

FIBRODISPLASIA OSSIFICANTE PROGRESSIVA, UN CASO NEL GATTO: DIAGNOSI CLINICA E RADIOGRAFICA

FIBRODYSPLASIA OSSIFICANS PROGRESSIVA, ONE CASE IN CAT: CLINICAL AND RADIOGRAFIC DIAGNOSIS

FRANCESCO GALLORINI

Medico Veterinario - Ambulatorio Veterinario "S. Silvestro" - Castiglion Fiorentino (AR)

Riassunto

La fibrodisplasia ossificante progressiva (FOP) è una malattia estremamente rara sia nell'uomo che negli animali domestici. È caratterizzata da diffusa iperplasia ed ossificazione del tessuto connettivo dell'epimisio che tende a causare dislocazione e atrofia dei muscoli striati, intrappolamento di vasi e nervi e progressiva immobilità.

Segni clinici, rilievi radiografici ed esame istologico sovrapponibili a quanto si verifica nella FOP umana, sono state segnalate molto sporadicamente negli animali domestici ed in particolare nel gatto, nel cane e nel maiale.

In questo articolo viene descritto un caso di fibrodisplasia ossificante progressiva che ha colpito un giovane gatto europeo di sette mesi con una condizione clinica e segni radiografici sovrapponibili alla FOP umana. Radiograficamente è evidente una massiva mineralizzazione dei tessuti molli delle cosce e moderata mineralizzazione delle fasce muscolari delle braccia e delle fasce dei muscoli superficiali del dorso e del collo.

L'esame istopatologico effettuato *post mortem* ha confermato la diagnosi clinica e radiografica.

Summary

Progressive ossificans fibrodysplasia is a rare disorder both in human and in domestic animals.

The condition is characterized by a disseminated disorder of epimysial connective tissue characterized by hyperplasia and ossification causing atrophy and displacement of skeletal muscles, entrapment of vessels and nerves, and progressive immobility is described in three domestic cats.

Clinical signs, radiographic findings and histopathological examination similar to which described in human have been sporadically reported in domestic animals and particularly in the cat, dog and pig.

This article reports a young european cat, with clinical symptoms and radiographic findings similar to which described in the human being.

Radiographically a massive mineralisation of the soft tissues of the rearlimbs is present as well as a moderate mineralisation of the muscular fasce of the forelimbs and fasce of the superficial muscles dorsal to thoracic spine and the neck.

Post-mortem histopathological examination confirmed the clinical and radiographic diagnosis.

INTRODUZIONE

La fibrodisplasia ossificante progressiva (FOP) è caratterizzata da iperplasia ed ossificazione del tessuto connettivo dell'epimisio che tende a causare dislocazione e atrofia dei muscoli striati, intrappolamento di vasi e nervi e progressiva immobilità¹.

¹ "Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 26/07/2007 ed accettato per pubblicazione dopo revisione il 02/05/2008".

Nell'uomo è considerata una malattia genetica del tessuto connettivo estremamente rara, con incidenza pari a 1/2.000.000 senza predisposizioni di sesso o etnia, ed è caratterizzata da una malformazione congenita dell'alluce ed una progressiva ossificazione eterotopica dei tendini, legamenti, fasce².

Condizioni cliniche, rilievi radiografici ed esame istologico sovrapponibili a quanto si verifica nella FOP umana, sono state segnalate molto sporadicamente negli animali domestici ed in particolare nel gatto, nel cane e nel suino^{1,3,4,5,6}.



FIGURA 1 - Radiografia in proiezione laterale destra della colonna cervico-toracica. Sono evidenti numerose mineralizzazioni lineari o a banda a carico delle fasce dei muscoli superficiali del dorso e del collo.

In questo articolo viene descritto un caso di fibrodisplasia ossificante progressiva che ha colpito un giovane gatto europeo di sette mesi con una condizione clinica e segni radiografici sovrapponibili alla FOP umana.

CASO CLINICO

Un gatto europeo maschio intero, all'età di sette mesi viene riferito per difficoltà deambulatorie e tumefazione di alcuni gruppi muscolari.

Si tratta di un gatto randagio, solo recentemente adottato dal proprietario. All'esame clinico il soggetto si presenta in cattive condizioni generali, stato di nutrizione scadente, pelo ispido ed opaco; l'andatura risulta incerta e rigida. Temperatura, polso, respiro e linfonodi esplorabili sono nella norma.

I bicipiti femorali risultano fortemente aumentati di volume. Alla palpazione non sono dolenti, ma di consistenza dura (ossea) ed è presente una notevole limitazione ai movimenti di entrambe le articolazioni femoro-tibio-rotulee.

Consistenza analoga a quella rilevata a carico dei gruppi flessori della gamba viene riscontrata a carico dei quadricipiti femorali, muscoli cervicali, muscoli delle spalle e delle braccia.

Il piano diagnostico comprende l'esame biochimico ed ematologico e l'esame radiografico delle strutture interessate.

Gli esami di laboratorio effettuati mostrano alterazioni moderate della creatin fosfo chinasi pari a 405 UI/l (0-130 UI/l) e della fosfatemia pari a 6,6 mg/dl (1,6-5 mg/dl). L'esame radiografico evidenzia un aumento della radiopacità di tipo osseo, diffusa e prevalentemente a pattern lineare o a banda, a carico dei tessuti molli del collo, dorso (Fig. 1), degli arti anteriori (Fig. 2) e in maniera massiva con aree omogenee ed altre eterogenee negli arti posteriori (Figg. 3, 4, 5). Sia nelle braccia che nelle cosce i gruppi muscolari più interessati appaiono quelli caudali e in particolare la zona del tricipite brachiale negli arti anteriori e l'area di bicipite femorale, gracile, semitendinoso, semimembranoso negli arti posteriori.

Le articolazioni e le strutture ossee, invece, non appaiono colpite dalla condizione patologica.

L'aspetto radiografico delle lesioni permette di formulare una diagnosi di fibrodisplasia progressiva ossificante. Come diagnosi differenziale viene considerata la miosite ossificante. Altre patologie come la ipervitaminosi A, seppur prese in considerazione, vengono considerate per varie ragioni improbabili.



FIGURA 2 - Articolazione scapolo-omerale e braccio in proiezione medio laterale. Si notano mineralizzazioni lineari o a banda a carico di diversi gruppi muscolari e in particolare lungo il tricipite brachiale. Il processo era esteso simmetricamente e bilateralmente.

Alla luce della diagnosi radiografica e della prognosi non buona i proprietari chiedono l'eutanasia.

In considerazione del fatto che le condizioni cliniche in cui versa il paziente sono ancora discrete, previo consenso rilasciato dai proprietari, il gatto viene adottato dall'autore stesso e destinato a vita domestica.

Nel corso dei due mesi successivi, il soggetto sebbene abbia conservato l'appetito, presenta difficoltà masticatorie, e tende a perdere progressivamente le capacità deambulatorie.

All'età di nove mesi contrae una forma di gastroenterite acuta e, nonostante la terapia effettuata, muore nell'arco di tre giorni.



FIGURA 3 - Proiezione ventro-dorsale "a rana" della pelvi. È evidente una imponente mineralizzazione, in parte omogenea e in parte eterogenea nelle porzioni caudali delle cosce. Radiopacità di tipo osseo di minore entità sono visibili nell'area di entrambi i quadricipiti femorali.



FIGURA 4 - Proiezione medio-laterale della coscia sinistra.



FIGURA 5 - Proiezione medio-laterale della coscia destra.

L'autopsia e gli esami istologici effettuati sui campioni prelevati *post mortem* confermano la diagnosi clinico/radiografica di fibrodiplosia ossificante progressiva, senza tuttavia dare informazioni aggiuntive.

DISCUSSIONE

La FOP nell'uomo è una malattia genetica estremamente rara del tessuto connettivo, caratterizzata da una malformazione congenita dell'alluce (alluce valgo) e da una progressiva ossificazione eterotopica di muscoli fasce e tendi-

ni. La osteogenesi eterotopica segue una progressione temporale secondo modelli anatomici².

I pazienti FOP hanno due scheletri: uno normotopico, ed uno eterotopico sviluppato dopo la nascita.

La chiave di questo processo patologico è rappresentata dalla proteina BMP4⁷, la quale fa parte della famiglia delle proteine morfogenetiche dell'osso, ed è coinvolta in una varietà di processi durante lo sviluppo embrionario, quali la formazione dell'osso, la formazione del mesoderma, e l'interazione ecto/mesodermiche. Risulta essenziale nei processi di ossificazione endocondrale pre e post natali nei mammiferi. Successivamente allo sviluppo embrionario la

BMP4 è coinvolta anche nei processi di riparazione delle fratture⁸.

È in grado di causare ossificazione eterotopica quando impiantata sperimentalmente in quantità adeguate, su qualunque tessuto di mammifero.

In uno studio è stato riportato che una linea di topini transgenici, geneticamente portatori della sovrarappresentazione della BMP4, manifestano fenotipicamente lo sviluppo di una sindrome analoga alla FOP umana⁷.

Questa proteina agisce come fattore di crescita diffondendo dalla cellula produttrice ed agendo sulle cellule circostanti in rapporto alla sua concentrazione.

Nei pazienti FOP la lesione iniziale si sviluppa come un focolaio fibroproliferativo, caratterizzato da una intensa infiltrazione linfocitaria, sia di tipo B che T.⁹ Una volta attivati, a livello tissutale, i linfociti producono la BMP4, senza che vi sia il normale meccanismo di regolazione. In particolare sul piano molecolare, la frequenza di replicazione delle catene delle RNAm-BMP4 aumenta, nelle cellule di pazienti FOP coltivate in vitro, rispetto alle cellule di controllo di 5-7 volte, mentre la stabilità temporale dello stesso RNAm risulta invariata¹⁰. Successivamente la lesione va incontro a differenziazione condrocitica, quindi osteoblastica con la formazione di elementi midollari, e mineralizzazione osteoide.

Dal punto di vista genetico nell'uomo si tratta di una condizione trasmissibile di tipo autosomico dominante legata ad una mutazione genica *de novo*. Le condizioni fisiche di questi pazienti fanno sì che l'incidenza riproduttiva sia piuttosto bassa, anche se sono riportati diversi casi di trasmissione genitori-figli¹¹.

Negli animali domestici, condizioni patologiche che comportano ossificazione eterotopica dei muscoli e tendini, così come riportato in questo caso, sono sporadiche^{1,3,4,5,12}; il gatto risulta più frequentemente colpito rispetto a cane e maiale.

In relazione a quanto fino ad oggi riportato la condizione nel gatto non ha predilezione di sesso e si manifesta in soggetti giovani o di media età, con andamento clinico rapidamente mortale; dalla diagnosi al decesso possono trascorrere da poche settimane ad alcuni mesi. Il processo di ossificazione delle strutture muscolo-tendinee nella maggior parte dei casi inizia dagli arti posteriori, per poi progredire agli anteriori quindi alla regione cervicale. È tuttavia riportato anche un decorso con andamento opposto².

Nel caso qui descritto, al momento della prima valutazione, all'età di sette mesi, le lesioni a carico degli arti posteriori appaiono più gravi ed evolute, mentre nei due successivi mesi di sopravvivenza, si riscontra un aumento di volume a carico dei gruppi muscolari della spalla; verosimilmente quindi il processo è iniziato a carico degli arti posteriori e si è poi diffuso agli anteriori. Non è stato inoltre possibile osservare l'insorgenza di lesioni cutanee con alopecia e prurito come talvolta riportato, se non una piccola area, estesa al piatto della coscia bilateralmente, in tal caso però la perdita di pelo era da attribuire alla frizione tra le superfici cutanee dovuta alla tumefazione delle masse muscolari della coscia.

In relazione alla formazione di ponti ossei tra le articolazioni, la riduzione del "range of motion" di tutte le articolazioni interessate è riportata costantemente.

Nell'uomo la malattia viene sospettata alla nascita dall'osservazione delle tipiche lesioni a carico dell'alluce (allu-

ce valgo), e alterazioni a carico della mano. La progressione lesionale segue poi un *iter* ben definito:

- lesione precoce con un processo acuto (spesso secondario a traumi minori), in cui è presente edema infiammatorio, dolore, prurito;
- lesione intermedia; in cui inizia a comparire la tumefazione, e diminuisce il dolore e l'infiammazione;
- lesione tardiva: (12 settimane) rimane la lesione ossificata, scompare la componente infiammatoria, l'ossificazione diviene visibile radiograficamente.

Il modello anatomico della formazione eterotopica segue poi un andamento che è sovrapponibile con quello della formazione dello scheletro durante la vita embrionaria: dalle regioni craniali, dorsali prossimali si estende verso le regioni ventrali, appendicolari distali. Il significato del parallelismo con l'embriogenesi dello scheletro è sconosciuto².

Dal punto di vista temporale, nell'uomo, esordisce nel corso della prima decade di vita. Entro la terza decade, in relazione alle gravi limitazioni dei normali movimenti, i pazienti sono confinati su sedia a rotelle. Successivamente l'anchilosi delle giunzioni costo condrali e l'estensione dei processi di ossificazione, rendono impossibili i movimenti cardiaci e respiratori, portando al decesso entro la quinta-decena decade di vita².

Per quanto concerne lo sviluppo della patologia nel gatto ancora oggi non risulta, a conoscenza dell'autore, sia mai stata descritta una progressione lesionale precisa e costante così come noto nell'uomo.

Dal punto di vista genetico, a differenza della FOP umana, nel gatto non è stata chiarita la modalità di trasmissione, anche se i dati finora disponibili farebbero sospettare modalità simili. Inoltre non sono mai state riportate malformazioni digitali così come invece riportato costantemente nelle persone.

La diagnosi di FOP è sostanzialmente clinica e radiografica. In particolare il reperimento delle caratteristiche lesioni ossificanti a carico delle fasce muscolari lungo i muscoli scheletrici sono sufficienti ad emettere diagnosi di fibrodisplasia ossificante progressiva. Altre metodiche diagnostiche di immagine più sofisticate come la tomografia computerizzata o la risonanza magnetica e l'esame istopatologico non sono considerate importanti in quanto non forniscono informazioni aggiuntive².

La diagnosi differenziale viene sostanzialmente effettuata con la miosite ossificante che è una patologia benigna nella quale si forma dell'osso nei muscoli striati, a differenza della fibrodisplasia ossificante progressiva in cui l'ossificazione è a carico del connettivo del perimisio e provoca lo spostamento e l'atrofia dei muscoli, senza tuttavia che siano interessati direttamente nel processo¹³.

Altre patologie seppure prese in considerazione risultano improbabili. La ipervitaminosi A si presenta con delle mineralizzazioni a carico dei tessuti molli periarticolari senza interessare le articolazioni. Tuttavia queste lesioni sono solitamente accompagnate da esostosi a carico delle vertebre cervico-toraciche e delle sternebre che portano nel tempo alla fusione dei corpi vertebrali e delle sternebre. Inoltre le lesioni da ipervitaminosi A si riscontrano in soggetti di età più avanzata^{14,15}.

L'osteoma osteoide consiste in un nucleo di tessuto osteoide circondato da osso sclerotico, normalmente non riveste significato patologico rilevante e spesso è reperto radiografico occasionale¹⁴.

Le esostosi osteocartilaginee sono lesioni localizzate ben delineate, rotondeggianti, focali o multifocali e non hanno diffusione generalizzata.

L'amiloidosi sinoviale può decorrere nel gatto con tumefazione dei tessuti periarticolari, tuttavia manca in questa patologia il caratteristico aspetto osseo delle lesioni.

Esiti di pregressi eventi traumatici vengono esclusi in considerazione dei dati clinici, dell'aspetto radiografico con localizzazione diffusa delle lesioni.

Nell'uomo sono stati proposti diversi trattamenti di tipo medico o chirurgico, come ad esempio escissione delle masse, radioterapia, corticosteroidi, diete a basso tenore di calcio e vitamina D, e somministrazione di difosfonato (disodium ethidronate). Tuttavia in tutti i casi il trattamento risulta essere privo di effetto.

Analogamente nel gatto trattamenti a base di selenio e vitamina E, corticosteroidi, e disodium ethidronate non hanno sortito risultati positivi³.

In considerazione di quanto riportato in letteratura umana, circa la violenta reazione ossificante che si scatena successivamente a qualunque minimo trauma sui tessuti dei pazienti FOP², si è deciso di non effettuare biopsie di nessun tipo così come chirurgie di escissione delle masse più imponenti (nelle cosce) *in vitam* per evitare un peggioramento della condizione clinica.

Gli esami anatomopatologico ed istopatologico *post mortem* hanno confermato la diagnosi di fibrodiplosia ossificante progressiva.

Bibliografia

1. Warren HB, Carpenter JL: Fibrodiplosia Ossificans in Three Cats Veterinary Pathology 1984; 21:495-499.
2. Mahboubi S, Glaser DL, Shore EM, Kaplan FS: Fibrodiplosia Ossificans Progressiva Pediatric Radiology 31(5):307-314 May 2001.
3. Valentine BA, George C, Randolph JF et al: Fibrodiplosia Ossificans in the Cat. A Case Report Journal of Veterinary Internal Medicine: 1992.(6) 6: 335-340.
4. Guillard MJ: Fibrodiplosia Ossificans in a German shepered dog Journal of Small Animal Practice: 2001-42, 550-553.
5. O'Connor JP: Animal model of heterotopic ossification Clinical Orthopaedic and Related Research: 1998 (346), 71-80.
6. Asano K, Sakata A, Shibuya H, Kitagawa M et al.: Fibrodiplosia Ossificans Progressiva-like condition in a cat. J. Vet. Med. Sci. 68 (9):1003-1006, 2006.
7. Shafritz AB, Shore EM, Gannon FH et al: Overexpression Of An Osteogenic Morphogen in Fibrodiplosia Ossificans Progressiva. New England Journal of Medecine 1996 (22); vol 335, Numb. 8.
8. Gannon FH, Valentine BA, Shore E, et al.: Acute lymphocytic infiltration in an extremely Early Lesion of fibrodiplosia Ossificans progressiva Clinical Orthopaedic and related research 1998 (346), January pag. 19-25.
9. Van Den Wijngard A, Pijpers MA, Joosten PHLJ, et al.: Functional characterization of two promoters in the Human Morphogenetic Protein-4 gene Journal of Bone and Mineral Resarch 1999, Vol 14 Num. 8.
10. Olmstead EA, Klapan FS, Shore EM: Bone morphogenetic protein-4 regulation in fibrodiplosia ossificans progressiva. Clinical Orthopaedic And Related Research. 2003 (408) pag 331-343.
11. Delatycki M, Rogers JG: The genetics of fibrodiplosia ossificans progressiva. Clinical Orthopaedic And Related Research 1998(346):15-18.
12. Kan L, Hu M, Gomes VA, Kessler JA Transgenic Mice overexpressing BMP4 develop a Fibrodiplosia Ossificans Progressiva (FOP)-Like Phenotype. The American Journal of Pathology 2004 (165):1107-1115.
13. Barr FJ and Kirberger RM in BSAVA Manual of Canine and Feline Musculoskeletal Imaging, BSAVA 2006, pp. 1-8.
14. Herron MA in M.J. Bojrab Disease Mechanism in Small Animal Surgery 2nd Edition, Lea e Feibinger 1993, Pg. 876-877.
15. Vignoli M Radiologia del cane e del gatto, Poletto Editore, 2005 Pg 114-158.



La sinergia tra farmaco e dieta

Il farmaco starter
del piano
di dimagrimento:
solo 8 settimane
per ottenere risultati
visibili capaci
finalmente di motivare
il proprietario
a continuare
il piano dietetico.

MARCHIO REGISTRATO

Non sostituisce la dieta,
ma l'anticipa e ne diventa
il complemento!



121.16008



Milano

Via Michelangelo Buonarroti, 23
20093 • Cologno Monzese
Tel. 0225101 • Fax 022510500

JANSSEN
ANIMAL HEALTH