

Zuzanna Gogulska<sup>1</sup>, Żaneta Smoleńska<sup>2</sup>, Mariusz Kwarciany<sup>3</sup>, Arkadiusz Szarmach<sup>4</sup>, Zbigniew Zdrojewski<sup>2</sup><sup>1</sup>Studenckie Koło Naukowe Reumatologii przy Klinice Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii, Gdański Uniwersytet Medyczny<sup>2</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii, Gdański Uniwersytet Medyczny<sup>3</sup>Katedra Neurologii, Klinika Neurologii Dorosłych, Gdański Uniwersytet Medyczny<sup>4</sup>II Zakład Radiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

# Postępujące kostniejące zapalenie mięśni — wciąż aktualny problem diagnostyczny

## Fibrodysplasia ossificans progressiva — a still current diagnostic problem

### STRESZCZENIE

Postępujące kostniejące zapalenie mięśni (FOP, *fibrodysplasia ossificans progressiva*) jest rzadką chorobą genetyczną, charakteryzującą się zaburzeniem osteogenezy pod postacią wrodzonych malformacji i heterotopowego kostnienia, wywołanych mutacją genu receptora aktywiny typu 1. Progresja choroby prowadzi do znacznego upośledzenia ruchomości pacjenta i przedwczesnego zgonu. Jednym z głównych objawów jest obrzęk tkanek miękkich, który może

być powodem skierowania chorego do reumatologa. W artykule przedstawiono przypadek 32-letniej pacjentki, u której wystąpił nagły epizod FOP imitujący zakrzepicę żylną. Diagnostykę postawiono po 17 latach od wystąpienia pierwszych objawów. Z racji rzadkiego występowania FOP nadal stanowi więc poważny problem diagnostyczny i terapeutyczny.

Forum Reumatol. 2020, tom 6, nr 4: 173–177

**Słowa kluczowe:** postępujące kostniejące zapalenie mięśni; zapalenie mięśni; zakrzepica żylna

### WSTĘP

Postępujące kostniejące zapalenie mięśni (FOP, *fibrodysplasia ossificans progressiva*) jest bardzo rzadką chorobą genetyczną, występująca z częstością około 1 na 2 miliony, dziedziczną w sposób autosomalny dominujący. U podłoża zaburzeń leży mutacja genu receptora aktywiny typu 1 (*ACVRI*) [1], który jest miejscem docelowym działania tak zwanych białek morfogenetycznych kości (BMP, *bone morphogenetic protein*), odpowiedzialnych za procesy kościotworzenia. Mutacja ta prowadzi do transformacji komórek śródbłonka w osteoblasty.

Do objawów klinicznych należą bolesne obrzęki tkanek miękkich i postępujące heterotopowe kostnienie głównie w obrębie mięśni posturalnych, co stopniowo ogranicza spraw-

ność fizyczną pacjenta [2]. Ponadto występują wrodzone deformacje kostne przede wszystkim w obrębie paluchów stóp i szkieletu osiowego [3], a także inne zaburzenia, w tym neurologiczne. Zwykle długość życia pacjentów z FOP wynosi około 40 lat. Nie istnieje skuteczne leczenie przyczynowe, a postępowanie polega na redukowaniu liczby nowych ognisk kostnienia, stanu zapalnego oraz unikaniu procedur inwazyjnych [4]. Niestety, ze względu na bardzo rzadkie występowanie choroby i jej słabą znajomość, diagnoza często stawiana jest dopiero po wielu latach.

Celem pracy było przedstawienie trudności diagnostycznych u pacjentki z FOP, u której masywny obrzęk kończyny dolnej i wysokie stężenie D-dimerów sugerowały incydent zakrzepicy żyłnej.

### Adres do korespondencji:

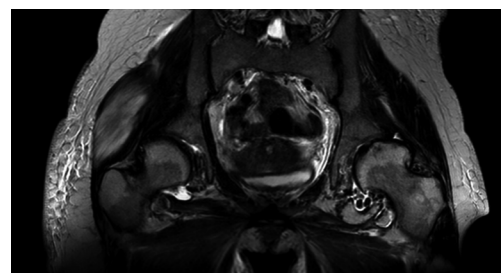
Zuzanna Gogulska  
Studenckie Koło Naukowe  
Reumatologii przy Klinice Chorób  
Wewnętrznych, Chorób Tkanki  
Łącznej i Geriatrii, Gdański  
Uniwersytet Medyczny  
ul. Dębinki 7  
80–952 Gdańsk  
e-mail: zgogulska@gmail.com

## OPIS PRZYPADKU

Dolegliwości pacjentki zaczęły się w 2002 roku pod postacią niebolesnego guza w okolicy szyi. Badanie histopatologiczne wykazało nieswoisty naciek zapalny. Zmiana uległa samoistnej remisji, lecz po kilku tygodniach wystąpił kręcz szyi. Pacjentka zgłaszała również bóle stawów kolanowych i biodrowych, które diagnozowano jako chondromatozę maziówkową i zwyrodnienie stawów. Wykonano artroskopię stawu biodrowego lewego, po której zaobserwowano pojawienie się podobnej zmiany guzowatej na udzie lewym. Uległa ona również samoistnej regresji, lecz dołączył przykurcz całej kończyny dolnej, który utrzymuje się do dziś. W 2013 roku pacjentka zdecydowała się na zabieg przecięcia obu mięśni mostkowo-obojęzyczkowo-sutkowych, który całkowicie wyeliminował objawy kręczu szyi, jednakże do obrazu choroby dołączył szczękoscisk. Wdrożono regularne iniekcje toksyny botulinowej. W 2017 roku 32-letnia pacjentka zgłosiła się na oddział ratunkowy z powodu masywnego, bolesnego obrzęku prawej kończyny dolnej. Objawy narastały od około tygodnia. Podczas badania fizykalnego stwierdzono także znaczną skoliozę oraz wyczuwalne palpacyjnie stwardnienia tkanek miękkich w okolicy podbrzusza i pleców na wysokości dolnego odcinka piersiowego kręgosłupa. Pacjentka nie zgłaszała objawów mogących sugerować zatorowość płucną. Spośród wykonanych podstawowych badań niepokój budziło wysokie stężenie D-dimerów. Zlecony ultrasonograficzny test uciskowy nie uwidocznił cech zakrzepicy. Wdrożono leczenie przeciwkrzepliwie i skierowano pacjentkę do Kliniki Chorób Wewnętrznych Tkanki Łącznej i Ge-

riatrii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku celem pogłębienia diagnostyki.

Podczas hospitalizacji dodatkowo stwierdzono podniesione stężenia fosfatazy alkalicznej, kinazy kreatynowej i dehydrogenazy mleczanowej (tab. 1). Wykonano rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) miednicy, w którym uwidoczniiono cechy zapalenia mięśni (ryc. 1). Diagnostykę poszerzono o badania immunologiczne i histopatologiczne w kierunku miopatii, których niejednoznaczny wynik nie wykluczył etiologii zapalnej (tab. 2). Wdrożono ogólnoustrojowe leczenie przeciwzapalne (glikokortykosteroidy, NLPZ) i leki rozluźniające mięśnie szkieletowe. W kontrolnym badaniu MRI opisano znaczną remisję zmian zapalnych. Chorą skierowano do Kliniki Neurologii celem modyfikacji leczenia — włączenia immunoglobulin. Niestety po podaniu pierwszej dawki wystąpił silny obrzęk barku i terapię przerwano. Pogłębiona diagnostyka radiologiczna układu kostnego uwidoczniła mnogie skupiska kostne o niejednoznacznej etiologii (ryc. 2, 3). Wysznuo podejrzenie postępującego kostniejącego zapalenia mięśni,



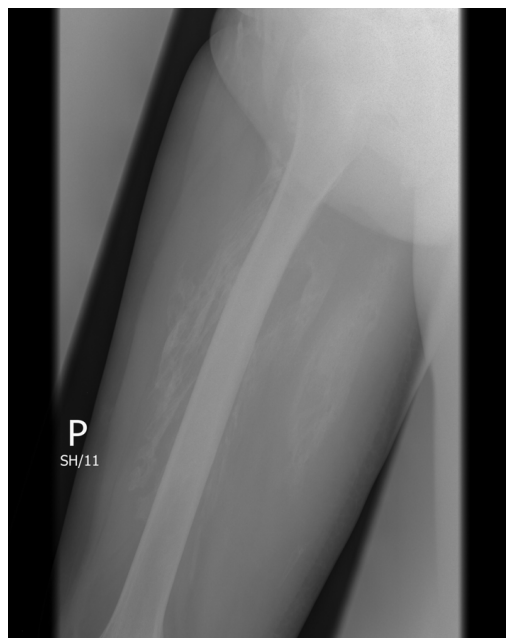
**Rycina 1.** Rezonans magnetyczny, obraz T2-zależny, płaszczyna czołowa, widoczny hiperintensywny obrzęk prawego mięśnia pośladkowego wielkiego

**Tabela 1.** Badania laboratoryjne

	Wynik badania	Zakres wartości referencyjnych
D-dimer	8781,65 ug/l	< 500 Ug/L
Fosfataza alkaliczna	369 mg/dl	37–98 mg/dl
Kinaza kreatynowa	287 U/l	29–168 U/l
LDH	253 U/l	125–220 U/l
CK-MB mass	3,3 ng/ml	0,0–6,6 ng/ml
Wapń całkowity we krwi	8,4 mg/dl	8,9–10 mg/dl
25-hydroksywitamina D	26,0 ng/ml	30–80 ng/mL
Parathormon	26,6 mg/dl	10–62 mg/dl
CRP	3,25 mg/l	0,0–5,0 mg/l
OB	6 mm/h	2–37 mm/h
Alat	15 U/l	< 55 U/l
Aspat	26 U/l	3–34 U/l

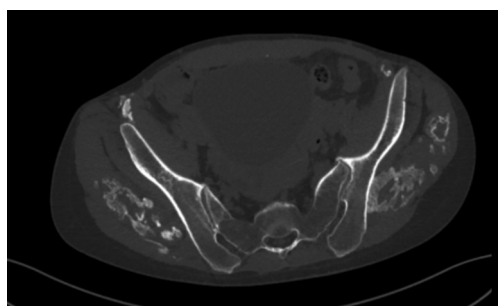
**Tabela 2.** Badania immunologiczne

	Wynik badania	Zakres wartości referencyjnych
Składowa C3 dopełniacza	0,88 g/l	0,9–1,8 g/l
<b>Badania serologiczne</b>		
Profil myositis rozszerzony (immunoblot)	Ujemny	Ujemny
Ana-hep-2 (elisa)	1:320 typ ziarnisty + jąderkowy	< 1:80
<b>Wycinek z prawego mięśnia czworogłowego uda</b>		
Immunoglobulina klasy A	(+) fluorescencja perimysium	
Immunoglobulina klasy M	Ujemny	
Immunoglobulina klasy G	(+ +) fluorescencja perimysium	
Fibrynogen	(+) fluorescencja perimysium	
Składowa dopełniacza c1q	Ujemny	
Składowa dopełniacza c3c	Ujemny	
<b>Wycinek skórno-naskórkowy</b>		
Immunoglobulina klasy A	Ujemny	
Immunoglobulina klasy M	Ujemny	
Immunoglobulina klasy G	Ujemny	
Fibrynogen	Ujemny	
Składowa dopełniacza c1q	Ujemny	



**Rycina 2.** Zdjęcie rentgenowskie uda prawego, widoczne pasmowate zaciemnienia w obrębie tkanek miękkich

które potwierdzono badaniem genetycznym. Pacjentka pozostaje pod opieką poradni neurologicznej i reumatologicznej. Kontynuuje leczenie glikokortykosteroidami, podjęto próbę leczenia palmidronianem. Okresowo są stosowane leki przeciwrzepliwne i iniekcje toksyny botulinowej. Pacjentka korzysta także z zabiegów fizjoterapii. Mimo tej terapii nie udaje się osiągnąć całkowitej remisji choroby.



**Rycina 3.** Tomografia komputerowa, widoczne masywne hiperintensywne ogniska w obu mięśniach pośladkowych wielkich

## DYSKUSJA

Opisany przypadek jest przykładem klasycznego FOP. Masywne obrzęki kończyn górnych i dolnych dotyczą niemalże wszystkich chorych. W 1997 roku zaobserwowano znaczące różnice między pojawiającymi się obrzękami kończyn górnych, które wystąpiły u każdego badanego wtedy pacjenta, a kończyn dolnych, które wystąpiły u 64% pacjentów, jednakże w znacznie bardziej rozlanej postaci, nasuwając podejrzenie zakrzepicy, którą ostatecznie potwierdzono jedynie w 4% przypadków [5]. Związek zakrzepicy z zapaleniami mięśni jest dobrze poznany, ale jego przyczyna nie jest dokładnie zdefiniowana. W przypadku FOP najpoważniejszym czynnikiem predysponującym wydaje się być ograniczenie ruchomości pacjentów oraz masywne obrzęki uciskające

naczynia, zaburzając przepływ krwi. Mimo że zakrzepica żylna jest poważnym stanem zagrożenia życia, u chorych na FOP nie zaleca się wdrażania terapii przeciwkrzepliwej w przypadku masywnego obrzęku kończyny bez solidnych przesłanek jej wystąpienia [6]. W prezentowanym przypadku obrzęk i stwardnienie tkanek uniemożliwia jednoznaczną interpretację testu uciskowego i wysokiego poziomu D-dimerów. Podczas zaostrzenia FOP o podobnym obrazie klinicznym zadaniem lekarza jest opanowanie bólu i obrzęku, umożliwiając pacjentowi powrót do poprzedniego stanu mobilności, co niestety nie zawsze jest możliwe. Nie istnieje specyficzne leczenie obrzęków u tej grupy pacjentów. Leczenie steroidami zwykle nie jest wystarczające, należy więc wdrożyć fizjoterapię, uniesienie kończyny lub rajstopy uciskowe [5]. Należy pamiętać, żeby kontrolować natężenie rehabilitacji, aby nie spowodować nowych zaostrzeń choroby. Warto też wspomnieć, że w wielu przypadkach ostry obrzęk przejdzie w przewlekły, gdy nowe ogniska kostnienia zaczynają uciskać naczynia limfatyczne.

Problem terapeutyczny, z którym spotkał się zespół autorów niniejszej pracy, dodatkowo komplikował brak ostatecznej diagnozy. Ujemny wynik miana przeciwciał typowych dla zapaleń mięśni powinien wzbudzić ostrożność lekarza i skłonić do poszukiwania nieimmunologicznych przyczyn. Ważnym elementem diagnostyki chorób tkanek miękkich jest biopsja skórno-mięśniowa, jednak w przypadku atypowego przebiegu jej wynik może być nierozstrzygający, a sama procedura niesie ryzyko zaostrzenia objawów choroby. Kluczową rolę w procesie diagnostycznym powinien odgrywać obraz kliniczny i diagnostyka radiologiczna. Bardzo dobrą metodą oceny jest pozytonowa tomografia emisyjna, która umożliwia wykrycie bezobjawowych ostrych ognisk choroby [7].

Niestety jest to badanie trudno dostępne, dlatego bardziej przydatnym jest MRI, w sekwencjach T1- i T2-zależnych, wykazujące ostry stan zapalny, oraz tomografia komputerowa, która lepiej obrazuje starsze ogniska choroby [8]. Jednoczesne zobrazowanie zapalenia i ognisk kostnych w mięśniach posturalnych powinno nakierować lekarza na prawidłową diagnozę i być może pozwoli to uniknąć wykonania badań inwazyjnych, takich jak biopsja skórno-mięśniowa. Powyższy przypadek potwierdza także użyteczność zdjęć RTG. Jednak ich prawidłowa interpretacja, bez uprzedniej znajomości choroby, może być trudna. Warto zaznaczyć, że na podłożu nie wszystkich obrzęków powstaną heterotopowe ogniska kostne oraz że proces kostnienia może przebiegać bezobjawowo. Badania obrazowe stanowią więc dobry sposób monitorowania progresji i ustalenia stopnia zaawansowania choroby.

Leczenie operacyjne szczękostępu u pacjentów z FOP, uważa się za terapię ostatniego wyboru, która może potencjalnie poprawić jakość życia chorych. Jednak praktycznie za każdym razem prowadzi do powstawania nowych ognisk choroby [9]. W opisanym w pracy przypadku wdrożono leczenie iniekcjami toksyny botulinowej. Jest to innowacyjne podejście [10], które przynosi bardzo dobre skutki terapeutyczne. Obserwuje się całkowite ustępowanie objawów szczękostępu. Mimo inwazyjnego charakteru procedury nie zaobserwowano nowych ognisk choroby mogących korelować z jej stosowaniem.

## WNIOSKI

Opisany przypadek prezentuje klasyczny przebieg FOP, który ze względu na swoje rzadkie występowanie i brak przyczynowego leczenia nadal stanowi poważne wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne dla lekarzy.

## ABSTRACT

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) is a rare genetic disease presenting osteogenesis disorders in the form of inborn malformations and heterotopic ossification caused by Activin A receptor type 1 gene mutation. Progression of the disease leads to significant movement impairment and premature death. One of the main symptoms is soft-tissue oedema, which can be a reason for referring the pa-

tient to a rheumatologist. In this article, we present a case report of 32 years old woman who suffered from a sudden outbreak of the disease, mimicking venous thrombosis. After 17 years from the first noted symptom, the diagnosis was finally made. Because of its rare prevalence, FOP is still a diagnostic problem.

**Forum Reumatol. 2020, tom 6, nr 4: 173–177**

**Key words: fibrodysplasia ossificans progressiva; myositis; venous thrombosis**

1. Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: clinical and genetic aspects. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6: 80, doi: [10.1186/1750-1172-6-80](https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-80), indexed in Pubmed: [22133093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22133093/).
2. Pignolo RJ, Bedford-Gay C, Lijesthröm M, et al. The Natural History of Flare-Ups in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP): A Comprehensive Global Assessment. *J Bone Miner Res*. 2016; 31(3): 650–656, doi: [10.1002/jbmr.2728](https://doi.org/10.1002/jbmr.2728), indexed in Pubmed: [27025942](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27025942/).
3. Kaplan F, Glaser D, Shore E, et al. The Phenotype of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*. 2005; 3(3-4): 183–188, doi: [10.1385/bmm.3.3-4:183](https://doi.org/10.1385/bmm.3.3-4:183).
4. Kitterman JA, Kantanie S, Rocke DM, et al. Iatrogenic harm caused by diagnostic errors in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatrics*. 2005; 116(5): e654–e661, doi: [10.1542/peds.2005-0469](https://doi.org/10.1542/peds.2005-0469), indexed in Pubmed: [16230464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16230464/).
5. Moriatis JM, Gannon FH, Shore EM, et al. Limb swelling in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop Relat Res*. 1997(336): 247–253, doi: [10.1097/00003086-199703000-00033](https://doi.org/10.1097/00003086-199703000-00033), indexed in Pubmed: [9060511](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9060511/).
6. Kaplan FS, et al. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. *Proc Intl Clin Council FOP* 1:1-111, 2019. [https://www.ifopa.org/updated\\_fop\\_treatment\\_guidelines\\_released](https://www.ifopa.org/updated_fop_treatment_guidelines_released).
7. Botman E, Raijmakers PG, Yaqub M, et al. Evolution of heterotopic bone in fibrodysplasia ossificans progressiva: An [F] NaF PET/CT study. *Bone*. 2019; 124: 1–6, doi: [10.1016/j.bone.2019.03.009](https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.03.009), indexed in Pubmed: [30858149](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30858149/).
8. Bauer AH, Bonham J, Gutierrez L, Hsiao EC, Motamedi D. Fibrodysplasia ossificans progressiva: a current review of imaging findings. Vol. 47, *Skeletal Radiology*. Springer Verlag 2018: 1043–50.
9. Eekhoff EM, Netelenbos JC, de Graaf P, et al. Flare-Up After Maxillofacial Surgery in a Patient With Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: An [F]-NaF PET/CT Study and a Systematic Review. *JBMR Plus*. 2018; 2(1): 55–58, doi: [10.1002/jbm4.10008](https://doi.org/10.1002/jbm4.10008), indexed in Pubmed: [30283890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30283890/).
10. Dulski J, Sławek J. Fibrodysplasia ossificans progressiva as a form of pseudodystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020; 77: 180–181, doi: [10.1016/j.parkrel-dis.2020.01.013](https://doi.org/10.1016/j.parkrel-dis.2020.01.013), indexed in Pubmed: [32046912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32046912/).