

CHOROBY MIĘŚNI

Władysław Godlewski¹, Jarosław Zagórski¹, Bogdan Błaszczuk²

Received: 04.09.2008

Accepted: 11.09.2008

Published: 30.09.2008

Przypadek kostniejącego zapalenia mięśni

Myositis ossificans progressiva

¹ Klinika Neurologii i Epileptologii II Katedry Chorób Układu Nerwowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

² Zakład Diagnostyki i Terapii Radiologicznej i Izotopowej Katedry Medycyny Nuklearnej i Diagnostyki Obrazowej UM w Łodzi

Adres do korespondencji: Klinika Neurologii i Epileptologii II Katedry Chorób Układu Nerwowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, tel./faks: 042 639 35 91

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Myositis ossificans albo *fibrodysplasia ossificans progressiva* (FOP) to bardzo rzadkie genetycznie uwarunkowane schorzenie tkanki łącznej objawiające się wrodzonymi wadami paluchów stóp już u noworodków, a w dalszym życiu postępującym procesem kostnienia tkanek miękkich, stopniowo prowadzącym do unieruchomienia pacjenta. Kliniczne objawy choroby rozwijają się zwykle już w pierwszej dekadzie życia. Przybierają wówczas postać dużych i bolesnych obrzemień w obszarach tkanki łącznej. Początkowo ogniska te przypominają proces nowotworowy. Obrzemia przechodzą później w formę kostnienia. W pracy opisano przypadek 30-letniej chorej, która obecnie jest całkowicie unieruchomiona, a urodziła się z wrodzoną koślawością i zniekształceniem palców stóp i rąk. Początek choroby miał miejsce w 4.-5. roku życia. Proces kostnienia tkanki łącznej postępował u chorej stopniowo, z gwałtownym nasileniem po urazie tułowia (upadek z roweru) i pobraniu wycinka mięśnia do badania histopatologicznego. Diagnozę choroby postawiono dość wcześnie (w 6. roku życia) i wdrożono leczenie etydronianem sodu (Didronel), jednak wydaje się, że bez wpływu na naturalny przebieg choroby.

SŁOWA KLUCZOWE: kostnienie, *fibrodysplasia ossificans progressiva*, patogeneza, przebieg kliniczny, próby terapeutyczne

Summary

Fibrodysplasia ossificans progressiva is uncommon genetic disease of connective tissue characterized by congenital defects already in newborns. Clinical symptoms of that disease develop usually in the beginning of human life. The disease was displaying forms of big pain swellings. At first, the focus was to treat it like a benign tumour. Later, those swellings started to change in calcinosis. We report of the case 30-year-old woman, who was born with congenital defects characterized by distort of the fingers and feet. That disease was started in 4-5 year of old. The process of ossification walked progressively. The sharp worsening of health occurred after injury (fall of the bike). Diagnoses of downloading stretch the muscle and biopsy of muscle was performed. The diagnosis of the disease was early in 6 years of old and the treatment with etidronate sodium was unsuccessful on natural course of the disease.

KEY WORDS: calcinosis, *fibrodysplasia ossificans progressiva*, pathogenesis, clinical course, proof of treatment

Bwyjąją rzadkie jednostki chorobowe sprawiające kłopot, gdyż ich etiologia jest nieznaną, przez co i terapia całkowicie nieefektywna. Do takich schorzeń należy m.in. postępujące kostnienie mięśni (*myositis ossificans progressiva*) lub postępujące kostniejące zapalenie mięśni, czyli *fibrodysplasia ossificans progressiva* (FOP)^(1,2). Specyficzny obraz chorobowy po raz pierwszy opisał Guy Patin w 1692 roku⁽³⁾, a następnie w 1867 roku Munchmeyer. W 1974 roku McKusick zaproponował nazwę *fibrodysplasia ossificans*.

FOP to bardzo rzadka uwarunkowana genetycznie choroba tkanki łącznej polegająca na wytwarzaniu się mas kostnych w tkance śródmięśniowej i okołomięśniowej oraz w ścięgnach lub torebkach stawowych. Wytwarzane masy kostne utrudniają ruchy zarówno w samych mięśniach, jak i w stawach, niekiedy mają tendencje do tworzenia mostów kostnych, skutecznie ograniczając w ten sposób ruchomość^(4,5).

Uważa się, że wrodzone wady rąk i stóp mogą sugerować rozwinięcie się tej choroby w przyszłości. Ponadto obserwuje się: skrócenie kciuków, skrócenie i koślawość paluchów, synostozę i hipoplazję paliczków rąk⁽⁶⁾. Rzuty choroby mogą być samoistne lub prowokowane przez urazy. Choroba zwykła rozwijać się już w pierwszej dekadzie życia. Heterotopowe ogniska kostnienia z początku brane są za nowotwory. Przybierają wówczas postać dużych i bolesnych obrzmień w obszarach tkanki łącznej. Początkowo obrzmienia te mogą się cofać, niekiedy jednak pozostają, przechodząc w formę kostnienia⁽⁷⁾.

Powtarzające się rzuty choroby doprowadzają do zeszywnienia wszystkich dużych stawów kośćca osiowego i kośćca kończyn, a w efekcie do unieruchomienia chorego.



Rys. 1. Zdjęcie RTG stóp w 1. roku życia. Obustronna koślawość paluchów z towarzyszącym jej przykurczem zgięciowym w stawie śródstopno-paliczkowym i międzypaliczkowym palucha

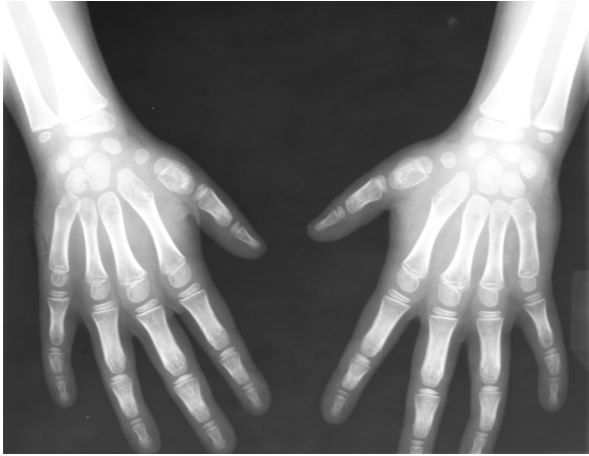
Choroba postępuje u chorych z różną prędkością i w różnym czasie. Zaobserwowano, że iniekcje lub zabiegi operacyjne pogarszają przebieg choroby. Ze względu na postępujący jej przebieg, pomimo rzadkości jej występowania, zawiązały się stowarzyszenia chorych na FOP i ich rodzin. Z ich danych wynika, że w 2005 roku w Niemczech było 20 chorych, a w Polsce zarejestrowano 15 pacjentów. Poniżej przedstawiony zostanie przebieg choroby jednego z nich.

OPIS PRZYPADKU

Chora K.K., urodzona siłami natury w 1978 roku, od początku wykazywała anomalie stóp – występowała u niej obustronna koślawość paluchów z towarzyszącym przykurczem zgięciowym w stawie śródstopno-paliczkowym i międzypaliczkowym palucha. Do 4. roku życia rozwój psychofizyczny chorej przebiegał prawidłowo. W tym czasie zaobserwowano ograniczenie ruchomości kręgosłupa szyjnego, rok później rodzice zaobserwowali przykurcz lewej ręki. W 1984 roku w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym nr 4 im. Marii Konopnickiej w Łodzi pobrano jej wycinek z mięśnia nadgrzebieniowego lewego – badanie to nie wyjaśniło jednak przyczyny choroby (a prawdopodobnie w konsekwen-



Rys. 2. Zdjęcie RTG stopy prawej w 11. roku życia. Widać deformację paliczka podstawnego palucha z jego skróceniem i pogrubieniem



Rys. 3. RTG rąk w 5. roku życia. Deformacja pierwszej kości śródreczą z niewielkim rozděciem trzonu i jego skróceniem, co uwiadcza się również skróceniem kciuka



Rys. 5. Zdjęcie RTG miednicy w 5. roku życia. Wyraźna progresja zmian widocznych w rentgenogramie z 4. roku życia – rozległe ogniska skostnienia w rejonie gałęzi prawej kości kulszowej, penetrujące w kierunku krętarza mniejszego z towarzyszącym zgrubieniem tkanek miękkich



Rys. 4. Zdjęcie RTG miednicy w 4. roku życia. Asymetria miednicy z wyższym ustawieniem prawego stawu biodrowego. Obustronnie niewielka koślawość kości udowych z rotacją wewnętrzną lewej kości udowej. Dyskretne zagęszczenie w rejonie gałęzi kości kulszowej prawej

cji spowodowało pojawienie się nowych przykurczów i ograniczenia ruchomości barku lewego). W tym samym roku, mimo że dziewczynka mogła jeszcze biegać i jeździć na rowerze, jej rodzicom udało się skonsultować ze specjalistami w Szwajcarii, którzy ustalili rozpoznanie: *myositis ossificans progressiva* (niestety brak na to dokumentacji medycznej). W Szwajcarii zaproponowano leczenie Didronelem (*etidronate disodium*) przez okres 6 miesięcy, jednak nie przyniosło ono efektu. W następnym roku po przypadkowym urazie (upadek z roweru) doszło do gwałtownego postępu choroby polegającego na pojawieniu się przykurczów i ogranicze-



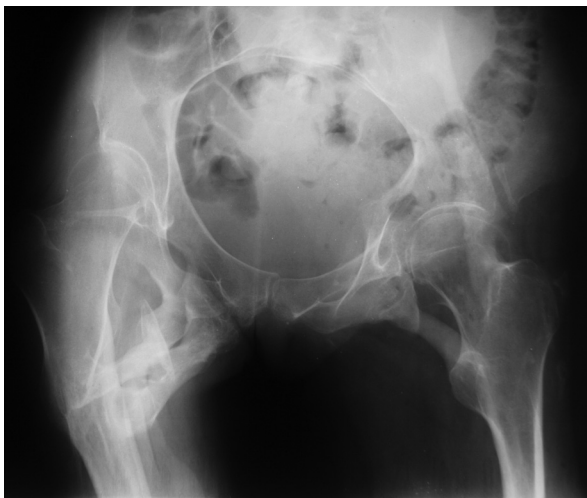
Rys. 6. Zdjęcie RTG miednicy w 11. roku życia. Widoczne masywne silnie wysycane skostnienia płaszczynowo łączące prawą kość kulszową z okolicą podkrętarzową prawej kości udowej. Obustronna koślawość kości udowych

niu ruchomości w kończynach dolnych. W 1988 roku chora była przez miesiąc hospitalizowana na Oddziale Rehabilitacji Szpitala im. Radlińskiego w Łodzi – hospitalizacji tej nie ukończono zgodnie z planem z powodu poważnej infekcji. Zalecono zakładanie na noc szyny gipsowej na kończyny dolne. W efekcie progresji choroby pacjentka w 1990 roku przestała chodzić.

W 1993 roku lekarz pediatra stwierdził ograniczenie ruchomości w stawach biodrowych do około 40°, całkowite usztywnienie kręgosłupa w odcinku piersiowo-lędźwiowym. Z tego powodu uznano inwalidztwo chorej i przyznano jej odpowiednią grupę. Pacjentka okresowo korzystała z zabiegów rehabilitacyjnych, ale nie przyniosło to poprawy.

W czasie badania, które odbyło się dnia 08.01.2008 roku, u chorej stwierdzono pełne ograniczenie ruchomości odcinka szyjnego kręgosłupa. Zaobserwowano, że:

- chora rozwiera usta na 2 cm, co umożliwia jej spożywanie pokarmów;
- kiedy kończyny górne ustawione są w ten sposób, iż krzyżują się nad klatką piersiową, pacjentka sama nie jest zdolna do wykonywania ruchów w stawach ramiennych i łokciowych;
- częściowo jest zachowana ruchomość w nadgarstkach i palcach (chora może obsługiwać telefon ko-



Rys. 7. Zdjęcie RTG miednicy w 30. roku życia. Strona prawa: masywne, pasmowate skostnienia widoczne są już nie tylko między kością kulszową, kością łonową i podkrętarzową częścią trzonu kości udowej, ale także wzdłuż mięśni biegnących równoległe do długiej osi kości udowej po jej stronie przyśrodkowej. Strona lewa: szerokie pasmo skostnień łączy krętarz mniejszy z guzem kulszowym. Równie szerokie pasmo kieruje się skośnie w dół z okolicy przyśrodkowej talerza biodrowego do krętarza większego kości udowej. Oprócz tego w tkankach miękkich wokół stawu biodrowego widoczne są pojedyncze, wolne ogniska skostnień

mórkowy oraz posługiwać się komputerem, tj. przesuwać myszkę).

Usztywniony odcinek piersiowo-lędźwiowy kręgosłupa nie pozwala na wykonanie jakiegokolwiek ruchu. W stawach biodrowych brak jest ruchu; zachowana ruchomość na około 15° w stawie kolanowym i skokowym po stronie prawej, po lewej brak ruchomości. Stan psychiczny i rozwój intelektualny chorej jest bardzo dobry, pomimo iż edukację ze względów zdrowotnych zakończyła na szkole podstawowej.

OMÓWIENIE

Etiologia FOP do niedawna była całkowicie nieznana. Wiadomo było, że kostnienie mięśni odbywa się rzutami, a niewielkiego rodzaju urazy, nawet zastrzyki, pogarszają ten stan⁽⁸⁾. Ostatnio wysunięto hipotezę, że przyczyną choroby może być nadprodukcja białka BMP4 (*bone morphogenetic protein 4*)⁽⁹⁾.

Linie limfoblastów uzyskane od chorych z FOP cechują się nadmierną ekspresją BMP4 wraz z jednoczesnym niedoborem lub obniżoną ekspresją jego antagonistów, m.in. nogginy i gremliny. BMP4 przyciąga komórki jednojądrzaste, pobudza powstawanie naczyń krwionośnych (angiogenezę) i rozrost tkanki łącznej, apoptozę oraz procesy kościotworzenia szlakiem śródchrzęstnym, prowadząc tym samym do powstania poza układem



Rys. 8. Zdjęcie RTG klatki piersiowej w 6. roku życia. Po stronie prawej widoczne są masywne skostnienia w rejonie kąta przyśrodkowego łopatki i jej grzebienia tworzące wyrosła kostno-chrzęstne biegnące w kierunku 1. żebra. Słabo wysycane skostnienia w rejonie kąta dolnego i bieguna bocznego łopatki biegnące w kierunku 5. i 6. przestrzeni międzyżebrowej (wzdłuż mięśnia z najszerzego grzbietu i/lub mięśnia zębatego przedniego). Zaznaczone zgrubienia tkanek miękkich. Po stronie lewej w ścianie bocznej klatki piersiowej widać bardziej intensywne skostnienia lokalizujące się symetrycznie do tych po stronie przeciwnej

kostnym dojrzałych beleczek kostnych. Biopsje wykonywane u chorych z FOP wykazywały naciekanie przestrzeni okołonaczyniowych przez limfocyty T i B, które następnie mają tendencję do przemieszczania się w głąb zajętych mięśni szkieletowych⁽⁶⁾. Ponadto w tych samych biopsjach stwierdza się obumieranie mięśni szkieletowych. Nasilony rozrost tkanki łącznej jest połączony z towarzyszącym powstawaniem nowych naczyń. Na każdym etapie FOP można spotkać wiele tkankowych komórek tłuszczowych. Mogą one także pobudzać procesy tkankowe, w tym rozrost tkanki łącznej, obrzęk i tworzenie naczyń krwionośnych. Pewnym problemem może być diagnostyka różnicowa biopsjatu. Należy zauważyć, iż proces gojenia się kości po złamaniu różni się od nacieku w FOP. W tym ostatnim proces zapalny składa się przede wszystkim z limfocytów, a przy złamaniu obserwowane są głównie obojętnochłonne granulocyty i monocyty. W odróżnieniu od tworzenia się kości w okresie zarodkowym przebiega on bez zmian charakterystycznych dla odczynu zapalnego⁽¹⁰⁾.

Rozwój pojedynczego ogniska FOP w badaniach pod mikroskopem przebiega sukcesywnie, a zatem na początku mamy nacieki limfocytarne, potem obumieranie komórek mięśni szkieletowych, wzrost tkanki włóknistej, powstawanie nowych naczyń, zaś w końcowym etapie tworzenie się tkanki chrzęstnej, a następnie kostnej.



Rys. 9. Zdjęcie RTG klatki piersiowej w 30. roku życia. Widać rozległą deformację układu kostnego z esowatym skrzywieniem kręgosłupa, zniekształceniem żeber i obręczy barkowej. Rozległe skostnienia tkanek miękkich, „mostkując” obustronnie żebra i łopatki, przyjmują postać masywnych wyrostki kostno-chrząstecznych powodujących znaczne zniekształcenie i zatarcie zarysów tych elementów kostnych, a zwłaszcza łopatek. Przymusowe ustawienie powoduje ograniczenie ruchomości, zwłaszcza w prawym stawie ramiennym. W głowie prawej kości ramiennej rozległa torbielowata przebudowa

Wydaje się również, że ich powyższe procesy przebiegają znacznie szybciej w zewnętrznej części ogniska aniżeli w wewnętrznej.

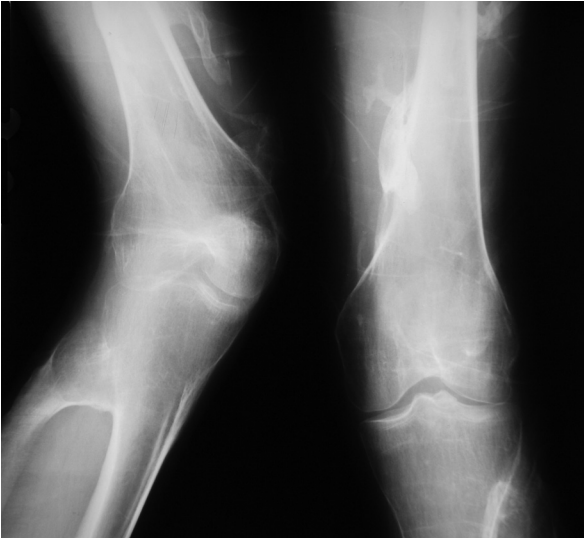
U naszej pacjentki przebieg choroby był typowy. Zaczął się około 4.-5. roku życia i postępował zgodnie z danymi z piśmiennictwa w sposób skokowy, z nasileniem po urazach⁽¹¹⁾.

Pozostają jeszcze do rozważenia ewentualne kwestie terapeutyczne. Z uwagi na małą liczbę chorych dotychczasowe obserwacje nie mogą być uważane za w pełni wiarygodne i powtarzane na większej liczbie chorych.

Największe kontrowersje związane są ze stosowaniem kortykosteroidów (ze względu na ich silne działanie hamujące na limfocyty). Uważa się, że można je stosować w krótkim, bo 4-dniowym okresie, co winno być wcześniej zainicjowane i jako lek objawowy ograniczone do 1-2 ważnych stawów. Podawane są w dużych dawkach – 2 mg encortonu na kilogram. Po jego odstawieniu zalecana jest kontynuacja niesterydowymi lekami przeciw-



Rys. 10. Zdjęcie RTG boczne prawego stawu kolanowego w 11. roku życia. Widoczne cechy osteoporozy z poprzecznymi linijnymi zagęszczeniami odpowiadającymi okresowo intensywniejszej mineralizacji kości. W obrębie tkanek miękkich tylnej powierzchni uda, tuż nad dołem podkolanowym, widać nieregularne palczaste ogniska skostnień. Mniejsza zmiana podobnego typu jest widoczna nad rzepką na przedniej powierzchni uda



Rys. 11. Zdjęcie RTG stawów kolanowych w 30. roku życia. Widoczne są mnogie, różnokształtne ogniska skostnień, głównie w obrębie dystalnej części uda. Poprzez łączność z elementami kostnymi szkieletu większość z nich przyjmuje postać wyrosła kostno-chrzęstnych. Przykurcz z koślawym ustawieniem w prawym stawie kolanowym. Widać obustronną deformację głów kości strzałkowych i chrząstkozrostów strzałkowo-piszczelowych

zapalnymi lub inhibitorami cyklooksygenazy-2 (COX-2) czy leukotrienowymi⁽¹²⁾.

Ze względu na udział komórek tłuszczowych w patomechanizmie choroby próby stosowania leków antyhistaminowych zawiodły. Podobnie nie sprawdziły się inhibitory COX-2. Tendencja ostatnich lat w medycynie wiąże się z ewentualnymi możliwościami zastosowania terapii genowej w FOP. Być może pomocne byłoby zastosowanie genu noggin, choć z drugiej strony nie ma danych wskazujących, by geny kodujące nogginy były uszkodzone. Dotychczasowe dane są związane z wynikami prac eksperymentalnych polegających na bezpiecznej regulacji ekspresji genu noggin w organizmie⁽¹³⁾.

Substancje hamujące rozwój angiogenezy są szeroko badane, jak dotąd uwaga badaczy skupia się głównie na jej zwalczaniu w chorobach nowotworowych.

Zastosowanie talidomidu jako leku II fazy u chorych z FOP nie dało jednoznacznych, tj. pozytywnych wyni-

ków. Ze względu na udowodnioną zdolność do hamowania procesów mineralizacji tkanki kostnej, czyli zaburzeń procesów kostnienia, jedną z badanych substancji był również etidronat (1-hydroksy-1-dwufosfonian etanu). Dłuższe obserwacje nie wykazały jednak, by etidronat mógł przeciwdziałać naturalnemu biegowi choroby.

PIŚMIENICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Pilch-Kowalczyk J., Klimek B., Konopka M., Zymor-Zagórska A.: Postępujące kostniejące zapalenie mięśni – opis przypadku. *Wiad. Lek.* 2003; 56: 293-297.
2. Szulc A.: Postępujące kostnienie mięśni: choroba Munchmeyerera. W: Marciniak W., Szulc A. (red.): *Ortopedia i rehabilitacja*. PZWL, Warszawa 2005: 193-194.
3. Goldman A.B.: Heritable diseases of connective tissue, epiphyseal dysplasia, and related conditions. W: Resnick D. (red.): *Diagnosis of Bone and Joint Disorders*. WB Saunders, Philadelphia 2002: 4409-4415.
4. Mahboubi S., Glaser D.L., Shore E.M., Kaplan F.S.: Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatr. Radiol.* 2001; 31: 307-314.
5. Whyte M.P.: Fibrodysplasia (myositis) ossificans progressiva. W: Favus M.J. (red.): *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Wyd. 2, Raven Press Ltd., New York 1993: 393-395.
6. Smith R., Athanasou N.A., Vipond S.E.: Fibrodysplasia (myositis) ossificans progressiva: clinicopathological features and natural history. *QJM* 1996; 89: 445-446.
7. Levy C.E., Lash A.T., Janoff H.B., Kaplan F.S.: Conductive hearing loss in individuals with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Am. J. Audiol.* 1999; 8: 29-33.
8. Hausmanowa-Petrusewicz I.: *Choroby mięśni*. PWN, Warszawa 1993: 413-415.
9. Shafritz A.B., Shore E.M., Gannon F.H. i wsp.: Overexpression of an osteogenic morphogen in fibrodysplasia ossificans progressiva. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 555-561.
10. Glaser D.L., Kaplan F.S.: Treatment considerations for the management of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism* 2005; 3: 243-250.
11. Puszczewicz M., Kolczewska A., Zimmermann-Górska I. i wsp.: Postępujące kostnienie mięśni – opis przypadku. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2007; 117: 53-56.
12. Brantus J.F., Meunier P.J.: Effects of intravenous etidronate and oral corticosteroids in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1998; (346): 117-120.
13. Sémonin O., Fontaine K., Daviaud C. i wsp.: Identification of three novel mutations of the noggin gene in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Am. J. Med. Genet.* 2001; 102: 314-317.