

Nyföddes stortår kan avslöja allvarlig diagnos

Fibrodysplasia ossificans progressiva kan ge svår invalidisering



ERIC RONGE, överläkare, barn- medicinska kliniken, Kärnshuset, Skövde
eric.ronge@vgregion.se

Fibrodysplasia (myositis) ossificans progressiva (FOP) är en sällsynt genetisk sjukdom, som innebär stor risk för uppkomst av svåra rörelseinskränkningar redan under unga år, särskilt i odiagnostiserade fall.

Karakteristiska medfödda anomalier av stortårna gör att tillståndet är lätt att känna igen redan vid födelsen. Ändå är det mer regel än undantag att diagnosen ställs först efter ett antal år då svårtolkade tumörliknande svullnader börjar framträda, framför allt på ryggen och i nacken [1, 2].

Sjukdomen finns beskriven sedan flera hundra år men har först på senare tid blivit etiologiskt kartlagd. Vid FOP föreligger en autosomt dominant ärftlighet, men familjära fall är sällsynta på grund av nedsatt reproduktionsförmåga rent fysiskt. De flesta fallen tillskrivs därför spontanmutationer. Beräknad incidens är 2:1 000 000, men endast ca 700 fall är kända i världen, varav 14 patienter finns i Sverige [3].

Mutation ger heterotop ossifikation

År 2006 kunde man påvisa en och samma mutation i samtliga klassiska FOP-fall [4]. En överaktivitet i BMP (bone morphogen protein) typ 1-receptorn, som benämns »activin receptor IA/activin-like kinase-2« (ACVR1/ALK2), ligger till grund för det unika fenomenet heterotop ossifikation, vilket innebär att muskler, senor, ligament och fascior kan transformeras till äkta permanenta benstrukturer.

Denna process initieras av trauma mot mjukdelar och utmärker sig som en inflammatorisk, ofta smärtsam svullnad i vilken det senare uppstår ben.

Denna utveckling sker ofta tämligen snabbt men också oberoende, dvs ibland utan benutveckling och andra gånger spontant utan föregående trauma. Även virusinfektioner kan utlösa ett skov.

Differentialdiagnostiskt brukar aggressiv juvenil fibromatos, hereditära exostoser, lymfangiom eller tumörer övervägas.

Intramuskulär injektion kan utlösa våldsamt lokalt skov

Vid FOP uppstår med andra ord ett »extra skelett«, som successivt läser närliggande leder. Ofta är det axlar, armbågar och höfter som drabbas först, vilket gör många patienter beroende av rullstol redan före 20-årsaldern.

Försämrad toraxrörlighet senare i livet ökar risken för lungkomplikationer, som i sin tur medför hjärtpåverkan. Skoliosutveckling är också vanligt. Hörselnedsättning drabbar cirka hälften av patienterna.



Figur 1. Hallux valgus-liknande anomalier på stortårna hos ett nyfött barn är en stark markör för fibrodysplasia ossificans progressiva.

Den redan allvarliga bilden riskerar att förvärras genom ovarsamma eller olämpliga åtgärder i sjukvården [5]. Biopsier och excisioner liksom intramuskulära injektioner och lumbalpunktioner har stor benägenhet att utlösa våldsamma lokala skov. Kirurgiska ingrepp bör därför ske endast på vitalindikation. Däremot är det riskfritt att ge subkutana injektioner och anlägga perifer venkatetrar.

Intubation via munnen är för dessa patienter ett stort riskmoment, som till varje pris bör undvikas, eftersom heterotop ossifikation submandibulärt eller i käkleder medför allvarliga konsekvenser. Nasal intubering rekommenderas. Vidare måste all tandvård ske ytterst varsamt, eftersom övertänjning av käklederna, men också lokalanestesi, riskerar att resultera i käkledsankylos och därmed nutritionsproblem samt försvärad munhygien.

Uppkomst av heterotop ossifikation följer ett karakteris-

»... men endast ca 700 fall är kända i världen, varav 14 patienter finns i Sverige ...«

■ sammanfattat

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) är en sällsynt men lätt-diagnostiserad genetisk sjukdom, som ofta missas med förödande konsekvenser.

Heterotop benutveckling kan utlösas av trauma och invasiva ingrepp.

Hallux valgus-liknande stortår på ett nyfött barn talar starkt för FOP.

Tumörsuspekta svullnader kan också vara uttryck för

FOP (titta på tårna före biopsi).

Förloppet är progressivt med stor risk för svår invalidisering.

Effektiv behandling saknas. Det är därför viktigt att förebygga trauma. Alla som träffar dessa patienter måste känna till vad diagnosen innebär. Särskilt viktigt är detta i akuta situationer där kirurgi eller narkos övervägs.

»Detta fall belyser hur okänd denna diagnos är. Ändå fanns de karakteristiska kliniska fynden tillgängliga redan vid födelsen.«

tiskt mönster som påminner om den embryonala osteogensen. Benengagemang brukar således först drabba de kraniala, dorsala och axiala delarna av kroppen, medan de distala delarna, såsom händer och fötter, klarar sig längre. Glatt muskulatur liksom tunga, diafragma, hjärta och ögonmuskler engageras inte.

Behandlingsförsök utan större framgång

Olika behandlingsformer och läkemedel har testats utan större framgång [6]. Korta prednisolonkurer tycks ha en dämpande effekt under ett skov om de sätts in tidigt. Sådan behandling bör dock inte ske slentrianmässigt och är främst indicerad vid engagemang av de stora lederna och käkarna. Behandlingen bör ske i samråd med patientens ansvarige läkare. NSAID rekommenderas också både profylaktiskt och vid skov.

FALLBESKRIVNING

Vid födelsen 2006 av denne eljest friske gosse noterades hallux valgus-liknande stortår (Figur 1) och korta tummar (Figur 2). Gossen bedömdes av flera läkare inklusive olika specialister inom regionen. Fyndet tolkades som »vanlig« missbildning, som skulle opereras vid ett senare tillfälle.

Under första halvåret sökte familjen barnmottagningen upprepade gånger på grund av bulor på bakhuvudet (Figur 3). Dessa vållade mycket funderande, eftersom de hade en benägenhet att uppstå och försvinna helt spontant. Bulorna var hårda och ömma och påverkade barnets allmäntillstånd. Datortomografi gav ingen ledtråd.

Vår patient utreddes även ur onkologisk synvinkel med finnålsbiopsi.

Först vid 11 månaders ålder kunde diagnosen fastställas efter litteratursökning. Beskrivning av FOP fick pusselbitarna att falla på plats. Utöver de karakteristiska stortärna och tummarna förelåg hos denne gosse även bl a typiska röntgenologiska förändringar i halskotpelaren och på tibia. Nedsatt rörlighet i nacken utmärkte också vår patient.

Smärre trauman där viss svullnad uppstått har vid några tillfällen föranlett prednisolonkurer. Ingen benutveckling har dock kunnat konstateras.

När diagnosen ställdes var det viktigt att inhämta kunskap och sprida den vidare till alla som hade med barnet att göra. Via barnhabiliteringen ordnades anpassad sjukgymnastik och bassängträning i syfte att bibehålla rörligheten. Viss bostadsanpassning genomfördes. Barnomsorgen anpassades också efter krav som ställdes. Kontakt med svenska FOP-föreningen har inneburit ett stort stöd för familjen, särskilt som vetenskapen om sjukdomens konsekvenser tårt hårt på föräldrarna.

Vår patient lever ett bra men begränsat och hämrat liv i jämförelse med andra 4-åringar och måste alltid vara påpassad av föräldrar eller personal för att olyckor ska förhindras.

DISKUSSION

Detta fall belyser hur okänd denna diagnos är. Ändå fanns de karakteristiska kliniska fynden tillgängliga redan vid födel-



Figur 2. Missbildningar i handskelettet med korta tummar förelåg hos vår patient och är vanligt vid fibrodysplasia ossificans progressiva.



Figur 3. Ömmande bulor på bakhuvudet under första levnadsåren är ett karakteristiskt tecken.

»Med tidig korrekt diagnos ökar chansen att förhindra eller åtminstone fördröja permanenta invalidiserande skador.«

sen. Fenomenet med de återkommande bulorna i nacken finns också beskrivet bland de lite mindre uppmärksammade fenomenen under de första levnadsåren då bakhuvudet utsätts för mekaniskt tryck mot underlaget [7].

Kliniska fynd och röntgen ger oftast diagnosen

Typiska fynd, kliniskt och röntgenologiskt, ger i regel tillräckligt underlag för diagnos, men gentest bör utföras i oklara fall. Hos den klassiska fenotypen är stortårna alltid korta och lateralvinklade, och i många fall påträffas även anomalier såsom falangreduktioner i händerna (Figur 2). Röntgenologiskt påvisande av cervikala kotanomalier och osteokondrom proximalt medialt på tibia är mycket vanligt förekommande vid FOP och stärkte därmed diagnosen hos vår patient [3]. Kotförändringarna förklarar den ofta tidigt i livet nedsatta rörligheten i nacken.

Ett barn som föds med hallux valgus-liknande tår har med stor sannolikhet FOP. Det finns dock beskrivet enstaka fall av atypisk FOP, där detta fynd saknas [8]. I dessa fall är det först när tumörlänkande svullnader uppstår som diagnostiken kan påbörjas.

Med tidig korrekt diagnos ökar chansen att förhindra eller åtminstone fördröja permanenta invalidiserande skador. När väl rörelseinskränkningar i armar och ben infinner sig, ökar riskerna ytterligare för falltrauma på grund av sämre förmåga att parera ett fall.

Barnen måste skyddas från potentiella risker

När FOP konstaterats hos ett barn krävs omfattande information till alla som kommer i kontakt med barnet. Barnhabiliteringen bör snabbt kopplas in och patientansvarig läkare utses. En informationskrift till föräldrar att uppvisa vid kontakter med sjukvården måste upprättas.

Budskapet blir i princip att skydda dessa barn från trauma och potentiella risker. Lika viktigt är det att få sociala myndigheter att förstå innebörden för en familj att ha ett barn med denna sjukdom och bidra med nödvändiga resurser.

Erfarenheter och kunskap samlas internationellt

Forskning kring FOP bedrivs i huvudsak hos Fredrick Kaplan vid Pennsylvania-universitetet i Philadelphia. Fredrick Kaplan och medarbetare reser dessutom runt i världen för att sprida kunskap om FOP. År 2008 deltog de vid en nordisk FOP-konferens i Luleå, dit även våra nordiska patienter var inbjudna för bl a konsultation. Fredrick Kaplan eller någon av hans medarbetare finns alltid tillgänglig för frågor via e-post. På <http://www.ifopa.org>, som är webbplatsen för IFOPA

(International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Association) hittar man utförlig information, bl a »emergency medical information/treatment guidelines«.

I Sverige finns erfarenhet, kunskap och bilder tillgängliga på <http://www.fopsverige.se> (svenska/skandinaviska FOP-föreningen).

På <http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser> finns en bra översikt.

Långt, fullgott och yrkesverksamt liv möjligt med rätt stöd

Det är lätt att inse hur viktigt det är med en tidig diagnos för att i tid kunna vidta förebyggande åtgärder. Tillståndet är såsom namnet säger progressivt, men med tidig korrekt diagnos, god sjukvård och uppbackning från samhället kan dessa patienter leva ett långt, fullgott och yrkesverksamt liv.

I och med att mekanismerna bakom sjukdomen blivit klarlagda finns ett visst hopp om att effektiva botemedel snart ska kunna utvecklas.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Marie Hallbert, Eskilstuna, har bidragit till artikelns tillkomst. Marie Hallbert, själv mor till en 12-årig pojke med FOP, är ordförande för den svenska/skandinaviska FOP-föreningen och FOP-ambasadör för Sverige i IFOPA:s presidentråd. Hon förmedlar kontakter till medicinsk expertis vid behov och har en stödfunktion för drabbade familjer i Norden.*

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se

REFERENSER

1. Kaplan FS, Glaser DL, Shore EM, Deirmengian GK, Gupta R, Delai T, et al. The phenotype of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Rev Bone Mineral Metab.* 2005;3(3-4):183-6.
2. Kaplan FS, Xu M, Glaser DL, Collins F, Connor M, Kitterman JA, et al. Early diagnosis of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatrics.* 2008;121:e1295-6.
3. Kaplan FS, Le Merrer M, Glaser DL, Pignolo RJ, Goldsby R, Kitterman JA, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(1):191-205.
4. 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;38:525-3.
5. Kitterman JA, Kantanie S, Rocke DM, Kaplan FS. Iatrogenic harm caused by diagnostic errors in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatrics.* 2005;116:e654-9.
6. Glaser DL, Kaplan FS. Treatment considerations for the management of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Rev Bone Mineral Metab.* 2005;3(3-4):243-8.
7. Kaplan FS, Hume D, Westermarck A, Shore EM. The craniofacial phenotype of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Rev Bone Mineral Metab.* 2005;3(3-4):209-4.
8. Kaplan FS, Xu M, Seemann P, Connor M, Glaser DL, Carroll L, et al. Classic and atypical FOP phenotypes are caused by mutations in the BMP type I receptor ACVR1. *Hum Mutat.* 2009;30(3):379-11.

42 nummer per år

Ring vår annonsavdelning, 08-790 35 30,
och boka utrymme i *Läkartidningen*.

Utmanande saklig
Läkartidningen