

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Eteroplasia ossificante progressiva: una nuova mutazione del gene GNAS1 e review della letteratura

Simona Mattia, Giovanna Mantovani, Nicola Guaraldi,
Rossella Pagano, Andrea Venuta, Paola Ferrari

*Dipartimento Integrato Materno-Infantile, Università di Modena e
Reggio Emilia*

Indirizzo per corrispondenza: sissimattia@katamail.com

Progressive osseous heteroplasia: a new mutation in the gnas1 gene and review of the literature

Key words: Progressive Osseous Heteroplasia, GNAS1, heterotopic ossification, calcification

Summary Progressive osseous heteroplasia (PHO) is a recently described genetic disorder of mesenchymal differentiation characterized by dermal ossification during infancy and by progressive heterotopic ossification of cutaneous, subcutaneous and deep connective tissues during childhood. We report a case of progressive osseous heteroplasia resulting from a de novo mutation in the GNAS1 gene with only the mutations of the GNAS1 gene reported so far in progressive osseous heteroplasia. This new mutation helps extend the genotype-phenotype correlation further

L'eteroplasia ossea progressiva (PHO) è una malattia genetica, caratterizzata da una differenziazione mesenchimale, con ossificazioni dermiche durante l'infanzia e una progressione delle ossificazioni eterotopiche a livello cutaneo, sottocutaneo e del tessuto connettivo. Noi descriviamo un paziente con eteroplasia ossea progressiva dovuta ad una nuova mutazione del gene GNAS1. Sono state riportate, finora, solo 10 mutazioni del gene GNAS1¹. Questa nuova mutazione può aiutare a comprendere meglio la correlazione tra genotipo-fenotipo dell'eteroplasia ossea progressiva.

CASO CLINICO

Il nostro paziente è un bambino di 18 mesi nato in Italia da genitori albanesi.

È il primogenito di genitori non consanguinei, nato alla 34[°] w + 4 giorni, da parto cesareo per febbre materna, dopo gravidanza normodecorsa. I parametri auxologici alla nascita evidenziavano un grave ritardo di crescita: peso g 1805 (<< 3[°]p); lunghezza cm 44 (<< 3[°]p); c. cranica cm 29,8 (< 3[°]p). Non erano presenti dismorfismi cranio-facciali e l'assetto neurologico era adeguato per l'età. L'anamnesi familiare era negativa per malattie genetiche. Alla nascita sono state riscontrate **lesioni eritemato-papulose** localizzate al dorso, in seguito diffuse al resto del corpo con evoluzione di alcune papule in noduli ossificati sottocutanei.

All'età di 10 mesi, giungeva alla nostra attenzione, per il persistere del quadro cutaneo.

La cute integra e normoelastica, mostrava diverse papule e noduli, asintomatici, sparsi su tutto il corpo: tronco, arti, cuoio capelluto (*Figura 1*) con esclusione del volto. Tali lesioni presentavano un colore variabile dal rosa al violaceo, ed alcune erano palpabili. Le dimensioni variavano da 0,5 a 1,5 cm di diametro (*Figura 2*). L'accrescimento staturo-ponderale-cranico ha mantenuto il percentile della nascita, con peso e circonferenza cranica inferiore al 3[°]p, altezza tra il 3[°] e 10[°]p, mentre lo sviluppo psico-motorio è risultato sempre adeguato per l'età. Gli esami ematochimici eseguiti per valutare la funzionalità tiroidea, renale, epatica, i livelli sierici di Ca, P, PTH, vit D, la ricerca di autoanticorpi e l'esame urine, sono risultati tutti nella norma.

La **biopsia cutanea** della cute del dorso, rilevava a livello del derma scarsissimo infiltrato linfocitario perivascolare, calcificazioni e aspetti di ossificazione nel derma reticolare, prevalentemente a disposizione periannessiale (*Figura 3*).

Tali aspetti erano suggestivi di varie patologie: osteomatosi congenita in placca, osteodistrofia ereditaria di Albright, eteroplasia ossea progressiva e fibrodisplasia ossificata progressiva.

In considerazione del normale sviluppo psicofisico, dei risultati negativi degli esami e dell'esito della biopsia cutanea, veniva ipotizzata la diagnosi di eteroplasia ossea progressiva (POH).

La diagnosi è stata confermata dall'indagine genetica del **gene GNAS1** sul cromosoma 20 risultata positiva per una mutazione mai descritta in letteratura, consistente in una delezione di una base nell'esone 7, responsabile di un frameshift con codone di stop prematuro pochi nucleotidi dopo.



Figura 1. Nodulo di ossificazione a livello del cuoio capelluto.

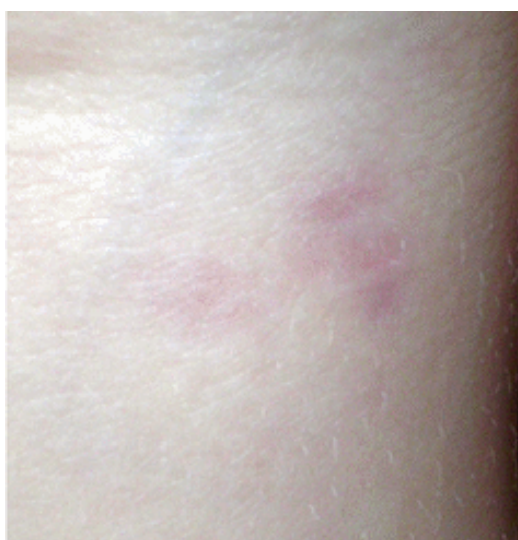


Figura 2. Fotografia del dorso, con papule eritematose multiple.

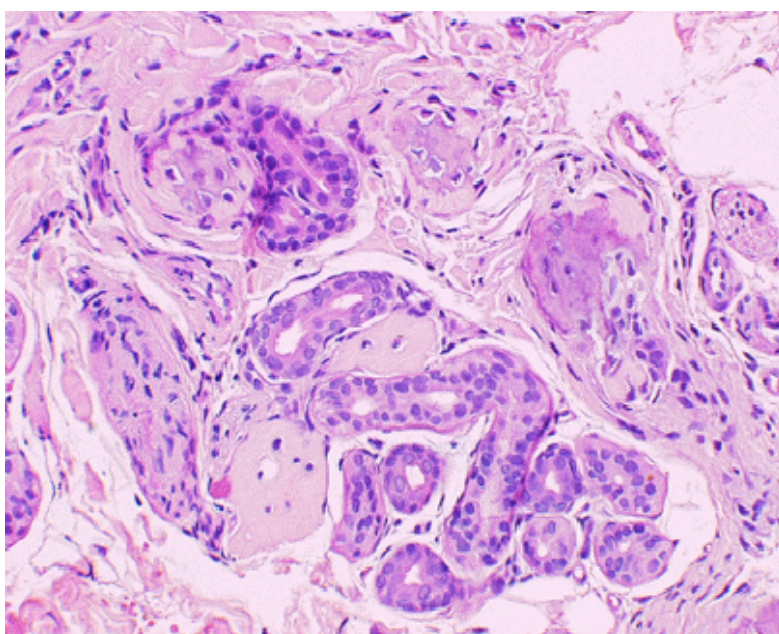


Figura 3. Biopsia della cute del dorso: aspetti di ossificazione nel derma, attorno alle ghiandole sudoripare (ematossilina e eosina 100x)

DISCUSSIONE

L'**eteroplasia ossea progressiva** è una rara malattia autosomica dominante, descritta per la prima volta da Kaplan nel 1994. Alcuni casi di PHO sono sporadici, come il nostro paziente, mentre altri sono familiari¹.

Nel 1998 Urtizberea et al. riportano che la mutazione del gene *GNAS1* responsabile della PHO è trasmessa con modalità autosomica dominante. Nel 2002 in 13 casi su 18 di PHO (*Tabella 1*) è stata identificata una ereditarietà paterna². Nel nostro caso si tratta di una mutazione spontanea in quanto l'indagine genetica effettuata sui genitori è risultata negativa.

L'esatta funzione del gene *GNAS1* posto sul cromosoma 20 è ancora sconosciuta, comunque, sembra codifichi la subunità alfa della proteina G stimolatrice implicata nel controllo negativo della osseogenesi.

Tale patologia è caratterizzata da ossificazioni dermiche durante l'infanzia e da una progressione delle ossificazioni eterotopiche a livello cutaneo, sottocutaneo e del tessuto connettivo.

Generalmente i **primi sintomi** compaiono durante l'infanzia e consistono in **piccole papule** che precedono le papule e noduli ossificati costituiti da osso eterotopico nel derma reticolare, col tempo convergono a formare delle placche con coinvolgimento del tessuto connettivo includendo eventualmente il tessuto muscolare, i tendini e legamenti. La distribuzione dei noduli ossei è variabile (*Tabella 1*), può essere diffusa come nel nostro paziente o prediligere delle zone particolari, soprattutto gli arti.

Gli esami di laboratorio generalmente risultano normali; possono essere transitoriamente elevati i livelli di fosfatasi alcalina, e i valori della LDH e CPK in seguito alla deposizione di osso nella cute e muscoli.

La **diagnosi** si fonda sul riscontro dei seguenti elementi:

- Noduli duri sottocutanei
- Progressione dell'ossificazione verso i tessuti profondi
- Quadro istologico di ossificazione membranosa
- Esami emato-chimici ed endocrinologici normali
- Aspetto morfologico ed intelligenza normali
- Assenza di alterazioni scheletriche primitive
- Mutazione inattivante del gene *GNAS*, ma può anche mancare
- Familiarità che può mancare in presenza di mutazione spontanea

La diagnosi differenziale della PHO deve essere posta con la fibrodisplasia assificante progressiva (FOP), osseodistrofia ereditaria di Albright (AHO) (*Tabella 2*) e osteoma cutis in placche.

La fibrodisplasia assificante progressiva nel nostro paziente è stata ritenuta improbabile considerando l'assenza degli elementi caratteristici della malattia quali: alluce valgo congenito, microdattilia, noduli dolenti, pronunciata proliferazione di fibroblasti coinvolgente le fibre muscolari, inoltre la FOP presenta una ossificazione endocondrale piuttosto che intramembranosa come nella PHO.

Anche l'**osteodistrofia ereditaria** di Albright è stata ritenuta improbabile perché ad eccezione della bassa statura, risultavano assenti le frequenti anomalie a cui è associata come obesità, ritardo mentale, brachidattilia e resistenza all'azione del paratormone (pseudoparatiroidismo (PHP) o pseudopseudoparatiroidismo). Sono state riportate occasionalmente alcune ossificazioni eterotopiche nella AHO, e la documentazione di due pazienti con AHO che mostravano ossificazioni eterotopiche astese, suggeriva una comune base genetica con la PHO. L'AHO è causata da un'inattivazione eterozigote del gene *GNAS1*, ma a differenza della PHO presenta una ereditarietà materna, che causa anche PHP, mentre l'ereditarietà paterna causa il fenotipo AHO senza resistenza ormonale (pseudopseudoparatiroidismo). Quindi mutazioni che causano PHP quando ereditate dalla madre possono causare PHO se ereditate dal padre. Esiste comunque la possibilità che le due malattie PHO e PHP possano coesistere³.

Le **malattie del connettivo** (dermatomiosite, polimiosite, LES, sclerosi sistemica), sebbene la presenza di calcificazioni e ossificazioni raramente hanno esordio dalla nascita, sono state escluse sulla base dei normali test di laboratorio; mentre l'osteoma cutis in placche differisce solo nella natura progressiva della PHO.

La severità e morbilità della PHO dipende dalla sede ed estensione delle ossificazioni eterotopiche. La malattia non interessa mai gli organi interni, quindi la vita del paziente non è compromessa ma la qualità dipende dall'entità dell'ossificazione e dalle zone interessate. Eventuali traumi non sembrano precipitare o esacerbare le lesioni. Attualmente il nostro paziente non presenta nessuna limitazione funzionale, e conduce una vita paragonabile ai suoi coetanei.

Possibili complicanze sono le anchilosi delle articolazioni coinvolte con scarso accrescimento dell'arto, ulcerazione della cute, soprattutto nelle zone di maggior pressione, con fuoriuscita di materiale osseo e possibili infezioni estremamente dolorose. Aynaci et al.⁴ descrivono il caso di un paziente affetto da PHO con anchilosi di entrambe le articolazioni degli arti superiori già all'età di 5 anni.

Attualmente non ci sono trattamenti validi o misure preventive. Il **trattamento è sintomatico**, un ruolo importante è svolto dalla fisioterapia per mantenere la mobilità delle articolazioni. Dalla letteratura si apprende che due bambini subirono delle amputazioni [uno di un arto inferiore⁵ ed un'altro di un dito indice⁶] in seguito al ritardo di crescita severo e perdita funzionale completa della parte affettata.

La rimozione chirurgica dei noduli, determina delle recidive in molti pazienti, soprattutto in presenza di ossificazioni eterotopiche diffuse, piuttosto che localizzate⁷. Questo aspetto è molto importante per il genetista, dermatologo, pediatra, e ortopedico al fine di evitare trattamenti inefficaci e proporre un counselling più efficace. La prognosi a lungo termine è difficile da stabilire, poiché sono pochi i pazienti che sono stati seguiti oltre l'adolescenza, comunque in questi pochi pazienti la malattia ha presentato una progressione più lenta durante l'età adulta.

In conclusione questa nuova mutazione può aiutare a comprendere meglio la correlazione tra genotipo-fenotipo dell'e-

teroplasia ossea progressiva e a migliorare lo screening per una diagnosi prenatale.

Tabella 1. Eteroplasia ossificante progressiva: casi riportati in letteratura

Caso	Referenza	Età alla diagnosi e sesso	Area di ossificazione
1	Edmonds et al. ⁸	3,5 anni F	Ascella sinistra, braccio, avambraccio, mano e dita.
2	Foster et al. ⁹	6 settimane F	Spalla e gamba sinistra
3	Foster et al. ⁹	Non nota F	Arto sinistro
4	Gardner et al. ¹⁰	3 mesi F	Fianco destro, ginocchio e caviglia
5	Kaplan et al. ⁵	18 mesi F	Arto inferiore sinistro
6	Kaplan et al. ⁵	23 mesi F	Arti superiori
7	Schmidt et al. ⁶	9 anni F	Regione lombare destra paraspinale, spalla destra, regione pelvica destra.
8	Athanasou et al. ¹¹	6 settimane F	Arto inferiore sinistro, fianco e parete addominale
9	Rodriguez-Jurado et al. ¹²	18 mesi F	Tallone sinistro, fossa poplitea e natica sinistra
10	Rosenfeld, Kaplan ¹³	6 anni M	Piede e caviglia destra
11	Rosenfeld, Kaplan ¹³	3 anni M	Arto inferiore sinistro
12	Miller et al. ¹⁴	6 mesi F	Arti
13	Miller et al. ¹⁴	6 mesi F	Arti
14	Urtizbarea et al. ¹⁵	1 mese F	Tronco, arti inferiori
15	Stoll et al. ¹⁶	2 anni F	Piedi, ginocchia, caviglie, mani e sede sinistra della pelvi
16	Chan et al. ¹	9 mesi F	Tronco e arti
17	Aynaci et al. ⁴	5 anni F	Arti superiori
18	Gelfand et al. ³	4 mesi M	Coscia, caviglia
19	Nostro studio	14 mesi M	Dorso, arti, cuoio capelluto.

Tabella 2. Similitudini e differenze tra PHO, FOP, AHO

Caratteristiche	PHO	FOP	AHO
Sesso	Femmina=maschi	Femmina=maschi	Femmina=maschi
Trasmissione genetica	Autosomica dominante	Autosomica dominante	Autosomica dominante
Malformazioni congenite dell'alluce	—	+	—
Rash-papulare congenito	+	—	—
Ossificazioni cutanee	+	—	±
Ossificazioni subcutanee	+	—	±
Ossificazioni muscolari	+	+	—
Progressione delle ossificazioni nel connettivo	+	—	—
Severa limitazione alla mobilità	+	+	—
Ossificazioni ectopiche dopo i.m.	—	+	—
Ossificazione	intramembranosa	indocondrale	intramembranosa
Terapie risolutive	—	—	—

Bibliografia

- Chan I, Hamanda T, Hardman J, McGrath A, Child FJ. Progressive osseous heteroplasia resulting from a new mutation in the GNAS1 gene. Clin Exp Dermatol 2004;29(1):77-80.
- Shore EM, Ahn J, De Beur SJ, et al. Paternally inherited inactivating mutations of the GNAS1 gene in progressive osseous heteroplasia. N Engl J Med.2002;346(2):99-106.
- Gelfand IM, Hub RS, Shore EM, Kaplan FS, Dimeglio LA. Progressive osseous heteroplasia-like heterotopic ossification in a male infant with pseudohypoparathyroidism type Ia: a case report. Bone 2007;40:1425-28.
- Aynaci, Osman MD, Aynaci M, et al. Progressive osseous heteroplasia. A case report and review of the literature. J Pediatr Orthop B 2002;11(4):339-42.
- Kaplan FS, Craver R, MacEwen GD, et al. Progressive osseous heteroplasia: a distinct developmental disorder of heterotopic ossification: Two new case reports and follow-up of three previously reported cases. J Bone Joint Surg 1994;74A:425-36.
- Schmidt AH, Vincent KA, Aiona MD. Hemimelic progressive osseous heteroplasia. A case report. J Bone Joint Surg Am 1994;76:907-12.
- Kaplan FS, Shore EM. Progressive osseous heteroplasia. J Bone Mineral Res; 2000; 15: 2084-94.
- Edmonds HW, Coe HE, Tabrah FL. Bone formation in skin and muscle: localized tissue malformation or heterotopia. J Pediatr 1948;33:618-23.
- Foster CM, Levin S, Levine M, et al. Limited dermal ossification: Clinical features and natural history. J Pediatr 1986;109:71-6.
- Gardner RJM, Yun K, Craw SM. Familial ectopic ossification. J Med Genet 1988;25:113-7.
- Athanasou NA, Benson MKDA, Brenton DP, Smith R. Progressive osseous heteroplasia: a case report. Bone 1994;15:471-75.
- Rodriguez-Jurado R, Gonzalez-Crussi F, Poznanski AK. Progressive osseous heteroplasia, uncommon cause of

- soft tissue ossification: A case report and review of the literature. *Pediatr Pathol Lab Med* 1995;15:813-27.
- Rosenfeld SR, Kaplan FS. Progressive osseous heteroplasia in male patients. Two new case reports. *Clin Orthop* 1995;317:243-45.
 - Miller ES, Esterly NB, Fairley JA. Progressive osseous heteroplasia. *Arch. Dermatol* 1996;132:787-91.
 - Urtizberea JA, Testart H, Cartault F, et al. Progressive osseous heteroplasia. *J Bone Joint Surg Br* 1998; 80B:768-71.
 - Stoll C, Javier MR, Bellocq JP. Progressive osseous heteroplasia: an uncommon cause of ossification of soft tissues. *Annales de genetique* 2000;43:75-80.