kostnień prowadząc do unieruchomienia stawów i znacznego ograniczenia ruchomości. W większości przypadków w 3-iej dekadzie życia pacjenci poruszają się jedynie na wózku inwalidzkim i w życiu codziennym wymagają pomocy osób drugich. Największym zagrożeniem jest niemożność przyjmowania pożywienia (zesztywnienie stawu żuchwowego) i zaburzenia oddychania w związku z zeszywnieniem klatki piersiowej.
- Aktualnie nie ma leczenia przyczynowego. Leczenie objawowe polega na wczesnej diagnozie, unikaniu urazów i interwencji leczniczych grożących urazem tkanek miękkich i/lub tworzeniem się odczynów naprawczych. Trwają intensywne badania nad

leczeniem nakierowanym nad lekami działającymi na szlak sygnałowy TGF-beta/BMP, a w szczególności niskocząsteczkowego inhibitora receptora typu I aktywny A.

- Wskazana opieka wielospecjalistyczna pod kierunkiem ortopedy najlepiej w ośrodku referencyjnym mającym doświadczenie w diagnostyce i leczeniu dysplazji kostnych np. w Klinice Ortopedii Dziecięcej USD w Krakowie. Jednak należy zaznaczyć, że aktualnie w Polsce nie ma specjalistycznego ośrodka/programu prowadzącego leczenie FOP. Listę referencyjną lekarzy-ekspertów na całym świecie można znaleźć na stronie internetowej International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Association: [http://www.ifopa.org/index.php?option=com\\_content&view=article&id=63&catid=30&Itemid=166&lang=en](http://www.ifopa.org/index.php?option=com_content&view=article&id=63&catid=30&Itemid=166&lang=en). Istnieje także polska strona prowadzona przez pacjentów z FOP, która może być pomocna w uzyskaniu wsparcia: <http://www.fop.pcp.pl/index.html>.
- Najczęściej osoby z FOP nie zakładają rodzin. Niemniej jednak, jeżeli w przyszłości u Pacjentki zachodziłaby taka możliwość, to występować będzie **50%** ryzyko przekazania choroby potomstwu.
- Ryzyko powtórnego wystąpienia FOP u dziecka w kolejnej ciąży jest Rodziców Pacjentki jest niewielkie.
- Ze względu na bardzo rzadki charakter choroby, dewastujący przebieg z poważnym rokowaniem i brak ośrodka w Polsce specyficznie zajmującego się tą chorobą, należy umożliwić Pacjentce wsparcie finansowe, jeśli rodzice znajdą możliwości leczenia poza granicami kraju.

Lek.med. MAREK KARPIŃSKI  
30-001 Kraków, ul. Sucha 1A/28  
tel. 012-206-15-91  
980610992 2321495

prof. dr hab. Jacek J. Pietrzyk  
Specjalista chorób dzieci  
Specjalista pediatrii klinicznej  
9769551 980611761