

Fibrodisplazi Ossifikans Progressiva: Klinik ve Moleküler Bulgularıyla Klasik Bir Olgu

Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: A Case Report with Clinical and Molecular Findings

Tahir ATİK,^a
Esra IŞIK,^a
Hüseyin ONAY,^b
İsmihan Merve TEKİN,^b
Hüseyin GÜNAY,^c
Ferda ÖZKINAY^{a,b}

^aÇocuk Genetik Hastalıkları BD,

^bTıbbi Genetik AD,

^cOrtopedi ve Travmatoloji AD,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 10.06.2015

Kabul Tarihi/Accepted: 08.10.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:

Tahir ATİK

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Genetik Hastalıkları BD, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
tahiratik@yahoo.com

ÖZET Fibrodisplazi ossifikans progresiva (FOP), otozomal dominant geçişli, konjenital ayak başparmak anomalileri ve iskelet dışı bağ dokuda kemik oluşumu ile seyreden nadir görülen bir hastalıktır. Hastalığın klasik ve atipik olmak üzere iki tipi bulunmaktadır. Klasik FOP hastalığının 2. kromozomda (2q23) yer alan *ACVR1* geninde heterozigotmissense mutasyon (c.617G>A; p.R206H) sonucunda ortaya çıktığı gösterilmiştir. Klinik olarak FOP tanısı düşünülen beş yaşındaki kız olguda bu tekrarlayıcı mutasyon heterozigot olarak saptanmıştır. Bu çalışma, benzer bulgular gösteren olgularda bu nadir görülen sendromun göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Myozitis ossifikans; *ACVR1* protein, insan; halluks valgus

ABSTRACT Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP), is a rare autosomal dominant disease characterized by new bone formation with in extraskeletal connective tissues and congenital malformations of the bigtoes. There have been described two types of FOP, classical and atypical. The heterozygous mutation (c.617G>A; p.R206H) in *ACVR1* gene, located at chromosome 2q23, has been discovered as there sponsible for classical FOP. A 5-year-old girl with FOP clinically diagnosed was found to have this recurrent mutation heterozygously. This case is reported to emphasize the importance of considering this rare syndrome on cases with similar symptoms.

Key Words: Myositis ossificans; *ACVR1* protein, human; hallux valgus

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2015;24(4):164-8

Fibrodisplazi ossifikans progresiva (FOP, OMIM 135100), konjenital ayak başparmak anomalileri (halluks valgus, malforme metatars, monofalangial başparmak vs.) ve iskelet dışı bağ dokusunda progresif ektoptik kemik oluşumu ile giden ve immobilite ile sonuçlanan bir genetik hastalıktır.¹ FOP prevalansı dünya genelinde 2 milyon olarak bildirilmiştir. Hastalığa yatkınlığa yol açan etnik, ırksal ve coğrafi bir faktör tanımlanmamıştır.²

Hastalık, klinik bulgulara bakılarak, klasik ve atipik FOP olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır.^{3,4} Klasik FOP hastaları genellikle doğumda halluks valgus deformitesi dışında normal görünürler.⁴ Hastalık ilk 10 yılda travma, enjeksiyon ve viral enfeksiyonlar gibi etkenlerle tetiklenen atakların ortaya çıkmasıyla kendini belli etmektedir.⁵ Ayak başparmak deformitesi ve ekto-

pik kemik oluşumundan farklı klinik ile seyreden olgular atipik FOP olarak tanımlanmıştır. Atipik FOP olguları da FOP plus ve FOP varyantları olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Klasik FOP kliniğine bir veya daha fazla atipik bulgunun eklenmesi durumu “FOP plus”, FOP’un klasik tanımlayıcı kriterlerinden bir veya ikisinde majör farklılık olması durumu da “FOP varyantı” olarak adlandırılmaktadır.

Otozomal dominant kalıtım paterni göstermesine rağmen pek çok olgu, spontan mutasyonlar sonucunda ortaya çıkmaktadır. Klasik FOP olgularında ve FOP plus olgularının büyük bir kısmında 2. kromozomun q23-q24 bölgesinde yer alan “cytoplasmic domain of activin receptor IA/activin-likekinase 2 (*ACVR1/ALK2*)” geninde heterozigot missense mutasyon (c.617G>A; p.R206H) saptanmıştır.^{2,3} FOP plus olgularının bir kısmında ve FOP varyant olgularında *ACVR1* geninde yeni mutasyonlar saptanmıştır.³

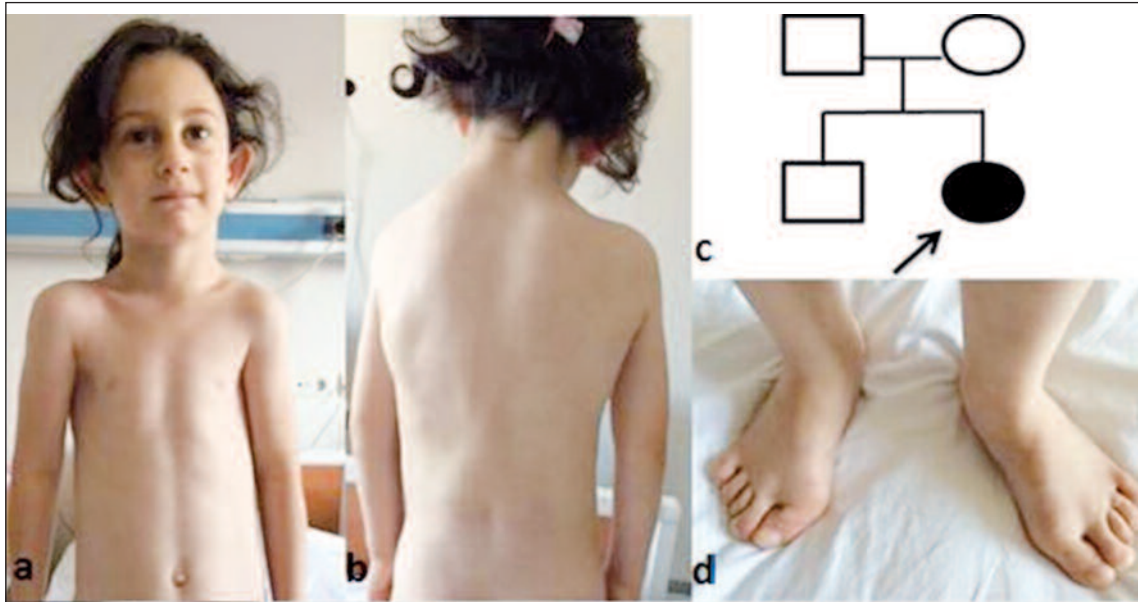
Bu çalışmada, klasik FOP kliniği gösteren ve *ACVR1* gen mutasyonu saptanmış bir kız olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Beş yaşındaki kız olgu, takla atma sonrasında sırtta ve omuzda şişlik oluşması ve sol omuz ekleminde

hareket kısıtlılığı şikâyetleri ile getirildi. Şişlik olan bölgelerin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) solda boyun omuz bileşkesi ve üst torakalde paravertebral kaslar ve fasiya planlarında belirgin volüm artışı oluşturmuş T2 yüksek, T1 düşük patolojik sinyal saptanması üzerine travmaya bağlı hematoma geliştiği düşünülerek kanama diyatezi açısından tetkik edildi. Kanama profili normal olan olguya antiinflamatuvar tedavi başlanarak izlem altında alındı. Ancak izlemde olgunun şişliklerinin gerilememesi üzerine kliniğimize danışıldı.

Olgunun, aralarında akrabalık olmayan anne babanın; annenin ikinci gebeliğinden, ikinci yaşayan çocukları olarak, 38 haftalık, 2.500 gram sezaryen ile doğduğu, nöromotor gelişiminin normal olduğu, tekrarlayan febril konvülsiyon nedeni ile valproik asit profilaksisi kullandığı ve üç yaşından sonra nöbetin tekrarlamadığı, izlemde tedavisinin kesildiği öğrenildi. Olgunun başvuru anında vücut ağırlığı 18 kg (50-75p), boyu 109 cm (75-90 p) olarak saptandı. Fizik muayenesinde geniş alın, düşük arkaya yerleşimli iri kulaklar, trapezoid filtrum, kısa boyun, interskapüler bölgede orta hattın sağ tarafında 3x5 cm ve lomber bölgede orta hattın sol tarafında 2x1 cm boyutlarında şişlik, sağ dizde kemik çıkıntı ve her iki ayak başparmağında halluks valgus deformitesi saptandı (Resim 1a-d).



RESİM 1: a) Olgunun dismorfik yüz bulgularını gösteren profil fotoğrafı, b) Omuzda sol tarafta ve lomber bölgede paravertebral alanda daha çok sol tarafta belirgin olan şişlik, c) Aile ağacı, d) Bilateral halluks valgus deformitesi.



RESİM 2: Radyografi bulguları: **a)** Lateral grafide torakal bölgede paravertebral yumuşak doku şişliği, **b)** Sol uyluk lateral bölgede enjeksiyon sonrasında gelişen, yumuşak doku içerisinde oluşmuş kalsifikasyon alanları, **c)** Halluks valgus deformitesini gösteren X-ray görüntüleri.

Boyun hareketlerinin ve her iki dirsekte eklem hareketlerinin kısıtlı olduğu görüldü. Olgunun hemogram, serum iyonları, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve koagülasyon profili normal olarak saptandı. Göz muayenesi, işitme testi ve karın ultrasonografisi (USG) ve ekokardiyografi (EKG)'sinde bir patoloji saptanmadı.

Olgunun şişlik bulunan yumuşak doku bölgesine yapılan USG incelemesinde; bilateral latissimus dorsi ve serratus posterior inferior kas kalınlıklarında artışa neden olan görünüm, kas eksonunun tümüyle değişmiş ve artmış olduğu, sağ serratus posterior inferiorde daha belirgin olmak üzere yer yer kas içinde ekojen (kalsifik) dağınık odaklar gözlemlendi. Kemik survey incelemesinde sağ tarafta daha belirgin olmak üzere her iki göğüs lateral duvarında, sol bacak lateralinde ve sırtta torakolomber bölgede yumuşak doku planları içinde, bir kısmı bantlar oluşturan, heterotopik kalsifikasyon alanları ve halluks valgus deformitesi saptandı (Resim 2a-c). Beş ay önce çekilmiş olan grafiler ile karşılaştırıldığında, lezyonların lokalizasyon ve boyut açısından artış gösterdiği dikkat çekti. İskelet dışı doku içerisinde travmaya ikincil gelişen kalsifikasyon alanlarının olması ve bilateral halluks valgus deformitesinin varlığı ile olguya klinik olarak FOP tanısı konuldu.

MOLEKÜLER ANALİZ

Aileden gönüllü olur formu ve yazılı onam alındıktan sonra *ACVR1* geninde daha önce olguların çoğunda bildirilmiş olan c.617G>A (p.R206H) mutasyonunu belirlemek amacıyla primerler dizayn

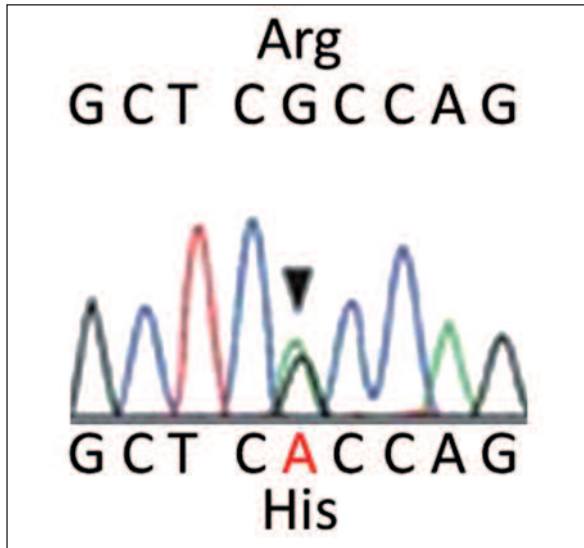
TABLO 1: *ACVR1* geninde c.617G>A mutasyonunun saptanması amacıyla kullanılan primer dizileri.

Gen_Ekson	Primer dizisi
<i>ACVR1_4_Forward</i>	CCAGTCCTTCTTCTTCTTCC
<i>ACVR1_4_Reverse</i>	AGCAGATTTTCCAAGTCCATC

edildi (Tablo 1). Olgudan alınan kan örneklerinden protokole uygun şekilde DNA izole edildi. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile ampliconlar elde edildi. Elde edilen ampliconlar pürifikasyondan geçirildikten sonra ABI3130 otomatik dizi analizör kullanılarak Sanger dizi analizi yapıldı. Elde edilen dizi, referans diziler ile karşılaştırıldı. Saptanan değişiklikler NM_001105 transkriptine göre isimlendirildi. Olguda heterozigot olarak c.617G>A (p.R206H) mutasyonu saptandıktan sonra, anne ve babasında da aynı işlemler yapılarak segregasyon analizi gerçekleştirildi (Şekil 1). Olgudaki mutasyonun *de novo* oluştuğu belirlendi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, konjenital halluks valgus deformitesi bulunan ve beş yaşında iken travma ile klinik bulguları tetiklenen, bir süre tanı alamadan takip edilen klasik FOP olgusu sunulmuştur. Olguda, FOP hastalarında en sık rastlanan, Shore ve ark. tarafından tanımlanmış olan *ACVR1* gen (c.617G>A, p.Arg206His) mutasyonu saptanmıştır.² *ACVR1* geni 2. kromozomun q23-q24 bölgesinde yer almakta, BMP tip 1 reseptör protein ailesinin bir



ŞEKİL 1: Olgunun *ACVR1* geninin 4. eksonunda 617. baz transversiyonu (c.617G>A) sonucu ortaya çıkan heterozigot missense mutasyona ait dizi analizi görüntüsü.

üyesi olan ve hücre sinyal iletiminde görev alan aktivin reseptör tip 1 proteinini kodlar. Bu proteinin glisin-serin (GS) aktivasyon domaininde ortaya çıkan tekrarlayıcı heterozigot missens mutasyonlar, BMP tip 1 reseptörünün destabilizasyonuna ve hücre içi sinyal iletiminin artmasına yol açarak FOP kliniğinde görülen ektopik kondrogenezis, osteogenezis ve eklem füzyonuna sebep olmaktadır.³ *ACVR1* geninde sık rastlanan c.617G>A mutasyonu dışında, bugüne kadar 11 farklı mutasyon daha tanımlanmıştır. Tanımlanan mutasyonların tamamı, proteinin glisin ve serinden zengin bölgesi ve protein kinaz kodlayan bölgesindedir. Sık rastlanan c.617G>A mutasyonu klasik FOP tablosuna yol açarken, diğer mutasyonlarda klasik FOP tablosu dışında ek bulgulara yol açtığı, bazılarında mental retardasyon bulunabileceği belirtilmektedir.⁶ Olgumuzdaki klinik bulgular önceki yayınlara uygun olarak klasik FOP bulgularına uymaktadır.

Erken dönemde heterotopik kemikleşme en sık boyun, bel ve omuz kuşağı bölgelerinde ortaya çıkmakta ve tipik olarak aksiyal iskeletten apendiküler iskelete, kraniyalden kaudale ve proksimalden distale doğru ilerleme göstermektedir.⁷ Bizim olgumuzda da benzer şekilde, erken dönemde sırt bölgesinde heterotopik kemikleşme alanlarının olduğu gösterilmiştir.

FOP hastalarının %87'sinin genellikle yanlış tanı aldığı ve bu hastalara tanının çocukluk çağıının ortalarında konulabildiği gösterilmiştir.^{8,9} Hastalar, tanı konulabilmesi için atakları tetikleyen gereksiz cerrahi girişimlere maruz kalmakta ve bu girişimler hastalığın olumsuz yönde progresyonunu hızlandırmaktadır.¹⁰ Vücudun herhangi bir yerinde travma, enjeksiyon veya enfeksiyon gibi etkenler ile tetiklenen ve tedaviye yanıt veremeyen yumuşak doku şişliği gelişmesi durumunda, halluks valgus gibi konjenital ayak başparmak anomalileri eşlik ediyor ise FOP tanısından şüphelenilmesi gerekmektedir.¹¹ Bu durumda heterotopik ossifikasyon ortaya çıkmadan da genetik test yapılarak FOP tanısı konulabilmesi mümkündür.⁴

Günümüzde FOP için kesin bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır, genellikle hastalara destek tedavisi uygulanmaktadır. 2011 yılında hastalığın yönetimine yönelik yayınlanmış olan rehberde, büyük eklem tutulumu ile seyreden akut ataklarda kısa süreli glukokortikoid, nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar ve siklo-oksijenaz-2 inhibitörleri kullanımının faydalı olabileceği ve lökotrien inhibitörleri ve mast hücre stabilizörlerinin uzun dönem tedavide etkili olabileceği bildirilmiştir.¹² Ancak günümüzde herhangi bir tedavi yönteminin etkinliğini kanıtlayan çift-kör, randomize, plasebo-kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Petrie KA, Lee WH, Bullock AN, Pointon JJ, Smith R, Russell RG, et al. Novel mutations in ACVR1 result in atypical features in two fibrodysplasia ossificans progressiva patients. *PLoS One* 2009;4(3):e5005.
2. 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 fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nat Genet* 2006;38(5):525-7.
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(3):379-90.
4. Kaplan FS, Xu M, Glaser DL, Collins F, Connor M, Kitterman J, et al. Early diagnosis of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatrics* 2008;121(5):e1295-300.
5. Kaplan FS, Lounev VY, Wang H, Pignolo RJ, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva: a blueprint for metamorphosis. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1237:5-10.
6. Huning I, Gillessen-Kaesbach G. Fibrodysplasia ossificans progressiva: clinical course, genetic mutations and genotype-phenotype correlation. *Mol Syndromol* 2014;5(5):201-11.
7. Cohen RB, Hahn GV, Tabas JA, Peeper J, Levitz CL, Sando A, 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(2):215-9.
8. Kitterman JA, Kantanie S, Rocke DM, Kaplan FS. Iatrogenic harm caused by diagnostic errors in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatrics* 2005;116(5):e654-61.
9. Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: clinical and genetic aspects. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:80.
10. Zaghloul KA, Heuer GG, Guttenberg MD, Shore EM, Kaplan FS, Storm PB. Lumbar puncture and surgical intervention in a child with undiagnosed fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Neurosurg Pediatrics* 2008;1(1):91-4.
11. Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: diagnosis, management, and therapeutic horizons. *Pediatr Endocrinol Rev* 2013;10 Suppl 2:437-48.
12. Kaplan SF, Shore EM, Pignolo RJ, The International Clinical Consortium on FOP. The Medical Management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Current Treatment Considerations. *Clin Proc Intl Clin Consort FOP* 2011;4:1-100.