



16 luglio 2024

Cari membri della comunità FOP,

A nome dell'*International Clinical Council on FOP* (ICC) e dei suoi 21 membri, 2 membri emeriti e 6 consulenti, siamo lieti di presentare l'edizione 2024 di

**LA GESTIONE MEDICA DELLA  
FIBRODISPLASIA OSSIFICANTE PROGRESSIVA:  
CONSIDERAZIONI SULLA TERAPIA ATTUALE**

(note anche come **Linee guida per il trattamento della FOP**).

L'ICC ha lavorato assiduamente a questo documento che rappresenta uno sforzo monumentale da parte di molti. Questo rapporto contiene molte nuove sezioni che speriamo vi siano utili, così come sezioni completamente aggiornate che vi sono state utili in passato.

Noterete il **Riepilogo dei punti chiave della pratica** (Sezione II). Si tratta di un documento conservativo, informativo ed equilibrato, supportato dall'esposizione dettagliata del report più ampio.

Sottolineiamo che questo documento riflette le esperienze e le opinioni dei suoi autori sui temi e le classi di farmaci sintomatici ed è inteso solo come una guida a quest'area terapeutica per la condizione ultra-rara della FOP per la quale le informazioni basate sull'evidenza sono limitate.

Sebbene vi siano caratteristiche fisiche comuni a tutte le persone affette da FOP, esistono differenze fisiologiche tra gli individui che possono alterare i potenziali benefici o rischi di qualsiasi farmaco o classe di farmaci qui trattati. La decisione di utilizzare o sospendere un determinato farmaco spetta in ultima analisi al singolo paziente e al suo medico.

Con un farmaco approvato negli Stati Uniti, in Canada e in Australia, con sperimentazioni cliniche in corso in tutto il mondo e altre all'orizzonte, prevediamo che questo documento sarà aggiornato frequentemente.

Ci auguriamo sinceramente che questa terza edizione delle **Linee guida per il trattamento della FOP** sia utile e rilevante per i pazienti, le famiglie, i medici, i dentisti, il personale sanitario e gli operatori sanitari di tutto il mondo.

Cordiali saluti,

Frederick S. Kaplan, M.D.; Università della Pennsylvania, Filadelfia, PA

Robert J. Pignolo, M.D., Ph.D.; Mayo Clinic, Rochester, MN

Editori corrispondenti

# LA GESTIONE MEDICA DELLA FIBRODISPLASIA OSSIFICANTE PROGRESSIVA: CONSIDERAZIONI SULLA TERAPIA ATTUALE

## Dal Consiglio clinico internazionale sulla FOP (ICC) e dai consulenti:

Frederick S. Kaplan, Mona Al Mukaddam, Genevieve Baujat, Alberto Hidalgo Bravo, Matthew Brown, Amanda Cali, Tae-Joon Cho, Corrie Crowe, Carmen L. De Cunto, Patricia Delai, Robert J. Diecidue, Maja Di Rocco, Elisabeth M.W. Eekhoff, Lisa Friedlander, Clive Friedman, Zvi Grunwald, Nobuhiko Haga, Edward C. Hsiao, Richard Keen, Joseph Kitterman, Charles Levy, Vrisha Madhuri, Rolf Morhart, J. Coen Netelenbos, Christiaan Scott, Eileen M. Shore, Michael A. Zasloff, Keqin Zhang, Robert J. Pignolo

## Editori corrispondenti:

Frederick S. Kaplan, M.D.  
Isaac and Rose Nassau Professor of Orthopaedic Molecular Medicine  
Director, Center for Research nella FOP & Related Disorders  
The Perelman School of Medicine - The University of Pennsylvania  
Department of Orthopaedic Surgery  
3737 Market Street – Sixth Floor  
Philadelphia, PA 19104, USA  
Tel: (office) 215-294-9145  
Fax: 215-222-8854  
Email: [Frederick.Kaplan@pennmedicine.upenn.edu](mailto:Frederick.Kaplan@pennmedicine.upenn.edu)

Robert J. Pignolo, M.D., Ph.D.  
Chair, Division of Geriatric Medicine & Gerontology  
Robert and Arlene Kogod Professor of Geriatric Medicine  
Mayo Clinic College of Medicine  
200 First Street SW  
Rochester, MN 55905, USA  
Tel: 507-293-6988: Secretary: 507-293-0813  
Fax: 507-293-3853  
Email: [Pignolo.Robert@mayo.edu](mailto:Pignolo.Robert@mayo.edu)

**Citare:** [Kaplan FS, et al. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. **Proc Intl Clin Council FOP** 3: 1-159, 2024]

## **Indice**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>I. ABSTRACT .....</b>   | <b>6</b>  |
| <b>II. RIEPILOGO DEI PUNTI CHIAVE DELLA PRATICA .....</b>                                | <b>7</b>  |
| <b>III. IL BACKGROUND CLINICO E DI SCIENZA DI BASE DELLA FOP.....</b>                    | <b>13</b> |
| 1. Introduzione.....   | 13        |
| 2. Caratteristiche cliniche classiche della FOP.....                                     | 13        |
| 3. Altre anomalie scheletriche della FOP .....   | 16        |
| 4. Caratteristiche radiografiche della FOP .....   | 18        |
| 5. Patologia delle lesioni FOP .....   | 19        |
| 6. Risultati di laboratorio nella FOP.....   | 19        |
| 7. Eziologia e patogenesi della FOP.....   | 20        |
| 8. La biologia molecolare dello sviluppo della malformazione dell'alluce nella FOP ..... | 23        |
| 9. Varianti FOP.....   | 24        |
| 10. Sistema immunitario e FOP.....   | 25        |
| 11. Fattori epidemiologici, genetici e ambientali nella FOP .....                        | 26        |
| 12. Test genetici e FOP .....  | 27        |
| 13. Modelli animali di FOP.....  | 28        |
| 14. Prognosi della FOP.....  | 29        |
| 15. Sfide della valutazione terapeutica nella FOP.....                                   | 30        |
| <b>IV. IL TRATTAMENTO DELLA FOP BASATO SULLA PATOLOGIA E LA FISIOPATOLOGIA.....</b>      | <b>31</b> |
| 1. Introduzione.....   | 31        |
| 2. Corticosteroidi nella FOP .....   | 31        |
| 3. Inibitori della ciclo-ossigenasi-2 (COX-2) e FANS nella FOP .....                     | 34        |
| 4. Analgesici topici nella FOP.....  | 36        |
| 5. Inibitori dei mastociti nella FOP .....   | 37        |
| 6. Bifosfonati nella FOP.....  | 39        |
| 7. Uso di farmaci off-label potenti per la gestione dell'infiammazione nella FOP.....    | 44        |
| 8. Miorilassanti nella FOP.....  | 49        |
| 9. Agenti chemioterapici e radioterapia nella FOP.....                                   | 50        |
| 10. Trapianto di midollo osseo nella FOP.....  | 50        |
| 11. Agenti e approcci vari nella FOP .....   | 51        |
| 12. Trattamento di supporto nella FOP .....  | 52        |
| 13. Obiettivi terapeutici definitivi nella FOP .....                                     | 52        |
| 14. Risultati delle sperimentazioni cliniche sulla FOP.....                              | 56        |
| <b>V. CONSIDERAZIONI MEDICHE SPECIALI.....</b>   | <b>59</b> |
| 1. Introduzione.....   | 59        |
| 2. Prevenzione dei Traumi nella FOP.....   | 59        |
| 3. Noduli nel cuoio capelluto nella FOP .....  | 60        |
| 4. Deformità Spinale nella FOP.....  | 61        |
| 5. Funzione Cardiopolmonare nella FOP .....  | 62        |
| 6. Salute respiratoria nella FOP .....   | 65        |
| 7. Vaccinazione per malattie diverse da Influenza e COVID 19.....                        | 67        |

|  |            |
|--|------------|
| 8. Immunizzazioni per l'influenza nella FOP .....  | 72         |
| 9. Precauzioni e linee guida sul Coronavirus (COVID-19) per i pazienti e le famiglie ..... | 74         |
| 10. Gestione del dolore acuto e cronico nella FOP .....                                    | 78         |
| 11. Problemi neurologici nella FOP .....   | 82         |
| 12. Artropatia evolutiva e malattia degenerativa delle articolazioni nella FOP .....       | 84         |
| 13. Diagnosi differenziale del dolore all'anca nella FOP .....                             | 84         |
| 14. Gonfiore degli Arti e FOP .....  | 85         |
| 15. Ulcere da pressione nella FOP .....  | 87         |
| 16. Dermatologia e FOP .....   | 88         |
| 17. Unghie dei piedi incarnite nella FOP .....   | 90         |
| 18. Fratture e FOP .....   | 90         |
| 19. Sublussazioni temporo-mandibolari nella FOP .....                                      | 92         |
| 20. Linee guida per nutrizione, calcio e vitamina D nella FOP.....                         | 92         |
| 21. Igiene orale preventiva nella FOP .....  | 93         |
| 22. Estrazione dei denti del giudizio .....  | 97         |
| 23. Ortodonzia e FOP .....   | 97         |
| 24. Flare-ups sottomandibolari nella FOP.....  | 98         |
| 25. Deglutizione e FOP .....   | 100        |
| 26. Anestesia Dentale nella FOP .....  | 100        |
| 27. Anestesia Generale nella FOP .....   | 102        |
| 28. Procedure Accettabili/a Basso Rischio nella FOP.....                                   | 105        |
| 29. Perdita dell'udito nella FOP.....  | 106        |
| 30. Problemi Gastrointestinali nella FOP.....  | 106        |
| 31. Calcoli Renali e FOP.....  | 107        |
| 32. Problemi di Riabilitazione nella FOP.....  | 108        |
| 33. Ausili, Dispositivi Assistivi e Adattamenti (AADAs).....                               | 110        |
| 34. Salute delle donne con FOP .....   | 115        |
| 35. Problemi di gravidanza nella FOP.....  | 116        |
| 36. Varianti della FOP .....   | 118        |
| 37. Impatto della FOP su Pazienti e Famiglie .....   | 121        |
| 38. Bisogni Insoddisfatti nella FOP.....   | 121        |
| <b>VI. CONSIDERAZIONI SUI TRATTAMENTI ATTUALI.....</b>                                     | <b>123</b> |
| <b>VII. CLASSI DI MEDICINALI .....</b>   | <b>125</b> |
| Farmaci approvati.....   | 125        |
| Farmaci di classe I.....   | 126        |
| Farmaci di classe II.....  | 127        |
| <b>VIII. LINEE GUIDA DI EMERGENZA PER I PRIMI SOCCORSI, MEDICI E DENTISTI .....</b>        | <b>131</b> |
| <b>IX. CONCLUSIONI.....</b>  | <b>135</b> |

## **IMPORTANTE:**

*La versione delle Linee guida FOP redatta in inglese è l'unica revisionata e approvata dall'ICC. Si può visionare a [questo link](#).*

*L'ICC riconosce che il presente documento può essere liberamente tradotto in altre lingue, ma non garantisce l'accuratezza di tali traduzioni.*

*Per quanto possibile, qualsiasi traduzione delle Linee guida FOP deve essere eseguita e revisionata da esperti medici bilingue del Paese in cui la traduzione è destinata a essere utilizzata.*

*La presente traduzione, svolta da traduttori volontari non professionisti (Isabella Alfieri, Elisa Cristoforetti e Paolo Odisio), è stata revisionata dal Prof. Roberto Ravazzolo.*

*Per eventuali segnalazioni scrivere a [info@fopitalia.it](mailto:info@fopitalia.it)*

# I. ABSTRACT

La fibrodiplosia ossificante progressiva (FOP) è una rara e invalidante condizione genetica caratterizzata da malformazioni congenite delle dita dei piedi e dalla progressiva ossificazione eterotopica (HO) in specifici schemi anatomici. La FOP è il disturbo più catastrofico dell'HO nell'uomo. Le riacutizzazioni sono episodiche; l'immobilità è cumulativa.

Una mutazione comune nel recettore dell'attivina IA (ACVR1, noto anche come ALK2), un recettore della proteina morfogenetica ossea (BMP) di tipo I, esiste in tutti i casi sporadici e familiari con una presentazione classica di FOP.

Si stima che il 97% dei soggetti affetti da FOP presenti questa mutazione ricorrente. Circa il 3% degli individui affetti presenta diverse varianti patogene in ACVR1. Tuttavia, tutti gli individui noti con FOP presentano mutazioni nel gene ACVR1.

La scoperta del gene FOP ha costituito una pietra miliare nella comprensione della FOP, rivelando un bersaglio terapeutico altamente conservato nella via di segnalazione delle BMP e stimolando approcci per lo sviluppo di nuovi inibitori della segnalazione della via BMP mediata da ACVR1. Mentre le terapie efficaci per la FOP saranno probabilmente basate su interventi che modulano la segnalazione ACVR1 iperattiva o bloccano specificamente l'HO postnatale, la gestione attuale si concentra sulla diagnosi precoce, sull'evitare assiduamente lesioni o danni iatrogeni, sul miglioramento sintomatico delle riacutizzazioni dolorose e sull'ottimizzazione della funzione residua.

In questa sede, vengono brevemente esaminati i fondamenti clinici e di base della FOP, le basi scientifiche per l'uso di vari farmaci, le considerazioni mediche speciali e le linee guida per il trattamento sintomatico dei sintomi della FOP sulla base delle conoscenze attualmente disponibili. Questa relazione non ha lo scopo di presentare un approccio specifico per la gestione dei sintomi della FOP, ma piuttosto di presentare i punti di vista, le dichiarazioni o le opinioni degli autori che possono essere utili ad altri che devono affrontare sfide simili.

Gli ulteriori progressi terapeutici si baseranno sulla conoscenza dei meccanismi della malattia a livello molecolare e cellulare, sul perfezionamento dei modelli animali geneticamente basati per la sperimentazione dei farmaci e su rigorose sperimentazioni cliniche per valutare le strategie di trattamento e prevenzione nuove ed emergenti.

## II. RIEPILOGO DEI PUNTI CHIAVE DELLA PRATICA

### Metodi:

Ventuno membri dell'ICC e cinque consulenti provenienti da 14 Paesi, scelti per la loro esperienza clinica nella FOP, hanno collaborato allo sviluppo di questa dichiarazione sintetica. Hanno partecipato anestesisti, endocrinologi, reumatologi, chirurghi ortopedici, genetisti clinici, genetisti molecolari, neonatologi, pediatri, internisti, fisiatri, geriatri, dermatologi, dentisti, chirurghi orali e un rappresentante non votante di un gruppo di sostegno per genitori. Tutti i partecipanti hanno compilato una dichiarazione di conflitto di interessi. Il consenso è stato sostenuto da finanziamenti accademici, senza il supporto dell'industria farmaceutica. È stata adottata una metodologia di consenso simile a quella di Delphi modificata (Di Rocco et al., 2017). È stata fatta una ricerca su Pub Med e cercato il termine “fibrodisplasia ossificante progressiva”. Sono stati utilizzati anche articoli rilevanti sulla FOP sul sito Pub Med quando c'è stato bisogno di informazioni aggiuntive. Una revisione completa di oltre 2.900 articoli ha costituito la base di discussione del Comitato Pubblicazioni del CCI. I preparativi per il consenso si sono svolti nell'arco di 12 mesi, includendo molteplici riunioni preparatorie e regolari discussioni in teleconferenza tra i membri del gruppo di lavoro. Inoltre, sono state incorporate le raccomandazioni di Di Rocco et al., 2017 e Hsiao et al., 2019. Nelle riunioni di consenso, le proposte e le raccomandazioni sono state esaminate dai partecipanti e discusse in sessione plenaria, consentendo di riformulare le raccomandazioni, se necessario. Poiché la FOP è una patologia ultra-rara, le dichiarazioni basate sull'evidenza sono generalmente moderate/deboli. Se non erano disponibili o erano insufficienti dati pubblicati sono stati presi in considerazione i pareri degli esperti clinici. Infine, tutti gli esperti clinici hanno ratificato il riassunto esecutivo. Tutte le revisioni sono state condotte con gli stessi standard.

### Raccomandazioni generali:

1. La diagnosi di FOP è clinica (malformazioni scheletriche, tra cui alluci malformati, gonfiore dei tessuti molli e ossificazione eterotopica (HO) progressiva), ma richiede una conferma genetica (mutazione del gene ACVR1). Se si sospetta la FOP, tutte le procedure elettive come interventi chirurgici, biopsie e vaccinazioni devono essere rinviate fino alla diagnosi definitiva. È necessario fornire assistenza medica urgente.
2. Ogni paziente dovrebbe avere un medico di base disposto a consultare un esperto di FOP e a coordinare un team di assistenza locale.
3. Al momento della diagnosi, i pazienti e le loro famiglie devono essere informati sull'International Clinical Council on FOP (ICC), sull'International FOP Association (IFOPA) e sui gruppi di supporto specifici per ogni Paese.

**Attività fisica:** L'attività fisica è incoraggiata a tutte le età, ma deve essere evitato il movimento passivo (movimento eseguito da una persona diversa dal paziente, in altre parole, un movimento di un'articolazione eseguito da un operatore senza l'aiuto dei muscoli del paziente). Sono incoraggiati il canto, gli esercizi in acqua e le attività per la salute delle vie respiratorie. Evitare le lesioni dei tessuti molli, gli sport di contatto, lo stiramento eccessivo dei tessuti molli, l'affaticamento muscolare, le biopsie, la rimozione di osso eterotopico e tutte le procedure chirurgiche non urgenti.

**Anestesia:** In tutti i casi deve essere consultato prima dell'operazione un anestesista esperto in anestesia generale per i pazienti affetti da FOP. Se è necessaria l'anestesia generale, è necessario eseguire l'intubazione da svegli con tecnica nasotracheale a fibre ottiche a causa delle malformazioni del collo, delle limitazioni dei movimenti della mascella, della sensibilità delle vie aeree e del rischio di indurre un'ostruzione nel collo. Per tutte le intubazioni elettive devono essere presenti anestesisti altamente qualificati e consapevoli della FOP.

**Dolore cronico:** le sindromi di dolore cronico sono comuni nella FOP e possono essere correlate a neuropatie (ad esempio, intrappolamento, danno ai nervi), a un'origine muscolo-scheletrica (ad esempio, mal di schiena, dolore miofasciale), infiammazione o cause meccaniche/compressive (ad esempio,

dall'espansione dell'ossificazione eterotopica, soprattutto nel corso di una riacutizzazione). I principi generali di gestione includono l'identificazione del tipo di dolore (neuropatico o nocicettivo), l'uso di molteplici modalità di trattamento non invasive coordinate da specialisti del dolore multidisciplinari, l'uso di modalità adjuvanti non farmacologiche e il trattamento della depressione (che può fornire sollievo dal dolore indipendentemente dalla correzione di qualsiasi disturbo dell'umore).

**Covid-19:** Consultare la sezione sul COVID e i siti web dell'ICC e dell'IFOPA ([www.iccfop.org](http://www.iccfop.org) e [www.ifopa.org](http://www.ifopa.org)) per gli ultimi aggiornamenti.

**Emergenze dentali:** È sempre consigliabile ottenere un esame dentistico completo se un paziente ha gonfiore o dolore della regione orale-facciale in quanto può essere difficile distinguere un gonfiore di origine dentale da un flare-up di FOP. Se le radiografie dentali e/ o test polmonare (vitalità del nervo del dente) non indicano nessuna origine dentale evidente al gonfiamento, è prudente assumere una riacutizzazione FOP e avviare prednisone a dosaggio di flare-up. Se non è possibile ottenere una radiografia dentale o fare un test della polpa, allora empiricamente la prescrizione di un antibiotico appropriato insieme con prednisone è giustificato fino a quando una diagnosi definitiva può essere fatta.

**Cadute:** Il blocco degli arti superiori può accentuare un trauma cranico e cervicale da caduta. Gli ematomi epidurali sono comuni (emergenza chirurgica). Considerare un copricapo protettivo nei bambini che presentano limitazioni degli arti superiori. Tutte le lesioni alla testa e al collo devono essere valutate immediatamente e con urgenza.

**Riacutizzazioni (schiena/torace):** Considerare farmaci antinfiammatori non steroidei o inibitori della COX-2 (orali o topici) con precauzioni gastrointestinali (GI). Utilizzare analgesici, miorilassanti e applicazioni locali di impacchi di ghiaccio, secondo necessità. Evitare l'analgesia narcotica. Gli steroidi possono essere utilizzati nei casi più gravi, ma non sembrano essere efficaci per controllare le infiammazioni della schiena e del torace come altri tipi di infiammazioni.

**Riacutizzazioni (arti/gola/submandibolare):** I pazienti possono presentare riacutizzazioni infiammatorie con gonfiore e infiammazione significativi. Questi sintomi possono essere molto variabili tra pazienti e a seconda degli eventi. Prednisone 2 mg/kg una volta al giorno (fino a 100 mg al giorno) in AM (per via orale) per quattro giorni (o un corticosteroide equivalente); iniziare il prima possibile dopo l'inizio dei segni e dei sintomi della riacutizzazione. Mantenere il prednisone a portata di mano per le emergenze. In alternativa, si possono usare gli steroidi per via endovenosa ad impulsi, come indicato. Evitare i corticosteroidi, se possibile, per le riacutizzazioni assiali. Usare analgesici FANS orali e/o topici e/o miorilassanti, a seconda delle necessità, con precauzioni gastrointestinali. Può essere utile anche l'applicazione locale di impacchi freddi. Evitare l'analgesia narcotica quando possibile. Gli esperti di FOP devono essere consultati per tutte le riacutizzazioni sottomandibolari e le linee guida dettagliate devono essere seguite assiduamente.

**Riacutizzazioni (profilassi):** Le riacutizzazioni sono spesso dovute a sollecitazioni eccessive e lesioni dei tessuti molli. Prednisone - 1-2 mg/kg (per via orale) una volta al giorno per 3-4 giorni può essere somministrato per prevenire le riacutizzazioni dopo gravi lesioni dei tessuti molli. Non utilizzare dopo urti o contusioni minori. Usare il prednisone come profilassi in caso di procedure dentistiche o chirurgiche.

**Fratture:** Le fratture possono verificarsi sia nell'osso normotopico che in quello eterotopico e di solito si riparano normalmente senza molto osso eterotopico se trattate in modo conservativo. Si suggerisce un breve ciclo di prednisone. In tutti i casi è necessario consultare un esperto di FOP nella gestione delle fratture.

**Problemi gastrointestinali:** Molti pazienti affetti da FOP riferiscono nausea e vomito frequenti. La causa e il significato di questo fenomeno sono sconosciuti. I disturbi gastrointestinali devono essere indagati per escludere condizioni più gravi. Una perdita di peso significativa o un indice di massa corporea molto basso in presenza di una scoliosi grave possono essere associati a ostruzione intestinale e sindrome dell'arteria mesenterica superiore (SMA). Il trattamento comprende l'aumento di peso.



**Udito:** L'ipoacusia conduttiva è comune nella FOP. I pazienti affetti da FOP dovrebbero essere sottoposti a screening durante l'infanzia mediante audiometria per verificare la presenza di disturbi dell'udito. Gli apparecchi acustici possono migliorare la perdita uditiva conduttiva grave.

**Immunizzazioni:** Si raccomanda l'immunizzazione per via sottocutanea per tutti i vaccini che possono essere somministrati per tale via. Evitare tutte le vaccinazioni intramuscolari e le vaccinazioni antinfluenzali intra-nasali con virus vivi, in quanto possono causare riacutizzazioni della FOP. Non sono stati segnalati casi di riacutizzazioni a seguito di immunizzazione sottocutanea con i vaccini MPR o MPRV, nonostante questi contengano virus attenuati. Le vaccinazioni non dovrebbero essere somministrate durante le riacutizzazioni e dovrebbero essere evitate fino a 6-8 settimane dopo la risoluzione delle riacutizzazioni. Tutte le persone in casa dovrebbero essere immunizzate contro la pertosse e la COVID-19. Consultare le linee guida dettagliate per l'immunizzazione e gli aggiornamenti sui siti web dell'ICC e dell'IFOPA ([www.iccfop.org](http://www.iccfop.org) e [www.ifopa.org](http://www.ifopa.org)).

**Influenza:** Somministrare il vaccino antinfluenzale per via sottocutanea, ma mai durante le riacutizzazioni. Prima di somministrare il vaccino antinfluenzale, attendere 6-8 settimane dopo la risoluzione della riacutizzazione. Evitare il vaccino antinfluenzale vivo attenuato, poiché può causare sintomi simil influenzali e causare riacutizzazioni della FOP. I familiari dei pazienti affetti da FOP devono essere immunizzati annualmente. Considerare una terapia antivirale in caso di sintomi influenzali. Consultare le linee guida dettagliate per l'immunizzazione dall'influenza, poiché le raccomandazioni possono cambiare ogni anno.

**Lesioni:** La prevenzione delle riacutizzazioni e della formazione di osso eterotopico prevede approcci multimodali. Ciò include riconoscere ed evitare le cause note di riacutizzazione (sport di contatto, lesioni dei tessuti molli, traumi muscolari contudenti, affaticamento muscolare, stiramento muscolare, iniezioni intramuscolari e vaccinazioni, biopsie, rimozione di osso eterotopico, tutte le procedure chirurgiche non urgenti e le malattie virali).

**Endovenose:** I pazienti con FOP possono tollerare la raccolta di sangue periferico e le endovenose se eseguite da un esperto flebotomo. È fondamentale che la procedura sia eseguita in modo delicato e minimamente invasivo come possibile. Il tempo trascorso con il laccio emostatico dovrebbe essere minimizzato. La consultazione con i medici che hanno familiarità con la cura dei pazienti FOP è essenziale. Accesso superficiale e venipuntura sono accettabili. Endovenose che potrebbero provocare danni devono essere evitate. Cateteri venosi centrali o PICC e le punture arteriose possono causare HO e devono essere evitate a meno che siano critiche per la gestione medica del paziente.

**Calcoli renali:** Il rischio di calcoli renali è tre volte maggiore nella FOP. Incoraggiare l'assunzione di liquidi (preferibilmente acqua) di 1,5-2 litri al giorno ed evitare diete ad alto contenuto proteico e salino. Devono essere mantenute le dosi giornaliere di calcio raccomandate in base all'età e al sesso.

**Gonfiore degli arti:** Il linfedema e la neuropatia transitoria possono verificarsi in caso di riacutizzazioni (flare-ups) degli arti. Elevare le gambe durante il sonno e la posizione supina, quando possibile. Assumere un'aspirina a basso dosaggio al giorno con il cibo per la profilassi della trombosi venosa profonda (TVP), se indicato. Escludere la trombosi venosa profonda con l'ecografia Doppler. Utilizzare calze di sostegno per il linfedema cronico (evitando però la compressione traumatica). La terapia del linfedema può essere utile per il linfedema cronico.

## **Farmaci:**

### **Corticosteroidi:**

1. La profilassi steroidea è raccomandata in caso di trauma muscolare significativo, come profilassi per una potenziale riacutizzazione o come trattamento di una riacutizzazione attiva. La dose normalmente raccomandata è prednisone 2 mg/kg/die x 4 giorni, con una dose massima di 100 mg/die.
2. La profilassi steroidea è raccomandata per le procedure dentistiche e chirurgiche.
3. Il trattamento con steroidi deve essere preso in considerazione per alleviare i sintomi delle riacutizzazioni emergenti degli arti, della mascella o dell'area sottomandibolare.

## **Inibitori della COX-2 e FANS**

Non ci sono prove definitive che il trattamento cronico con inibitori della COX-2 o FSAIDS prevenga o migliori le riacutizzazioni nella FOP. Tuttavia, gli inibitori della COX-2 o i FANS orali/topici possono essere utili per la gestione sintomatica delle riacutizzazioni e dell'artropatia cronica quando i corticosteroidi non sono indicati.

## **Bisfosfonati**

Non esistono prove definitive che i bisfosfonati prevengano o migliorino le riacutizzazioni nella FOP. Tuttavia, i bisfosfonati per via endovenosa possono essere presi in considerazione per la prevenzione della perdita ossea associata agli steroidi. I dentisti devono essere informati di qualsiasi uso precedente di bisfosfonati. I bisfosfonati possono essere presi in considerazione per il trattamento dell'osteoporosi dello scheletro nativo, secondo lo standard di cura.

## **Farmaci off-Label (imatinib, tofacitinib, canakinumab, anakinra, ecc.)**

Non ci sono prove definitive che questi farmaci prevengano o migliorino l'ossificazione eterotopica dopo le riacutizzazioni della FOP. Questi farmaci possono essere presi in considerazione per i pazienti con riacutizzazioni gravi e intrattabili della FOP. Si vedano le raccomandazioni dell'ICC relative all'uso di farmaci off-label.

## **Agenti chemioterapici e radioterapia**

Non ci sono prove di efficacia con questi agenti. L'uso di questi approcci è controindicato nella gestione della FOP.

## **Trapianto di midollo osseo**

Questo approccio è inefficace e controindicato nel trattamento della FOP.

## **Agenti vari nella FOP**

L'uso cronico di agenti antiangiogenici, leganti del calcio, colchicina, antibiotici fluorochinolonici, propranololo, inibitori della mineralizzazione, antagonisti di PPAR- $\gamma$  e inibitori di TNF- $\alpha$  attualmente non hanno alcun ruolo nella gestione della FOP.

## **Obiettivi terapeutici definitivi nella FOP**

Gran parte degli sforzi di ricerca collaborativa a livello mondiale sulla FOP si concentra qui, e resoconti dettagliati del lavoro e dei progressi sono disponibili sul sito [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), nel *Twenty-Ninth Annual Report of the FOP Collaborative Research Project* (Kaplan, Al Mukaddam, Shore et al., 2024), nonché in recensioni recenti. I pazienti devono essere informati sulle sperimentazioni cliniche in corso.

## **Terapie approvate nella FOP**

Palovarotene, agonista di RAR- $\gamma$ , è stato approvato negli Stati Uniti, in Canada e in Australia. Si veda la dichiarazione dell'ICC sul Palovarotene del 16 agosto 2023 ([www.iccfop.org](http://www.iccfop.org)).

**Salute mentale:** I pazienti affetti da qualsiasi malattia cronica sono a rischio di complicazioni per la salute mentale. In caso di sospetto di depressione, si raccomanda un supporto psicologico. Può essere utile una terapia familiare.

**Problemi neurologici:** I pazienti affetti da FOP hanno riferito una maggiore incidenza di sintomi neurologici, tra cui il dolore, sia durante che a distanza da una riacutizzazione della FOP. Le fonti del dolore devono essere attentamente esplorate. Alcuni soggetti con FOP riferiscono mal di testa cronici. Se il mal di testa persiste, i pazienti devono essere indirizzati a un neurologo, che può fornire raccomandazioni per il trattamento.

**Alimentazione:** Nei casi di anchilosi della mandibola, è necessario consultare un dietologo per garantire un'alimentazione adeguata.

**Terapia occupazionale (OT):** la terapia occupazionale, incentrata sul miglioramento delle attività della vita quotidiana, può essere utile per migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da FOP. Eseguire valutazioni periodiche di OT per i dispositivi di assistenza quando le attività della vita quotidiana

cambiano.

**Ortodonzia:** Le cure ortodontiche di routine non sono state segnalate come causa di riacutizzazioni della FOP. Tuttavia, tutti i pazienti affetti da FOP che desiderano sottoporsi a cure ortodontiche devono consultare un odontoiatra esperto di FOP.

**Terapia fisica (PT):** la mobilizzazione passiva è severamente vietata. L'idroterapia in acqua calda può essere utile.

**Gravidanza:** Sebbene la gravidanza in presenza di FOP sia possibile, la FOP comporta gravi rischi per la vita della madre e del bambino, nonché conseguenze che alterano la vita dell'intera famiglia se il bambino nasce con questa patologia. La gravidanza nella FOP non dovrebbe mai essere intrapresa senza una seria considerazione e senza una pianificazione familiare. Le gravidanze indesiderate devono essere assiduamente evitate. Se lo si desidera, è disponibile una consulenza genetica indipendente. In caso di gravidanza, è indispensabile rivolgersi a un centro per gravidanze ad alto rischio.

**Ulcere da pressione:** Nei pazienti con movimento limitato, si raccomanda di prevenire le piaghe da decubito con metodi o dispositivi appropriati. Un team di cura delle ferite deve essere coinvolto nella cura.

**Salute respiratoria:** Il canto, il nuoto e la spirometria incentivante sono incoraggiati per mantenere la funzionalità polmonare. Eseguire test di funzionalità polmonare (PFT), ecocardiogramma, radiografia del torace e pulsossimetria dopo i quattro anni di età. Ripetere periodicamente. Il consulto polmonare e gli studi del sonno possono essere utili per indirizzare le terapie respiratorie specifiche. L'ossigeno supplementare non deve essere utilizzato in un ambiente non monitorato. Nei pazienti con insufficienza respiratoria, si deve prendere in considerazione l'immunizzazione per l'influenza e la polmonite pneumococcica. Seguire le linee guida per l'immunizzazione indicate sopra.

**Noduli del cuoio capelluto:** I noduli del cuoio capelluto sono segni comuni di riacutizzazione, soprattutto nei bambini con FOP. Sebbene possano essere di dimensioni allarmanti, spesso regrediscono spontaneamente e hanno un significato clinico minimo.

**Scuola:** Utilizzare gli assistenti scolastici per proteggere e assistere i bambini. I genitori possono richiedere una relazione medica per l'assistenza. È utile una valutazione prescolare. Gli infermieri, il personale e gli insegnanti della scuola devono essere consapevoli delle limitazioni della FOP e dei protocolli per la gestione delle lesioni e delle riacutizzazioni, nonché delle esigenze speciali di adattamento.

**Deformità spinale:** La deformità della colonna vertebrale è comune nella FOP e può verificarsi indipendentemente dalle riacutizzazioni. La rapida progressione della deformità spinale soprattutto nell'infanzia dovrebbe essere valutata da un esperto di FOP.

**Chirurgia:** Evitare l'intervento chirurgico, se non in casi di emergenza. Evitare sempre l'intervento chirurgico per rimuovere l'osso eterotopico.

**Denti:** La prevenzione dentale è essenziale e dovrebbe iniziare fin da piccoli. Evitare dolci e bevande zuccherate. Evitare i blocchi mandibolari, l'eccessivo stiramento della mascella e l'affaticamento muscolare. Consultare gli esperti dentali della FOP prima di qualsiasi intervento.

## **Bibliografia**

Di Rocco M, Baujat G, Bertamino M, Brown M, De Cunto CL, Delai PLR, Eekhoff EMW, Haga N, Hsiao E, Keen R, Morhart R, Pignolo RJ, Kaplan FS. International physician survey on management of FOP: a modified Delphi study. **Orphanet J Rare Dis** Jun 12;12(1):110, 2017

Hsiao EC, Di Rocco M, Cali A, Zasloff M, Al Mukaddam M, Pignolo R, Grunwald Z, Netelenbos C,

Keen R, Baujat G, Brown MA, Cho TJ, De Cunto C, Delai P, Haga N, Morhart R, Scott C, Zhang K, Diecidue RJ, Friedman CS, Kaplan FS, Eekhoff EMW. Special considerations for clinical trials in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Br J Clin Pharmacol** 85: 1199-1207, 2019

# III. IL BACKGROUND CLINICO E DI SCIENZA DI BASE DELLA FOP

## 1. Introduzione

In questa sede, forniamo un breve riassunto del background clinico e scientifico della FOP, al fine di collocare le considerazioni sul trattamento che seguono in un contesto clinico e scientifico. Sono disponibili revisioni cliniche complete della FOP (Kaplan et al., 2008; Shore & Kaplan, 2010; Pignolo et al., 2013; Huning & Gillessen-Kaesbach, 2014; Kaplan et al., 2019).

### Bibliografia

Huning I, Gillessen-Kaesbach G. Fibrodysplasia ossificans progressiva: Clinical course, genetic mutations and genotype-phenotype correlations. **Molec Syndromology** 5: 201-211, 2014

Kaplan FS, Pignolo RJ, Al Mukaddam M, Shore EM. Genetic disorders of heterotopic ossification: fibrodysplasia ossificans progressiva and progressive osseous heteroplasia (chapter 112, pp. 865-870). In Bilezikian J (ed). **Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism – Ninth Edition**. The American Society for Bone and Mineral Research, Washington, D.C., 2019

Kaplan FS, LeMerrer M, Glaser DL, Pignolo RJ, Goldsby RE, Kitterman JA, Groppe J, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva. **Best Pract Res Clin Rheumatol** 22: 191-205, 2008

Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: diagnosis, management, and therapeutic horizons. In Emerging Concepts in Pediatric Bone Disease. **Pediatric Endocrinology Reviews** 10(S-2): 437-448, 2013

Shore EM, Kaplan FS. Inherited human disease of heterotopic bone formation. **Nat Rev Rheumatol** 6: 518-527, 2010

## 2. Caratteristiche cliniche classiche della FOP

La fibrodysplasia ossificante progressiva (FOP: OMIM #135100) è una malattia ereditaria ultra-rara del tessuto connettivo caratterizzata da malformazioni congenite delle dita dei piedi e dalla progressiva ossificazione eterotopica (HO) in localizzazioni anatomiche caratteristiche (Kaplan et al., 2005; Pignolo et al., 2019).

I soggetti affetti da FOP appaiono normali alla nascita, ad eccezione delle caratteristiche malformazioni delle dita dei piedi che sono presenti in tutti i soggetti classicamente affetti (Kaplan et al., 2005; Towler, Kaplan, Shore, 2020; Towler, Peck, Kaplan, Shore, 2021). Durante il primo decennio di vita, la maggior parte dei bambini con FOP sviluppa gonfiori infiammatori episodici e dolorosi dei tessuti molli (chiamati flare-ups e qui frequentemente indicati come riacutizzazioni) (Cohen et al., 1993; Pignolo et al., 2016). Spesso queste manifestazioni vengono scambiate per tumori. La diagnosi errata è comune e i danni iatrogeni sono elevati (Kitterman et al., 2005; Zaghoul et al., 2008).

Mentre alcune riacutizzazioni regrediscono spontaneamente, la maggior parte trasforma i tessuti connettivi molli - tra cui aponeurosi, fasce, legamenti, tendini e muscoli scheletrici - in osso eterotopico maturo. Nastri, fogli e placche di osso eterotopico sostituiscono i muscoli scheletrici e i tessuti connettivi attraverso un processo di ossificazione endocondrale che porta a formare un involucro osseo e all'immobilità permanente. Traumi minori, come vaccinazioni intramuscolari, blocchi mandibolari per manipolazioni odontoiatriche, affaticamento muscolare, traumi muscolari contudenti dovuti a urti, contusioni, cadute o malattie virali di tipo influenzale possono scatenare nuove riacutizzazioni dolorose della FOP che portano a una HO progressiva. I tentativi di rimuovere chirurgicamente l'osso eterotopico

spesso provocano nuovi episodi esplosivi e dolorosi di crescita ossea (Kaplan et al., 2005).

L'HO nella FOP progredisce con l'età secondo schemi anatomici e temporali caratteristici, verificandosi tipicamente prima nelle regioni dorsali, assiali, craniali e prossimali del corpo e successivamente nelle regioni ventrali, appendicolari, caudali e distali. Recentemente, i ricercatori hanno notato che l'HO nella FOP progredisce secondo schemi spaziali e temporali ben definiti ma inspiegabili, che si correlano con precisione alle termografie a infrarossi del corpo umano. La FOP è causata da varianti patologiche con guadagno di funzione nel gene del recettore dell'attivina A di tipo I (ACVR1/ALK2), che codifica un recettore chinasi della proteina morfogenetica ossea (BMP) di tipo I.

Come per tutti gli enzimi, l'attività di ACVR1 dipende dalla temperatura. Gli studiosi hanno ipotizzato che le cellule progenitrici del tessuto connettivo (C135TPC) che esprimono la variante eterozigote comune ACVR1R206H presentino una risposta alla temperatura disregolata rispetto alle CTPC di controllo e che la temperatura delle CTPC FOP che iniziano e sostengono l'HO in vari siti anatomici determini, in parte, la distribuzione anatomica dell'HO nella FOP. La segnalazione della via BMP è stata valutata in una serie di temperature fisiologiche in CTPC primarie isolate da pazienti FOP e da controlli non affetti. La segnalazione della via BMP e la conseguente condrogenesi sono risultate amplificate nelle CTPC FOP rispetto alle CTPC di controllo ( $p < 0,05$ ). Pertanto, la distribuzione anatomica dell'HO nella FOP può essere dovuta, in parte, a una risposta disregolata alla temperatura nelle CTPC FOP che riflette la posizione anatomica. Sebbene l'associazione dei gradienti di temperatura con i modelli spaziali di HO nella FOP non dimostri la causalità, i risultati forniscono un paradigma per la base fisiologica della distribuzione anatomica dell'HO nella FOP e svelano un nuovo bersaglio terapeutico che potrebbe essere sfruttato per la FOP (Wang et al., 2021).

Il forte dolore che accompagna comunemente le riacutizzazioni appendicolari è spesso attribuito a una sindrome compartimentale (Kaplan et al., 2020). Un caso unico ha documentato la sindrome compartimentale durante una riacutizzazione acuta della FOP (Kaplan et al., 2020).

In un ampio studio prospettico internazionale di storia naturale della FOP, individui di età minore o uguale a 65 anni (variante ACVR1<sup>R206H</sup>) sono stati valutati all'inizio e nell'arco di 36 mesi. I risultati di questo studio di storia naturale su individui che hanno ricevuto cure standard per un massimo di 3 anni hanno mostrato l'effetto debilitante e la natura progressiva della FOP a livello trasversale e longitudinale, con una progressione maggiore durante l'infanzia e la prima età adulta (Pignolo et al., 2022).

Diversi muscoli scheletrici, tra cui il diaframma, i muscoli intrinseci della lingua e i muscoli extra oculari, sono risparmiati dall'HO nella FOP. Anche il muscolo cardiaco e la muscolatura liscia sono notevolmente risparmiati dall'HO (Cohen et al., 1993; Kaplan et al., 2005; Pignolo et al., 2018).

L'HO nella FOP è episodica, ma la disabilità è cumulativa. La maggior parte dei pazienti con FOP è costretta su una sedia a rotelle entro il terzo decennio di vita e necessita di assistenza per tutta la vita per svolgere le attività quotidiane (Cohen et al., 1993; Roche et al., 1994; Kaplan et al., 2018a; Kaplan et al., 2018b). L'anchilosi della mandibola può provocare una grave perdita di peso. La grave malattia restrittiva della parete toracica e la riduzione della funzione polmonare dovute all'artropatia evolutiva delle articolazioni costo-vertebrali e all'ossificazione eterotopica della parete toracica si sviluppano precocemente (Towler, Shore, Kaplan, 2020; Botman et al., 2021). La polmonite o l'insufficienza cardiaca destra possono complicare la fissazione rigida della parete toracica. La grave disabilità della FOP comporta una bassa capacità riproduttiva. In tutto il mondo si conoscono meno di dieci famiglie multigenerazionali che mostrano l'ereditarietà della FOP. L'età media alla morte è di circa 40 anni, ma l'aspettativa di vita media stimata è di 56 anni. La morte è spesso dovuta a complicazioni della sindrome da insufficienza toracica o a polmonite (Kaplan et al., 2010).

Per caratterizzare il decorso della malattia e tracciare gli esiti clinici dei pazienti affetti da FOP è stato istituito un registro globale di dati riferiti dai pazienti. I fenotipi di base di 299 pazienti provenienti da 54 Paesi sono riportati sulla base dei dati aggregati del registro globale dell'International FOP Association (IFOPA) (il "Registro FOP"). Nel complesso, il database del Registro FOP fornisce uno strumento utile per ampliare le conoscenze sulla FOP, progettare studi clinici e facilitare le decisioni basate sull'evidenza

in merito al monitoraggio e alla gestione ottimale dei soggetti affetti (Pignolo et al., 2020)

## Bibliografia

Botman E, Smilde BJ, Hoebink M, Treurniet S, Raijmakers P, Kamp O, Teunissen BP, Bökenkamp A, Jak P, Lammertsma AA, van den Aardweg JG, Boonstra A, Eekhoff EMW. Deterioration of pulmonary function: An early complication in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. **Bone Rep** 2021 Feb 25; 14:100758

Cohen RB, Hahn GV, Tabas J, Peeper J, Levitz CL, Sando A, Sando N, Zasloff M, Kaplan FS. The natural history of heterotopic ossification in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Joint Surg Am** 75: 215-219, 1993

Kaplan FS, Glaser DL, Shore EM, Deirmengian GK, Gupta R, Delai P, Morhart P, Smith R, Le Merrer M, Rogers JG, Connor JM, Kitterman JA. The phenotype of fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Rev Bone Miner Metab** 3: 183-188, 2005

Kaplan FS, Zasloff MA, Kitterman JA, Shore EM, Hong CC, Rocke DM. Early mortality and cardiorespiratory failure in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Joint Surg Am** 92: 686-691, 2010

Kaplan FS, Al Mukaddam M, Pignolo RJ. A cumulative analogue joint involvement scale for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Bone** 101: 123-128, 2018a

Kaplan FS, Al Mukaddam M, Pignolo RJ. Longitudinal patient-reported mobility assessment in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Bone** 109: 150-161, 2018b

Kitterman JA, Kantanie S, Rocke DM, Kaplan FS. Iatrogenic harm caused by diagnostic errors in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Pediatrics** 116: 654-661, 2005

Pignolo RJ, Baujat G, Brown MA, De Cunto C, Di Rocco M, Hsiao EC, Keen R, Al Mukaddam M, Sang KLQ, Wilson A, White B, Grogan DR, Kaplan FS. Natural history of fibrodysplasia ossificans progressiva: cross-sectional analysis of annotated baseline phenotypes. **Orphanet J Rare Dis** 2019 May 3;14(1):98

Pignolo RJ, Baujat G, Brown MA, De Cunto C, Hsiao EC, Keen R, Al Mukaddam M, Le Quan Sang KH, Wilson A, Marino R, Strahs A, Kaplan FS. The natural history of fibrodysplasia ossificans progressiva: A prospective, global 36-month study. **Genet Med** 24:2422-2433, 2022

Pignolo RJ, Bedford-Gay C, Liljestrom M, Durbin-Johnson BP, Shore EM, Rocke DM, Kaplan FS. The natural history of flare-ups in fibrodysplasia ossificans progressiva: a comprehensive global assessment. **J Bone Miner Res** 31: 650-656, 2016

Pignolo RJ, Durbin-Johnson BP, Rocke DM, Kaplan FS. Joint -specific risk of impaired function in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Bone** 109: 124-133, 2018

Pignolo RJ, Cheung K, Kile S, Fitzpatrick MA, De Cunto C, Al Mukaddam M, Hsiao EC, Baujat G, Delai P, Eekhoff EMW, Di Rocco M, Grunwald Z, Haga N, Keen R, Levi B, Morhart R, Scott C, Sherman A, Zhang K, Kaplan FS. Self-reported baseline phenotypes from the international fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) association global registry. **Bone** 2020 May; 134:115274

Rocke DM, Zasloff M, Peeper J, Cohen RB, Kaplan FS. Age and joint-specific risk of initial heterotopic ossification in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop** 301: 243-248, 1994

Towler OW, Shore EM, Kaplan FS. Skeletal malformations and developmental arthropathy in individuals who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **Bone** 2020 Jan; 130:115116

Towler OW, Kaplan FS, Shore EM. The developmental phenotype of the great toe in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Front Cell Dev Biol** 2020 Dec 8; 8:612853

Towler OW, Peck SH, Kaplan FS, Shore EM. Dysregulated BMP signaling through ACVR1 impairs digit joint development in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Dev Biol** 470: 136-146, 2021

Wang H, De Cunto CL, Pignolo RJ, Kaplan FS. Spatial patterns of heterotopic ossification in fibrodysplasia ossificans progressiva correlate with anatomic temperature gradients. **Bone** 149:115978, 2021

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 Neursurg Pediatrics** 1: 91-94, 2008

### 3. Altre anomalie scheletriche della FOP

Mentre le malformazioni degli alluci sono caratteristiche della FOP, si osservano frequentemente altre anomalie dello sviluppo. Il recettore ACVR1 patogeno nella FOP ha un chiaro effetto sull'induzione della formazione di osso extra-scheletrico. Tuttavia, questo recettore della via BMP è ampiamente espresso in tutto lo sviluppo scheletrico e ha un ruolo fondamentale nella condrogenesi assiale e appendicolare, il che fa sospettare difetti ossei e articolari diffusi nei soggetti con mutazioni di ACVR1 (Towler et al., 2020).

Esiste un'evidenza diffusa di artropatia evolutiva in tutto lo scheletro assiale e appendicolare a tutte le età nei soggetti affetti da FOP. Il restringimento asimmetrico e la sclerosi subcondrale sono presenti in tutte le articolazioni dello scheletro normotopico e gli osteofiti sono comuni nelle anche e nelle ginocchia dei soggetti affetti da FOP in tutte le fasce di età. Le articolazioni costo-vertebrali, le articolazioni intervertebrali delle faccette e le articolazioni tibio-fibulari prossimali mostrano spesso un'anchilosi intra-articolare parziale o totale, in particolare dopo i 13 anni. Le anche dei soggetti FOP sono spesso malformate e displasiche, con colli femorali corti e larghi, placche di accrescimento piccole e osteocondromi sinoviali intra-articolari. Esistono anche evidenze di fenotipi articolari degenerativi dopo i 13 anni, in particolare nella colonna vertebrale, nelle articolazioni sacroiliache e negli arti inferiori (Towler et al., 2020).

Pertanto, gli effetti della mutazione ACVR1 sullo scheletro normotopico degli individui affetti da FOP vanno oltre la malformazione delle dita dei piedi e comprendono sia difetti morfologici che artropatia dello sviluppo. La malattia articolare degenerativa associata, che si manifesta in più sedi, inizia nell'adolescenza e progredisce per tutta la vita. Questi fenotipi sembrano essere disaccoppiati dalla formazione di osso eterotopico, indicando un ruolo potenziale di ACVR1 nello sviluppo e nella progressione della malattia degenerativa delle articolazioni (Towler et al., 2020).

Pertanto, la FOP è una malattia caratterizzata non solo da una progressiva ossificazione eterotopica, ma anche da un'artropatia evolutiva diffusa ed estesa e da una malattia degenerativa articolare associata. Questi risultati hanno rilevanza per la comprensione della storia naturale della FOP e per la progettazione e la valutazione di sperimentazioni cliniche con terapie emergenti (Towler et al., 2020; Kaplan et al., 2020; Pignolo et al., 2020).

La rigidità del collo è un reperto precoce nella maggior parte dei pazienti e può precedere la comparsa di HO in quella sede. Le anomalie caratteristiche della colonna vertebrale cervicale comprendono elementi posteriori di grandi dimensioni, corpi vertebrali alti e stretti e fusione variabile delle articolazioni delle faccette tra C2 e C7 (Schaffer et al., 2005). Sebbene la colonna vertebrale cervicale sia spesso anchilosata nelle prime fasi della vita, qualsiasi minimo movimento residuo può alla fine provocare cefalee croniche e sintomi artritici dolorosi.



Altre anomalie scheletriche associate alla FOP includono pollici corti e malformati con fusione delle articolazioni interfalangee, clinodattilia, malformazione delle articolazioni temporo-mandibolari, fusioni variabili e spesso asimmetriche delle articolazioni costovertebrali e costo-trasversali, colli femorali corti e larghi e osteocondromi, soprattutto delle tibie e dei femori mediali prossimali, ma variamente presenti in tutto lo scheletro normotopico (Deirmengian et al, 2008; Kaplan et al., 2009; Bauer et al., 2018; Kaplan et al., 2018; Towler et al., 2020). Spesso si nota un aspetto facciale caratteristico comune tra i pazienti (Hammond et al., 2012).

In sintesi, nei soggetti affetti da FOP si riscontrano spesso anomalie scheletriche multiple e malformazioni articolari e le seguenti radiografie semplici possono essere d'aiuto per un rapido screening fenotipico e per la diagnosi clinica:

- Anteriore-Posteriore (AP) delle mani
- AP di entrambi i piedi
- Laterale del rachide cervicale
- AP e laterale del torace
- AP del bacino
- AP e laterale di entrambe le ginocchia

## Bibliografia

Bauer AH, Bonham J, Gutierrez L, Hsiao EC, Motamedi D. Fibrodysplasia ossificans progressiva: a current review of imaging findings. **Skeletal Radiol** 47: 1043-1050, 2018

Deirmengian GK, Hebel NM, O'Connell M, Glaser DL, Shore EM, Kaplan FS. Proximal tibial osteochondromas in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Joint Surg Am** 90: 366-374, 2008

Hammond P, Suttie M, Hennekam RC, Allanson J, Shore EM, Kaplan FS. The face signature of fibrodysplasia ossificans progressiva. **Am J Med Genet** 158A: 1368-1380, 2012

Kaplan FS, Xu M, Seemann P, Connor M, Glaser DL, Carroll L, Delai, P, Fastnact-Urban E, Forman SJ, Gillessen-Kaesbach G, Hoover-Fong J, Köster B, Morhart R, Pauli RM, Reardon W, Zaidi SA, Zasloff M, Mundlos S, Groppe J, Shore EM. Classical and atypical FOP phenotypes are caused by mutations in the BMP type I receptor ACVR1. **Human Mutation** 30: 379-390, 2009

Kaplan FS, Al Mukaddam M, Pignolo RJ. Acute unilateral hip pain in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Bone** 109: 115-119, 2018

Kaplan FS, Al Mukaddam M, Stanley A, Towler OW, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva: a disorder of osteochondrogenesis. **Bone** 2020 Jul;140:115539

Pignolo RJ, Wang H, Kapan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): A segmental progeroid syndrome. **Front Endocrinol (Lausanne)** 2020 Jan 10;10:908

Schaffer AA, Kaplan FS, Tracy MR, O'Brien ML, Dormans JP, Shore EM, Harland RM, Kusumi K. Developmental anomalies of the cervical spine in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva are distinctly different from those in patients with Klippel-Feil syndrome. **Spine** 30: 1379-1385, 2005

Towler OW, Shore EM, Kaplan FS. Skeletal malformations and developmental arthropathy in individuals who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **Bone** 2020 Jan; 130:115116

## 4. Caratteristiche radiografiche della FOP

La valutazione radiografica dell'osso eterotopico nella FOP mostra un normale modellamento e rimodellamento (Kaplan et al., 1994). I soggetti affetti da FOP sono a maggior rischio di fratture sia dello scheletro normotopico che di quello eterotopico a causa dell'aumentato rischio di cadute, dell'immobilità e dell'uso di prednisone (Pignolo et al., 2016). Le fratture sembrano guarire normalmente nella FOP. Le scansioni ossee sono anormali prima che l'HO possa essere rilevato dalle radiografie convenzionali (Kaplan et al., 1994; Mahboubi et al., 2001). Sono state descritte tomografia computerizzata, risonanza magnetica e tomografia a emissione di positroni (PET) F-NaF di lesioni precoci (Eekhoff et al., 2018; Botman et al., 2019; Botman et al., 2020). Sebbene questi metodi di valutazione siano generalmente superflui dal punto di vista diagnostico, possono fornire un'utile prospettiva di ricerca del processo patologico e vengono incorporati negli schemi di valutazione degli studi clinici contemporanei con varie valutazioni quantitative (Rajapakse et al., 2017; Al Mukaddam et al., 2018; Eekhoff et al., 2018). La diagnosi clinica di FOP può essere fatta con una semplice valutazione clinica che associa lesioni dei tessuti molli di rapida comparsa a malformazioni degli alluci.

### Bibliografia

- Al Mukaddam M, Rajapakse CS, Pignolo RJ, Kaplan FS, Smith SE. Imaging assessment in fibrodysplasia ossificans progressiva: Qualitative, quantitative and questionable. **Bone** 109: 147-152, 2018
- Botman E, Raijmakers PGHM, Yaqub M, Teunissen B, Netelenbos C, Lubbers W, Schwarte LA, Micha D, Bravenboer N, Schoenmaker T, de Vries TJ, Pals G, Smit JM, Koolwijk P, Trotter DG, Lammertsma AA, Eekhoff EMW. Evolution of heterotopic bone in fibrodysplasia ossificans progressiva: An [(18)F] NaF PET/CT study. **Bone** 124: 1-6, 2019
- Botman E, Teunissen BP, Raijmakers P, de Graaf P, Yaqub M, Treurniet S, Schoenmaker T, Bravenboer N, Micha D, Pals G, Bökenkamp A, Netelenbos JC, Lammertsma AA, Eekhoff EM. Diagnostic value of magnetic resonance imaging in fibrodysplasia ossificans progressiva. **JBMR Plus** 2020 Apr 28;4(6):e10363
- Eekhoff EMW, Botman E, Coen Netelenbos J, de Graaf P, Bravenboer N, Micha D, Pals G, de Vries TJ, Schoenmaker T, Hoebink M, Lammertsma AA, Raijmakers PGHM. [18F] NaF PET/CT scan as an early marker of heterotopic ossification in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Bone** 109: 143-146, 2018
- Kaplan FS, Strear CM, Zasloff MA. Radiographic and scintigraphic features of modeling and remodeling in the heterotopic skeleton of patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop** 304: 238-247, 1994
- Mahboubi S, Glaser DL, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva. **Pediatr Radiol** 31: 307-314, 2001
- Pignolo RJ, Bedford-Gay C, Liljestrom M, Durbin-Johnson BP, Shore EM, Rocke DM, Kaplan FS. The natural history of flare-ups in fibrodysplasia ossificans progressiva: a comprehensive global assessment. **J Bone Miner Res** 31: 650-656, 2016
- Rajapakse CS, Lindborg C, Wang H, Newman BT, Kobe EA, Chang G, Shore EM, Kaplan FS, Pignolo RJ. Analog method for radiographic assessment of heterotopic bone in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Acad Radiol** 24: 321-327, 2017

## 5. Patologia delle lesioni FOP

Le prime lesioni pre-ossee della FOP consistono in un'intensa aggregazione di cellule infiammatorie mononucleate, tra cui linfociti, macrofagi e mastociti, negli spazi perivascolari del muscolo edematoso (Gannon et al., 1998; Gannon et al., 2001). Mastociti, macrofagi e ipossia cellulare svolgono un ruolo diretto nella generazione delle lesioni FOP (Wang et al., 2016; Convente et al., 2018). In seguito alla fase catabolica di morte delle cellule muscolari, si verifica una fase fibroproliferativa altamente anabolizzante (spesso scambiata per fibromatosi giovanile aggressiva) consiste, in parte, di cellule progenitrici fibroadipogeniche (FAP) Sca1+/PDGFR $\alpha$ +/Tie2+/CD34- che si differenziano attraverso un percorso endocondrale in osso eterotopico maturo (Kaplan et al., 1993; Lounev et al., 2009; Wosczyzna et al., 2012; Lees-Shepard et al., 2018).

### Bibliografia

Convente MR, Chakkalakal SA, Yang E, Caron RJ, Zhang D, Kambayashi T, Kaplan FS, Shore EM. Depletion of Mast cells and macrophages impairs heterotopic ossification in an ACVR1 (R206H) mouse model of fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Miner Res** 33: 269-282, 2018

Gannon FH, Glaser D, Caron R, Thompson LDR, Shore EM, Kaplan FS. Mast cell involvement in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Hum Pathol** 32: 842-848, 2001

Gannon FH, Valentine BA, Shore EM, Zasloff MA, Kaplan FS. Acute lymphocytic infiltration in an extremely early lesion of fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop** 346: 19-25, 1998

Kaplan FS, Glaser DL, Shore EM, Pignolo RJ, Xu M, Zhang Y, Senitzer D, Forman SJ, Emerson SG, Hematopoietic stem cell contribution to ectopic skeletogenesis. **J Bone Joint Surg** 89: 347-357, 2007

Kaplan FS, Tabas J, Gannon FH, Finkel G, Hahn GV, Zasloff MA. The histopathology of fibrodysplasia ossificans progressiva: an endochondral process. **J Bone Joint Surg Am** 75-A: 220-230, 1993

Lees-Shepard JB, Yamamoto M, Biswas AA, Stoessel SJ, Nicholas SE, Cogswell CA, Devarakonda PM, Schneider MJ Jr, Cummins SM, Legendre NP, Yamamoto S, Kaartinen V, Hunter JW, Goldhamer DJ. Activin-dependent signaling in fibro/adipogenic progenitors causes fibrodysplasia ossificans progressiva. **Nat Commun** 9:471, 2018

Lounev VY, Ramachandran R, Wosczyzna MN, Yamamoto M, Maidment AD, Shore EM, Glaser DL, Goldhamer DJ, Kaplan FS. Identification of progenitor cells that contribute to heterotopic skeletogenesis. **J Bone Joint Surg Am** 91: 652-663, 2009

Wang H, Lindborg C, Lounev V, Kim JH, McCarrick-Walmsley R, Xu M, Mangivani L, Groppe JC, Shore EM, Schipani E, Kaplan FS, Pignolo RJ. Cellular hypoxia promotes heterotopic ossification by amplifying BMP signaling. **J Bone Miner Res** 31: 1652-1665, 2016

Wosczyzna MN, Biswas AA, Cogswell CA, Goldhamer DJ. Multipotent progenitors resident in the skeletal muscle interstitium exhibit robust BMP-dependent osteogenic activity and mediate heterotopic ossification. **J Bone Miner Res** 27: 1004-1017, 2012

## 6. Risultati di laboratorio nella FOP

Gli studi biochimici di routine sono di solito normali, anche se i livelli di prostanoidei sierici, fattore di crescita dei fibroblasti basico urinario, proteina dell'acido retinoico derivata dalla cartilagine (CD-RAP) e fosfatasi alcalina possono essere aumentati rispettivamente durante le fasi infiammatoria,

fibroproliferativa, condrogenica e osteogenica delle riacutizzazioni (Kaplan et al., 1998; Lindborg et al., 2018). Durante le prime fasi di flare-up è stato osservato un numero elevato di cellule osteoprogenitrici circolanti.

In uno studio caso-controllo, utilizzando un insieme accuratamente raccolto e curato di campioni di plasma da 40 pazienti FOP con la mutazione classica ACVR1<sup>R206H</sup> e 40 controlli abbinati per età e sesso, gli investigatori hanno riferito l'identificazione di biomarcatori correlati alla malattia e associati a riacutizzazioni di FOP utilizzando un'analisi multiplex di 113 analiti plasma-solubili. Adiponectin (implicato nell'ipossia, nell'infiammazione e nell'ossificazione eterotopica) così come tenascin-C (un attivatore endogeno della segnalazione immune innata attraverso la via del TLR4 e un substrato per la callicreina-7) sono stati altamente correlati con il genotipo FOP, mentre la callicreina-7 è stata altamente correlata con stato di flare-up acuto. Anche se questi risultati richiedono ulteriori studi, biomarcatori plasma-solubili per FOP sembrano associarsi a una fase infiammatoria acuta dell'attività della malattia correlata al flare-up sovrapposta a un background di infiammazione cronica (Pignolo, McCarrick-Walmsley et al., 2022).

## Bibliografia

Kaplan FS, Sawyer J, Connors S, Keough K, Shore E, Gannon F, Glaser D, Rocke D, Zasloff M, Folkman J. Urinary basic fibroblast growth factor: a biochemical marker for preosseous fibroproliferative lesions in patients with FOP. **Clin Orthop** 346: 59-65, 1998

Lindborg CM, Brennan TA, Wang H, Kaplan FS, Pignolo RJ. Cartilage-derived retinoic acid-sensitive protein (CD-RAP): A stage-specific biomarker of heterotopic endochondral bone ossification (HEO) in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Bone** 109: 153-157, 2018

Pignolo RJ, McCarrick-Walmsley R, Wang H, Qiu S, Hunter J, Barr S, He K, Zhang H, Kaplan FS. Plasma-Soluble Biomarkers for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Reflect Acute and Chronic Inflammatory States. **J Bone Miner Res** 37: 475-483, 2022

## 7. Etiologia e patogenesi della FOP

Le prime osservazioni nelle mosche e nei vertebrati hanno portato all'ipotesi che la via di segnalazione della proteina morfogenetica ossea (BMP) fosse disregolata nella FOP (Kaplan et al., 1990). In effetti, la via di segnalazione delle BMP è altamente disregolata nella FOP. Le cellule FOP sovraesprimono la BMP4, non sono in grado di up-regolare l'espressione di più antagonisti della BMP in risposta a uno stimolo di BMP e presentano un difetto nell'internalizzazione del recettore della BMP con un'aumentata attivazione dei bersagli a valle, suggerendo che un'alterata segnalazione del recettore della BMP partecipa alla formazione di HO nella FOP (rivisto in Kaplan et al., 2009b).

L'analisi di linkage genomico ha localizzato il gene causale della FOP sul cromosoma 2q23-24, un locus che contiene il gene Activin A receptor, type 1 (ACVR1) che codifica un recettore BMP di tipo 1. Una mutazione missenso eterozigote ricorrente (c.617G>A; p.R206H) nel dominio di attivazione della glicina serina (GS) di ACVR1 è stata identificata in tutti gli individui affetti con le caratteristiche classiche della FOP sporadica o ereditaria, stabilendo che la mutazione di questo gene è la causa definitiva della FOP e rendendo possibile la diagnosi molecolare (Shore et al., 2006; Couzin, 2006; Kaplan et al., 2009a). Un modello murino knock-in è stato utilizzato per confermare che questa singola sostituzione nucleotidica è sufficiente a indurre tutte le caratteristiche associate alla FOP (Chakkalakal et al., 2012).

Lo studio del modello proteico ha indicato la destabilizzazione del dominio GS, coerentemente con l'attivazione potenziata del segnale ACVR1, come patogenesi alla base della condrogenesi ectopica, dell'osteogenesi e della fusione articolare della FOP (Shore et al., 2006; Groppe et al., 2007; Shen et al.,

2009; van Dinther et al., 2010; Chaikaud et al., 2012; Culbert et al., 2014). Il dominio GS è un sito di legame specifico per FKBP12, una proteina inibitoria altamente conservata che impedisce l'attivazione dei recettori di tipo I in assenza di ligando. ACVR1 (R206H) interagisce meno con FKBP12 in assenza di BMP, suggerendo che questa alterata interazione FKBP12-ACVR1 contribuisca in parte alla segnalazione della via indipendente dalla BMP (Shen et al., 2009; Groppe et al., 2011).

La disregolazione basale e quella stimolata dai ligandi della segnalazione della via BMP sono caratteristiche delle cellule progenitrici del tessuto connettivo dei pazienti FOP e dei modelli FOP in vitro e in vivo. ACVR1<sup>R206H</sup> causa la FOP attraverso la disregolazione della via di segnalazione delle BMP, in parte attraverso l'attivazione del recettore indipendentemente dai ligandi, ma anche attraverso l'iper-risposta ai ligandi delle BMP e la risposta al ligando normalmente antagonista Activin A (Billings et al., 2008; Shen et al., 2009; Culbert et al., 2014; Hatsell et al., 2015; Hino et al., 2015; Haupt et al., 2018; Wang et al., 2018; Allen et al., 2020). Inoltre, ACVR1 mutato nella FOP segnala in assenza di un recettore di tipo I partner normalmente richiesto e ha ridotta richiesta di fosforilazione del dominio GS serina/treonina, dimostrando ulteriormente la perdita della normale regolazione inibitoria sull'attivazione del recettore ACVR1 (Allen et al., 2020; Allen et al., 2023). Ramachandran e colleghi hanno mostrato che la segnalazione patogena di ACVR1<sup>R206H</sup> è mediata prevalentemente dall'aggregazione del recettore dipendente da Activin A, che induce l'auto-attivazione del recettore mutante (Ramachandran et al., 2021).

Inoltre, le lesioni iniziali della FOP amplificano drammaticamente la segnalazione della via BMP attraverso un meccanismo intracellulare basato su HIF-1 $\alpha$  indipendente dal ligando, che stabilisce che l'ipossia cellulare sia un meccanismo centrale per stimolazione e amplificazione delle lesioni FOP (Wang et al., 2016). Studi recenti mostrano anche che la mutazione FOP ACVR1<sup>R206H</sup> altera la sensibilità meccanica e la rigidità dei tessuti durante l'ossificazione eterotopica (Haupt et al., 2019; Stanley et al., 2019), e che in parallelo con l'induzione della formazione ossea ectopica ACVR1<sup>R206H</sup> compromette la rigenerazione del muscolo scheletrico dove si forma HO (Barruet et al., 2021; Stanley et al., 2022).

Lo sviluppo delle articolazioni nello scheletro dei mammiferi dipende dalla precisa regolazione di molteplici vie di segnalazione che interagiscono tra loro, tra cui la via delle proteine morfogenetiche dell'osso (BMP), un regolatore chiave dello sviluppo delle articolazioni, dell'organizzazione delle dita, della crescita scheletrica e della condrogenesi. In modelli murini di FOP, Towler e colleghi hanno dimostrato che gli effetti dell'aumento della segnalazione ACVR1 mediata dalla mutazione ACVR1<sup>R206H</sup> non si limitano al primo dito, ma alterano la segnalazione BMP, la localizzazione delle cellule progenitrici articolari che esprimono il fattore di differenziazione della crescita-5 (Gdf5+) e lo sviluppo articolare in modo diverso per le singole dita durante l'embriogenesi. La mutazione di ACVR1<sup>R206H</sup> porta a una ritardata e alterata specificazione delle articolazioni e suddivisione delle dita e altera anche lo sviluppo della cartilagine e dell'ossificazione endocondrale nei siti di morfogenesi articolare. Questi risultati dimostrano un ruolo importante per la segnalazione BMP mediata da ACVR1 nella regolazione della formazione delle articolazioni e dello scheletro, evidenziano un legame diretto tra la mancata limitazione della segnalazione BMP nell'interzona dell'articolazione delle dita e la mancata scissione dell'articolazione nell'interzona presuntiva e implicano che la mutazione ACVR1<sup>R206H</sup> alteri lo sviluppo delle articolazioni (Towler, Peck, Kaplan, Shore, 2021).

## Bibliografia

Allen, RS, Jones WD, Hale M, Warder BN, Shore EM, and Mullins MC. Reduced GS Domain Serine/Threonine Requirements of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Mutant Type I BMP Receptor ACVR1 in the Zebrafish. **J Bone Miner Res** 38: 1364-1385, 2023

Barruet E, Garcia SM, Wu J, Morales BM, Tamaki S, Moody T, Pomerantz JH, Hsiao EC. Modeling the ACVR1R206H mutation in human skeletal muscle stem cells. **eLife** 2021 Nov 10;10:e66107

Billings PC, Fiori JL, Bentwood JL, O'Connell MP, Jiao X, Nussbaum B, Caron RJ, Shore EM, Kaplan FS. Dysregulated BMP signaling and enhanced osteogenic differentiation of connective tissue progenitor

cells from patients with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **J Bone Miner Res** 23: 305-313, 2008

Chaikuad A, Alfano I, Kerr G, Santivale CE, Boergemann JH, Triffitt JT, von Delft F, Knapp S, Knaus P, Bullock AN. Structure of the bone morphogenetic protein receptor ALK2 and implications for fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Biol Chem** 287: 36990-36998, 2012

Chakkalakal SA, Zhang D, Culbert AL, Convente MR, Caron RJ, Wright AC, Maidment AD, Kaplan FS, Shore EM. An ACVR1 Knock-in mouse has fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Miner Res** 27: 1746-1756, 2012

Couzin J. Bone disease gene finally found. **Science** 312: 514-515, 2006

Culbert AL, Chakkalakal SA, Theosmy EG, Brennan TA, Kaplan FS, Shore EM. Alk2 regulates early chondrogenic fate in fibrodysplasia ossificans progressiva heterotopic endochondral ossification. **Stem Cells** 32: 1289-1300, 2014

Groppe JC, Shore EM, Kaplan FS. Functional modeling of the ACVR1 (R206H) mutation in FOP. **Clin Orthop Relat Res** 462: 87-92, 2007

Groppe JC, Wu J, Shore EM, Kaplan FS. *In vitro* analysis of dysregulated R206H ALK2 kinase-FKBP12 interaction associated with heterotopic ossification in FOP. **Cells Tissues Organs** 194: 291-295, 2011

Hatsell SJ, Idone V, Wolken DM, Huang L, Kim HJ, Wang L, Wen X, Nannuru KC, Jimenez J, Xie L, Das N, Makhoul G, Chernomorsky R, D'Ambrosio D, Corpina RA, Schoenherr CJ, Feeley K, Yu PB, Yancopoulos GD, Murphy AJ, Economides AN. ACVR1(R206H) receptor mutation causes fibrodysplasia ossificans progressiva by imparting responsiveness to activin A. **Sci Transl Med** 7(303)ra137, 2015

Haupt J, Xu M, Shore EM. Variable signaling activity by FOP ACVR1 mutations. **Bone** 109: 232-240, 2018

Haupt J, Stanley A, McLeod CM, Cosgrove BD, Culbert AL, Wang L, Mourkioti F, Mauck RL, Shore EM. ACVR1R206H FOP mutation alters mechanosensing and tissue stiffness during heterotopic ossification. **Mol Biol Cell** 30: 17-29, 2019

Hino K, Ikeya M, Horigome K, Matsumoto Y, Ebise H, Nishio M, Sekiguchi K, Shibata M, Nagata S, Matsuda S, Toguchida J. Neofunction of ACVR1 in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Proc Natl Acad Sci USA** 112: 15438-15443, 2015

Kaplan FS, Pignolo RJ, Shore EM. The FOP metamorphogene encodes a novel type I receptor that dysregulates BMP signaling. **Cytokine Growth Factor Rev** 20: 399-407, 2009b

Kaplan FS, Tabas JA, Zasloff MA. Fibrodysplasia ossificans progressiva: A clue from the fly? **Calcif Tiss Int** 47: 117-125, 1990

Kaplan FS, Xu M, Seemann P, Connor M, Glaser DL, Carroll L, Delai, P, Fastnact-Urban E, Forman SJ, Gillissen-Kaesbach G, Hoover-Fong J, Köster B, Morhart R, Pauli RM, Reardon W, Zaidi SA, Zasloff M, Mundlos S, Groppe J, Shore EM. Classical and atypical FOP phenotypes are caused by mutations in the BMP type I receptor ACVR1. **Human Mutation** 30: 379-390, 2009a

Ramachandran A, Mehić M, Wasim L, Malinova D, Gori I, Blaszczyk BK, Carvalho DM, Shore EM, Jones C, Hyvönen M, Tolar P, Hill CS. Pathogenic ACVR1<sup>R206H</sup> activation by Activin A-induced receptor clustering and autophosphorylation. **EMBO J** 2021 Jul 15;40(14):e106317.

Shen Q, Little SC, Xu M, Haupt J, Ast C, Katagiri T, Mundlos S, Seemann P, Kaplan FS, Mullins MC, Shore EM. The fibrodysplasia ossificans progressiva R206H ACVR1 mutation activates BMP-

independent chondrogenesis and zebrafish embargo ventralization. **J Clin Invest** 119: 3462-3472, 2009

Shore EM, Xu M, Feldman GJ, Fenstermacher DA, Cho T-J, Choi IH, Connor JM, Delai P, Glaser DL, Le Merrer M, Morhart R, Rogers JG, Smith R, Triffitt JT, Urtizbera JA, Zasloff M, Brown MA, Kaplan FS. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. **Nature Genetics** 38: 525-527, 2006

Stanley A, Heo SJ, Mauck RL, Mourkioti F, Shore EM. Elevated BMP and Mechanical Signaling Through YAP1/RhoA Poises FOP Mesenchymal Progenitors for Osteogenesis. **J Bone Miner Res** 34: 1894-1909, 2019

Stanley, A., E.D. Tichy, J. Kocan, D.W. Roberts, E.M. Shore, F. Mourkioti. Dynamics of skeletal muscle-resident stem cells during myogenesis in fibrodysplasia ossificans progressiva. **npj Regenerative Medicine** 7(1);5, 2022

Towler OW, Peck SH, Kaplan FS, Shore EM. Dysregulated BMP signaling through ACVR1 impairs digit joint development in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Dev Biol** 470: 136-146, 2021

van Dinther M, Visser N, de Gorter DJJ, Doorn J, Goumans M-J, de Boer J, ten Dijke P. ALK2 R206H mutation linked to fibrodysplasia ossificans progressiva confers constitutive activity to the BMP type I receptor and sensitizes mesenchymal cells to BMP-induced osteoblast differentiation and bone formation. **J Bone Miner Res** 25: 1208-1215, 2010

Wang H, Lindborg C, Lounev V, Kim JH, McCarrick-Walmsley R, Xu M, Mangivani L, Groppe JC, Shore EM, Schipani E, Kaplan FS, Pignolo RJ. Cellular hypoxia promotes heterotopic ossification by amplifying BMP signaling. **J Bone Miner Res** 31: 1652-1665, 2016

Wang H, Shore EM, Pignolo RJ, Kaplan FS. Activin A amplifies dysregulated BMP signaling and induced chondro-osseous differentiation of primary connective tissue progenitor cells in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Bone** 109: 218-224, 2018

## **8. La biologia molecolare dello sviluppo della malformazione dell'alluce nella FOP**

I bambini affetti da FOP presentano tipicamente una malformazione degli alluci alla nascita, indicando che la mutazione ACVR1 agisce durante lo sviluppo embrionale per alterare la formazione dello scheletro. Gli alluci malformati hanno una ridotta mobilità articolare, una lunghezza ridotta delle dita e falangi assenti, fuse e/o malformate. Nonostante l'elevata prevalenza della malformazione dell'alluce nella popolazione FOP, essa ha ricevuto relativamente poca attenzione a causa della sua natura clinicamente benigna.

Towler et al. (2020) hanno esaminato le radiografie di una coorte di 41 pazienti affetti da FOP di età compresa tra i 2 mesi e i 48 anni per fornire un'analisi dettagliata delle caratteristiche di sviluppo, della progressione e della variabilità della malformazione dell'alluce nella FOP, che comprende strutture scheletriche assenti, epifisi malformate, centri di ossificazione ectopica, primi metatarsi malformati e fusione falangea.

Per chiarire il ruolo della segnalazione BMP mediata da ACVR1 nello sviluppo dello scheletro delle dita, Towler et al. (2021) hanno utilizzato un modello di topo FOP knock-in che imita il fenotipo del primo dito nella FOP umana e hanno determinato che gli effetti dell'aumento della segnalazione ACVR1 mediata dalla mutazione ACVR1<sup>R206H</sup> non sono limitati al primo dito. L'alterazione della segnalazione BMP, della localizzazione delle cellule progenitrici articolari che esprimono il fattore di differenziazione della crescita-5 (Gdf5) e dello sviluppo delle articolazioni avviene in modo tale da influenzare le singole dita durante l'embriogenesi. La mutazione di ACVR1<sup>R206H</sup> porta a un ritardo e a un'alterazione della specificazione e della separazione delle articolazioni nelle dita e altera lo sviluppo della cartilagine e

dell'ossificazione endocondrale nei siti della morfogenesi articolare.

Questi risultati dimostrano un ruolo importante per la segnalazione BMP mediata da ACVR1 nella regolazione della formazione delle articolazioni e dello scheletro, evidenziano un legame diretto tra la mancata limitazione della segnalazione BMP nell'interzona dell'articolazione delle dita e la mancata scissione dell'articolazione nell'interzona presuntiva e implicano un alterato sviluppo dell'articolazione specifica per le cifre come causa prossimale della malformazione delle dita nella FOP (Towler et al., 2021; Towler & Shore, 2022).

## **Bibliografia**

Towler OW, Kaplan FS, Shore EM. The Developmental Phenotype of the Great Toe in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. **Front Cell Dev Biol.** 2020; 8:612853, 2020

Towler OW, Peck SH, Kaplan FS, Shore EM. Dysregulated BMP signaling through ACVR1 impairs digit joint development in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Dev Biol** 470: 136-146, 2021

Towler OW, Shore EM. BMP signaling and skeletal development in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Dev Dyn** 251: 164-177, 2022

## **9. Varianti FOP**

Tutti i pazienti con le caratteristiche cliniche classiche della FOP (malformazioni dell'alluce e HO progressiva) presentano la stessa mutazione eterozigote (c.617G>A; p.R206H) nel dominio di attivazione glicina-serina di ACVR1 (~97% di tutti i pazienti FOP nel mondo). Circa il 3% dei pazienti con FOP è stato identificato con caratteristiche cliniche insolite rispetto alla FOP classica, in particolare una maggiore o minore gravità delle malformazioni dell'alluce. Questi pazienti con presentazione clinica della FOP "variante" hanno nuove mutazioni attivanti non R206H nel gene ACVR1. Sono state osservate correlazioni genotipo-fenotipo tra alcune varianti patogene di ACVR1 e l'età di insorgenza dell'HO o sullo sviluppo scheletrico embrionale (Kaplan et al., 2009; Kaplan et al., 2015; Haupt et al., 2018; Kaplan et al., 2022; rivisto in Huning & Gillessen-Kaesbach, 2014). Una discussione più dettagliata delle varianti FOP si trova nella Sezione V.

## **Bibliografia**

Haupt, J., M. Xu, and E.M. Shore. Variable signaling activity by FOP ACVR1 mutations. **Bone** 109: 232-240, 2018

Huning I, Gillessen-Kaesbach G. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Clinical Course, Genetic Mutations and Genotype-Phenotype Correlations. **Molec Syndromology** 5: 201-211, 2014

Kaplan FS, Kobori JA, Orellana C, Calvo I, Rosello M, Martinez F, Lopez B, Xu M, Pignolo RJ, Shore EM, Groppe JC. Multi-system involvement in a severe variant of fibrodysplasia ossificans progressiva (ACVR1c.772G>A; R258G): a report of two patients. **Am J Med Genetic A** 167: 2265-2271, 2015

Kaplan FS, Groppe JC, Xu M, Towler OW, Grunvald E, Kalunian K, Kallish S, Al Mukaddam M, Pignolo RJ, Shore EM. An ACVR1R375P pathogenic variant in two families with mild fibrodysplasia ossificans progressiva. **Am J Med Genet A** 188: 806-817, 2022

Kaplan FS, Xu M, Seemann P, Connor M, Glaser DL, Carroll L, Delai, P, Fastnact-Urban E, Forman SJ, Gillessen-Kaesbach G, Hoover-Fong J, Köster B, Morhart R, Pauli RM, Reardon W, Zaidi SA, Zasloff



## 10. Sistema immunitario e FOP

In tutti gli individui affetti, la FOP è causata da una variante missenso eterozigote con guadagno di funzione in ACVR1. La perdita dell'auto-inibizione del recettore mutante determina una disregolazione della segnalazione della via BMP ed è la causa della miriade di caratteristiche nello sviluppo della FOP, ma potrebbe non essere sufficiente per indurre le riacutizzazioni episodiche che portano all'HO post-natale invalidante e che sono un segno distintivo della malattia. Le evidenze a tutti i livelli di indagine nell'uomo e nei modelli animali sostengono con forza che il sistema immunitario innato svolge un ruolo chiave nell'indurre gli episodi di HO.

Le riacutizzazioni post-natali della FOP implicano fortemente la presenza di un fattore scatenante immunologico che coinvolge l'infiammazione e il sistema immunitario innato (rivisto in Kaplan et al., 2016; Matsuo et al., 2019). Studi recenti indicano il coinvolgimento di mastociti, macrofagi e ipossia, nonché ligandi canonici e non nell'amplificazione del segnale ACVR1 mutante che porta alla formazione di lesioni FOP e conseguente HO (Kaplan et al., 2016; Wang et al., 2016; Convente et al., 2018). I ligandi BMP e attivina che stimolano la segnalazione di ACVR1 mutante hanno anche funzioni regolatorie critiche nel sistema immunitario (Kaplan et al., 2016; Barruet et al., 2018). I macrofagi derivati da pazienti affetti da FOP mostrano una prolungata produzione di citochine infiammatorie e una maggiore produzione di Activin A dopo la polarizzazione di tipo M1, con conseguente attenuazione delle risposte a un'ulteriore stimolazione con LPS, identificando i macrofagi come una fonte di Activin A che può guidare l'ossificazione eterotopica nella FOP (Matsuo et al., 2021).

Uno studio caso-controllo, che ha utilizzato una serie accuratamente raccolta e curata di campioni di plasma di 40 pazienti FOP con la classica mutazione ACVR1<sup>R206H</sup> e di 40 controlli appaiati per età e sesso, ha riportato l'identificazione di biomarcatori della FOP correlati alla malattia e al flare-up, utilizzando un'analisi multipla di 113 analiti solubili nel plasma. L'adiponectina (implicata nell'ipossia, nell'infiammazione e nell'ossificazione eterotopica) e la tenascina-C (un attivatore endogeno della segnalazione immunitaria innata attraverso la via TLR4 e un substrato per la callicreina-7) erano altamente correlate con il genotipo FOP, mentre la callicreina-7 era altamente correlata con lo stato di flare-up acuto. I biomarcatori plasmatici solubili della FOP supportano una fase infiammatoria acuta legata al flare-up dell'attività della malattia sovrapposta a un background genotipico di infiammazione cronica (Pignolo et al., 2022). L'interazione tra le vie morfogenetiche e immunologiche che regolano il mantenimento e la riparazione dei tessuti identifica potenziali e robusti bersagli terapeutici per la FOP (Wang et al., 2018).

Lounev et al. hanno recentemente riportato che un uomo di 35 anni altrimenti sano (paziente-R) con la classica malformazione congenita dell'alluce della FOP e la mutazione patogena canonica ACVR1<sup>R206H</sup> presentava un'estrema scarsità di ossificazione eterotopica post-natale e una mobilità quasi normale. Gli autori hanno ipotizzato che al paziente-R mancasse un fattore scatenante infiammatorio post-natale sufficiente per l'ossificazione eterotopica. Studi approfonditi sul paziente e su più modelli murini di FOP hanno rivelato che la carenza di MMP-9 conferisce resilienza nella FOP, che la MMP-9 svolge un ruolo critico nella patogenesi della FOP collegando l'infiammazione all'ossificazione eterotopica e illustrano in modo importante che il fenotipo clinico di un singolo paziente può svelare nuove strategie terapeutiche (Lounev et al., 2024; Wein & Yang, 2024).

### Bibliografia

Barruet E, Morales BM, Cain CJ, Ton AN, Wentworth KL, Chan TV, Moody TA, Haks MC, Ottenhoff TH, Hellman J, Nakamura MC, Hsiao EC. NF- $\kappa$ B/MAPK activation underlies ACVR1-mediated

inflammation in human heterotopic ossification. **JCI Insight** 2018 Nov 15;3(22). pii: 122958

Convente MR, Chakkalakal SA, Yang E, Caron RJ, Zhang D, Kambayashi T, Kaplan FS, Shore EM. Depletion of mast cells and macrophages impairs heterotopic ossification in an ACVR1 (R206H) mouse model of fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Miner Res** 33: 269-282, 2018

Kaplan FS, Pignolo RJ, Shore EM. Granting immunity to FOP and catching heterotopic ossification in the Act. **Semin Cell Dev Biol** 49: 30-36, 2016

Lounev V, Groppe JC, Brewer N, Wentworth KL, Smith V, Xu M, Schomburg L, Bhargava P, Al Mukaddam M, Hsiao EC, Shore EM, Pignolo RJ, Kaplan FS. Matrix metalloproteinase-9 deficiency confers resilience in fibrodysplasia ossificans progressiva in a man and mice. **J Bone Miner Res** 39: 382-398, 2024

Matsuo K, Chavez RD, Barruet E, Hsiao EC. Inflammation in fibrodysplasia ossificans progressiva and other forms of heterotopic ossification. **Curr Osteoporos Rep** 17: 387-394, 2019

Matsuo K, Lepinski A, Chavez RD, Barruet E, Pereira A, Moody TA, Ton AN, Sharma A, Hellman J, Tomoda K, Nakamura MC, Hsiao EC. ACVR1R206H extends inflammatory responses in human induced pluripotent stem cell-derived macrophages. **Bone** 2021 Dec; 153:116129

Pignolo RJ, McCarrick-Walmsley R, Wang H, Qiu S, Hunter J, Barr S, He K, Zhang H, Kaplan FS. Plasma-Soluble Biomarkers for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Reflect Acute and Chronic Inflammatory States. **J Bone Miner Res** 37: 475-483, 2022

Wang H, Behrens EM, Pignolo RJ, Kaplan FS. ECSIT links TLR and BMP signaling in FOP connective tissue progenitor cells. **Bone** 109: 201-209, 2018

Wang H, Lindborg C, Lounev V, Kim JH, McCarrick-Walmsley R, Xu M, Mangivani L, Groppe JC, Shore EM, Schipani E, Kaplan FS, Pignolo RJ. Cellular hypoxia promotes heterotopic ossification by amplifying BMP signaling. **J Bone Miner Res** 31: 1652-1665, 2016

Wein MN, Yang Y. Actionable disease insights from bedside-to-bench investigation in fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Miner Res** 39: 375-376, 2024

## 11. Fattori epidemiologici, genetici e ambientali nella FOP

La FOP è una delle patologie umane più rare (Connor & Evans, 1982; Morales Piga et al., 2012; Baujat et al., 2017). Le stime di prevalenza della FOP sono state ostacolate dalla rarità della condizione e dall'eterogeneità della presentazione della malattia. Negli Stati Uniti è stato condotto uno studio sulla prevalenza della malattia, basato sui dati dei 3 principali centri di trattamento per la FOP (University of Pennsylvania, Mayo Clinic o University of California San Francisco), sull'elenco dei soci dell'International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Association (IFOPA) o sul registro FOP tenuto da IFOPA fino al 22 luglio 2020. I risultati dello studio suggeriscono che la prevalenza della FOP è superiore al valore spesso citato di 0,5 per milione (Pignolo, Hsiao et al., 2021).

Tutte le razze sono colpite dalla FOP. Non esiste una predisposizione etnica, razziale, di genere o geografica. È stata stabilita una trasmissione autosomica dominante con penetranza completa ma espressione variabile. L'ereditarietà può derivare sia dalla madre che dal padre (Kaplan et al., 1993; Shore et al., 2005). La maggior parte dei casi insorge come risultato di una nuova mutazione spontanea (rivisto in Shore et al., 2005). È stato riportato un effetto dell'età paterna (Rogers & Chase, 1979). Può esistere un mosaicismmo materno. In tutto il mondo sono note meno di dieci piccole famiglie con membri affetti da FOP in più generazioni. Si osserva un'eterogeneità fenotipica (Shore et al., 2005).

Sia fattori genetici che ambientali influenzano il fenotipo della FOP. Uno studio su tre coppie di gemelli monozigoti con FOP ha rilevato che in ciascuna coppia le malformazioni congenite delle dita dei piedi erano identiche. Tuttavia, l'HO postnatale variava notevolmente a seconda della storia di vita e dell'esposizione ambientale a malattie virali e a traumi dei tessuti molli. I fattori genetici sembrano essere i fattori determinanti durante lo sviluppo prenatale, mentre i fattori ambientali influenzano fortemente la progressione postnatale dell'HO (Hebela et al., 2005).

## **Bibliografia**

Baujat G, Choquet R, Bouée S, et al. Prevalence of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in France: an estimate based on a record linkage of two national databases. **Orphanet J Rare Dis** 12:123, 2017

Connor JM, Evans DA. Genetic aspects of fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Med Genet** 19: 35-39, 1982

Hebela N, Shore EM, Kaplan FS. Three pairs of monozygotic twins with fibrodysplasia ossificans progressiva: the role of environment in the progression of heterotopic ossification. **Clin Rev Bone Miner Metab** 3: 205-208, 2005

Kaplan FS, McCluskey W, Hahn G, Tabas J, Muenke M, Zasloff MA. Genetic transmission of fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Joint Surg Am** 75: 1214-1220, 1993

Morales Piga A, Bachiller-Corral J, Trujillo-Tiebas MJ, Villaverde-Hueso A, Gamir-Gamir ML, Alonso-Ferreira V, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva in Spain: epidemiological, clinical, and genetic aspects. **Bone** 51:748–755, 2012

Pignolo RJ, Hsiao EC, Baujat G, Lapidus D, Sherman A, Kaplan FS. Prevalence of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in the United States: estimate from three treatment centers and a patient organization. **Orphanet J Rare Dis** 16:350, 2021

Rogers JG, Chase GA. Paternal age effect in fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Med Genet** 16: 147-148, 1979

Shore EM, Feldman GJ, Xu M, Kaplan FS. The genetics of fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Rev Bone Miner Metab** 3: 201-204, 2005

## **12. Test genetici e FOP**

Il test genetico fondamentale della FOP mediante analisi della sequenza del DNA del locus ACVR1 può confermare la diagnosi di FOP prima della comparsa dell'HO (Kaplan et al., 2008). Il sospetto clinico di FOP nelle prime fasi della vita sulla base di alluci malformati può portare a una diagnosi clinica precoce, a test genetici di conferma (se appropriati) e a evitare procedure diagnostiche e terapeutiche dannose. I medici dovrebbero essere a conoscenza dei segni diagnostici precoci della FOP - malformazione congenita degli alluci e gonfiore episodico dei tessuti molli anche prima della comparsa dell'HO. Questa consapevolezza dovrebbe indurre alla consultazione e all'esecuzione di test genetici e all'adozione di precauzioni assidue per prevenire lesioni e danni iatrogeni.

## **Bibliografia**

Kaplan FS, Xu M, Glaser DL, Collins F, Connor M, Kitterman J, Sillence D, Zackai E, Ravitsky V, Zasloff M, Ganguly A, Shore EM. Early diagnosis of fibrodysplasia ossificans progressiva. **Pediatrics** 121: e1295-e1300, 2008

### 13. Modelli animali di FOP

I modelli animali di FOP sono importanti per decifrare la fisiopatologia della FOP e per sperimentare possibili terapie. Modelli animali di FOP generati in laboratorio in *Drosophila*, zebrafish e topi con caratteristiche di FOP hanno fornito l'opportunità di comprendere meglio la biologia dell'HO associata alla via BMP e di studiare l'efficacia e la sicurezza delle terapie attualmente disponibili ed emergenti (Kaplan et al, 1990; Shen et al., 2009; Chakkalakal et al., 2012; Kaplan et al., 2012; Le et al., 2012; LaBonty & Yelick, 2018; Le & Wharton, 2018; Mucha et al., 2018; LaBonty & Yelick, 2019; Allen et al., 2020; Allen et al., 2023). Sono stati sviluppati modelli di topo knock-in condizionali con la classica mutazione FOP, che sono fondamentali per stabilire la specificità del trattamento per la FOP e per indagare molti aspetti finora inesplorati della malattia (Hatsell et al., 2015; Chakkalakal et al, 2016; Lees-Shepard et al., 2018; Chakkalakal & Shore, 2019). La FOP è stata evidenziata clinicamente e geneticamente in due gatti domestici a pelo corto (Casal et al., 2019).

#### Bibliografia

- Allen, RS, Tajer B, Shore EM, and Mullins MC. Fibrodysplasia ossificans progressiva mutant ACVR1 signals by multiple modalities in the developing zebrafish. **eLife** 9:e53761, 2020
- Allen, RS, Jones WD, Hale M, Warder BN Shore EM, and Mullins MC. Reduced GS Domain Serine/Threonine Requirements of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Mutant Type I BMP Receptor ACVR1 in the Zebrafish. **J Bone Miner Res** 38: 1364-1385, 2023
- Casal ML, Engiles JB, Zakošek Pipan M, Berkowitz A, Porat-Mosenco Y, Mai W, Wurzburg K, Xu MQ, Allen R, ODonnell PA, Henthorn PS, Thompson K, Shore EM. Identification of the identical human mutation in ACVR1 in two cats with fibrodysplasia ossificans progressiva. **Vet Pathol** 56: 614-618, 2019
- Chakkalakal SA, Shore EM. Heterotopic ossification in mouse models of fibrodysplasia ossificans progressiva. **Methods Mol Biol** 1891: 247-255, 2019
- Chakkalakal SA, Uchibe K, Convente MR, Zhang D, Economides AN, Kaplan FS, Pacifici M, Iwamoto M, Shore EM. Palovarotene inhibits heterotopic ossification and maintains limb mobility and growth in mice with the human ACVR1 (R206H) fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) mutation. **J Bone Miner Res** 31: 1666-1675, 2016
- Chakkalakal SA, Zhang D, Culbert AL, Convente MR, Caron RJ, Wright AC, Maidment AD, Kaplan FS, Shore EM. An ACVR1 Knock-in mouse has fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Miner Res** 27: 1746-1756, 2012
- Hatsell SJ, Idone V, Wolken DM, Huang L, Kim HJ, Wang L, Wen X, Nannuru KC, Jimenez J, Xie L, Das N, Makhoul G, Chernomorsky R, D'Ambrosio D, Corpina RA, Schoenherr CJ, Feeley K, Yu PB, Yancopoulos GD, Murphy AJ, Economides AN. ACVR1(R206H) receptor mutation causes fibrodysplasia ossificans progressiva by imparting responsiveness to activin A. **Sci Transl Med** 7(303)ra137, 2015
- Kaplan FS, Chakkalakal SA, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva: mechanisms and models of skeletal metamorphosis. **Dis Model Mech** 5: 756-762, 2012
- Kaplan FS, Tabas JA, Zasloff MA. Fibrodysplasia ossificans progressiva: A clue from the fly? **Calcif Tiss Int** 47: 117-125, 1990
- LaBonty M, Yelick PC. Animal models of fibrodysplasia ossificans progressiva. **Dev Dyn** 247: 279-288, 2018

LaBonty M, Yelick PC. An adult zebrafish model of fibrodysplasia ossificans progressiva. **Methods Mol Biol** 1891: 155-163, 2019

Le VQ, Anderson E, Akiyama T, Wharton KA. Drosophila models of FOP provide mechanistic insight. **Bone** 109: 192-200, 2018

Le VQ, Wharton KA. Hyperactive BMP signaling induced by ALK2 (R206H) requires type II receptor function in a Drosophila model for classic fibrodysplasia ossificans progressiva. **Dev Dyn** 241: 200-214, 2012

Lees-Shepard JB, Yamamoto M, Biswas AA, Stoessel SJ, Nicholas SE, Cogswell CA, Devarakonda PM, Schneider MJ Jr, Cummins SM, Legendre NP, Yamamoto S, Kaartinen V, Hunter JW, Goldhamer DJ. Activin-dependent signaling in fibro/adipogenic progenitors causes fibrodysplasia ossificans progressiva. **Nat Commun** 9(1):471. doi: 10.1038/s41467-018-02872-2, 2018

Mucha BE, Hashiguchi M, Zinski J, Shore EM, Mullins MC. Variant BMP receptor mutations causing fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in humans show BMP ligand-independent receptor activation in zebrafish. **Bone** 109: 225-231, 2018

Shen Q, Little SC, Xu M, Haupt J, Ast C, Katagiri T, Mundlos S, Seemann P, Kaplan FS, Mullins MC, Shore EM. The fibrodysplasia ossificans progressiva R206H ACVR1 mutation activates BMP-independent chondrogenesis and zebrafish embargo ventralization. **J Clin Invest** 119: 3462-3472, 2009

## 14. Prognosi della FOP

Nonostante l'HO diffusa e la grave disabilità, alcuni pazienti vivono una vita produttiva fino alla settima decade. La maggior parte, tuttavia, soccombe prima per le complicanze cardiopolmonari del grave coinvolgimento restrittivo della parete toracica (Kaplan, 2006; Kaplan, 2013).

Sono stati proposti strumenti per costruire un quadro concettuale della stadiazione clinica della FOP. Queste misure di stadiazione per la FOP valutano l'influenza dell'HO e della disfunzione articolare accelerata (dovuta ad anomalie congenite) sulla capacità di svolgere le comuni attività funzionali, e quindi il ritardo o la mancanza di progressione della perdita funzionale da uno stadio all'altro rappresentano la prova fondamentale di efficacia per la sperimentazione di farmaci. Questo quadro servirà sia come strumento di previsione per la progressione della FOP sia come opportunità critica per corroborare gli interventi terapeutici. In definitiva, questa stadiazione clinica aiuterà la comunità FOP a muoversi verso interventi più precoci in fasi in cui le terapie modificanti la malattia possono essere più efficaci (rivisto in Pignolo & Kaplan, 2018).

Negli ultimi dieci anni, la ricerca sulla FOP ha identificato importanti bersagli genetici, molecolari e cellulari per la terapia. Sono in corso sperimentazioni cliniche e altre sono previste. C'è speranza per il futuro.

### Bibliografia

Kaplan FS. The key to the closet is the key to the kingdom: a common lesson of rare diseases. **Orphan Disease Update** 24(3): 1-9, 2006

Kaplan FS. The skeleton in the closet. **Gene** 528: 7-11, 2013

Pignolo RJ, Kaplan FS. Clinical staging of fibrodysplasia ossificans progressiva. **Bone** 109: 111-114, 2018

## 15. Sfide della valutazione terapeutica nella FOP

Le riacutizzazioni della FOP sono sporadiche e imprevedibili e vi è una grande variabilità individuale nel tasso di progressione della malattia. Diversi studi di ampia portata sulla storia naturale della FOP hanno confermato che è impossibile prevedere l'insorgenza, la durata o la gravità di una riacutizzazione della FOP, sebbene sia stata descritta una presentazione anatomica caratteristica. La rarità della FOP e la natura imprevedibile della condizione rendono estremamente difficile valutare qualsiasi intervento terapeutico, un fatto riconosciuto già nel 1918 da Julius Rosenstirn (Rosenstirn, 1918):

*“La malattia è stata attaccata con tutti i tipi di rimedi e alternative per il suo metabolismo difettoso; ognuno di essi ha avuto un successo più o meno marcato osservato solo da chi lo ha provato, ma è stato dichiarato un completo fallimento da tutti quelli che hanno provato a ripeterlo. In molti casi, i sintomi della malattia scompaiono spesso spontaneamente, quindi l'effetto terapeutico (di qualsiasi trattamento) non dovrebbe essere approvato senza riserve”.*

Queste parole sono vere oggi come quando furono scritte un secolo fa. Con la scoperta del gene FOP e la comprensione della patologia e della genetica molecolare della FOP che ne sono derivate, stanno emergendo nuove strategie farmacologiche per trattare definitivamente la FOP. Attualmente, i medici si trovano di fronte a un numero crescente di potenziali interventi clinici. Al momento, l'esperienza clinica nell'uso di questi trattamenti per la FOP è per lo più aneddotica (Kaplan et al., 2017).

Nella prossima sezione di questo rapporto, esamineremo le principali classi di farmaci utilizzati per gestire i sintomi nei pazienti affetti da FOP. Verrà fornita una prospettiva sulle indicazioni e le controindicazioni all'uso di tali farmaci.

### Bibliografia

Kaplan FS, Pignolo RJ, Al Mukaddam MM, Shore EM. Hard targets for a second skeleton: therapeutic horizons for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Expert Opinion on Orphan Drugs** 5: 291-294, 2017

Rosenstirn J. A contribution to the study of myositis ossificans progressiva. **Ann Surg** 68: 485-520, 591-637, 1918

## IV. IL TRATTAMENTO DELLA FOP BASATO SULLA PATOLOGIA E LA FISIOPATOLOGIA

**Questa guida riflette le opinioni e le esperienze degli autori sulle varie classi di farmaci sintomatici, ed è da intendersi solo come una guida a questa controversa area terapeutica. Sebbene vi siano caratteristiche fisiche comuni a tutte le persone affette da FOP, vi sono differenze tra i singoli individui che possono modificare i potenziali benefici o rischi di qualsiasi farmaco o classe di farmaci qui discussi. La decisione di utilizzare o sospendere un determinato farmaco spetta in ultima analisi al singolo paziente e al suo medico.**

### 1. Introduzione

Il trattamento definitivo della FOP si baserà probabilmente sulla conoscenza integrata della fisiopatologia cellulare e molecolare della condizione. La Figura 1 presenta un quadro sintetico delle nostre conoscenze attuali. Diversi articoli di revisione sul trattamento della FOP forniscono riferimenti generali (Kaplan et al., 2008; Pignolo et al., 2013; Kaplan et al., 2017), ma i medici interessati sono invitati a consultare queste linee guida per una revisione più recente del trattamento sintomatico.

### Bibliografia

Kaplan FS, LeMerrer M, Glaser DL, Pignolo RJ, Goldsby RE, Kitterman JA, Groppe J, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva. **Best Pract Res Clin Rheumatol** 22: 191-205, 2008

Kaplan FS, Pignolo RJ, Al Mukaddam MM, Shore EM. Hard targets for a second skeleton: therapeutic horizons for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Expert Opinion on Orphan Drugs** 5: 291-294, 2017

Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: diagnosis, management, and therapeutic horizons. In *Emerging Concepts in Pediatric Bone Disease*. **Pediatric Endocrinology Reviews** 10 (S-2): 437-448, 2013

### 2. Corticosteroidi nella FOP

L'uso razionale dei corticosteroidi nelle fasi iniziali di una riacutizzazione della FOP si basa principalmente sui suoi potenti effetti antinfiammatori (Rhen & Cidlowski, 2005; Hapgood et al., 2016) e sulle conoscenze emergenti sull'importanza dei fattori infiammatori scatenanti nelle riacutizzazioni della FOP (Kaplan et al., 2005; Kaplan et al., 2007; Yu et al., 2008; Kaplan et al., 2016).

Le segnalazioni aneddotiche favorevoli provenienti dalla comunità FOP suggeriscono che un breve ciclo di 4 giorni di corticosteroidi ad alte dosi, iniziato entro le prime 24 ore di una riacutizzazione, può aiutare a ridurre l'intensa infiammazione e l'edema tissutale che si osserva nelle prime fasi della malattia. In una valutazione globale delle riacutizzazioni della FOP che ha coinvolto più di 500 persone, sono stati riportati 198 trattamenti. Gli agenti antinfiammatori sono stati i più comuni. Il 75% ha utilizzato glucocorticoidi a breve termine come trattamento sintomatico per le riacutizzazioni in sedi appendicolari. Il 55% ha riferito che i glucocorticoidi hanno migliorato i sintomi occasionalmente mentre il 31% ha riferito di averlo fatto sempre. Solo il 12% ha riferito di aver risolto completamente una riacutizzazione con i glucocorticoidi. Il 43% ha riferito una ricomparsa dei sintomi entro 1-7 giorni dal termine di un ciclo di glucocorticoidi (Pignolo et al., 2016). Il processo di ossificazione eterotopica (HO) nella FOP si sviluppa in più fasi. La fase iniziale è caratterizzata da intensi infiltrati infiammatori (Shore & Kaplan,

2010). I corticosteroidi sopprimono l'infiammazione attraverso molteplici meccanismi (Cruz Topete & Cidlowski, 2015). La durata di questa fase e la durata dell'uso dei corticosteroidi devono ancora essere chiarite.

L'uso di corticosteroidi dovrebbe essere limitato a:

1. Il trattamento sintomatico estremamente precoce delle riacutizzazioni che colpiscono:
  - le articolazioni principali (ad esempio, l'anca)
  - la mascella
  - l'area sottomandibolare
2. La prevenzione delle riacutizzazioni in seguito a lesioni importanti dei tessuti molli (traumi gravi).
3. La prevenzione di riacutizzazioni in interventi chirurgici urgenti, elettivi, maggiori o minori, come la chirurgia dentale, la riparazione dell'ipospadia, l'appendicectomia, ecc. (impiego pre operatorio) in quanto possono diminuire la probabilità di nuova HO.

In generale, i corticosteroidi non dovrebbero essere utilizzati per il trattamento sintomatico delle riacutizzazioni che interessano il collo o il tronco, a causa della lunga durata e della natura ricorrente di queste riacutizzazioni e della difficoltà di valutarne l'effettiva insorgenza. In rare occasioni, un breve ciclo di corticosteroidi può essere utilizzato per interrompere il ripetersi di riacutizzazioni ricorrenti spesso osservate nella prima infanzia o per attenuare il dolore intrattabile. Tuttavia, l'utilità di questo approccio non è ampiamente accettata, poiché le riacutizzazioni tendono a ripresentarsi rapidamente dopo la cessazione della terapia corticosteroidea.

I corticosteroidi sono più efficaci se utilizzati entro le prime 24 ore da una nuova riacutizzazione che influisce sul movimento di un'articolazione importante, in via profilattica dopo un trauma importante dei tessuti molli o in via peri-operatoria come indicato sopra. La dose di corticosteroidi dipende dal peso corporeo.

Una dose tipica di prednisone per le riacutizzazioni acute è di 2 mg/kg/die (fino a 100 mg), somministrata in un'unica dose giornaliera per non più di 4 giorni (Tabella 1). Per avere il minimo effetto soppressivo sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, il farmaco dovrebbe essere assunto al mattino. Tuttavia, alcuni pazienti possono tollerare meglio il farmaco se lo dividono in due somministrazioni giornaliere. Si possono usare anche dosi equivalenti di altri steroidi. In caso di sintomi refrattari può essere necessario ripetere il trattamento e, se i sintomi lo giustificano, può essere prescritta una terapia a scalare nell'arco di 10 giorni o 2 settimane al massimo.

Per la profilassi chirurgica, al momento dell'intervento dovrebbe essere somministrato solumedrol (1,6 mg/kg; fino a 80 mg). Se il paziente può assumere farmaci per via orale, il prednisone 2 mg/kg deve essere somministrato una volta al giorno il giorno dell'intervento e per 3 giorni dopo l'intervento. In sintesi, gli steroidi devono essere somministrati per un totale di quattro dosi giornaliere.

I dati di uno studio prospettico internazionale di storia naturale hanno mostrato che durante il periodo di studio di 36 mesi, il 79,8% dei soggetti ha iniziato una nuova terapia farmacologica, di cui i glucocorticoidi rappresentavano il 32,5% (Pignolo, et al., 2022).

In alternativa, può essere presa in considerazione una terapia con una somministrazione di un'alta dose di corticosteroidi per via endovenosa, ma deve essere eseguita con un ricovero ospedaliero per monitorare gli effetti collaterali potenzialmente pericolosi dell'ipertensione (Sinha & Bagga, 2008; Tabella 1).

Quando si sospende il prednisone, si può utilizzare un farmaco antinfiammatorio non steroideo o un inibitore della COX-2 (insieme a un inibitore dei leucotrieni) a scopo sintomatico per la durata della riacutizzazione (Tabella 1). I corticosteroidi non dovrebbero essere utilizzati per il trattamento cronico a lungo termine della FOP, in quanto la dipendenza cronica dovuta alla soppressione surrenalica e ad altri effetti collaterali associati agli steroidi, come l'osteoporosi, è un problema che non può essere risolto.

I corticosteroidi sono una componente importante nella gestione di una riacutizzazione sottomandibolare



della FOP. La tumefazione sottomandibolare nei pazienti affetti da FOP può rappresentare un'emergenza medica e richiede misure precauzionali intensive per evitare un deterioramento clinico molto grave. Queste misure comprendono l'identificazione precoce della riacutizzazione sottomandibolare, l'evitare la manipolazione delle lesioni, il monitoraggio delle vie aeree, le precauzioni per l'aspirazione, il supporto nutrizionale a causa della difficoltà di deglutizione e l'uso di corticosteroidi. La natura potenzialmente pericolosa delle riacutizzazioni nella regione sottomandibolare e nella mandibola può richiedere un uso leggermente più prolungato di corticosteroidi con una riduzione graduale appropriata per la durata della riacutizzazione o fino alla scomparsa del gonfiore acuto (Janoff et al., 1996).

Le riacutizzazioni sono spesso dovute a un uso eccessivo e a lesioni dei tessuti molli. Il prednisone 1-2 mg/kg, (per via orale) una volta al giorno per 3-4 giorni è spesso usato nel tentativo di prevenire le riacutizzazioni dopo gravi lesioni dei tessuti molli. Non utilizzare dopo urti o contusioni minori. Usare il prednisone come profilassi in caso di procedure dentistiche o chirurgiche.

Sebbene i pazienti siano incoraggiati a contattare il proprio medico al primo segno di riacutizzazione o in seguito a un trauma importante, molti trovano confortante avere una scorta di prednisone a portata di mano in casa in caso di emergenza. Questo approccio di "medicina in tasca" si è dimostrato fattibile e sicuro, riducendo visite al pronto soccorso e all'ospedale.

## Bibliografia

Cruz-Topete D, Cidlowski JA. One hormone two actions: anti and pro-inflammatory effects of glucocorticoids. **Neuroimmunomodulation** 22: 20-32, 2015

Hapgood JP, Avenat C, Moliki JM. Glucocorticoid-independent modulation of GF activity: Implications for immunotherapy. **Pharmacol Ther** 165: 93-113, 2016

Janoff HB, Zasloff MA, Kaplan FS. Submandibular swelling in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. **Otolaryngol Head Neck Surg** 114: 599-604, 1996

Kaplan FS, Glaser DL, Shore EM, Pignolo RJ, Xu M, Zhang Y, Senitzer D, Forman SJ, Emerson SG. Hematopoietic stem-cell contribution to ectopic skeletogenesis. **J Bone Joint Surg Am** 89: 347-357, 2007

Kaplan FS, Pignolo RJ, Shore EM. Granting immunity to FOP and catching heterotopic ossification in the Act. **Semin Cell Dev Biol** 49: 30-36, 2016

Kaplan FS, Shore EM, Gupta R, Billings PC, Glaser DL, Pignolo RJ, Graf D, Kamoun M. Immunological features of fibrodysplasia ossificans progressiva and the dysregulated BMP4 Pathway. **Clin Rev Bone & Miner Metab** 3: 189-193, 2005

Pignolo RJ, Bedford-Gay C, Liljeström M, Durbin-Johnson BP, Shore EM, Rocke DM, Kaplan FS. The natural history of flare-ups in fibrodysplasia ossificans progressiva: a comprehensive global assessment. **J Bone Miner Res** 31:650-656, 2016

Pignolo RJ, Baujat G, Brown M, De Cunto C, Hsiao E, Keen R, Al Mukaddam M, Le Quan Sang K, Wilson A, Marino R, Strahs A, Kaplan F. The natural history of fibrodysplasia ossificans progressiva: A prospective, global 36-month study. **Genetics in Medicine** 24: 2422-2433, 2022

Rhen T & Cidlowski JA. Anti-inflammatory action of glucocorticoids – new mechanisms for old drugs. **N Engl J Med** 353: 1711-1723, 2005

Shore EM, Kaplan FS. Inherited human diseases of heterotopic bone formation. **Nat Rev Rheumatol** 6: 518-527, 2010

Sinha A, Bagga A. Pulse steroid therapy. **Indian J Pediatrics** 75: 1057-1066, 2008

van Staa TP, Cooper C, Leufkens HGM, Bishop N. Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. **J Bone Miner Res** 18: 913-918, 2003

Yu PB, Deng DY, Lai CS, Hong CC, Cuny GD, Bouxsein ML, Hong DW, McManus PM, Katagiri T, Sachidanandan C, Nobuhiro K, Fukuda T, Mishina Y, Peterson RT, Bloch KD. BMP type I receptor inhibition reduces heterotopic ossification. **Nat Med** 14: 1363-1369, 2008

### 3. Inibitori della ciclo-ossigenasi-2 (COX-2) e FANS nella FOP

Gli inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi-2 (COX-2), i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e gli antagonisti dei recettori dei leucotrieni (montelukast) possono avere un ruolo nella gestione dei sintomi della FOP.

Il corpo produce due tipi di prostaglandine: prostaglandine "fisiologiche" e prostaglandine "infiammatorie". Le prostaglandine fisiologiche sono normalmente prodotte in molti dei tessuti del corpo e servono a proteggere gli organi, come lo stomaco, da lesioni metaboliche. Le prostaglandine infiammatorie sono prodotte in risposta alle lesioni e svolgono un ruolo importante nella risposta infiammatoria alle lesioni e alla riparazione dei tessuti. I FANS tradizionali, come l'aspirina, l'ibuprofene e l'indometacina, inibiscono la formazione di prostaglandine fisiologiche e infiammatorie. Gli inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi-2 (COX-2) inibiscono principalmente le prostaglandine infiammatorie, lasciando relativamente intatta la maggior parte delle prostaglandine fisiologiche (Katori & Majima, 2000; Van Ryn & Pairet, 2000).

Le prostaglandine infiammatorie sono potenti molecole co-stimolatorie insieme alle BMP nell'induzione dell'osso normotopico ed eterotopico (Weinreb et al. 1997; Jones et al. 1999; Convente et al., 2015) e sono elevate nelle urine dei pazienti affetti da FOP, soprattutto nei periodi di riacutizzazione della malattia (Levitz et al., 1992). Queste osservazioni suggeriscono che l'abbassamento dei livelli basali di prostaglandine infiammatorie nei pazienti con FOP può aumentare la soglia per indurre l'HO anche in presenza di ACVR1 promiscuamente attivo.

Studi nella letteratura ortopedica hanno dimostrato che l'abbassamento dei livelli di prostaglandine infiammatorie negli animali da esperimento innalza drasticamente la soglia di HO indotta dal trauma, rendendo più difficile la formazione di osso eterotopico (DiCesare et al. 1991). Trattamento preoperatorio e postoperatorio con FANS in pazienti sottoposti ad artroplastica dell'anca previene l'HO (Brunnerkreef et al., 2013; Joice et al., 2018).

Rispetto alla classe dei FANS, gli inibitori selettivi della COX-2 offrono la possibilità di un profilo di rischio gastrointestinale inferiore. Inoltre, l'emivita della maggior parte degli inibitori della COX-2 è favorevole a un regime di dosaggio una o due volte al giorno, un fattore che può contribuire a promuoverne l'accettazione da parte del paziente (Deeks et al. 2002).

Tuttavia, sono state sollevate notevoli preoccupazioni sulla sicurezza degli inibitori della COX-2 nei pazienti ad alto rischio di malattie cardiovascolari e cerebrovascolari (White et al. 2002; White et al. 2003; Grosser et al. 2017). Sebbene l'attività della COX-2 sia necessaria per la sintesi delle prostaglandine infiammatorie, essa controlla anche la sintesi della prostaciclina, una prostaglandina essenziale per la salute e la pervietà dei vasi sanguigni, soprattutto nel cuore e nel cervello.

Sebbene siano stati sollevati dubbi su tutti gli inibitori della COX-2 (Fitzgerald, 2004; Topol, 2004), gli inibitori selettivi della COX-2 rimangono una scelta razionale per i pazienti a basso rischio cardiovascolare che hanno avuto gravi eventi gastrointestinali o per i pazienti ad alto rischio di gravi eventi gastrointestinali, come quelli affetti da FOP che possono avere bisogno di usare glucocorticoidi in modo intermittente per il trattamento di riacutizzazioni acute.

Attualmente, l'inibitore della COX-2 celecoxib (Celebrex), così come l'etoricoxib (Arcoxia), è disponibile in molti Paesi e presenta un rischio gastrointestinale ridotto rispetto ad altri FANS (Feng et al. 2018). Attualmente sono disponibili dati sulla sicurezza e sulla farmacocinetica del celecoxib nella popolazione pediatrica (Stempak et al., 2002). Questo farmaco viene utilizzato in pazienti con artrite idiopatica giovanile. I risultati di uno studio multicentrico di farmacovigilanza condotto negli Stati Uniti hanno mostrato un buon profilo di sicurezza del celecoxib rispetto ai FANS non selettivi a un follow-up minimo di 12 mesi (Sobel et al. 2014).

Gli studi sui FANS e sugli inibitori selettivi della COX-2 integrano le importanti scoperte del laboratorio FOP sulla produzione di prostaglandine, sul reclutamento dei mastociti e sul rilascio di fattori angiogenici con i risultati patologici delle gravi lesioni infiammatorie pre-ossee della FOP. Come per ogni patologia, i rischi e i benefici relativi delle potenziali terapie devono essere soppesati rispetto ai rischi potenziali della patologia di base da trattare (Hochberg, 2003).

Con tutte le controversie che ruotano intorno agli inibitori selettivi della COX-2, i FANS standard, che inibiscono in modo non selettivo sia la COX-1 che la COX-2, rimangono un'opzione da considerare nella gestione sintomatica dei bambini e degli adulti con FOP (Tabella 1). Con l'uso cronico di tutti i FANS, è possibile il rischio di gravi effetti collaterali gastrointestinali, in particolare di emorragie gastrointestinali, e possono essere giustificate precauzioni speciali nei soggetti predisposti.

I dati di uno studio prospettico internazionale di storia naturale della FOP hanno mostrato che in condizioni basali i farmaci più comuni in uso erano gli antinfiammatori non steroidei, utilizzati dal 28,9% dei soggetti (Pignolo et al., 2022).

Infine, sebbene non vi siano prove che il trattamento cronico con inibitori della COX-2 o FANS prevenga le riacutizzazioni nella FOP, gli inibitori della COX-2 o i FANS orali/topici possono essere utili per la gestione sintomatica delle riacutizzazioni e dell'artropatia cronica quando i corticosteroidi non sono indicati. I FANS topici sono discussi nella sezione successiva.

## **Bibliografia**

Brunnekreef J, Hoogervorst P, Ploegmakers MJ, Rijnen WH, Schreurs BW. Is etoricoxib effective in preventing heterotopic ossification after primary total hip arthroplasty? **International Orthopaedics (SICOT)** 37: 583-587, 2013

Convente MR, Wang H, Pignolo RJ, Kaplan FS, Shore EM. The immunological contribution to heterotopic ossification disorders. **Curr Osteoporos Rep** 13:116-124, 2015

Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomized controlled trials. **British Med J (Review)** 325(7365): 619, 2002

DiCesare PE, Nimni ME, Pen L, Yazdi M, Cheung DT. Effects of indomethacin on demineralized bone-induced heterotopic ossification in the rat. **J Orthop Res** 9: 855-861, 1999

Feng X, Tian M, Zhang W, Mei H. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. **PLoS ONE** 2018; 13(1): e0190798

Fitzgerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. **N Engl J Med** 351: 1709-1711, 2004

Grosser T, Ricciotti E, Fitzgerald GA. The cardiovascular pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Trends Pharmacol Sci** 38: 733-748, 2017

Hochberg Mc. COX-2: where are we in 2003? Be strong and resolute: continue to use COX-2 selective inhibitors at recommended dosages in appropriate patients. **Arthritis Res Ther** 5: 28-31, 2003

Joice M, Vasileiadis GI, Amanatullah DF. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heterotopic ossification prophylaxis after total hip arthroplasty. **Bone Joint J** 100-B: 915-922, 2018

Jones, MK, Wang H, Peskar BM, Levin E, Itani RM Sarfeh IJ, Tarnawski AS. Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. **Nature Med** 5: 1418-1423, 1999

Katori M, Majima M. Cyclooxygenase-2: its rich diversity of roles and possible application of its selective inhibitors. **Inflammation Res** 49: 367-392, 2000

Levitz CL, Cohen RB, Zasloff MA, Kaplan FS. The role of prostaglandins in bone formation. Abstracts from The First International Symposium on Fibrodysplasia Ossificans Progressiva, September 25-26, 1991, Philadelphia, Pennsylvania. **Calcif Tissue Int** 50: 385-388, 1992

Pignolo RJ, Baujat G, Brown M, De Cunto C, Hsiao E, Keen R, Al Mukaddam M, Le Quan Sang K, Wilson A, Marino R, Strahs A, Kaplan F. The natural history of fibrodysplasia ossificans progressiva: A prospective, global 36-month study. **Genetics in Medicine** 24: 2422-2433, 2022

Sobel RE, Lovell DJ, Brunner HI, Weiss JE, Morris PW, et al. for the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Safety of celecoxib and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in juvenile idiopathic arthritis: results of the phase 4 registry. **Pediatric Rheumatol Online J** 12: 29, 2014

Stempak D, Gammon J, Klein J, Koren G, Baruchel S. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of celecoxib in children. **Clin Pharmacol Ther** 72: 490-497, 2002

Topol EJ. Failing the public health – rofecoxib, Merck, and the FDA. **N Engl J Med** 351: 1707-1709, 2004 254, 1999

Van Ryn J, Pairet M. Clinical experience with cyclooxygenase-2 inhibitors. **Inflammation Res** 48: 247-254, 1999

Weinreb M, Saponitsky I, Keila S. Systemic administration of an anabolic dose of PGE2 in young rats increases the osteogenic capacity of bone marrow. **Bone** 120: 521-526, 1997

White WB, Faich G, Borer JS, Makuch RW. Cardiovascular thrombotic events in arthritis trials of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib. **Am J Cardiol** 92: 411-418, 2003

White WB, Faich G, Whelton A, Maurath C, Ridge NJ, Verburg KM, Geis GS, Lefkowitz JB. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. **Am J Cardiol** 89: 425-430, 2002

#### 4. Analgesici topici nella FOP

I potenziali vantaggi degli agenti antinfiammatori non steroidei (FANS) topici includono tassi iniziali di assorbimento sistemico più bassi, riduzione degli effetti avversi sistemici (compresa la tossicità gastrointestinale) e applicazione diretta alla/e zona/e del dolore (Asbill et al., 2014; Branvold & Carvalho, 2014). Per il trattamento del dolore muscoloscheletrico sono disponibili diversi agenti topici, sotto forma di gel, spray o crema. In uno studio che ha messo a confronto tre applicazioni topiche disponibili, il ketoprofene gel (2,5% p/p) è risultato migliore del piroxicam gel (0,5% p/p) e leggermente migliore del diclofenac gel (1% p/p) nel trattamento di lesioni acute dei tessuti molli che includevano una valutazione globale della risposta al trattamento, miglioramenti della rigidità, della limitazione della mobilità e del dolore alla pressione e al movimento (Patel e Leswell, 1996). Il ketoprofene gel ha anche un "effetto di

raffreddamento". In uno studio comparativo, sono stati applicati tre volte al giorno. Negli studi clinici, i FANS topici sono generalmente applicati tre volte al giorno per il dolore acuto.

Nella FOP, i FANS topici sono stati aneddoticamente utilizzati per il dolore sia acuto che cronico e applicati 3-4 volte al giorno. Nell'uso di ketoprofene gel per i disturbi muscolo-scheletrici della FOP, una formulazione di gel al 5% è comunemente la dose iniziale, con la possibilità di una titolazione verso l'alto al 15-20%. L'uso pediatrico in genere non supera il 10% di gel a causa del potenziale assorbimento sistemico.

Altri agenti topici sono il cerotto, il gel, la crema o lo spray di lidocaina (disponibili in formulazioni fino al 5%). La lidocaina topica è più appropriata per i pazienti con dolore neuropatico ben localizzato. La crema di capsaicina, un alcaloide derivato dal peperoncino e ritenuto in grado di eliminare la sostanza P dai neuroni afferenti primari (sensoriali), potrebbe avere un vantaggio teorico per il controllo del dolore nella FOP; tuttavia, l'esperienza clinica è molto limitata e la preoccupazione per effetti paradossi ne impone un uso molto cauto.

## **Bibliografia**

Asbill S, Sweitzer SM, Spigener S, Romero-Sandoval A. Compounded pain formulations: what is the evidence? **Intl J Pharmaceutical Compounding** 18: 278-286, 2014

Branvold A & Carvalho M. Pain management therapy: the benefits of compounded transdermal pain medication. **J Gen Practice** 2: 1-8, 2014

Patel RK, Leswell PF. Comparison of ketoprofen, piroxicam, and diclofenac gels in the treatment of acute soft-tissue injury in general practice. General Practice Study Group. **Clin Ther** 18:497-507, 1996

## **5. Inibitori dei mastociti nella FOP**

Tra le caratteristiche più tipiche delle riacutizzazioni della FOP vi sono l'intenso edema muscolare, la fibro proliferazione e l'angiogenesi che caratterizzano le prime lesioni pre-ossee della FOP e la rapida diffusione delle lesioni nel tessuto adiacente. Una lesione può comparire nel giro di poche ore e può raggiungere dimensioni allarmanti da un giorno all'altro. La comparsa improvvisa e la rapida diffusione di una lesione FOP suggerisce il coinvolgimento di un repertorio di mediatori infiammatori insieme a una risposta anomala all'ingiuria del tessuto connettivo e indica un ruolo potenziale dei mastociti infiammatori e dei loro mediatori nell'estensione del processo patologico.

I mastociti sono cellule autoctone nei tessuti connettivi del corpo e provengono dal midollo osseo. Circolano nel sangue come cellule impegnate al differenziamento, ma non terminalmente differenziate, e migrano in numerosi tessuti, compreso il muscolo scheletrico, dove maturano e risiedono in una condizione innocua fino a quando non vengono provocati da uno stimolo traumatico o infiammatorio. I mastociti si trovano in prossimità dei vasi sanguigni e dei nervi. Nel muscolo scheletrico normale, i mastociti sono scarsamente distribuiti nei tessuti connettivi tra i fasci muscolari. I mastociti contengono granuli di potenti sostanze chimiche immagazzinate che inducono edema, fibro proliferazione e angiogenesi quando vengono rilasciate nel tessuto circostante. Per molti anni il ruolo dei mastociti è stato sconosciuto, ma ora sembra che svolgano un ruolo importante nella riparazione dei tessuti e nella guarigione delle ferite (Kaplan, 2002).

Quando il reclutamento e l'attivazione dei mastociti hanno un andamento anomalo, il processo può portare a gravi reazioni infiammatorie. Questo fenomeno è noto da tempo con l'attivazione dei mastociti nella pelle e nei polmoni, che provoca rispettivamente i sintomi dell'orticaria e dell'asma. Tuttavia, si sa molto poco dei mastociti nei tessuti più profondi del corpo, come i muscoli scheletrici. I mastociti non sono facilmente visibili al microscopio, a meno che non si utilizzino colorazioni speciali per individuarli.

I mastociti sono stimolati da una miriade di stimoli esterni e interni, come le risposte immunitarie interne e le lesioni esterne ai tessuti.

I mastociti contengono granuli il cui contenuto mantenuto all'interno comprende istamina, eparina, proteine angiogeniche ed enzimi di degradazione della matrice che consentono al tessuto lesso di ripararsi. Le potenti proteine angiogeniche rilasciate dai mastociti includono il fattore di crescita dei fibroblasti, il fattore di crescita endoteliale vascolare e il fattore di crescita trasformante beta. I mastociti rilasciano anche una varietà di molecole che causano infiammazione, tra cui il fattore di necrosi tumorale alfa, le prostaglandine e i leucotrieni. Quando vengono rilasciate dai mastociti, queste sostanze influenzano una vasta gamma di processi biologici, tra cui l'infiammazione, la funzione immunitaria, l'angiogenesi, la formazione di tessuto fibroso, il rimodellamento del tessuto extracellulare e la riparazione dei tessuti (Kaplan, 2002).

L'intenso edema muscolare infiammatorio, la fibro proliferazione e l'angiogenesi caratteristici delle prime lesioni pre-ossee della FOP e la rapida diffusione di queste lesioni lungo i piani muscolari nel tessuto adiacente hanno suggerito un ruolo potenziale dei mastociti nel processo della FOP. Poiché si sa poco sui mastociti residenti nel muscolo scheletrico, è stata intrapresa un'analisi completa della distribuzione dei mastociti nel muscolo scheletrico normale, nel muscolo FOP non coinvolto in lesioni, nelle lesioni FOP, in malattie muscolari infiammatorie e genetiche e in modelli animali di HO indotta sperimentalmente (Gannon et al., 2001; Brennan et al., 2017; Convente et al., 2018).

I risultati di Gannon et al. (2001) sono stati sorprendenti e inaspettati. La mobilitazione e l'attivazione dei mastociti infiammatori è stata riscontrata in tutte le fasi dello sviluppo della lesione FOP. Questi dati hanno documentato un ruolo importante dei mastociti nella patologia delle lesioni FOP (Gannon et al., 2001):

La lesione tissutale nei pazienti affetti da FOP porta alla migrazione di macrofagi, mastociti e linfociti nel muscolo scheletrico che ha caratteristiche normali. I mediatori rilasciati dai mastociti stimolano un ciclo di edema infiammatorio, fibrosi e angiogenesi, che è potenziato al margine della lesione FOP che progredisce. I fibroblasti reattivi all'interno del tessuto muscolare producono proteine che portano a un'ulteriore proliferazione dei mastociti e a un'escalation del processo patologico noto come flare-up. Infine, il fattore di crescita trasformante beta, rilasciato dai mastociti e dalle cellule progenitrici del tessuto connettivo, limita il reclutamento e la migrazione linfocitaria e quindi le dimensioni e l'estensione della lesione in espansione, mentre l'iperattività endogena di ACVR1/ALK2 nel nucleo della lesione fibroproliferativa spinge la lesione verso l'ossificazione attraverso la via endocondrale.

L'osservazione della mobilitazione dei mastociti nelle lesioni FOP ha fornito un'opportunità inedita e precedentemente non riconosciuta per valutare terapie antimastociti utili a limitare la diffusione delle lesioni FOP. In un modello murino di FOP, sono state valutate le lesioni FOP post-traumatiche e la risposta di citochine proinfiammatorie, TNF alpha, IL-1 beta e IL-6, è stata trovata elevata e prolungata nelle lesioni FOP murine e nei mastociti FOP murini. È importante notare che la deplezione di mastociti e macrofagi ha impedito in modo significativo l'HO indotta da ingiuria nei topi FOP (Brennan et al., 2017; Convente et al., 2018).

I mastociti, i macrofagi, i linfociti e i loro mediatori infiammatori associati possono essere ridotti anche con l'uso di stabilizzatori dei mastociti, antistaminici non sedativi a lunga durata d'azione, inibitori dei leucotrieni, farmaci antinfiammatori non steroidei, inibitori della tirosin-chinasi c-kit e inibitori della cox-2. Gli stabilizzatori della membrana dei mastociti possono ridurre il rilascio di fattori angiogenici e chemiotattici, mentre gli antistaminici e gli inibitori dei leucotrieni possono ridurre gli effetti a valle dei mediatori rilasciati (Simmons, 2004). Utilizzando un modello murino transgenico di FOP indotto da ingiuria e costitutivamente attivo, l'inibizione dei mastociti mediante cromolinio ha portato a una drastica riduzione dell'HO (Brennan et al., 2017). Il cromolinio riduce significativamente il numero totale di mastociti e diminuisce specificamente il numero di mastociti degranulanti e degranulati a riposo nelle lesioni pre-ossee della FOP.

L'inibitore della tirosin-chinasi c-kit ha dimostrato di indurre l'apoptosi dei mastociti e di ridurre l'HO in un modello di lesione del tendine di Achille (Werner et al., 2013) e in un modello murino transgenico di FOP indotto da lesioni e costitutivamente attivo (Wang et al., 2016). L'imatinib è stato utilizzato con successo per ridurre l'iperreattività delle vie aeree e il numero di mastociti nell'asma grave (Cahill et al., 2017) e per mitigare le riacutizzazioni gravi e incessanti nella FOP (Kaplan et al., 2018; Kaplan et al., 2021). Anche il montelukast è stato utilizzato aneddoticamente nella FOP, ma la sua efficacia sistemica come inibitore dei mastociti nella FOP è sconosciuta. L'uso ottimale di questi farmaci e la loro potenziale efficacia a lungo termine nella FOP sono attualmente sconosciuti.

## Bibliografia

- Brennan TA, Lindborg CM, Bergbauer CR, Wang H, Kaplan FS, Pignolo RJ. Mast cell inhibition as a therapeutic approach in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Bone** 109: 259-266, 2017
- Cahill KN, Katz HR, Cui J, Lai J, Kazani S, Crosby-Thompson A, Garofalo D, Castro M, Jarjour N, DiMango E, Erzurum S, Trevor JL, Shenoy K, Chinchilli VM, Wechsler ME, Laidlaw TM, Boyce JA, Israel E. KIT Inhibition by Imatinib in Patients with Severe Refractory Asthma. **N Engl J Med** 376: 1911-1920, 2017
- Convente MR, Chakkalakal SA, Yang E, Caron RJ, Zhang D, Kambayashi T, Kaplan FS, Shore EM. Depletion of mast cells and macrophages impairs heterotopic ossification in an ACVR1<sup>R206H</sup> mouse model of fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Miner Res** 33: 269-282, 2018
- Gannon FH, Glaser D, Caron R, Thompson LDR, Shore EM, Kaplan FS. Mast cell involvement in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Hum Pathol** 32: 842-848, 2001
- Kaplan AP. Chronic urticaria and angioedema. **N Engl J Med** 346: 175-179, 2002
- Kaplan FS, Andolina JR, Adamson PC, Teachey DT, Finklestein JZ, Ebb DH, Whitehead B, Jacobs B, Siegel DM, Keen R, Hsiao E, Pignolo RJ. Early clinical observations on the use of imatinib mesylate in FOP: A report of seven cases. **Bone** 109: 276-280, 2018
- Kaplan FS, Teachey DT, Andolina JR, Siegel DM, Mancilla EE, Hsiao EC, Al Mukaddam M, Rocke DM, Pignolo RJ. Off-on-off-on use of imatinib in three children with fibrodysplasia ossificans progressiva. **Bone** 2021 Sep;150:116016
- Simmons FER. Advances in H1 antihistamines. **N Engl J Med** 351: 2203-2217, 2004
- Wang H, Lindborg C, Lounev V, Kim JH, McCarrick-Walmsley R, Xu M, Mangiavini L, Groppe JC, Shore EM, Schipani E, Kaplan FS, Pignolo RJ. Cellular hypoxia promotes heterotopic ossification by amplifying BMP signaling. **J Bone Miner Res** 31: 1652-65, 2016
- Werner CM, Zimmermann SM, Wurgler-Hauri CC, et al. Use of imatinib in the prevention of heterotopic ossification. **HSSJ** 9: 166-170, 2013

## 6. Bifosfonati nella FOP

I bifosfonati sono una potente classe di farmaci che hanno profondi effetti sul rimodellamento osseo ed esercitano il loro effetto primario diminuendo la durata di vita degli osteoclasti. I bifosfonati sono quindi ampiamente utilizzati negli adulti e nei bambini per il trattamento di numerose patologie ossee in cui il riassorbimento osseo supera la formazione ossea - disturbi come l'osteoporosi indotta da steroidi, l'osteoporosi idiopatica, l'osteogenesi (Nogginuera et al., 2003; Chen & Sambrook, 2012; Baroncelli & Bertelloni, 2014).

Inoltre, i bifosfonati sono stati utilizzati in via sperimentale e aneddotica nella gestione sintomatica delle riacutizzazioni nella FOP. Il primo bifosfonato usato clinicamente, l'etidronato, se somministrato ad alte dosi, inibisce potentemente la mineralizzazione della cartilagine di nuova formazione e delle proteine ossee ed è stato proposto come possibile trattamento per la FOP e altri disturbi dell'HO. L'etidronato è stato studiato nella FOP per il suo effetto inibitorio sulla mineralizzazione dell'osso e per la sua potenziale capacità di compromettere l'ossificazione ad alti dosaggi (Brantus & Meunier, 1998). Purtroppo, a dosi elevate e per lunghi periodi, l'etidronato ha causato osteomalacia (ossa molli) e compromissione dell'ossificazione dell'intero scheletro e non solo del secondo scheletro eterotopico. Quindi la sua utilità per la FOP è limitata. L'etidronato è anche stato sospeso negli Stati Uniti.

A differenza dell'etidronato, i nuovi aminobisfosfonati non hanno un effetto apprezzabile sull'inibizione della mineralizzazione o sull'osteomalacia. Nel 2005, Schuetz e colleghi hanno riportato effetti generalmente benefici, ma aneddotici, degli aminobisfosfonati ad alte dosi nel prevenire le recidive di HO in pazienti ad alto rischio con HO conclamata, sottoposti a intervento chirurgico per l'asportazione di osso eterotopico. Uno dei cinque pazienti riportati era affetto da FOP (Schuetz et al., 2005).

I nuovi aminobisfosfonati sono stati utilizzati aneddoticamente per molti anni come trattamento sintomatico aggiuntivo per le riacutizzazioni refrattarie nella FOP. Negli ultimi 15 anni, molti pazienti della comunità FOP hanno usato il pamidronato empiricamente per alleviare i sintomi delle riacutizzazioni refrattarie, soprattutto quelle prolungate o che non rispondono ai corticosteroidi. Circa tre quarti riferiscono in modo aneddotico un rapido miglioramento dei sintomi e dei segni della riacutizzazione, mentre un quarto non riferisce alcun miglioramento dei sintomi o dei segni della riacutizzazione (F. Kaplan, osservazione personale).

È importante notare che non sembra esserci alcun effetto protettivo sulla comparsa di successive riacutizzazioni in nessuno dei pazienti trattati con aminofosfonati per via endovenosa. Sebbene queste note di tipo aneddotico dei pazienti non abbiano validità scientifica, costituiscono un'importante serie di osservazioni che richiedono un'ulteriore e rigorosa indagine scientifica in studi clinici controllati.

I protocolli di bifosfonati utilizzati per il trattamento sintomatico aggiuntivo delle riacutizzazioni della FOP variano leggermente tra i pazienti (a seconda dell'età, del peso corporeo e del sito di coinvolgimento), ma in generale sono simili. Il protocollo più comunemente utilizzato è riassunto nella Sezione V - Classi di farmaci (Tabella 1).

In tutti i pazienti, il calcio sierico è stato monitorato prima del trattamento per assicurarsi che fosse nell'intervallo di normalità, poiché l'ipocalcemia è una controindicazione all'uso di pamidronato per via endovenosa o di uno qualsiasi degli aminobisfosfonati (Rosen & Brown, 2003). Tutti i pazienti hanno ricevuto un'adeguata integrazione giornaliera di calcio e vitamina D per via orale durante e dopo il trattamento. Al basale devono essere valutati anche calcio, fosfato, albumina, fosfatasi alcalina, 25-idrossi vitamina D, BUN, creatinina ed emocromo completo (CBC).

I programmi di trattamento sono stati basati sulle linee guida pubblicate per i bambini e gli adolescenti affetti da osteogenesi imperfetta, in quanto questo gruppo costituisce il più ampio gruppo conosciuto di bambini e adolescenti in cui sono stati utilizzati gli aminobisfosfonati per via endovenosa (Rauch et al., 2002; Falk et al., 2003; Rauch et al., 2003; DiMeglio & Peacock 2006). Il trattamento di questi bambini ci ha permesso di estrapolare i protocolli e i dati di sicurezza per la FOP. Lo zoledronato è stato utilizzato più recentemente negli adulti e nei bambini e offre l'opportunità di regimi di trattamento più brevi. Tuttavia, gli effetti collaterali nei bambini piccoli non sono del tutto noti e l'esposizione più prolungata al pamidronato è preferibile nella FOP, soprattutto se somministrato durante una riacutizzazione (George et al., 2015).

I pazienti di età compresa tra i due e i tre anni hanno ricevuto pamidronato alla dose di 0,75 mg/kg/die per tre giorni consecutivi mediante infusione endovenosa lenta nell'arco di 4-5 ore ogni giorno. I pazienti di età superiore ai tre anni hanno ricevuto pamidronato alla dose di 1,0 mg/kg/die per tre giorni mediante infusione endovenosa lenta nell'arco di 4-5 ore ogni giorno, con una dose massima di 60 mg al giorno. Il primo giorno del primo ciclo di trattamento, il paziente riceve metà della dose. Sono state riportate



aneddoticamente dosi totali di pamidronato più basse ( $\frac{1}{2}$  dose elencata nei giorni 2 e 3) e durate di infusione sostanzialmente più lunghe (8-10 ore), che sono state ben tollerate. Il ciclo di trattamento di tre giorni deve essere ripetuto solo durante le riacutizzazioni refrattarie e non più di 4 volte all'anno.

Un approccio alternativo consiste nel somministrare pamidronato per via endovenosa a distanza di circa una settimana l'una dall'altra e valutare il paziente per vedere se c'è una risposta medica nel frattempo. In molti casi, è stato riscontrato che due dosi sono sufficienti. Il pamidronato non deve essere usato di routine per trattare le riacutizzazioni. Il pamidronato deve essere utilizzato principalmente per il trattamento aggiuntivo delle riacutizzazioni quando altre modalità di trattamento sintomatico hanno fallito.

Il pamidronato deve essere diluito in soluzione fisiologica normale in base alla seguente tabella (linee guida di F.H. Glorieux: *Shriner's Hospital for Children, Montreal*)

| <b>mg di Pamidronato</b> | <b>ml di soluzione fisiologica</b> | <b>ml/ora</b> |
|--------------------------|------------------------------------|---------------|
| 0-5                      | 50                                 | 15            |
| 5.1-10                   | 100                                | 30            |
| 10.1-15                  | 150                                | 45            |
| 15.1-25                  | 250                                | 75            |
| 25.1-50                  | 500                                | 150           |
| 50.1-60                  | 600                                | 180           |

La concentrazione massima di pamidronato deve essere di 0,1 mg/ml. Il tubo endovenoso deve essere svuotato alla fine dell'infusione per garantire la somministrazione completa della dose.

Gli effetti collaterali delle infusioni di pamidronato per via endovenosa nei pazienti affetti da FOP includono sintomi simil-influenzali di febbre, brividi e dolori muscolari. Questi sintomi possono spesso essere attenuati da un pre-trattamento con acetaminofene. Un paziente ha sviluppato tetania (contrazioni muscolari incontrollate dovute a un basso livello di vitamina D nel sangue prima della terapia migliorativa con pamidronato) e un paziente ha sviluppato una flebite periferica (infiammazione della vena) nel sito di infusione endovenosa, che ha richiesto un trattamento antibiotico endovena in regime di ricovero.

Un caso pubblicato documenta lo sviluppo di osteopetrosi iatrogena in un bambino trattato con 60 mg di pamidronato per via endovenosa ogni tre settimane per due anni. Il bambino non era affetto da FOP e le dosi cumulative riportate superavano di gran lunga le raccomandazioni pubblicate per l'uso del pamidronato nelle malattie dello scheletro (Whyte et al., 2003).

È necessario segnalare alcune importanti complicanze rare ma gravi dei bifosfonati: l'osteonecrosi della mandibola (ONJ) e le fratture femorali atipiche a bassa energia. I seguenti riferimenti contengono recensioni dettagliate di queste rare ma gravi complicanze (Bilezikian, 2006; Black et al., 2010; Khosla et al., 2007; Shane et al., 2010; Vargas-Franco et al., 2018). I pazienti che prendono in considerazione i bifosfonati dovrebbero sottoporsi a una visita odontoiatrica prima dell'inizio del trattamento, se possibile.

I bifosfonati hanno una lunga emivita e possono risiedere nello scheletro per molti anni dopo l'infusione. Nelle donne con potenziale fertile, il rischio di esposizione ai bifosfonati per il feto in caso di gravidanze future è sconosciuto.

Uno studio recente ha dimostrato che l'inibizione degli osteoclasti non influisce sull'HO potenziata dalla mutazione correlata alla FOP (Kawao et al., 2016), quindi gli eventuali effetti degli aminobisfosfonati sull'HO non sono dovuti all'attività anti-osteoclastica, ma ad altri meccanismi meno esplorati. Chiaramente, se gli aminobisfosfonati sono veramente utili nel trattamento delle riacutizzazioni della FOP, deve esistere un meccanismo d'azione molto breve e sostanzialmente diverso da quello dell'inibizione degli osteoclasti da cui il farmaco deriva i suoi effetti benefici sullo scheletro normotopico.

Una linea di indagine attraente riguarda il ruolo delle cellule infiammatorie nell'innescare l'HO. Kan e colleghi hanno dimostrato che i bifosfonati somministrati per via sistemica inibiscono in modo potente e specifico i monociti e portano a una sostanziale inibizione dell'HO indotta dal trauma in un modello murino transgenico BMP4 di HO (Kan et al., 2009).

È stato inoltre dimostrato che gli aminobisfosfonati per via endovenosa modulano i macrofagi e varie sottopopolazioni di linfociti in circolo e potrebbero essere responsabili degli effetti collaterali legati alla dose di questi farmaci, che causano sintomi simil-influenzali. Non possiamo ancora escludere che gli aminobisfosfonati possano influire sull'infiltrazione linfocitaria e monocitaria precoce nel muscolo scheletrico che si osserva nelle lesioni FOP. È anche probabile che gli aminobisfosfonati inibiscano direttamente l'attività metabolica di monociti e macrofagi, che svolgono un ruolo chiave nella risposta del sistema immunitario innato nella FOP (Convente et al., 2018).

Diversi studi forniscono ulteriori indizi. Questi studi documentano i potenti effetti antiangiogenici degli aminobisfosfonati attraverso la diminuzione dei livelli sierici del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) e del fattore di crescita dei fibroblasti di base (bFGF) nei pazienti oncologici con metastasi ossee (Santini et al., 2002; Wood et al., 2002). Sono emerse prove convincenti che gli aminobisfosfonati inibiscono l'adesione, la migrazione e la sopravvivenza delle cellule endoteliali attraverso la soppressione di molteplici vie di segnalazione dipendenti dalla prenilazione (Hasmim et al., 2007). Altri studi indipendenti hanno dimostrato che gli aminobisfosfonati hanno potenti proprietà anti-angiogeniche inibendo la differenziazione delle cellule endoteliali (Yamada et al., 2009). Nel complesso, questi dati suggeriscono fortemente che gli aminobisfosfonati possono essere potenti agenti anti-angiogenici.

Altri possibili meccanismi con cui gli aminobisfosfonati potrebbero influenzare le lesioni FOP includono un'inibizione diretta della proliferazione di una popolazione di cellule in rapida divisione. Tale effetto è stato osservato in studi che hanno esaminato gli effetti degli aminobisfosfonati sulle cellule tumorali in vitro (Tassone et al., 2000; Green, 2003). È possibile che il pamidronato e lo zoledronato possano influenzare uno o più tipi di cellule in una lesione FOP precoce. Un altro studio ha dimostrato (Idris et al., 2008) che gli aminobisfosfonati causano l'apoptosi degli osteoblasti e inibiscono la formazione di noduli ossei in vitro, suggerendo quindi che gli aminobisfosfonati possono avere un effetto diretto sull'inibizione dell'attività osteoblastica, soprattutto nei noduli ossei precoci, come nella FOP.

Non è ancora chiaro se i bifosfonati abbiano effetti sulle riacutizzazioni, anche se aneddoticamente sembra che diminuiscano i sintomi delle riacutizzazioni in alcuni pazienti. Come per tutti i farmaci, i rischi e i benefici devono essere valutati attentamente. Solo indagini rigorose e controllate in vitro e in vivo, nonché studi clinici controllati con placebo, potranno decifrare definitivamente queste possibilità e fornire una solida base razionale per stabilire se uno o più aminobisfosfonati possano avere un ruolo benefico nel trattamento della FOP.

Soprattutto, gli aminobisfosfonati per via endovenosa sono indicati per la prevenzione e il trattamento della perdita ossea associata agli steroidi o dell'osteoporosi dello scheletro nativo, entrambi problemi comuni nei pazienti con FOP (Nogginuera et al., 2003; Staa et al., 2003; Chen & Sambrook, 2012; Baroncelli & Bertelloni, 2014; Buckley & Humphrey, 2018). I dentisti devono essere informati di qualsiasi uso precedente di bifosfonati.

Il denosumab, un anticorpo monoclonale contro il ligando RANK, è un potente farmaco anti-riassorbitivo approvato per il trattamento dell'osteoporosi e di alcuni tipi di cancro. A quanto ci risulta, il denosumab non è stato utilizzato in pazienti con FOP. Recenti segnalazioni di un aumento del rischio di fratture da compressione vertebrale con l'interruzione di denosumab, nonché l'aumento del rischio di ipocalcemia nei pazienti con funzionalità renale compromessa, portano a raccomandare di non utilizzare denosumab nella FOP in questo momento.

## Bibliografia

Baroncelli GI, Bertelloni S. The use of bisphosphonates in pediatrics. **Horm Res Paediatr** 82: 290-302,

2014

Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw – do bisphosphonates pose a risk? **N Engl J Med** 355: 2278-2281, 2006

Black DM, Kelly MP, Genant HK, Palermo L, Eastell R, Bucci-Rechtweg, Cauley J, Leung PC, Boonen S, Santora A, de Papp A, Bauer DC. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. **N Engl J Med** 362: 1761-1771, 2010

Brantus JF, Meunier PJ. Effects of intravenous etidronate and oral corticosteroids in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop** 346: 117-120, 1998

Buckley L, Humphrey MB. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. **New Engl J Med** 379: 2547-2556, 2018

Chen JS, Sambrook PN. Antiresorptive therapies for osteoporosis: a clinical overview. **Nat Rev Endocrinol** 8: 81–91, 2012

Convente MR, Chakkalakal SA, Yang E, Caron RJ, Zhang D, Kambayashi T, Kaplan FS, Shore EM. Depletion of Mast cells and macrophages impairs heterotopic ossification in an ACVR1 (R206H) mouse model of fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Miner Res** 33: 269-282, 2018

DiMeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. **J Bone Miner Res** 21: 132-140, 2006

Falk MJ, Heeger S, Lynch KA, DeCaro KR, Bohach D, Gibson KS, Warman ML. Intravenous bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta. **Pediatrics** 111: 573-578, 2003

George S, Weber DR, Kaplan P, Hummel K, Monk HM, Levine MA. Short-term safety of zoledronic acid in young patients with bone disorders: an extensive institutional experience. **J Clin Endocrinol Metab** 100: 4163-4171, 2015

Green JR. Antitumor effects of bisphosphonates. **Cancer** 97 (supplement): 840-847, 2003  
Hasmim M, Bieler G, Rüegg C. Zoledronate inhibits endothelial cell adhesion, migration and survival through the suppression of multiple, prenylation-dependent signaling pathways. **J Throm Haemost** 5: 166-173, 2007

Idris AI, Rojas J, Greig IR, Van't Hof RJ, Ralston SH. Aminobisphosphonates cause osteoblast apoptosis and inhibit bone nodule formation in vitro. **Calcif Tissue Int** 82: 191-201, 2008

Kan L, Liu Y, McGuire TL, Berger DM, Awatramani RB, Dymecki SM, Kessler JA. Dysregulation of local stem/progenitor cells as a common cellular mechanism for heterotopic ossification. **Stem Cells** 27: 150-156, 2009

Kawao N, Yano M, Tamura Y, Okumoto K, Okada K, Kaji H. Role of osteoclasts in heterotopic ossification enhanced by fibrodysplasia ossificans progressiva-related activin-like kinase 2 mutation in mice. **J Bone Miner Metab** 34: 517-525, 2016

Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendrys DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum L, Silverman SL, Van Poznak CH, Watts N, Woo SB, Shane E. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of The American Society for Bone and Mineral Research. **J Bone Miner Res** 22: 1479-1491, 2007

Nogginuera A, Ros JB, Pavia C, Alcover E, Valls C, Villaronga M, Gonzalez E. Bisphosphonates, a new

treatment for glucocorticoid-induced osteoporosis in children. **J Pediatr Endocrinol Metab** 16: 529-536, 2003

Orcel P, Beaudreuil J. Bisphosphonates in bone disease other than osteoporosis. **Joint Bone Spine** 69: 19-27, 2002

Rauch F, Plotkin H, Zeitlin L, Glorieux FH. Bone mass, size, and density in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate therapy. **J Bone Miner Res** 18: 610-614, 2003

Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. **J Clin Invest** 110: 1293-1299, 2002

Rosen CJ, Brown S. Severe hypocalcemia after intravenous bisphosphonate therapy in occult vitamin D deficiency. **N Engl J Med** 348: 1503-1504, 2003

Santini D, Vincenzi B, Avvisati G, Dicuonzo G, Battistoni F, Gavasci M, Salerno A, Denaro V, Tonini G. Pamidronate induces modifications of circulating angiogenetic factors in cancer patients. **Clin Cancer Res** 8: 1080-1084, 2002

Schuetz P, Mueller B, Christ-Crain M, Dick W, Haas H. Amino-bisphosphonates in heterotopic ossification: first experience in five consecutive cases. **Spinal Cord** 43: 604-610, 2005

Shane E. Evolving data about subtrochanteric fractures and bisphosphonates. **N Engl J Med** 362: 1825-1827, 2010

Staa TPV, Cooper C, Leufkens HGM, Bishop N. Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. **J Bone Miner Res** 18: 913-918, 2003

Tassone P, Forciniti, S, Galea E, Morrone G, Turco MC, Martinelli V, Tagliaferri P, Venuta S. Growth inhibition and synergistic induction of apoptosis by zoledronate and dexamethasone in human myeloma cell lines. **Leukemia** 14: 841-844, 2000

Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, McAlister WH, Mumm S. Bisphosphonate-induced osteopetrosis. **N Engl J Med** 349: 457-463, 2003

Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcene A, Devy L, Foidart JM, Castronovo V, Green JR. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. **J Pharmacol Exp Therap** 302: 1055-1061, 2002

Yamada J, Tsuno NH, Kitayama J, Tsuchiya T, Yoneyama S, Asakage M, Okaji Y, Nishikawa T, Tanaka J, Takahashi K, Nagawa H. Anti-angiogenic property of zoledronic acid by inhibition of endothelial progenitor cell differentiation. **J Surg Res** 151: 115-120, 2009

Vargas-Franco JW, Castaneda B, R  dini F, G  mez DF, Heymann D, L  zot F. Paradoxical side effects of bisphosphonates on the skeleton: What do we know and what can we do? **J Cell Physiol** 233: 5696-5715, 2018

## 7. Uso di farmaci off-label potenti per la gestione dell'infiammazione nella FOP

Gli studi clinici per le malattie rare si concentrano comunemente su un bersaglio e un potenziale terapeutico alla volta. Tuttavia, le esigenze dell'assistenza clinica in un contesto reale richiedono flessibilit  nella gestione della malattia sintomatica, soprattutto quando non sono disponibili altre alternative. I farmaci approvati per una patologia possono avere potenziali effetti anche per un'altra e quindi essere adatti a un uso "fuori bersaglio" (off label) su base compassionevole. Le prime esperienze

aneddotiche con questi farmaci possono suggerire parametri utili per il monitoraggio di risultati significativi in futuri studi clinici.

Di recente, è cresciuto l'interesse per una serie di farmaci off-label che potrebbero essere utili per la gestione della FOP. Molti di questi farmaci modulano il sistema immunitario. Questi farmaci non hanno risultati dettagliati sul blocco dell'ossificazione eterotopica. Attualmente, l'uso di farmaci off-label è raccomandato solo per i pazienti con esacerbazioni refrattarie e gravi che non hanno risposto alle terapie standard e in cui non vi sono ulteriori controindicazioni o interazioni farmacologiche.

L'ICC ha pubblicato una dichiarazione sull'uso di farmaci off-label per la gestione della FOP. Tali dichiarazioni sono disponibili sul sito web dell'ICC (ICCFOP.org).

### ***Imatinib per la FOP:***

Nella FOP le riacutizzazioni spesso incessanti, il disagio continuo e la progressiva perdita di mobilità assiale della prima infanzia rappresentano una sfida particolare nella gestione sintomatica della FOP. Attualmente non esistono soluzioni adeguate a questo problema. Gli studi di ricerca hanno identificato diversi potenziali bersagli per la terapia della FOP e si stanno sviluppando nuovi farmaci candidati da sperimentare negli studi clinici. Un approccio complementare è quello di identificare farmaci già approvati che potrebbero essere riproposti contro bersagli definiti nella FOP.

Uno di questi farmaci è l'imatinib mesilato, un inibitore di tirosin-chinasi originariamente sviluppato per l'uso in pazienti con leucemia mieloide cronica (LMC). L'imatinib ha l'effetto auspicabile di attaccare molteplici bersagli coinvolti nelle prime fasi ipossiche e infiammatorie delle riacutizzazioni della FOP, tra cui HIF1alfa, PDGFRalpha, c-KIT e molteplici MAP chinasi (Cahill et al., 2017; Galli, 2017). In particolare, imatinib è efficace nel trattamento della malattia sistemica dei mastociti e inibisce molteplici proteine infiammatorie implicate nella formazione dell'HO. Pertanto, imatinib ha un potenziale impatto sui principali bersagli terapeutici della FOP.

Sulla base di un convincente rationale biologico, di solidi dati preclinici e di un profilo di sicurezza favorevole, imatinib è stato prescritto su base off-label in un contesto non sperimentale a sette bambini con continue riacutizzazioni della FOP, prevalentemente nelle regioni assiali, che non rispondevano ai regimi di cura standard (Wang et al., 2016; Kaplan et al., 2018). Tutti e sette i bambini non hanno dimostrato una risposta sintomatica duratura ai farmaci standard utilizzati per gestire i sintomi della FOP, come corticosteroidi, agenti anti-infiammatori non steroidei, cromolinio o bifosfonati per via endovenosa. Tutti e sette i bambini sono stati indirizzati a un ematologo-oncologo pediatrico o a un reumatologo pediatrico per prendere in considerazione la terapia con imatinib dopo una consultazione dettagliata con i genitori sui rischi e i benefici relativi dell'uso off-label di imatinib per la FOP. I genitori sono stati informati che l'uso di imatinib era off-label e non faceva parte di uno studio di ricerca clinica. I genitori sono stati inoltre informati che gli effetti sarebbero stati monitorati clinicamente e che non sarebbero state eseguite radiografie di routine.

I resoconti aneddotici di questi casi documentano che il farmaco è stato ben tollerato, con una diminuzione complessiva dell'intensità delle riacutizzazioni nei sei bambini che hanno assunto il farmaco. Inoltre, i genitori di tutti e sei i bambini che hanno potuto assumere imatinib quotidianamente hanno notato una diminuzione soggettiva dell'intensità delle riacutizzazioni dopo diverse settimane di utilizzo (Kaplan et al., 2018).

Gli approcci off-on-off-on (O4) offrono l'opportunità di valutare rapidamente la potenziale efficacia sintomatica e la tollerabilità di un farmaco con un numero limitato di pazienti e possono aiutare a progettare studi clinici più mirati e suscettibili di arruolamento. Kaplan et al. (2021) hanno riportato tre bambini con FOP classica che presentavano riacutizzazioni della schiena e che erano stati trattati con un regime O4 di imatinib. In tutti e tre i bambini, i genitori e il medico curante hanno riferito un minor numero di riacutizzazioni, una diminuzione del gonfiore e un miglioramento della funzionalità nelle attività della vita quotidiana quando i bambini erano "sotto" imatinib rispetto a quando erano "fuori" imatinib. Il tempo mediano di miglioramento con imatinib è stato di 2-3 settimane. L'esperienza aneddotica di O4 con imatinib riportata in tre bambini con FOP che avevano riacutizzazioni della schiena

supporta la progettazione di un breve studio controllato con placebo per valutare la potenziale efficacia di imatinib nel ridurre i sintomi nei bambini con riacutizzazioni refrattarie di FOP (Kaplan et al., 2021).

Attualmente non esistono prove definitive che l'imatinib prevenga o migliori le riacutizzazioni nella FOP. Tuttavia, le prime osservazioni cliniche supportano l'attuazione di studi clinici su imatinib nei bambini con riacutizzazioni incontrollate della FOP (Kaplan et al., 2018; Kaplan et al., 2021).

### ***Tofacitinib per la FOP:***

Dal momento che le fasi di flares della FOP sono associate all'infiammazione, si è ipotizzato che gli inibitori della JAK chinasi possano controllare la FOP attiva grazie al blocco di molteplici vie di segnalazione infiammatoria (Nikishina et al., 2023). Gli autori hanno riportato le loro osservazioni sulla sicurezza e l'efficacia di tofacitinib in 13 pazienti con FOP refrattaria al trattamento standard. Tredici pazienti con FOP geneticamente confermata (sette maschi e sei femmine di età compresa tra 2 e 20 anni) sono stati trattati con tofacitinib 5 mg due volte al giorno. Tutti i pazienti inizialmente non avevano beneficiato del trattamento con FANS, corticosteroidi e bifosfonati. I pazienti sono stati valutati per 12 mesi prima dell'inizio del trattamento con tofacitinib e hanno continuato per almeno 12 mesi durante il periodo di trattamento con tofacitinib. Nel corso dello studio, la frequenza media di riacutizzazioni è diminuita da 10 nei 12 mesi precedenti l'inizio a 0 nei 12 mesi successivi e a 0 nei 24 mesi di trattamento. Dodici pazienti non hanno avuto peggioramenti dell'indice CAJIS durante lo studio; in un paziente l'indice CAJIS è peggiorato di 1 punto. Nel 31% dei pazienti è stato osservato un miglioramento del range di movimento delle grandi articolazioni. I FANS, i corticosteroidi orali e per via endovenosa sono stati ridotti con successo dal 100%, 61,5% e 15,4% (al basale) al 46,2%, 7,7% e 0% (12 mesi) e 22,2%, 0% e 0% (24 mesi). I pazienti hanno tollerato bene il farmaco. Non sono stati registrati eventi avversi gravi. Gli autori hanno concluso che il tofacitinib è un'opzione ben tollerata che può ridurre le infiammazioni della FOP e che sono necessari ulteriori studi sul potenziale terapeutico degli inibitori della JAK-chinasi nei pazienti con FOP (Nikishina et al., 2023).

Gli inibitori della JAK-chinasi possono causare tossicità renale ed epatica. Si teme che tofacitinib possa comportare un aumento del rischio di trombosi venose profonde o embolie polmonari, oltre che di alcuni tipi di cancro, eventi cardiaci e morte. L'FDA ha emesso una messa in guardia che illustra in dettaglio queste preoccupazioni (1 settembre 2021)

<https://www.fda.gov/drugs/fda-drug-safety-podcasts/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death>

### ***Terapie anti-IL1 per la FOP (anakinra, canakinumab):***

Numerosi studi suggeriscono che l'IL-1 è un importante regolatore dell'infiammazione (Barruet et al., 2018; Matsuo et al., 2019; Matsuo et al., 2021; Lounev et al., 2024). Questo interesse ha portato alla sperimentazione off-label di terapie anti-IL1 come anakinra (che ha come bersaglio il recettore IL1) e canakinumab (che blocca l'IL-1 beta) per il trattamento delle componenti infiammatorie della FOP. I rapporti iniziali su un paziente in Israele hanno mostrato risultati promettenti nel controllo delle infiammazioni. Recentemente è stata pubblicata una serie di casi successivi di quattro pazienti che hanno ricevuto farmaci anti-IL1 a lungo termine, che hanno mostrato una significativa riduzione dell'attività di flare-up (Haviv et al., 2024). In un paziente, quando la terapia è stata interrotta per un breve periodo, si è assistito a una ricomparsa delle riacutizzazioni della FOP, che è stata successivamente soppressa con la ripresa della terapia anti-IL1.

Canakinumab è particolarmente interessante perché viene somministrato ogni 4-8 settimane. Anakinra, che è un farmaco giornaliero, è stato associato a dolore nel sito di iniezione sia in pazienti FOP che non FOP. Entrambi i farmaci sono immunosoppressori e possono quindi aumentare il rischio di infezioni gravi. L'uso a lungo termine, fino a 6 anni, nella sindrome periodica associata alla criopirina (CAPS) e in altre condizioni infiammatorie ha dimostrato una buona sicurezza e tollerabilità (Walker et al., 2021). Tuttavia, l'efficacia della riduzione della formazione di nuovi HO nella FOP e la sicurezza a lungo termine per l'uso nella FOP rimangono poco chiare.

### ***Altri farmaci antinfiammatori:***

Non ci sono dati aneddotici convincenti a sostegno dell'uso di altri farmaci antinfiammatori, tra cui

metotrexato, rituximab, TNF-alfa inibitori, o rapamicina. Pertanto, l'uso di questi farmaci per la gestione primaria della FOP non è indicato.

### **Dichiarazione del Consiglio clinico internazionale sulla FOP (ICC; maggio 2024) sui farmaci off label per la gestione della FOP.**

Il Consiglio clinico internazionale (ICC) sulla FOP è a conoscenza di diverse pubblicazioni recenti che descrivono l'uso off-label di potenti farmaci per la gestione dell'infiammazione nella FOP. Questi potenziali trattamenti includono l'uso di anakinra (Haviv et al., 2019), canakinumab (Haviv et al., 2019; 2024), tofacitinib (Nikishina et al., 2023) e imatinib (Kaplan et al., 2018; Kaplan et al., 2021). Queste relazioni sembrano mostrare alcuni benefici, in particolare per la gestione delle riacutizzazioni e del dolore da riacutizzazione.

Inoltre, sono stati recentemente segnalati farmaci come la minociclina (Lounev et al., 2024), il momelotinib (Oh et al., 2020) e il pacritinib (Oh et al., 2023) che hanno un'attività in modelli animali di FOP o che possono avere come bersaglio diretto l'attività di ACVR1. Non esistono dati clinici relativi ai rischi o ai benefici di queste terapie per la gestione dei pazienti con FOP.

Questi farmaci off-label e sperimentali hanno dati molto limitati. Abbiamo pochi o zero dati su:

- 1) se il beneficio è solo per la riduzione delle riacutizzazioni (come è stato riportato per tutti questi farmaci);
- 2) se esiste un beneficio per la funzione o la riduzione dell'ossificazione eterotopica nella FOP;
- 3) la sicurezza a lungo termine di questi farmaci nei pazienti con FOP;
- 4) cosa succede quando il paziente sospende il farmaco.

Inoltre, i dati sistematici sulla sicurezza di questi farmaci nei bambini affetti da FOP sono molto scarsi o inesistenti, anche se molti di questi farmaci sono stati utilizzati in bambini affetti da patologie non FOP.

Questi studi preliminari supportano la necessità di studi clinici sull'uomo più ampi e ben controllati per determinare la sicurezza e l'efficacia di questi farmaci nella FOP.

In attesa del completamento di questi studi, l'ICC raccomanda di prendere in considerazione questi farmaci solo nelle situazioni in cui sono soddisfatti tutti e tre i criteri chiave minimi:

1. Le riacutizzazioni della FOP sono considerate gravi e intrattabili, o in presenza di una progressione insolitamente grave o rapida della malattia, e
2. Una volta esaurite le terapie standard di cura (ICCFOP.org), e
3. Il team clinico ritiene che i farmaci possano essere utilizzati in modo sicuro (cioè senza altre controindicazioni, senza problemi di infezione sottostanti, senza situazioni di immunocompromissione, senza interazioni farmacologiche, ecc.

***L'ICC richiama in particolare l'attenzione sui farmaci di cui sono note interazioni gravi con il palovarotene.*** Tra questi vi sono tutti i farmaci simili alle tetracicline, come la minociclina o la doxiciclina. L'assunzione di questi farmaci con il palovarotene o altri retinoidi può causare pseudotumori cerebrali, una condizione pericolosa di alta pressione all'interno del cranio che può danneggiare il cervello e il sistema nervoso.

A causa dei profili di rischio di tutti questi farmaci, l'ICC NON raccomanda l'uso di farmaci off-label come prevenzione.

Se desiderate prendere in considerazione questi farmaci per voi o per vostro figlio, vi invitiamo a discutere in dettaglio i pro e i contro con i vostri medici e con gli esperti di FOP. Le interazioni tra i farmaci e i rischi individuali variano e possono essere gravi. Questi rischi devono essere discussi a livello di singolo paziente.

***Le dichiarazioni di sicurezza o di efficacia sui social media non equivalgono a una discussione medica aperta sui potenziali rischi e benefici.*** L'ICC crede nella scelta individuale. L'assunzione di una potenziale terapia, o la convinzione che una terapia funzioni, è un giudizio individuale che deve essere espresso presentando chiaramente tutti i rischi e i benefici disponibili.

L'ICC raccomanda inoltre di esaminare gli studi clinici attivi prima di prendere decisioni sull'uso off-label di questi farmaci. L'assunzione di uno qualsiasi di questi farmaci off-label o in fase di sperimentazione può escludere voi o vostro figlio dalla partecipazione a studi clinici ufficiali. Inoltre, gli studi clinici vengono monitorati attentamente per verificarne la sicurezza e l'efficacia, e le informazioni che ne derivano possono aiutare la comunità FOP a far progredire diverse opzioni terapeutiche e a sostenere le future approvazioni dei farmaci. Le informazioni derivanti dall'uso off-label di un farmaco al di fuori di uno studio clinico non sono sufficienti per l'approvazione di un farmaco.

Se si sceglie di utilizzare questi farmaci, o altri farmaci che non sono considerati standard di cura per i pazienti affetti da FOP, è necessario effettuare un attento monitoraggio in collaborazione con il team clinico della FOP. Se si sta partecipando a uno studio clinico, è necessario discutere qualsiasi potenziale modifica della terapia prima di iniziare un nuovo farmaco. I farmaci off-label spesso non sono consentiti durante la partecipazione a una sperimentazione clinica.

## **Bibliografia**

Barruet E, Morales BM, Cain CJ, Ton AN, Wentworth KL, Chan TV, Moody TA, Haks MC, Ottenhoff TH, Hellman J, Nakamura MC, Hsiao EC. NF- $\kappa$ B/MAPK activation underlies ACVR1-mediated inflammation in human heterotopic ossification. **JCI Insight** 2018 Nov 15;3(22). pii: 122958

Cahill KN, Katz HR, Cui J, Lai J, Kazani S, Crosby-Thompson A, Garofalo D, Castro M, Jarjour N, DiMango E, Erzurum S, Trevor JL, Shenoy K, Chinchilli VM, Wechsler ME, Laidlaw TM, Boyce JA, Israel E. KIT Inhibition by Imatinib in Patients with Severe Refractory Asthma. **N Engl J Med** 376: 1911-1920, 2017

Galli SJ. Mast Cells and KIT as Potential Therapeutic Targets in Severe Asthma. **N Engl J Med** 376: 1983-1984, 2017

Haviv R, Moshe V, De Benedetti F, Prencipe G, Rabinowicz N, Uziel Y. Is fibrodysplasia ossificans progressiva an interleukin-1 driven auto-inflammatory syndrome? **Pediatr Rheumatol Online J** 2019 Dec 21;17 (1):84

Haviv R, Zeitlin L, Moshe V, Ziv A, Rabinowicz N, De Benedetti F, Prencipe G, Matteo V, De Cunto CL, Hsiao EC, Uziel Y. Long term use of interleukin-1 inhibitors reduce flare activity in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. **Rheumatology** (Oxford). 2024 May 11:keae255

Kaplan FS, Andolina JR, Adamson PC, Teachey DT, Finklestein JZ, Ebb DH, Whitehead B, Jacobs B, Siegel DM, Keen R, Hsiao E, Pignolo RJ. Early clinical observations on the use of imatinib mesylate in FOP: A report of seven cases. **Bone** 109: 276-280, 2018

Kaplan FS, Teachey DT, Andolina JR, Siegel DM, Mancilla EE, Hsiao EC, Al Mukaddam M, Rocke DM, Pignolo RJ. Off-on-off-on use of imatinib in three children with fibrodysplasia ossificans progressiva. **Bone** 150:116016, 2021

Lounev V, Groppe JC, Brewer N, Wentworth KL, Smith V, Xu M, Schomburg L, Bhargava P, Al Mukaddam M, Hsiao EC, Shore EM, Pignolo RJ, Kaplan FS. Matrix metalloproteinase-9 deficiency confers resilience in fibrodysplasia ossificans progressiva in a man and mice. **J Bone Miner Res** 39: 382-398, 2024



Matsuo K, Chavez RD, Barruet E, Hsiao EC. Inflammation in fibrodysplasia ossificans progressiva and other forms of heterotopic ossification. **Curr Osteoporos Rep** 17: 387-394, 2019

Matsuo K, Lepinski A, Chavez RD, Barruet E, Pereira A, Moody TA, Ton AN, Sharma A, Hellman J, Tomoda K, Nakamura MC, Hsiao EC. ACVR1R206H extends inflammatory responses in human induced pluripotent stem cell-derived macrophages. **Bone** 2021 Dec;153:116129

Nikishina IP, Arsenyeva SV, Matkava VG, Arefieva AN, Kaleda MI, Smirnov AV, Blank LM, Kostik MM. Successful experience of tofacitinib treatment in patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. **Pediatr Rheumatol Online J** 2023 Aug 29;21(1):92

Oh ST, Mesa RA, Harrison CN, Bose P, Gerds AT, Gupta V, Scott BL, Kiladjian JJ, Lucchesi A, Kong T, Buckley SA, Tyavanagimatt S, Harder BG, Roman-Torres K, Smith J, Craig AR, Mascarenhas J, Verstovsek S. Pacritinib is a potent ACVR1 inhibitor with significant anemia benefit in patients with myelofibrosis. **Blood Adv** 7: 5835-5842, 2023

Oh ST, Talpaz M, Gerds AT, Gupta V, Verstovsek S, Mesa R, Miller CB, Rivera CE, Fleischman AG, Goel S, Heaney ML, O'Connell C, Arcasoy MO, Zhang Y, Kawashima J, Ganz T, Kowalski M, Brachmann CB. ACVR1/JAK1/JAK2 inhibitor momelotinib reverses transfusion dependency and suppresses hepcidin in myelofibrosis phase 2 trial. **Blood Adv** 4: 4282-4291, 2020

Walker UA, Tilson HH, Hawkins PN, Poll TV, Noviello S, Levy J, Vritzali E, Hoffman HM, Kuemmerle-Deschner JB; CACZ885D2401 Study Investigators. Long-term safety and effectiveness of canakinumab therapy in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: results from the  $\beta$ -Confident Registry. **RMD Open** 2021 May;7(2):e001663

Wang H, Lindborg C, Lounev V, Kim JH, McCarrick-Walmsley R, Xu M, Mangivani L, Groppe JC, Shore EM, Schipani E, Kaplan FS, Pignolo RJ. Cellular hypoxia promotes heterotopic ossification by amplifying BMP signaling. **J Bone Miner Res** 31: 1652-1665, 2016

## 8. Miorilassanti nella FOP

Le riacutizzazioni precoci della FOP sono associate a un'intensa infiltrazione di mastociti, macrofagi e linfociti nel muscolo scheletrico e sono spesso accompagnate da intensi cambiamenti infiammatori all'interno di regioni di muscolo scheletrico localmente danneggiato o necrotico. Le aree di muscolo scheletrico relativamente sano che confinano con la lesione sono quindi soggette a cambiamenti metabolici che porterebbero allo spasmo muscolare e all'accorciamento delle fibre. L'uso giudizioso di miorilassanti a breve termine come la ciclobenzaprina (Flexeril), il metaxalone (Skelaxin) o il baclofene (Liorisal) può aiutare a ridurre lo spasmo muscolare e a mantenere un'attività più funzionale anche in presenza di una lesione FOP in evoluzione (Glaser & Kaplan, 2005). Ciò è particolarmente vero per le riacutizzazioni dolorose che coinvolgono gli arti. L'uso cronico di miorilassanti tra un episodio di riacutizzazione e l'altro è sconsigliato a causa delle molteplici interazioni farmacologiche e degli effetti sul sistema nervoso centrale (depressivi). È importante prestare attenzione ai programmi di dosaggio, poiché alcuni miorilassanti (come il baclofene) devono essere ridotti lentamente per evitare effetti collaterali e altri (come la ciclobenzaprina) possono essere utilizzati solo per brevi periodi, fino a 2-3 settimane.

### Bibliografia

Glaser DL, Kaplan FS. Treatment considerations for the management of fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Rev Bone Miner Metab** 3: 243-250, 2005

## 9. Agenti chemioterapici e radioterapia nella FOP

La diagnosi definitiva di FOP è spesso ritardata a causa della rarità della condizione e dell'incapacità di associare le tumefazioni tumorali dei tessuti molli alle malformazioni congenite delle dita dei piedi. Di conseguenza, molti bambini affetti da FOP vengono erroneamente diagnosticati come affetti da un'ampia gamma di patologie benigne o maligne. Non sorprende, quindi, che molti bambini con FOP siano stati trattati con chemioterapia non necessaria, escissioni chirurgiche pericolose e radioterapia dannosa prima che venisse fatta la diagnosi definitiva di FOP. Sarebbe importante osservare retrospettivamente se la radioterapia o uno qualsiasi degli agenti chemioterapici sia stato utile per modificare la storia naturale della patologia.

Non ci sono prove aneddotiche convincenti che la radioterapia o uno qualsiasi degli agenti chemioterapici standard come actinomomicina, adriamicina, ciclofosfamida, doxorubicina, ifosfamide, vinblastina, vincristina o altri siano utili per i pazienti con FOP. In effetti, molti di questi farmaci hanno causato effetti collaterali dannosi a lungo termine. L'uso di questi approcci è quindi controindicato nel trattamento della FOP (Glaser & Kaplan, 2005; Kaplan et al., 2008).

### Bibliografia

Glaser DL, Kaplan FS. Treatment considerations for the management of fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Rev Bone Miner Metab** 3: 243-250. 2005

Kaplan FS, Le Merrer M, Glaser DL, Pignolo RJ, Goldsby R, Kitterman JA, Groppe J, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Best Practice & Research – Clinical Rheumatology** 22: 191-205, 2008

## 10. Trapianto di midollo osseo nella FOP

Le cellule staminali derivate dal midollo osseo sono state implicate nella formazione di osso ectopico della FOP (recensione in Kaplan et al., 2007). La sostituzione di queste cellule staminali mediante trapianto di midollo osseo è stata suggerita come possibile cura per la FOP. Tuttavia, il contributo definitivo delle cellule staminali derivate dal midollo osseo alla formazione di osso eterotopico è rimasto oscuro. Sono state effettuate attente osservazioni cliniche su un paziente affetto da FOP, sottoposto a trapianto di midollo osseo venticinque anni prima per il trattamento di un'anemia aplastica intercorrente. Il midollo osseo normale di un donatore ha curato la sua condizione midollare fatale, ma non è stato sufficiente a prevenire l'ulteriore HO e la progressione della FOP. Tuttavia, l'immunoablazione acuta e l'immunosoppressione cronica hanno spento l'attività della FOP (Kaplan et al., 2007).

In studi complementari di trapianto nei topi, le cellule ematiche derivate dal midollo osseo hanno contribuito alle fasi infiammatorie precoci e a quelle tardive di ripopolamento midollare della formazione ossea indotta dalla BMP4, ma non erano presenti nelle fasi fibroproliferative, condrogeniche o osteogeniche delle lesioni simil-FOP (Kaplan et al., 2007).

Nel complesso, questi risultati hanno dimostrato che il trapianto di midollo osseo non ha curato la FOP in questo paziente, molto probabilmente perché le cellule ematopoietiche del midollo osseo non erano la fonte di cellule che formavano le lesioni della FOP. Tuttavia, è fondamentale notare che le normali cellule derivate dal midollo osseo erano in grado di stimolare l'HO in un individuo geneticamente predisposto (Kaplan et al., 2007). Recenti esperimenti genetici e studi di trapianto di midollo osseo in modelli murini di FOP confermano questa scoperta (Chakkalakal et al., 2016; Dey et al., 2016), anche se una popolazione non ematopoietica di macrofagi tissutali residenti rimane un possibile fattore scatenante.

Questi risultati sono di immenso interesse per la ricerca e di vitale importanza clinica, ed esemplificano con forza quanto si possa imparare da un'attenta osservazione di un singolo paziente. Illustrano inoltre

l'importanza del sistema immunitario nello scatenare le riacutizzazioni della FOP. Attualmente, tuttavia, l'uso generale di potenti farmaci immunosoppressivi non è raccomandato nella gestione di routine della FOP e sarebbe probabilmente estremamente pericoloso e forse letale se venisse applicato in modo generalizzato alla comunità FOP. Al momento (e fino a quando non saranno condotti ulteriori studi in modelli animali appropriati), questo consorzio internazionale raccomanda di non utilizzare farmaci immunosoppressori cronici nella gestione della FOP.

## **Bibliografia**

Chakkalakal SA, Uchibe K, Convente MR, Zhang D, Economides AN, Kaplan FS, Pacifici M, Iwamoto M, Shore EM. Palovarotene inhibits heterotopic ossification and maintains limb mobility and growth in mice with the human ACVR1 (R206H) fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) mutation. **J Bone Miner Res** 31: 1666-1675, 2016

Dey D, Bagarova J, Hatsell SJ, Armstrong KA, Huang L, Ermann J, Vonner AJ, Shen Y, Mohedas AH, Lee A, Eekhoff EM, van Schie A, Demay MB, Keller C, Wagers AJ, Economides AN, Yu PB. Two tissue-resident progenitor lineages drive distinct phenotypes of heterotopic ossification. **Sci Transl Med** 2016 Nov 23;8(366):366ra163

Kaplan FS, Glaser DL, Shore EM, Pignolo RJ, Xu M, Zhang Y, Senitzer D, Forman SJ, Emerson SG. Hematopoietic stem-cell contribution to ectopic skeletogenesis. **J Bone Joint Surg Am** 89: 347-357, 2007

## **11. Agenti e approcci vari nella FOP**

L'uso cronico di agenti antiangiogenici, leganti del calcio, colchicina, antibiotici fluorochinoloni, inibitori della mineralizzazione, agonisti di PPAR-gamma, inibitori di TNF-alfa e warfarin sono stati descritti aneddoticamente o con risultati insoddisfacenti o equivoci (Moore et al., 1986; Bocciardi & Ravazzolo, 2010; Gatti et al., 2010; Kaplan et al., 2010).

La chirurgia maxillo-facciale è stata riportata in un paziente con FOP ed è stata benefica per il paziente dal punto di vista della qualità di vita, nonostante la recidiva di HO. Esiste un rischio del 100% di recidiva di HO dopo la chirurgia mascellare, che dovrebbe essere altamente scoraggiata e rimanere una scelta gestionale di ultima istanza (Eekhoff et al., 2017).

Sebbene sia stato riportato un caso di successo di escissione chirurgica dell'osso eterotopico in un paziente con FOP, tale approccio non è raccomandato, poiché la letteratura è piena di vittime a seguito di avventure simili (Benetos et al., 2006).

## **Bibliografia**

Benetos IS, Mavrogenis AF, Themistocleous GS, Kanellopoulos AD, Papagelopoulos PJ, Soucacos PN. Optimal treatment of fibrodysplasia ossificans progressiva with surgical excision of heterotopic bone, indomethacin, and irradiation. **J Surg Orthop Adv** 15: 99-104, 2006

Bocciardi R, Ravazzolo R. Is there a biological basis for treatment of fibrodysplasia ossificans progressiva with rosiglitazone? Potential benefits and undesired effects. **PPAR Res** 2010;2010:541927

Eekhoff EMW, Netelenbos JC, de Graaf P, Hoebink M, Bravenboer N, Micha D, Pals G, de Vries TJ, Lammertsma AA, Raijmakers PG, van Es RJ. Flare-Up After Maxillofacial Surgery in a Patient with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: An [18F]-NaF PET/CT Study and a Systematic Review. **JBMR Plus** 2: 55-58, 2017

Gatti D, Viapiana O, Rossini M, Silvano A. Rosiglitazone therapy is associated with major clinical improvements in a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Miner Res** 25: 1460-1462, 2010

## 12. Trattamento di supporto nella FOP

Attualmente esiste un trattamento medico approvato per la FOP, ma solo in alcune giurisdizioni. La gestione è principalmente di supporto. I glucocorticoidi ad alte dosi hanno un uso limitato, ma sono più efficaci nella gestione delle prime riacutizzazioni infiammatorie che colpiscono le principali articolazioni dello scheletro appendicolare e della mandibola, soprattutto se usati immediatamente dopo l'inizio di una riacutizzazione. I farmaci antinfiammatori non steroidei per via orale e topica, gli inibitori della ciclo-ossigenasi-2, gli stabilizzatori dei mastociti, gli inibitori dei leucotrieni e occasionalmente gli aminobisfosfonati per via endovenosa sono indicati dai pazienti come utili per gestire il dolore cronico, i sintomi artrici o la progressione della malattia (Kaplan et al., 2008; Pignolo et al., 2013). Di questi argomenti si è parlato nelle sezioni precedenti.

La ricerca per lo sviluppo di trattamenti per la FOP si è concentrata sull'inibizione mirata del recettore ACVR1, dei ligandi di ACVR1, della segnalazione della via BMP, del sistema condrogenico pre-osseo dell'HO e dei fattori infiammatori che innescano l'attività della malattia, e offre speranze per il futuro.

### Bibliografia

Kaplan FS, LeMerrer M, Glaser DL, Pignolo RJ, Goldsby RE, Kitterman JA, Groppe J, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva. **Best Pract Res Clin Rheumatol** 22: 191-205, 2008

Kaplan FS, Pignolo RJ, Al Mukaddam MM, Shore EM. Hard targets for a second skeleton: therapeutic horizons for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Expert Opinion on Orphan Drugs** 5: 291-294, 2017

Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: diagnosis, management, and therapeutic horizons. In *Emerging Concepts in Pediatric Bone Disease*. **Pediatric Endocrinology Reviews** 10(S-2): 437-448, 2013

## 13. Obiettivi terapeutici definitivi nella FOP

*“Con le tante scoperte sul modo in cui agiscono le BMP, potrebbe essere possibile sviluppare farmaci che andrebbero a bloccare una parte della via delle BMP e quindi impedire la progressione di quella che è una malattia orribile, da incubo.”*

- Brigid Hogan (Roush, 1996)

L'obiettivo finale della ricerca sulla FOP è lo sviluppo di trattamenti in grado di prevenire, arrestare o addirittura invertire la progressione della patologia. La prevenzione e il trattamento dell'HO nella FOP, come in tutte le forme più comuni di HO, si baseranno in ultima analisi su almeno uno di quattro approcci: interrompere le vie di segnalazione induttive, sopprimere i fattori scatenanti l'infiammazione, alterare le cellule osteoprogenitrici rilevanti nei tessuti bersaglio e/o modificare l'ambiente tissutale in modo che sia meno favorevole all'osteogenesi eterotopica (Recensione in Wentworth et al., 2019; Pignolo & Kaplan, 2020).

L'identificazione della mutazione puntiforme missenso eterozigote ricorrente che causa la FOP in tutti gli individui classicamente affetti fornisce un bersaglio farmaceutico specifico e un punto di intervento

razionale in una via di segnalazione critica. La scoperta del gene FOP identifica ACVR1 come bersaglio farmaceutico sensibile per il trattamento della FOP (Shore et al., 2006). Le strategie terapeutiche plausibili per inibire la segnalazione delle BMP nella FOP includono la tecnologia degli RNA inibitori (Kaplan et al., 2012), gli anticorpi monoclonali diretti contro ACVR1 (Kaplan et al., 2017), piccole molecole come inibitori selettivi della trasduzione del segnale (STI) di ACVR1 (Hong et al., 2009; Kaplan et al., 2017; Williams et al., 2021), piccole molecole come inibitori diretti contro i fattori scatenanti dell'infiammazione e le cellule osteoprogenitrici (Kaplan et al., 2018), agonisti del recettore gamma dell'acido retinoico (RARgamma) (Shimono et al., 2011; Chakkalakal et al., 2016; Kaplan & Shore, 2011), anticorpi anti-Activina A (Hatsell et al., 2015; Hino et al., 2016; Kaplan et al., 2016; Vanhoutte et al., 2020) e l'inibizione di HIF1-alfa/ segnalazione di mTOR (Wang et al., 2016; Hino et al., 2017; Maekawa et al., 2020), agenti senoterapici (Wang et al., 2022) e terapia genica (Eekhoff et al., 2022). Informazioni sulle sperimentazioni cliniche sulla FOP sono disponibili all'indirizzo: <http://www.clinicaltrials.gov>

Due studi recenti dimostrano che gli anticorpi anti-ACVR1 possono esacerbare l'ossificazione eterotopica nei topi FOP. Questa proprietà deriva dalla dimerizzazione mediata dagli anticorpi anti-ACVR1 di ACVR1 mutante. Al contrario, ACVR1 wild-type è stato inibito dagli anticorpi anti-ACVR1. Questi dati sollevano seri problemi di sicurezza e di efficacia e indicano che gli anticorpi bivalenti anti-ACVR1 non dovrebbero essere presi in considerazione come terapia per la FOP (Aykul et al., 2022; Lees-Shepard et al., 2022). Al contrario, un recente studio giapponese ha dimostrato che un anticorpo monoclonale bloccante è in grado di prevenire l'HO in un modello murino di FOP (Katagiri et al., 2023), portando alla conclusione che la specificità dell'anticorpo può essere di importanza critica a livello terapeutico.

È stato dimostrato che le lesioni muscolari nella FOP provocano un accumulo di cellule senescenti e che la senescenza promuove la riprogrammazione del tessuto verso un destino condrogenico nel muscolo FOP, ma non nel muscolo wild-type. L'eliminazione farmacologica delle cellule senescenti e la riduzione del fenotipo secretorio associato alla senescenza (SASP) migliorano l'HO in modelli murini di FOP. Pertanto, i farmaci senolitici costituiscono una prova di principio come futura strategia terapeutica nella FOP (Wang et al., 2022).

Recentemente si è registrato un notevole interesse per le sperimentazioni cliniche di trattamenti nuovi e urgentemente necessari per la FOP. L'International Clinical Council on FOP (ICC) è stato istituito nel 2016 per fornire una consulenza consolidata e coordinata sulle migliori pratiche per l'assistenza clinica e la ricerca clinica per le persone affette da FOP. Il Comitato per le sperimentazioni cliniche dell'ICC ha sviluppato un elenco mirato di considerazioni chiave che comprendono le esigenze specifiche e uniche della comunità FOP, considerazioni che sono state approvate dall'intero ICC. Queste considerazioni integrano i protocolli consolidati per lo sviluppo e l'esecuzione di solide sperimentazioni cliniche, fornendo una base per contribuire a garantire la sicurezza dei soggetti con FOP nelle sperimentazioni (Hsiao et al., 2018). Se da un lato ci sono rischi, dall'altro ci sono anche molti benefici e speranze (Kaplan et al., 2020).

È ancora troppo presto per stabilire quale di questi approcci o combinazioni di approcci sarà più efficace, e tutti sono in fase di studio intensivo in studi preclinici e/o clinici ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ; [https://www.ifopa.org/ongoing\\_clinical\\_trials\\_in\\_fop](https://www.ifopa.org/ongoing_clinical_trials_in_fop)). Gran parte dell'attuale sforzo di ricerca collaborativa a livello mondiale sulla FOP si concentra su quest'area di ricerca e resoconti dettagliati del lavoro e dei progressi compiuti sono disponibili nel ventinovesimo rapporto annuale del progetto di ricerca collaborativa sulla FOP (Kaplan, Al Mukaddam, Shore et al., 2024), oltre che in recenti articoli di revisione.

## Bibliografia

Aykul S, Huang L, Wang L, Das NM, Reisman S, Ray Y, Zhang Q, Rothman N, Nannuru KC, Kamat V, Brydges S, Troncone L, Johnsen L, Yu PB, Fazio S, Lees-Shepard J, Schutz K, Murphy AJ, Economides AN, Idone V, Hatsell SJ. Anti-ACVR1 antibodies exacerbate heterotopic ossification in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) by activating FOP-mutant ACVR1. *J Clin Invest* 2022 Jun 15;

Chakkalakal SA, Uchibe K, Convente MR, Zhang D, Economides AN, Kaplan FS, Pacifici M, Iwamoto M, Shore EM. Palovarotene inhibits heterotopic ossification and maintains limb mobility and growth in mice with the human ACVR1 (R206H) fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) mutation. **J Bone Miner Res** 31: 1666-1675, 2016

Eekhoff EMW, de Ruiter RD, Smilde BJ, Schoenmaker T, de Vries TJ, Netelenbos C, Hsiao EC, Scott C, Haga N, Grunwald Z, De Cunto CL, di Rocco M, Delai PLR, Diecidue RJ, Madhuri V, Cho TJ, Morhart R, Friedman CS, Zasloff M, Pals G, Shim JH, Gao G, Kaplan F, Pignolo RJ, Micha D. Gene Therapy for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Feasibility and Obstacles. **Hum Gene Ther** 33:782-788, 2022

Hatsell SJ, Idone V, Wolken DM, Huang L, Kim HJ, Wang L, Wen X, Nannuru KC, Jimenez J, Xie L, Das N, Makhoul G, Chernomorsky R, D'Ambrosio D, Corpina RA, Schoenherr CJ, Feeley K, Yu PB, Yancopoulos GD, Murphy AJ, Economides AN. ACVR1(R206H) receptor mutation causes fibrodysplasia ossificans progressiva by imparting responsiveness to activin A. **Sci Transl Med** 7(303)ra137, 2015

Hino K, Horigome K, Nishio M, Komura S, Nagata S, Zhao C, Jin Y, Kawakami K, Yamada Y, Ohta A, Toguchida J, Ikeya M. Activin-A enhances mTOR signaling to promote aberrant chondrogenesis in fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Clin Invest** 127: 3339-3352, 2017

Hino K, Ikeya M, Horigome K, Matsumoto Y, Ebise H, Nishio M, Sekiguchi K, Shibata M, Nagata S, Matsuda S, Toguchida J. Neofunction of ACVR1 in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Proc Natl Acad Sci USA** 112: 15438-15443, 2015

Hong CC, Yu PB. Application of small molecules BMP inhibitors in physiology and disease. **Cytokines Growth Factor Rev** 20: 409-418, 2009

Hsiao EC, Di Rocco M, Cali A, Zasloff M, Al Mukaddam M, Pignolo RJ, Grunwald Z, Netelenbos C, Keen R, Baujat G, Brown MA, Cho TJ, De Cunto C, Delai P, Haga N, Morhart R, Scott C, Zhang K, Diecidue RJ, Friedman CS, Kaplan FS, Eekhoff EMW. Special considerations for clinical trials in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Br J Clin Pharmacol** 85: 1199-1207, 2019

Kaplan FS, Al Mukaddam M, Shore EM. Twenty-Ninth Annual Report of the fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) collaborative research project. **IFOPA Website & ICC Website** ([www.ifopa.org](http://www.ifopa.org); [www.iccfop.org](http://www.iccfop.org)), 2024

Kaplan FS, Al Mukaddam M, Baujat G, Cali A, Cho-T-J, DeCunto C, Delai P, Diecidue RJ DiRocco M, Friedman C, Grunwald Z, Haga N, Hsiao EC, Keen R, Morhart R, Netelenbos JC, Scott C, Zasloff MA, Zhang K, Eekhoff EMW, Pignolo RJ. Editorial - The twilight zone: benefit, risk & hope in clinical trials for FOP. **ICCFOP.org; IFOPA.org**. December 3, 2020

Kaplan FS, Andolina JR, Adamson PC, Teachey DT, Finklestein JZ, Ebb DH, Whitehead B, Jacobs B, Siegel DM, Keen R, Hsiao E, Pignolo RJ. Early clinical observations on the use of imatinib mesylate in FOP: A report of seven cases. **Bone** 109: 276-280, 2018

Kaplan J, Kaplan FS, Shore EM. Restoration of normal BMP signaling levels and osteogenic differentiation in FOP mesenchymal progenitor cells by mutant allele-specific targeting. **Gene Therapy** 19: 786-790, 2012

Kaplan FS, Pignolo RJ, Al Mukaddam MM, Shore EM. Hard targets for a second skeleton: therapeutic horizons for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Expert Opinion on Orphan Drugs** 5: 291-294, 2017

Kaplan FS, Pignolo RJ, Shore EM. Granting immunity to FOP and catching heterotopic ossification in the Act. **Semin Cell Dev Biol** 49: 30-36, 2016

Kaplan FS, Shore EM. Derailing heterotopic ossification and RARing to go. **Nat Med** 17: 420-421, 2011

Katagiri T, Tsukamoto S, Kuratani M, Tsuji S, Nakamura K, Ohte S, Kawaguchi Y, Takaishi K. A blocking monoclonal antibody reveals dimerization of intracellular domains of ALK2 associated with genetic disorders. **Nat Commun** 2023 May 25;14(1): 2960

Lees-Shepard JB, Stoessel SJ, Chandler JT, Bouchard K, Bento P, Apuzzo LN, Devarakonda PM, Hunter JW, Goldhamer DJ. An anti-ACVR1 antibody exacerbates heterotopic ossification by fibro-adipogenic progenitors in fibrodysplasia ossificans progressiva mice. **J Clin Invest** 2022 Jun 15;132(12):e153795

Maekawa H, Kawai S, Nishio M, Nagata S, Jin Y, Yoshitomi H, Matsuda S, Toguchida J. Prophylactic treatment of rapamycin ameliorates naturally developing and episode -induced heterotopic ossification in mice expressing human mutant ACVR1. **Orphanet J Rare Dis** 2020 May 24;15(1):122

Pignolo RJ, Kaplan FS. Druggable targets, clinical trial design and proposed pharmacological management in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Expert Opinion on Orphan Drugs** p. 1-9, 2020

Shimono K, Tung W-e, Macolino C, Chi A, Didizian JH, Mundy C, Chandraratna RA, Mishina Y, Enomoto-Iwamoto M, Pacifici M, Iwamoto M. Potent inhibition of heterotopic ossification by nuclear retinoic acid receptor- $\alpha$  agonists. **Nat Med** 17: 454-460, 2011

Shore EM, Xu M, Feldman GJ, Fenstermacher DA, Cho T-J, Choi IH, Connor JM, Delai P, Glaser DL, Le Merrer M, Morhart R, Rogers JG, Smith R, Triffitt JT, Urtizberea JA, Zasloff M, Brown MA, Kaplan FS. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. **Nat Genetics** 38: 525-527, 2006

Vanhoutte F, Liang S, Ruddy M, Zhao A, Drewery T, Wang Y, DelGizzi R, Forleo-Neto E, Rajadhyaksha M, Herman G, Davis JD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Garetosmab (Anti-Activin A): Results from a first-in-human phase 1 study. **J Clin Pharmacol** 2020 Jun 18

Wang H, Lindborg C, Lounev V, Kim JH, McCarrick-Walmsley R, Xu M, Mangiavini L, Groppe JC, Shore EM, Schipani E, Kaplan FS, Pignolo RJ. Cellular Hypoxia Promotes Heterotopic Ossification by Amplifying BMP Signaling. **J Bone Miner Res** 31: 1652-65, 2016

Wang H, Zhang Q, Kaplan FS, Pignolo RJ. Clearance of Senescent Cells from Injured Muscle Abrogates Heterotopic Ossification in Mouse Models of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. **J Bone Miner Res** 37: 95-107, 2022

Wentworth KL, Masharani U, Hsiao EC. Therapeutic advances for blocking heterotopic ossification in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Br J Clin Pharmacol** 85: 1180-1187, 2019

Williams EP, Bagarova J, Kerr G, Xia DD, Place ES, Dey D, Shen Y, Bocobo GA, Mohedas AH, Huang X, Sanderson PE, Lee A, Zheng W, Economides AN, Smith JC, Yu PB, Bullock AN. Saracatinib is an efficacious clinical candidate for fibrodysplasia ossificans progressiva. **JCI Insight** 2021 Mar 11:95042

Yang YS, Kim JM, Xie J, Chaugule S, Lin C, Ma H, Hsiao E, Hong J, Chun H, Shore EM, Kaplan FS, Gao G, Shim JH. Suppression of heterotopic ossification in fibrodysplasia ossificans progressiva using AAV gene delivery. **Nat Commun** 2022 Oct 19;13(1):6175

## 14. Risultati delle sperimentazioni cliniche sulla FOP

*Questa sezione delle Linee Guida illustra brevemente i risultati pubblicati e sottoposti a revisione paritaria (peer review) delle sperimentazioni cliniche registrate (clinicaltrials.gov) sulla FOP. I lettori interessati sono invitati a consultare i documenti completi.*

### **Palovarotene**

Uno studio di fase II, controllato con placebo e in doppio cieco ([NCT02190747](#)) ha valutato il palovarotene, un agonista selettivo del recettore gamma dell'acido retinoico disponibile per la somministrazione orale, per l'effetto sulla prevenzione dell'osso eterotopico (HO) in pazienti con FOP.

Nonostante questi risultati non siano stati significativi statisticamente, hanno supportato un'ulteriore valutazione del palovarotene per la prevenzione dell'HO in studi più grandi (Pignolo, Baujat et al., 2022).

In una pubblicazione su **The Journal of Bone & Mineral Research**, è stato riportato che il palovarotene, un agonista del recettore RAR $\gamma$ , riduce la nuova ossificazione eterotopica (HO) in uno studio di fase 3 in aperto (Pignolo, Hsiao et al., 2022). Lo studio MOVE ([NCT03312634](#)), a braccio singolo, in aperto, di fase 3, ha valutato l'efficacia e la sicurezza del palovarotene nei pazienti con FOP. I risultati sono stati confrontati con pazienti dello studio sulla storia naturale della FOP (SSN; [NCT02322255](#)) non trattati, a parte lo standard di cura. L'obiettivo primario (endpoint) era la valutazione della variazione annua del volume di nuova HO rispetto ai partecipanti allo SSN (mediante tomografia computerizzata del corpo intero a basso dosaggio [WBCT]). Le analisi intermedie a 12 mesi hanno soddisfatto i “criteri di futilità”. Le analisi intermedie post hoc a 18 mesi hanno mostrato una probabilità del 99,4% di riduzione del nuovo HO con palovarotene rispetto ai partecipanti allo SSN. Il volume annualizzato di nuova HO è stato ridotto del 60% in MOVE rispetto allo SSN. Tutti i pazienti trattati con palovarotene hanno riportato almeno un evento avverso (AE); il 97,0% ha riportato almeno un AE associato ai retinoidi; il 29,3% ha riportato almeno un AE grave, tra cui la chiusura prematura della cartilagine di accrescimento PPC/disturbo epifisario in 21/57 (36,8%) pazienti di età inferiore a 14 anni.

Le analisi computazionali post hoc condotte con la WBCT hanno mostrato una diminuzione della densità minerale, del contenuto e della resistenza delle vertebre, e un aumento del rischio di fratture vertebrali nei pazienti trattati con palovarotene. Pertanto, le analisi post hoc hanno evidenziato una modesta efficacia del palovarotene nel ridurre le nuove HO nella FOP, ma un elevato rischio di chiusura prematura della cartilagine di accrescimento nei pazienti scheletricamente immaturi (Pignolo, Hsiao et al., 2023).

Palovarotene è stato approvato per la FOP dalla Food & Drug Administration (FDA) statunitense il 16 agosto 2023, per l'uso nei bambini di età superiore ai 10 anni e nelle bambine di età superiore agli 8 anni (quando è stato raggiunto il 90% della loro altezza, in base alle medie nazionali). Va notato che il palovarotene non dovrebbe modificare l'attività di flare, poiché il bersaglio molecolare primario è la formazione di nuova ossificazione eterotopica. Inoltre, il palovarotene non deve essere assunto con alcuni farmaci a causa dei rischi di interazioni, tra cui tetracicline (come tetraciclina, doxiciclina, minociclina, ecc.) o farmaci che sono forti induttori di Cyp3A4.

Il Consiglio Clinico Internazionale sulla FOP (ICC) ha rilasciato la seguente dichiarazione ufficiale riguardo il palovarotene nell'agosto 2023:

*“Il Consiglio Clinico Internazionale sulla FOP è a conoscenza delle recenti decisioni della Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti, dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e di Health Canada sull'uso del palovarotene per il trattamento della fibrodiplosia ossificante progressiva (FOP). L'ICC non ha un'influenza diretta su queste decisioni normative, in quanto riteniamo importante che i processi di revisione e regolamentazione si svolgano in conformità con i principi scientifici e legali stabiliti.*

*Il 16 agosto 2023, la FDA statunitense ha annunciato l'approvazione del palovarotene per il trattamento della FOP. Palovarotene è stato valutato da altre agenzie regolatorie, tra cui l'approvazione da parte di Health Canada nel gennaio 2022 e il respingimento da parte dell'EMA nel giugno 2023.*

*Nel giugno 2023 il comitato consultivo della FDA ha formulato una raccomandazione positiva non*



*unanime, con notevoli preoccupazioni riguardo al rapporto benefici/rischi, ai rischi significativi di effetti collaterali e all'affidamento ad analisi post-hoc dei dati*

*La FOP è una malattia genetica devastante in cui la progressiva formazione anomala di osso (ossificazione eterotopica, HO) porta alla perdita di mobilità, indipendenza e qualità della vita. Ad oggi sono disponibili solo trattamenti sintomatici. Palovarotene è una piccola molecola appartenente alla classe dei retinoidi e rappresenta il primo farmaco approvato specificamente per ridurre la formazione di nuova ossificazione eterotopica nei pazienti con FOP.*

*L'ICC ha esaminato i dati presentati pubblicamente al comitato consultivo della FDA nel giugno 2023, nonché le pubblicazioni dello studio di storia naturale (Pignolo, et al. Genet. Med 2022) e dello studio di fase III MOVE (Pignolo et al., J Bone Mineral Res 2023). L'analisi primaria dei dati ha sollevato notevoli preoccupazioni sull'efficacia del palovarotene nel bloccare la formazione di nuova HO e, di fatto, ha soddisfatto i criteri di futilità per l'interruzione dello studio a causa di tali preoccupazioni. L'esame dei dati dopo il periodo in aperto ha rivelato carenze nel metodo di analisi previsto. Molteplici analisi successive post-hoc, eseguite sia da Ipsen che dalla FDA, hanno suggerito che il palovarotene ha probabilmente ridotto del 50-60% la formazione di nuovo HO. Lo studio di fase III MOVE ha inoltre dimostrato che il palovarotene ha effetti collaterali significativi, tra cui il rischio di chiusura precoce della cartilagine di crescita nei pazienti più giovani con FOP e complicazioni legate alla classe dei farmaci retinoidi (rash cutanei, secchezza della pelle e degli occhi, possibile perdita di tessuto osseo, ecc.)*

*I membri dell'ICC sostengono con forza il continuo sviluppo di terapie per il trattamento delle devastanti conseguenze della FOP.*

*Palovarotene rappresenta un primo passo in questa direzione, con l'approvazione in Stati Uniti, Canada ed Emirati Arabi Uniti. Tuttavia, l'ICC ritiene anche che i dati esistenti presentino limitazioni significative - in particolare, i risultati necessariamente a breve termine di uno studio clinico per un farmaco che si prevede di utilizzare per tutta la vita; le domande ancora senza risposta sull'esatta efficacia della riduzione della formazione ossea eterotopica; l'impatto poco chiaro sugli esiti funzionali a lungo termine; il potenziale di effetti collaterali significativi e di tossicità ossea, soprattutto nei bambini.*

*Pertanto, l'ICC raccomanda:*

- Se un paziente con FOP prende in considerazione il palovarotene, i potenziali benefici e rischi, come descritti nel foglietto illustrativo, nella pubblicazione dello studio MOVE e nelle pubblicazioni successive, devono essere discussi in dettaglio dal paziente con la sua équipe medica.*
- Ulteriori rischi dovrebbero essere esplicitamente discussi, tra cui i potenziali effetti sulla salute delle ossa (perdita di massa ossea), la secchezza e le complicazioni cutanee/delle mucose, le potenziali complicazioni oculari e il rischio di malformazioni fetali in gravidanza. L'ICC è favorevole a un continuo e attento monitoraggio a lungo termine di queste potenziali complicanze.*
- È necessario condurre uno studio dettagliato a lungo termine sulla sicurezza e l'efficacia del palovarotene, ad esempio attraverso un registro o uno studio formalizzato a lungo termine.*
- Le terapie standard, come raccomandato dalle Linee guida per il trattamento della FOP (disponibili su ICCFOP.org), devono essere utilizzate in combinazione con il palovarotene, a seconda dei casi, e con la guida dell'équipe medica del paziente.*
- Occorre facilitare l'accesso al palovarotene in tutto il mondo, garantendo anche un costo ragionevole per la terapia.*
- Deve essere richiesto un attento monitoraggio delle pazienti per prevenire gravidanze durante la somministrazione di palovarotene, a causa della nota teratogenicità della classe dei retinoidi.*
- È necessario informare attentamente sulle potenziali interazioni farmacologiche, anche con antibiotici come la tetraciclina o la doxiciclina.*
- I pazienti non devono utilizzare palovarotene di grado non farmaceutico.*

*L'ICC continua a sostenere discussioni aperte e la condivisione dei dati in tutti gli studi e le sperimentazioni cliniche mentre vengono esaminate le potenziali terapie per la FOP.*

*Sebbene la maggior parte dei membri dell'ICC ritenga che il palovarotene possa apportare benefici alla cura dei pazienti affetti da FOP, alcuni membri dell'ICC hanno espresso serie preoccupazioni in merito alla sua approvazione e al suo utilizzo. Queste preoccupazioni includono l'elevato rischio di effetti sulla placca di crescita nei bambini piccoli affetti da FOP, che porta a considerare che il palovarotene non dovrebbe mai essere utilizzato nei bambini in crescita. In aggiunta, i rischi a lungo termine del trattamento con palovarotene rimangono sconosciuti e potrebbero causare complicazioni secondarie significative che non sono ancora state identificate. Inoltre, l'uso di palovarotene potrebbe influire sulla capacità del paziente di assumere determinati farmaci o di partecipare a studi clinici.*

*Le linee guida per il trattamento della FOP sul sito ICCFOP.org saranno aggiornate con ulteriori informazioni non appena il palovarotene sarà disponibile in commercio nelle giurisdizioni in cui è stato approvato. Inoltre, l'ICC sta pianificando un futuro manoscritto di revisione sul palovarotene.”*

### **Garetosmab**

In una pubblicazione su **Nature Medicine**, è stato riportato che il garetosmab per via endovenosa, un inibitore dell'attivina A, riduce l'ossificazione eterotopica e le riacutizzazioni negli adulti con FOP in un piccolo studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di fase 2 [LUMINA-1 ([NCT03188666](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03188666)) Di Rocco et al., 2023].

I pazienti sono stati randomizzati a garetosmab o a placebo. Nel Periodo 1, si è registrata una tendenza di garetosmab a ridurre l'HO rispetto al placebo (24,6%), principalmente grazie alla prevenzione quasi completa di nuove lesioni. Le riacutizzazioni sono state significativamente ridotte. Tra i pazienti che assumevano il placebo che sono passati a garetosmab nel periodo 2, nessuno di loro ha sviluppato nuove lesioni da HO.

Garetosmab è stato associato a un maggior numero di eventi avversi rispetto al placebo: lieve epistassi ricorrente, madarosi e infezioni della pelle e dei tessuti molli. Nel complesso, gli eventi avversi (AEs) sono stati prevalentemente di gravità lieve. Cinque decessi (5/44; 11,4%) si sono verificati nel Periodo-2 o nell'estensione in aperto. I decessi erano associati alla gravità della malattia al basale in alcuni, a comorbidità preesistenti in altri e si sono verificati dopo 8-16 dosi (mediana: 15) di garetosmab nei periodi in aperto o di follow-up. Garetosmab ha ridotto le riacutizzazioni e ha impedito la comparsa di nuove lesioni da HO nei pazienti affetti da FOP. Sebbene gli effetti collaterali riportati siano stati da lievi a moderati, si è registrato un numero inaspettatamente elevato di decessi per uno studio di piccole dimensioni. Cinque decessi (5 su 44; 11,4%) si sono verificati nel periodo in aperto. Sebbene sia stato ritenuto improbabile che questi fossero correlati al garetosmab, non è possibile escludere la causalità (Di Rocco et al., 2023).

### **Bibliografia**

Pignolo RJ, Baujat G, Hsiao EC, Keen R, Wilson A, Packman J, Strahs AL, Grogan DR, Kaplan FS. Palovarotene for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP): Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Phase 2 Trial. **J Bone Miner Res** 37: 1891-1902, 2022

Pignolo RJ, Hsiao EC, Al Mukaddam M, Baujat G, Berglund SK, Brown MA, Cheung AM, De Cunto C, Delai P, Haga N, Kannu P, Keen R, Le Quan Sang KH, Mancilla EE, Marino R, Strahs A, Kaplan FS. Reduction of New Heterotopic Ossification (HO) in the Open-Label, Phase 3 MOVE Trial of Palovarotene for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP). **J Bone Miner Res** 38: 381-394, 2023

Di Rocco M, Forleo-Neto E, Pignolo RJ, Keen R, Orcel P, Funck-Brentano T, Roux C, Kolta S, Madeo A, Bubbear JS, Tabarkiewicz J, Szczepanek M, Bachiller-Corral J, Cheung AM, Dahir KM, Botman E, Raijmakers PG, Al Mukaddam M, Tile L, Portal-Celhay C, Sarkar N, Hou P, Musser BJ, Boyapati A, Mohammadi K, Mellis SJ, Rankin AJ, Economides AN, Trotter DG, Herman GA, O'Meara SJ, DelGizzi R, Weinreich DM, Yancopoulos GD, Eekhoff EMW, Kaplan FS. Garetosmab in fibrodysplasia ossificans progressiva: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. **Nat Med** 29: 2615-2624, 2023

## V. CONSIDERAZIONI MEDICHE SPECIALI

### 1. Introduzione

Gli individui affetti da FOP possono sviluppare anche problemi comuni (malattie della cistifellea, appendicite, raffreddore, mal d'orecchi, ecc.) così come chiunque della popolazione comune. Generalmente, il modo più sicuro per diagnosticare e trattare questi problemi in un paziente FOP consiste nel porsi la domanda: “Come valterei questo paziente se non avesse la FOP?”. Dopodiché, si può applicare il “filtro FOP” per chiedersi: “Data la natura del possibile problema medico intercorrente e il rischio relativo che quel particolare problema presenta in relazione alla FOP, ci sono procedure diagnostiche o di cura che si dovrebbero o non si dovrebbero applicare (o sarebbero forse più adatte procedure diagnostiche alternative)?” Utilizzando questo approccio, è spesso possibile risolvere dilemmi diagnostici e fornire cure appropriate. Se rimanessero domande irrisolte, si dovrebbero consultare esperti di FOP (Kaplan et al., 2018; si veda la Sezione XII - Informazioni di contatto degli Autori).

Oltre ai problemi medici comuni che possono interessare individui affetti da FOP, vi sono alcune considerazioni mediche speciali per i pazienti FOP che meritano un'attenzione molto particolare. Sono riportate in seguito.

### 2. Prevenzione dei Traumi nella FOP

La prevenzione delle lesioni ai tessuti molli e dei danni muscolari rimane un elemento caratteristico per la gestione della FOP. Devono essere evitate le iniezioni intramuscolari. Le immunizzazioni di routine nei bambini contro difterite-tetano-pertosse somministrate attraverso iniezioni intramuscolari rappresentano un notevole rischio di ossificazione eterotopica permanente nel sito di iniezione, così come le punture arteriose, mentre i vaccini morbillo-parotite-rosolia somministrati attraverso iniezioni sottocutanee e le venipunture di routine non pongono un rischio significativo (Lanchoney et al., 1995). Le biopsie delle lesioni FOP non sono mai consigliate e potrebbero causare ulteriore ossificazione eterotopica. Le rimozioni elettive non sono mai consigliate.

L'anchilosi permanente della mandibola potrebbe essere accelerata da traumi minori dei tessuti molli durante cure dentistiche di routine. È necessario prendere precauzioni continue nel fornire cure dentistiche a chiunque sia affetto da FOP. Si devono evitare l'eccessivo stiramento della mandibola e le iniezioni intramuscolari di anestetico locale. I blocchi mandibolari causano un trauma muscolare che porterà alla formazione di ossificazione eterotopica e i medicinali anestetici locali sono estremamente tossici per i muscoli scheletrici (Luchetti et al., 1996).

Le cadute subite dai pazienti FOP possono portare a gravi lesioni e a riacutizzazioni. I pazienti con FOP hanno un ciclo di cadute che si auto-perpetua. Un trauma lieve ai tessuti molli spesso porta a seri peggioramenti della FOP, che causano ossificazione eterotopica e anchilosi delle articolazioni. La limitazione della mobilità dovuta all'anchilosi articolare compromette gravemente i meccanismi di equilibrio e provoca instabilità, con conseguente aumento delle cadute (Glaser et al., 1998).

Nella popolazione FOP è più probabile che, rispetto a persone non affette da FOP, le cadute abbiano come conseguenza gravi lesioni alla testa, perdita di coscienza, commozioni cerebrali e lesioni del collo e della schiena, spesso a causa dell'inabilità di utilizzare gli arti superiori per assorbire l'impatto di una caduta e delle anomalie anatomiche della colonna cervicale in individui con la FOP. I pazienti FOP hanno maggiore probabilità di essere ricoverati in ospedale in seguito ad una caduta e di avere un cambiamento permanente nella funzionalità fisica a causa della caduta stessa. In un gruppo di 135 pazienti FOP, il 67% delle cadute registrate ha causato una riacutizzazione della FOP. L'utilizzo di un caschetto da parte dei giovani pazienti potrebbe aiutare a ridurre la frequenza di severe lesioni alla testa che possono essere causate da una caduta.

Le precauzioni per prevenire le cadute dovrebbero concentrarsi sulla modificazione dell'attività, sul

miglioramento della sicurezza domestica, sull'utilizzo di uno strumento per la deambulazione (come ad esempio un bastone, se possibile) e sull'utilizzo di copricapi protettivi. Anche modificare l'attività spostandola su giochi con minore interazione fisica potrebbe essere utile. Evitare completamente le circostanze ad alto rischio potrebbe ridurre le cadute, ma potrebbe compromettere anche il livello di funzionalità e l'indipendenza del paziente e potrebbe essere inaccettabile per molte persone. Le modifiche all'ambiente di vita per ridurre il numero di cadute in casa possono includere l'installazione di corrimano di sostegno sulle scale, il fissaggio di moquette allentata, la rimozione di oggetti dai passaggi e l'eliminazione di pavimenti irregolari, comprese le soglie degli infissi. La prevenzione delle cadute dovute a perdita di equilibrio inizia con la stabilizzazione dell'andatura. L'uso di un bastone o di un dispositivo di stabilizzazione può migliorare l'equilibrio di molti pazienti. Per i soggetti più mobili, l'uso di un bastone a rotelle o di un deambulatore aiuta nella stabilizzazione.

Quando si verifica una caduta, è necessario rivolgersi tempestivamente a un medico, soprattutto se si sospetta una lesione alla testa o al collo. Qualsiasi lesione alla testa o al collo deve essere considerata grave fino a prova contraria. Alcuni segni e sintomi comuni di un grave trauma cranico sono mal di testa crescente, vertigini, sonnolenza, ottundimento, debolezza, confusione o perdita di coscienza. Questi sintomi spesso non compaiono fino a poche ore dopo il trauma. Se si sospetta un trauma cranico o cervicale, un paziente FOP deve essere esaminato attentamente da un operatore sanitario.

Come già menzionato, l'uso del prednisone deve essere preso in considerazione a titolo profilattico in seguito a un trauma importante dei tessuti molli o in fase peri-operatoria. La dose di corticosteroidi dipende dal peso corporeo. Una dose tipica di prednisone è di 1-2 mg/kg/die (fino a 100 mg), somministrata come singola dose giornaliera per non più di 4 giorni (vedi Tabella 1). Per avere il minor effetto soppressivo sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, il farmaco dovrebbe essere assunto al mattino.

## **Bibliografia**

Glaser DL, Rocke DM, Kaplan FS. Catastrophic falls in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop** 346: 110-116, 1998

Lanchoney TF, Cohen RB, Rocke DM, Zasloff MA, Kaplan FS. Permanent heterotopic ossification at the injection site after diphtheria-tetanus-pertussis immunizations in children who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Pediatrics** 126: 762-764, 1995

Luchetti W, Cohen RB, Hahn GV, Rocke DM, Helpin M, Zasloff M, Kaplan FS. Severe restriction in jaw movement after route injection of local anesthetic in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 81: 21-25, 1996

## **3. Noduli nel cuoio capelluto nella FOP**

I noduli del cuoio capelluto sono delle infiammazioni sulla testa che compaiono comunemente nell'infanzia, spesso sono le prime manifestazioni post-natali della FOP. I noduli del cuoio capelluto sono di scarso significato clinico, nonostante le dimensioni spesso elevate e l'aspetto allarmante.

I noduli del cuoio capelluto sono riportati in pochissime pubblicazioni (Kitterman et al., 2005; Piram et al., 2011; Kardile et al., 2012; Al Kaissi et al., 2016). Sono spesso riportati come primo sintomo della FOP, a partire dal periodo neonatale (circa il 10% dei casi - Kitterman et al., 2005), ma possono anche essere un sintomo poco riconosciuto a qualsiasi età. L'età mediana di insorgenza è di 1,5 anni (Piram et al., 2011).

Clinicamente, i noduli del cuoio capelluto possono essere solitari o numerosi, immobili, di dimensioni variabili, da una noce a un grande volume come una palla da tennis. Possono essere asintomatici o dolorosi solo all'esordio. Di solito compaiono e regrediscono spontaneamente, oppure possono svilupparsi dopo un trauma o un'infezione, o anche in un bambino apparentemente in buona salute.

Le radiografie non sono necessarie, ma in genere mostrano inizialmente un ispessimento dei tessuti molli con piccole zone di HO dopo alcuni mesi. È necessario evitare biopsie/escissioni chirurgiche o aspirazioni con ago sottile per studi citologici e istologici. I risultati istopatologici sono descritti in tre pazienti da Piram et al., 2011, come proliferazione di cellule corte a forma di fuso nel tessuto sottocutaneo profondo, con abbondante stroma collagene e cellule infiammatorie sparse (mastociti e cellule T) e numerosi vasi.

La correlazione tra la loro presenza e il genotipo non è dettagliata nei pochi casi riportati, ma sembra che siano associati alla mutazione classica R206H in ACVR1 in numerosi casi studiati.

La comparsa di uno o più noduli del cuoio capelluto nella prima infanzia è un importante segno precoce di FOP e può essere il primo segno di una riacutizzazione post-natale della patologia. La presenza di noduli del cuoio capelluto durante l'infanzia dovrebbe indurre a esaminare immediatamente gli alluci – un quadro clinico che potrebbe accelerare in modo appropriato la diagnosi corretta di FOP.

Quindi, è importante che, in presenza di noduli del cuoio capelluto, vengano esaminati gli alluci! Ancora più importante è che non vengano eseguite biopsie. Possono essere prescritti trattamenti sintomatici, ma non si usano steroidi perché non sono coinvolte le articolazioni. Nonostante l'aspetto spesso allarmante, non è necessario alcun trattamento. Il gonfiore si attenua con il tempo e, se si verifica un'ossificazione, il rimodellamento è comune in quanto le lesioni vengono incorporate nel cranio in crescita.

## **Bibliografia**

Al Kaissi A, Kenis V, Ben Ghachem M, Hofstaetter J, Grill F, Ganger R, Kircher SG. The diversity of the clinical phenotypes in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Clin Med Res** 8: 246-253, 2016

Kitterman JA, Kantanie S, Rocke DM, Kaplan FS. Iatrogenic harm caused by diagnosis errors in FOP. **Pediatrics** 116: 654-661, 2005

Kardile M, Nayak S, Nagaraja HS, Mishra AK. Fibrodysplasia ossificans progressiva in a four-year-old child. **J Orthop Case Rep** 2: 17-20, 2012

Piram M, Le Merrer M, Bughin V, De Prost Y, Fraitag S, Bodemer C. Scalp nodules as a presenting sign of fibrodysplasia ossificans progressiva: a register-based study. **J Am Acad Dermatol** 64: 97-101, 2011

## **4. Deformità Spinale nella FOP**

Le deformità spinali sono comuni in individui affetti da FOP. Uno studio su 40 pazienti FOP ha dimostrato che il 65% presentava prove radiografiche di scoliosi. L'iniziale anormalità clinica era una scoliosi a rapido sviluppo associata a lesioni spontanee nei tessuti molli paravertebrali. Una volta stabilizzate, queste deformità portano ad una rapida e permanente perdita di mobilità e ad una deformità spinale progressiva con la crescita (Shah et al., 1994).

La formazione di un ponte osseo unilaterale lungo la colonna prima della maturità scheletrica, limita la crescita sul lato omolaterale della colonna mentre la crescita continua non limitata sul lato controlaterale. Se vi è un ponte osseo bilaterale e i due ponti sono relativamente simmetrici, o se un ponte osseo si forma dopo la maturità scheletrica, non vi sarà scoliosi.

La scoliosi grave nella FOP può portare a obliquità pelvica, simile a quella che si può osservare nella scoliosi dovuta a cause diverse, e l'obliquità può danneggiare l'equilibrio del tronco così come l'equilibrio in piedi e/o da seduti.

L'esperienza aneddotica in cinque pazienti suggerisce che approcci operativi tradizionali per la scoliosi nei pazienti FOP possono seriamente aggravare la malattia. Inoltre, 3 pazienti di questo gruppo che hanno

avuto correzioni chirurgiche della scoliosi hanno continuato ad avere una progressione della curva spinale anche dopo un'artrodesi spinale. In due di questi pazienti, l'artrodesi è stata effettuata posteriormente e non anteriormente. Così, la continua crescita anteriore della spina ha peggiorato la deformità di rotazione.

Le indicazioni per la correzione della deformità spinale associate ai tipi più comuni di scoliosi non sono opportune per i pazienti con la FOP. Con la limitata conoscenza disponibile, i rischi di complicazioni gravi (la più importante delle quali è il peggioramento dell'ossificazione eterotopica in luoghi lontani dalla zona operatoria) che sono associati alla correzione della deformità spinale nella FOP potrebbero superare i benefici (Shah et al., 1994). Tuttavia, con una maggiore conoscenza della storia naturale della FOP e delle nuove tecniche chirurgiche, queste vecchie affermazioni sono in fase di attento riesame caso per caso.

Uno studio recente su tre pazienti con deformità mento-al-torace a rapida evoluzione suggerisce che un approccio chirurgico più aggressivo possa essere necessario per prevenire e/o correggere deformità a progressione così rapida in pazienti affetti da FOP (Moore et al., 2009).

## **Bibliografia**

Moore R, Dormans J, Drummond DS, Shore EM, Kaplan FS, Auerbach J. Chin-on-chest deformity in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **J Bone Joint Surg Am** 91: 1497-1502, 2009

Shah P, Zasloff MA, Drummond, D, Kaplan FS. Spinal deformity in patients who have FOP. **J Bone Joint Surg Am** 76: 1442-1450, 1994

## **5. Funzione Cardiopolmonare nella FOP**

Un recente studio di storia naturale ha dimostrato che i soggetti con mutazioni ACVR1<sup>R206H</sup> presentano una maggiore prevalenza di anomalie della conduzione cardiaca all'ECG. Le anomalie di conduzione erano presenti nel 45,3% degli ECG al basale, con la maggior parte delle anomalie classificate come ritardo di conduzione intraventricolare non specifico (37,7%). Più specificamente, il 22,2% dei pazienti di età superiore ai 18 anni presentava anomalie di conduzione, un dato significativamente più elevato rispetto a uno studio precedente pubblicato su una popolazione sana (5,9%; n = 3978) (p < 0,00001). Anche i pazienti con FOP di età inferiore ai 18 anni presentavano un'elevata prevalenza di anomalie di conduzione (62,3%). I dati del follow-up a 12 mesi erano simili ai risultati del basale. Le anomalie di conduzione non erano correlate a deformità della parete toracica, scoliosi, risultati dei test di funzionalità polmonare o aumento dei punteggi della Cumulative Analog Joint Involvement Scale (CAJIS). Ecocardiogrammi di 22 pazienti con FOP hanno rivelato che 8 avevano anomalie cardiache strutturali, di cui solo una correlata a un'anomalia di conduzione (Kou et al., 2020).

In sintesi, i soggetti con FOP possono presentare anomalie di conduzione subcliniche che si manifestano sull'ECG, indipendentemente dall'ossificazione eterotopica. Sebbene la cardiopatia clinicamente significativa non sia tipicamente associata alla FOP, e le implicazioni cliniche per il rischio cardiovascolare rimangono poco chiare, la conoscenza delle alterazioni dell'ECG e dell'ecocardiogramma è importante per l'assistenza clinica e le sperimentazioni cliniche nei pazienti con FOP. Ulteriori studi sul modo in cui ACVR1/ALK2R<sup>206H</sup> influisce sulla salute cardiaca potranno contribuire a chiarire il meccanismo sottostante (Kou et al., 2020).

Pazienti con la FOP sviluppano la sindrome da insufficienza toracica (SIT) che può portare a complicazioni potenzialmente fatali. Le caratteristiche che contribuiscono alla SIT in pazienti con la FOP comprendono:

- Malformazioni costo-vertebrali con anchilosi ortotopica delle articolazioni costo-vertebrali
- Ossificazione dei muscoli intercostali, dei muscoli paravertebrali e aponeurosi

- Progressiva deformità spinale comprese cifoscoliosi o lordosi toracica.

Polmonite, ipossiemia, ipercarbia, ipertensione polmonare e insufficienza cardiaca destra sono i principali rischi letali derivanti dalla SIT in pazienti con la FOP. Precauzioni profilattiche per massimizzare la funzione polmonare, minimizzare la compromissione respiratoria e prevenire l'influenza e la polmonite sono utili per diminuire lo stato patologico e la mortalità da SIT in pazienti con la FOP (Kussmaul et al., 1998; Kaplan et al., 2010). Un pneumologo dovrebbe essere coinvolto precocemente con valutazioni spirometriche regolari e studi del sonno, se necessario.

I soggetti affetti da FOP sviluppano una progressiva limitazione dell'espansione toracica, con conseguente malattia polmonare restrittiva, con ridotta capacità vitale ma senza ostruzione al flusso d'aria. I soggetti con malattia avanzata hanno un'espansione toracica estremamente limitata e si affidano al diaframma per l'inspirazione (Kussmaul et al., 1998). La bassa capacità inspiratoria si traduce in molti casi in una bassa velocità di flusso espiratorio.

Di conseguenza, i soggetti con FOP sono soggetti ad atelettasia, secrezioni trattenute, ipossiemia, ipercarbia e polmonite. Tutti i pazienti presentavano una spirometria anormale secondaria alla SIT. L'infezione toracica in presenza di una ridotta riserva polmonare è il principale pericolo di vita nei pazienti con FOP. Molti pazienti presentavano elettrocardiogrammi anomali, con evidenza di disfunzione ventricolare destra. Si suggerisce che la presenza di una grave malattia restrittiva della parete toracica sia associata a un'elevata incidenza di anomalie del ventricolo destro (Kaplan et al., 2010).

Insufficienza respiratoria e cuore polmonare sono caratteristici di SIT severa (Shah et al., 1974). Una descrizione dettagliata di questo problema (Bergofsky et al., 1979) metteva in evidenza l'ipertrofia del ventricolo sinistro almeno nel 10% dei casi. L'ipertensione polmonare era un reperto comune, che questi autori attribuivano ad aumento delle resistenze vascolari e all'effetto di prolungata ipoventilazione alveolare.

I problemi respiratori riscontrati nei pazienti con FOP sono simili a quelli riscontrati nei pazienti con debolezza dei muscoli respiratori, come nel caso di lesioni del midollo spinale cervicale o di altre anomalie scheletriche come la cifoscoliosi. Strategie simili a quelle utilizzate in questi altri gruppi di pazienti per massimizzare la funzionalità dei muscoli respiratori e liberare le secrezioni possono essere utili nei pazienti con FOP.

L'allenamento dei muscoli inspiratori ed espiratori dovrebbe essere praticato di routine e iniziato all'età della diagnosi. Per incoraggiare la respirazione profonda sono disponibili diversi spirometri incentivanti. I dispositivi per l'allenamento dei muscoli inspiratori consentono di allenare il diaframma con una resistenza progressiva.

Speciale attenzione dovrebbe essere rivolta alla prevenzione e alla cura di infezioni toraciche ricorrenti. Queste misure dovrebbero comprendere vaccinazioni profilattiche contro la polmonite da pneumococco e l'influenza (somministrate per via sottocutanea), la fisioterapia del torace e pronta somministrazione di antibiotici per infezioni toraciche precoci. Si dovrebbero evitare interventi chirurgici dell'addome superiore poiché interferiscono con la respirazione diaframmatica. Potrebbero essere utili gli studi del sonno per valutare l'apnea da sonno. Potrebbero essere utili anche degli strumenti per la respirazione assistita a pressione positiva come maschere BiPAP® (Bi-level positive airway pressure) senza l'impiego di ossigeno supplementare.

I pazienti FOP con SIT avanzata che utilizzano ossigeno non monitorato corrono un grave rischio di morte improvvisa. La correzione improvvisa della tensione dell'ossigeno in presenza di ritenzione cronica di anidride carbonica sopprime l'impulso respiratorio. I pazienti affetti da FOP e grave SIT non dovrebbero utilizzare ossigeno supplementare in una situazione non monitorata (Kaplan & Glaser, 2005; Kaplan et al., 2010).

Durante le ospedalizzazioni o nelle fasi più avanzate della malattia, i soggetti affetti da FOP possono avere difficoltà a eliminare le secrezioni. Questo può portare ad atelettasia, polmonite e insufficienza

respiratoria che richiede l'intubazione endotracheale. L'eliminazione delle secrezioni è migliorata da un'adeguata idratazione, dalla guaifenesina, dai broncodilatatori e dai mucolitici, secondo le necessità. Se si prende in considerazione l'intubazione endotracheale o una procedura chirurgica, si raccomanda l'intubazione nasale a fibre ottiche della trachea (Kilmartin et al. 2014). Per le procedure chirurgiche o interventistiche, è fondamentale un piano anestesiológico attentamente studiato. La pianificazione dell'estubazione della trachea deve essere valutata rispetto alla creazione di una tracheostomia se si prevede un'imminente insufficienza respiratoria a causa della SIT avanzata. L'assistenza post-operatoria deve essere assegnata a un ambiente di terapia intensiva.

È possibile fare molto anche in termini di prevenzione. Gli individui con la FOP spesso nascono con malformazioni congenite delle articolazioni costo-vertebrali che causano un certo grado di restrizione toracica anche prima dell'insorgere dell'osso eterotopico, sebbene queste restrizioni possano non portare ad alcun problema clinico in una fase precoce della vita. Tuttavia, a causa di queste restrizioni, è più probabile che individui con la FOP ricorrano alla respirazione diaframmatica anche in una fase precoce della vita. Si suggerisce che individui con la FOP vengano valutati da uno pneumologo verso la fine dei primi 10 anni di vita in modo da effettuare prove di funzionalità polmonare di base ed ecocardiogrammi. I risultati di queste prove potrebbero dare un ulteriore aiuto nell'orientare le cure preventive per il sistema cardiopolmonare.

Sono disponibili diversi dispositivi per sciogliere le secrezioni, da quelli relativamente semplici da tenere in mano che provocano una vibrazione delle pareti delle vie aeree durante l'espiazione, agli indumenti che fanno vibrare la parete toracica, fino ai letti speciali ad alta tecnologia che ruotano e oscillano. È necessario prestare attenzione all'uso di questi dispositivi nei pazienti con tosse debole, poiché potrebbero non essere in grado di espettorare le secrezioni una volta sciolte. Uso dell'insufflazione-esufflazione meccanica può estrarre in modo non invasivo le secrezioni trattenute da soggetti con tosse inefficace. Il dispositivo può aumentare notevolmente il picco di flusso espiratorio della tosse nei soggetti con una funzione muscolare espiratoria compromessa. La combinazione di un metodo per sciogliere le secrezioni con l'in-essufflazione per rimuoverle può prevenire l'insufficienza respiratoria e la necessità di ventilazione meccanica. Tuttavia, tutti i dispositivi a percussione devono essere utilizzati con cautela a causa del rischio di indurre traumi.

Vi sono varie attività che possono aiutare a massimizzare la forza del diaframma e forse a diminuire il rischio di problemi polmonari ricorrenti. Oltre all'utilizzo intermittente della spirometria stimolante, altre attività come la respirazione profonda, il nuoto o l'idroterapia e il canto potrebbero aiutare a migliorare la funzionalità polmonare a lungo termine.

L'ipertensione polmonare (PH) è una complicanza della SIT che è una caratteristica comune della FOP. I primi sintomi non sono specifici e comprendono dispnea da sforzo e affaticamento. Nella FOP, bisogna fortemente sospettare se la malattia polmonare restrittiva è grave o moderata per un periodo di tempo prolungato. Se si sospetta una PH, è necessario eseguire un'ecocardiografia transtoracica, che consente una stima in modo non invasivo della pressione sistolica arteriosa polmonare (di solito > 25 mm Hg nella PH) e una valutazione delle dimensioni e della funzione del cuore a destra e sinistra. Sebbene il cateterismo cardiaco destro confermi la diagnosi di PH, nella FOP può essere ragionevolmente rinviato in presenza di una grave malattia polmonare restrittiva nota o di altre cause prossimali, come una cardiopatia avanzata del lato sinistro o l'ipossia cronica. Quando è possibile, il trattamento della condizione di base è l'obiettivo primario della gestione della PH; tuttavia, nella FOP, la PH è più comunemente associata a una malattia polmonare restrittiva che non è facilmente trattabile a causa dell'immobilità della cavità toracica. Pertanto, nella FOP, la terapia per la PH è diretta alla PH stessa ed è meglio gestita dagli pneumologi. Esistono prove aneddotiche dell'uso di inibitori della fosfodiesterasi-5, come il sildenafil o il tadalafil, che dovrebbero essere presi in considerazione come terapia orale iniziale per la PH lieve o moderata.

## **Bibliografia**



Bergofsky EH. Respiratory failure in disorders of the thoracic cage. **Am Rev Resp Dis** 119: 643–669, 1979

Kaplan FS, Glaser DL. Thoracic insufficiency syndrome in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Rev Bone Miner Metab** 3: 213-216, 2005

Kaplan FS, Zasloff MA, Kitterman JA, Shore EM, Hong CC, Rocke DM. Early mortality and cardiorespiratory failure in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Joint Surg Am** 92: 686-691, 2010

Kilmartin, E, Grunwald, Z, Kaplan FS, Nussbaum BL. General anesthesia for dental procedures in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva: A review of 42 cases in 30 patients. **Anesth Analg** 118: 298-301, 2014

Kou S, De Cunto C, Baujat G, Wentworth KL, Grogan DR, Brown MA, Di Rocco M, Keen R, Al Mukaddam M, le Quan Sang KH, Masharani U, Kaplan FS, Pignolo RJ, Hsiao EC. Patients with ACVR1(R206H) mutations have an increased prevalence of cardiac conduction abnormalities on electrocardiogram in a natural history study of fibrodysplasia ossificans progressiva. **Orphanet J Rare Dis** 2020 Jul 29;15(1):193

Kussmaul WG, Esmail AN, Sagar Y, Ross J, Gregory S, Kaplan FS. Pulmonary and cardiac function in advanced fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop** 346: 104-109, 1998

Shah PB, Zasloff MA, Drummond D, Kaplan FS. Spinal deformity in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Joint Surg Am** 76: 1442–1450, 1994

## 6. Salute respiratoria nella FOP

Una buona salute respiratoria è importante per tutti. Ciò è particolarmente vero per i soggetti affetti da FOP, poiché quest'ultima può ridurre gravemente la capacità respiratoria a causa delle deformazioni della parete toracica, dell'ossificazione eterotopica e della scoliosi (Shah et al., 1994; Towler et al., 2020; Botman et al, 2021).

Il mantenimento di una buona salute dell'apparato respiratorio richiede alcuni accorgimenti:

*Prevenzione delle infezioni, in particolare durante la stagione influenzale:* Assicurarsi che tutti i pazienti affetti da FOP e i loro familiari si lavino regolarmente le mani e usino gel alcolici. Evitare i luoghi in cui l'infezione può essere facilmente trasmessa. Nel caso in cui sia necessario esporsi, si consiglia ai soggetti affetti da FOP di indossare una semplice mascherina chirurgica per ridurre il rischio di respirare goccioline infette (ad esempio da uno starnuto). Queste mascherine non sono destinate a filtrare tutti i virus e i batteri infettivi, ma bilanciano l'esigenza di diminuire il rischio di esposizione a gocce più grandi con una respirazione confortevole. In alternativa, una maschera N95 o KN95 di alta qualità può essere molto efficace per ridurre l'esposizione.

*Mantenimento della capacità respiratoria:* Si consigliano 15-30 minuti al giorno di attività respiratoria attiva. Questa attività non deve essere fastidiosa o causare dolore, ma serve a mantenere in salute il diaframma e gli altri muscoli respiratori. Tra le attività consigliate vi sono vocalizzi vigorosi (ad es. canto, come in un coro; attività vocale continua ad alto volume, come cantare sotto la doccia), soffiare bolle (di sapone), ecc.

Per alcuni, uno spirometro incentivante può integrare le vocalizzazioni vigorose. Questi dispositivi possono essere utilizzati per misurare la capacità polmonare. Tuttavia, si consiglia di usarli per mantenere la capacità polmonare e assicurarsi che i polmoni siano ben ventilati.

I pazienti affetti da FOP che decidono di sottoporsi a vaccinazione antinfluenzale annuale devono utilizzare la vaccinazione sottocutanea, somministrata da un operatore esperto. La vaccinazione antinfluenzale non dovrebbe essere somministrata durante una riacutizzazione e non prima di almeno 2 settimane dalla sua risoluzione. Independentemente dal fatto che il paziente FOP decida o meno di sottoporsi al vaccino antinfluenzale, tutti i membri più stretti della famiglia, i contatti domestici e le persone che si prendono cura di lui dovrebbero essere immunizzati.

Nel caso in cui non si riesca a ottenere il vaccino antinfluenzale, per qualsiasi motivo, avere a disposizione una scorta di Oseltamivir (Tamiflu) durante la stagione influenzale è una precauzione ragionevole. Ai primi sintomi dell'influenza (febbre o sensazione di febbre/raffreddore, tosse, mal di gola, naso che cola o chiuso, dolori muscolari o corporei, mal di testa, affaticamento (stanchezza), vomito e diarrea), è necessario assumere la prima dose di Oseltamivir e contattare immediatamente il proprio medico (Jefferson et al., 2014).

I pazienti devono prendere in considerazione anche i vaccini per altre malattie respiratorie, tra cui quelli contro lo pneumococco e il COVID-19. Per ulteriori dettagli, consultare le rispettive sezioni.

Esistono molti tipi di spirometri incentivanti e molte strategie diverse per il mantenimento della funzione polmonare. L'IFOPA ne fornisce due tipi a seconda dell'età e delle esigenze della mascella.

### **Fischietto per il flusso di picco (per bambini piccoli)**

Per i bambini piccoli si consiglia un fischietto per il picco di flusso. Questi fischietti emettono un suono quando l'aria viene soffiata abbastanza velocemente attraverso il fischietto. La parte più importante di questo dispositivo è la respirazione profonda, non l'effettiva capacità di generare il suono del fischietto! Il paziente deve:

1. Sedersi in posizione eretta o stare in piedi.
2. Posizionare il fischietto in bocca e assicurarsi che le labbra siano ben chiuse.
3. Inspirare lentamente il più possibile (questa è la parte più importante). Trattenerne il respiro per circa 10 secondi.
4. Espirare rapidamente attraverso il fischietto per generare il suono.
5. Riposare tra un respiro e l'altro.
6. Ripetere 10 volte, con brevi pause di riposo tra l'una e l'altra.
7. Il paziente deve interrompere la terapia in caso di vertigini o di dolori al petto.

Il fischio deve essere impostato in base al flusso di picco stimato dal paziente in un giorno normale (cioè deve essere semplicemente in grado di fischiare). Le tabelle standard con i valori di FEV1 non sono utili nella FOP a causa della presenza di deformità; tuttavia, valori precedenti di PFT (test di funzionalità polmonare) possono servire da guida. L'obiettivo è incoraggiare respiri profondi per ridurre al minimo l'atelettasia, piuttosto che aumentare il picco di flusso. Il fischietto del flusso serve come incentivo per i bambini.

### **Spirometro ad incentivo**

Lo spirometro incentivante è destinato ai bambini più grandi e agli adulti. Sono disponibili molti modelli. L'obiettivo, tuttavia, è lo stesso con tutti i modelli: fare respiri lenti e profondi per espandere i polmoni. Il paziente deve:

1. Sedersi in posizione eretta su una sedia o un letto o stare in piedi.
2. Tenere lo spirometro davanti al viso all'altezza degli occhi. Molti pazienti affetti da FOP non sono in grado di farlo a causa dell'anchilosi delle articolazioni degli arti superiori. Potrebbero aver bisogno di assistenza o di avere lo spirometro posizionato abbastanza vicino da poterlo usare senza doverlo tenere con entrambe le mani.
3. Chiudere le labbra intorno al boccaglio per sigillarlo.
4. Espirare lentamente e completamente.
5. Inspirare lentamente dalla bocca il più profondamente possibile.
6. Il pistone sale con l'inspirazione.
7. Trattenerne il respiro per 10 secondi (il pistone può scendere durante questo periodo), quindi espirare.

8. Ripetere 10 volte, con brevi pause di riposo tra l'una e l'altra.
9. Fermarsi e riposare in caso di vertigini in qualsiasi momento.
10. Eseguire questa routine due volte al giorno.

## Bibliografia

Botman E, Smilde BJ, Hoebink M, Treurniet S, Raijmakers P, Kamp O, Teunissen BP, Bökenkamp A, Jak P, Lammertsma AA, van den Aardweg JG, Boonstra A, Eekhoff EMW. Deterioration of pulmonary function: An early complication in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. **Bone Rep** 2021 Feb 25; 14:100758

Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Onakpoya I, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Heneghan CJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. **Cochrane Database Syst Rev** 2014 Apr 10;(4)

Shah PB, Zasloff MA, Drummond D, Kaplan FS. Spinal deformity in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Joint Surg** 76-A: 1442-1450, 1994

Towler OW, Shore EM, Kaplan FS. Skeletal malformations and developmental arthropathy in individuals who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **Bone** 2020 Jan;130:115116.

## 7. Vaccinazione per malattie diverse da Influenza e COVID 19

I vaccini contro varie malattie infettive hanno ridotto drasticamente la morbilità e la mortalità per malattie infettive (Roush et al., 2007). Poiché i soggetti con FOP sono soggetti alle stesse malattie infettive della popolazione generale, le vaccinazioni sono essenziali nella FOP. Tuttavia, ci sono diverse considerazioni e precauzioni importanti per quanto riguarda l'immunizzazione delle persone affette da FOP, che vengono discusse di seguito.

**Disclaimer: alcune di queste informazioni riportate si riferiscono solo agli USA.**

Il Comitato consultivo sulle pratiche di immunizzazione (ACIP) del Centro per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) ha pubblicato delle tabelle con le raccomandazioni per l'immunizzazione di bambini, adolescenti e adulti. La tabella per i bambini e gli adolescenti è disponibile al seguente indirizzo: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/childadolescent.html>  
La tabella per adulti: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html>

Inoltre, questi siti contengono numerose altre informazioni sulle vaccinazioni, tra cui tabelle di immunizzazione amici-genitori, risorse per i genitori, risorse per gli adulti, risorse per i professionisti della salute, dichiarazioni informative sui vaccini e informazioni cliniche aggiornate sui vaccini Covid-19.

Queste raccomandazioni di immunizzazione, aggiornate l'ultima volta nel febbraio 2023, sono state approvate dall'American Academy of Pediatrics, dall'American Academy of Family Practitioners e dall'American College of Obstetricians and Gynecologists.

Per la maggior parte dei vaccini somministrati nell'infanzia, l'ACIP raccomanda la somministrazione intramuscolare (IM). **Tuttavia, le iniezioni IM sono controindicate nella FOP a causa del rischio di ossificazione eterotopica (HO) nel sito di iniezione e talvolta in altre parti del corpo.** Lanchoney e collaboratori hanno riferito che l'iniezione IM di vaccini contro la difterite-pertosse-tetano (DPT) ha causato riacutizzazioni e conseguente HO nel 27% dei bambini con FOP e, in alcuni casi, la perdita permanente del movimento articolare (Lanchoney et al., 1995).

Inoltre, anche l'iniezione sottocutanea (SubQ) di vaccini di tipo DPT può causare riacutizzazioni, HO e perdita di mobilità articolare (F. Kaplan, comunicazione personale). Pertanto, sembra che alcuni componenti non identificati dei vaccini di tipo DPT possano causare riacutizzazioni e conseguente HO nei soggetti affetti da FOP, indipendentemente dalla via di somministrazione. **Alla luce di queste esperienze, si raccomanda di non somministrare vaccini di tipo DPT a soggetti affetti da FOP.**

Altre vaccinazioni somministrate per via sottocutanea non sono state segnalate come causa di riacutizzazioni o di HO nei soggetti affetti da FOP. In particolare, non sono stati segnalati casi di flare-up a seguito di immunizzazione sottocutanea con i vaccini MPR o MPRV, nonostante questi contengano virus vivi.

Nei soggetti affetti da emofilia, le iniezioni IM possono causare emorragie. A causa di questo rischio, la Federazione Mondiale per l'Emofilia raccomanda la via sottocutanea per tutte le vaccinazioni per i soggetti emofilici (Srivastava et al., 2020). Nella maggior parte dei Centri per il trattamento dell'emofilia è prassi raccomandare la somministrazione per via sottocutanea di tutti i vaccini (Ragni et al., 2000; Ritchey, 2005; Carpenter et al., 2015; Schaefer et al., 2017). Tuttavia, dei vaccini raccomandati per la somministrazione IM e somministrati sottocute ai pazienti emofilici, ad oggi solo i vaccini contro l'epatite A (Ragni et al., 2000), l'epatite B (Carpenter et al., 2015) e la difterite-tetano (Cook, 2008; Schaefer et al., 2017) hanno dimostrato di essere efficaci nel fornire immunità. Non ci sono dati pubblicati sull'efficacia di altri vaccini IM somministrati sottocute.

Una preoccupazione per la somministrazione di diversi vaccini SubQ è stata la formazione di granulomi nel sito di iniezione (Pembroke & Marten, 1979). Questi granulomi sono considerati il risultato di un'ipersensibilità all'alluminio, un adiuvante degli altri componenti del vaccino. In uno studio prospettico di coorte condotto in Svezia, Bergfors e collaboratori hanno riportato che granulomi di lunga durata e intensamente pruriginosi si sono verificati in meno dell'1% dei bambini che hanno ricevuto iniezioni di vaccini DPT. L'incidenza dei granulomi è risultata simile sia che le iniezioni siano state somministrate per via IM che per via subQ. (Bergfors et al., 2003 e 2014). Inoltre, non sono stati segnalati granulomi con vaccini SubQ somministrati a pazienti con emofilia (Ritchey, 2005; J. Huang, comunicazione personale). Non siamo a conoscenza della formazione di granulomi in seguito a vaccinazioni in soggetti affetti da FOP.

Sulla base delle informazioni di cui sopra, potrebbe sembrare ragionevole raccomandare ai soggetti affetti da FOP di ricevere tutte le vaccinazioni raccomandate tramite iniezione sottocutanea. Tuttavia, la situazione è più complicata. Molti dei vaccini di routine sono coniugati con componenti di vaccini antidifterici o antitetanici. Poiché non sono stati identificati i componenti dei vaccini di tipo DPT che causano le riacutizzazioni della FOP e l'HO, può essere prudente per i pazienti affetti da FOP evitare i vaccini coniugati con componenti di vaccini DPT (vedere le sezioni 4 e 5).

### ***Raccomandazioni per la vaccinazione nella FOP:***

Le sezioni seguenti elencano i vaccini raccomandati dall'ACIP per l'immunizzazione di routine dei soggetti dalla nascita ai 18 anni e per gli adulti, insieme alle nostre cautele per la somministrazione ai soggetti affetti da FOP. L'età media della diagnosi di FOP è di poco inferiore ai sei anni (Kitterman et al., 2005). Pertanto, molti vaccini saranno già stati somministrati per via IM quando alla persona è stata diagnosticata la FOP.

***Raccomandazione generale: Non somministrare ALCUNA vaccinazione ai soggetti affetti da FOP durante una riacutizzazione. Sarebbe preferibile attendere 6-8 settimane dopo la risoluzione clinica della riacutizzazione.***

### ***Raccomandazioni relative a vaccini specifici:***

**1. I vaccini che l'ACIP raccomanda di somministrare a tutti sottocute e che sembrano essere sicuri per i pazienti con FOP:** (non contengono componenti di difterite o tetano).

- Vaccino contro morbillo, parotite e rosolia (MPR; nomi commerciali: M-M-R II, Priorix)

- Vaccino contro la varicella (VAR; nome commerciale: Varivax)
- Vaccino contro morbillo, parotite, rosolia e varicella (MPRV; nome commerciale: ProQuad)
- Vaccino antipolio inattivato (IPV; nome commerciale: Ipol)
- Vaccino polisaccaridico pneumococcico 23-valente (PPSV23; nome commerciale: Pneumovax-23)

**2. I vaccini raccomandati dall'ACIP che devono essere somministrati per via IM, ma sono efficaci per via subQ e sono probabilmente sicuri per i pazienti affetti da FOP:** (non contengono componenti di difterite o tetano).

- Vaccino contro l'epatite A (HepA; nomi commerciali: Havrix, VAQTA)
- Vaccino contro l'epatite B (HepB; nomi commerciali: Energix-B, Recombivax-HB, Heplisav-B)

**3. I vaccini che l'ACIP raccomanda di somministrare per via IM sono probabilmente sicuri per i pazienti affetti da FOP, ma non ci sono dati sulla loro efficacia se somministrati per via subQ** (non contengono componenti della difterite o del tetano).

- Vaccino contro il meningococco di sierogruppo B (MenB; nomi commerciali: Bexsero; Trumenba)
- Vaccino contro il Papillomavirus Umano (HPV; nome commerciale: Gardasil-9)
- Vaccino contro l'*Haemophilus influenzae* di tipo B (HiB; nome commerciale: PedvaxHIB). Si noti che questa è l'unica marca di HiB che non è coniugata con un componente della difterite o del tetano.

**4. I vaccini che l'ACIP raccomanda di somministrare per via IM, ma non ci sono dati sulla loro efficacia se somministrati per via subQ; questi vaccini potrebbero NON essere sicuri per i pazienti affetti da FOP perché sono coniugati con un componente della difterite o del tetano:**

- Vaccino anti-*Haemophilus influenzae* di tipo B (HiB; nomi commerciali: Hiberix; Act HiB)
- Sierogruppi meningococcici A, C, W, Y (nomi commerciali: Menactra; Menveo)
- Vaccino pneumococcico coniugato 13-valente (PCV13; nome commerciale: Prevnar-13)
- Vaccino pneumococcico coniugato 15-valente (PCV15; nome commerciale: Vaxneuvance)
- Vaccino combinato HiB/MenC (nomi commerciali: Menitorix; Menhibrix)

#### **5. Vaccini tipo difterite, pertosse e tetano:**

Questi vaccini non sono raccomandati di routine nella FOP a causa dell'esperienza che possono causare riacutizzazioni, HO e perdita permanente del movimento articolare (Lanchoney et al., 1995; F. Kaplan, comunicazione personale). Pertanto, è necessario prendere alcune precauzioni per evitare o trattare le malattie che questi vaccini prevengono. Tuttavia, possono verificarsi situazioni in cui il vaccino deve essere somministrato per prevenire malattie pericolose per la vita (vedere la sezione C 4, di seguito):

- A. La **difterite** è una malattia rara negli Stati Uniti, con meno di 1 caso all'anno negli ultimi 20 anni. In caso di sospetto clinico di difterite, seguire le linee guida per la diagnosi e il trattamento dei CDC (<https://www.cdc.gov/diphtheria/index.html>) e dell'American Academy of Pediatrics (Kimberlin et al., 2021, Diphtheria) e consultare uno specialista in malattie infettive.
- B. La **pertosse** è un rischio particolare per i neonati e per le persone con compromissione respiratoria (comune nella FOP). Tutti i contatti familiari dei soggetti affetti da FOP devono essere immunizzati per la pertosse. Se c'è un'epidemia locale di pertosse, i soggetti affetti da FOP non devono frequentare la scuola durante l'epidemia. Se si sospetta la presenza di pertosse in un individuo con FOP, è necessario iniziare un trattamento precoce con antibiotici come raccomandato dai CDC (<https://www.cdc.gov/pertussis/>) e dall'American Academy of Pediatrics (Kimberlin et al, 2021, Pertussis). Se a un contatto familiare viene diagnosticata la pertosse, l'individuo con FOP deve essere sottoposto a profilassi post-esposizione.
- C. **Tetano**. In caso di ferita considerata a rischio di tetano, seguire le linee guida per la "Gestione delle ferite per la prevenzione del tetano" dei CDC (<https://www.cdc.gov/tetanus/index.html>) e dell'American Academy of Pediatrics (Kimberlin et al, 2021, Tetanus). Si raccomanda inoltre di consultare uno specialista in malattie infettive. L'uso di immunoglobuline antitetaniche (TIG) somministrate per via sottocutanea deve essere preso in considerazione per la gestione acuta.

**Ulteriori considerazioni sul TIG per la FOP includono:**

- 1) Se la TIG deve essere somministrata per via IM, il sito di iniezione deve essere scelto in prossimità di articolazioni o muscoli che hanno già perso la loro funzione. Può trattarsi di un sito non standard. In questo modo, se si sviluppa una riacutizzazione, è meno probabile che peggiori significativamente la mobilità. In alternativa, la TIG può essere somministrata sottocute, ma l'efficacia è sconosciuta. Tuttavia, dati recenti in pazienti immunocompromessi dimostrano che le immunoglobuline possono essere somministrate efficacemente per via sottocutanea.
- 2) Poiché l'iniezione IM di TIG può precipitare una riacutizzazione, somministrare prednisone profilattico 2 mg/kg/die (fino a un massimo di 100 mg/die) per 2 giorni. Quindi ridurre la dose giornaliera del 50% a giorni alterni. Si noti che si tratta di un periodo più breve rispetto a quello normalmente previsto per il trattamento di una riacutizzazione, che di solito è di 4 giorni con 2 mg/kg/die. Il prednisone profilattico è raccomandato solo con la TIG e non è necessario per altre vaccinazioni.
- 3) Poiché l'iniezione IM può causare un'inflammatione significativa, somministrare ibuprofene immediatamente prima dell'iniezione e continuare con il dosaggio standard per età/peso per 7 giorni, anche se non sono presenti sintomi.
- 4) Nel caso in cui la TIG non sia disponibile e l'unica opzione sia quella di utilizzare un vaccino contenente Td, il vaccino Td deve essere somministrato sottocute e al paziente con FOP deve essere somministrato prednisone profilattico 2 mg/kg/die (fino a un massimo di 100 mg/die) per 2 giorni. Quindi ridurre la dose giornaliera di prednisone del 50% a giorni alterni. Si noti che si tratta di un trattamento più breve rispetto a quello usuale per il trattamento di una riacutizzazione, che di solito è di 4 giorni a 2 mg/kg/die seguito da un taper giornaliero.

**6. I vaccini contro il Rotavirus (nomi commerciali: Rotarix, RotaTeq)** sono vaccini orali che contengono virus vivi. Il CDC raccomanda questi vaccini per i neonati dai 2 ai 6 mesi di età per prevenire la gastroenterite da Rotavirus. Poiché la maggior parte delle persone affette da FOP viene diagnosticata solo in tarda età, molti di loro hanno già ricevuto uno di questi vaccini prima che la FOP venga diagnosticata.

**7. Il vaccino contro la dengue (nome commerciale: Dengvaxia)** è raccomandato solo per i bambini e gli adolescenti di età compresa tra i 9 e i 16 anni che hanno una precedente infezione da virus della dengue confermata in laboratorio e vivono in un'area in cui la dengue è endemica.

## 8. Altri vaccini

- A. **Vaccini Covid-19.** Vedere la sezione sui vaccini COVID
- B. **Vaccino contro il colera** (nomi commerciali: Dukoral; Shancol; Euvichol-Plus): Questi vaccini orali sono raccomandati solo per: (i) nelle aree in cui si verifica la trasmissione locale del colera; (ii) durante le crisi umanitarie ad alto rischio di colera; e (iii) durante i focolai di colera. Nessuno di questi vaccini è attualmente disponibile negli Stati Uniti. Non sono disponibili dati relativi a questi vaccini nella FOP. (<https://www.cdc.gov/cholera/vaccines.html>)
- C. **Il vaccino contro l'encefalite giapponese (JE-Vax; nome commerciale: Ixiaro)** viene somministrato di routine in diversi Paesi asiatici dove il rischio di questa malattia è elevato. Questo vaccino viene somministrato per via IM; non ci sono informazioni sulla somministrazione subQ di Ixiaro. A causa degli alti tassi di mortalità e di sequele neurologiche dell'encefalite giapponese (Hills et al, 2019), i soggetti che intendono recarsi in Asia dovrebbero discutere con il proprio medico se l'effetto protettivo del vaccino sia superiore al rischio di riacutizzazioni o di HO derivante dalla somministrazione IM del vaccino.
- D. **I vaccini antirabbici** (nomi commerciali: Imovax; RabAvert) sono vaccini cellulari raccomandati dal CDC e vengono somministrati nei giorni 0, 3, 7 e 14 dopo l'esposizione alla rabbia (<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/rabies.html>). Entrambi i vaccini possono essere somministrati per via intradermica, che è altrettanto immunogena e sicura di quella IM (<https://www.who.int/teams/control-of-neglected-tropical-diseases/rabies/vaccinations-and-immunization>).

- E. **Tubercolosi: il vaccino Bacille Calmette-Guerin (BCG)** viene somministrato di routine ai neonati per prevenire la tubercolosi nei Paesi e nelle aree ad alto rischio di malattia. A seconda della preparazione, il BCG può essere somministrato per via percutanea con un dispositivo di puntura multipla o iniettato per via intradermica (Hawkridge et al., 2008).
- F. **Vaccino contro la febbre tifoide** (nomi commerciali: Typhim Vi; Vivotif): L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda l'immunizzazione per la protezione contro la febbre tifoidea solo per gli individui che vivono in aree ad alto rischio di malattia. Typhim Vi viene somministrato per via IM per individui di età superiore ai 2 anni; Vivotif viene somministrato per via orale per gli individui di età superiore ai 6 anni. I soggetti affetti da FOP che intendono recarsi in aree ad alto rischio di febbre tifoidea devono consultare il proprio medico per decidere se il rischio di febbre tifoidea è superiore al rischio del vaccino. Altri due vaccini contro il tifo (Typhbar Vi e Pedatyph) sono coniugati con il tossoide tetanico e non dovrebbero essere somministrati a soggetti affetti da FOP.
- G. **Vaccino contro la febbre gialla** (nomi commerciali: YF-VAX, Stamaril). YF-VAX è raccomandato per le persone di età pari o superiore a 9 mesi che viaggiano o vivono in aree a rischio di trasmissione della febbre gialla in Sud America e in Africa. Questo vaccino viene somministrato sottocute. Al momento la disponibilità di YF-VAX è limitata. Stamaril non è disponibile negli Stati Uniti.
- H. **Vaccini contro lo Zoster** (nomi commerciali: Shingrix; Vostarax) L'ACIP raccomanda il vaccino contro lo Zoster solo ai soggetti di età pari o superiore a 50 anni per prevenire l'Herpes Zoster, dovuto alla riattivazione del virus Zoster-Varicella che causa la Varicella. Sono disponibili due vaccini. Shingrix è un vaccino ricombinante che non contiene virus vivi. Vostarax è un vaccino a virus vivo. Per i soggetti affetti da FOP di età pari o superiore a 50 anni, questi vaccini devono essere somministrati sottocute.
- I. **Virus respiratorio sinciziale (RSV)**. Attualmente esistono due vaccini approvati (Arexvy o Abrysvo) per l'RSV. Entrambi i vaccini vengono somministrati per via intramuscolare e non devono essere somministrati a soggetti affetti da FOP.

## Bibliografia

Bergfors E, Hermansson G, Nystrom-Kronander U, Falk L, Valter L, Trollfors B. How common are long-lasting, intensely itching vaccination granulomas and contact allergy to aluminum induced by currently used pediatric vaccines? A prospective cohort study. **Eur J Pediatr** 173: 1297-1307, 2014

Bergfors E, Trollfors B, Inerot A. Unexpectedly high incidence of persistent itching nodules and delayed hypersensitivity to aluminium in children after the use of adsorbed vaccines from a single manufacturer. **Vaccine** 22: 64-69, 2003

Carpenter SL, Soucie JM, Presley RJ, Ragni MV, Wicklund BM, Silvey M, Davidson H. Hepatitis B vaccination is effective by subcutaneous route in children with bleeding disorders: a universal data collection database analysis. **Haemophilia** 21: e39-e43, 2015

Cook IF. Evidence based route of administration of vaccines. **Hum Vaccin** 26: 67-73, 2008

Hawkridge A, Hatherill M, Little F, Goetz MA, Barker L, Mahomed H, Sadoff J, Hanekom W, Gaiter L. Efficacy of percutaneous versus intradermal BCG in the prevention of tuberculosis in South African infants: randomized trial. **BMJ** 337:a2052, 2008

Hills SL, Walter EB, Atmar RL, Fischer M. Japanese encephalitis vaccine: recommendations of the Advisory Committee on immunization practices. **MMWR** 19:68:1-33, 2019

Kimberlin DW, *et al.* **Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases (32nd Ed)**. American Academy of Pediatrics. **Diphtheria**, pp 304-307; **Pertussis**, pp 578-589; **Tetanus**, pp 750-755, 2021

Kitterman JA, Kantanie S, Rocke DM, Kaplan FS. Iatrogenic harm caused by diagnostic errors in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Pediatrics** 116: e654-e661, 2005

Lanchoney TF, Cohen RB, Rocke DM, Zasloff MA, Kaplan FS. Permanent heterotopic ossification at the injection site after diphtheria-tetanus-pertussis immunizations in children who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Pediatr** 126: 762-764, 1995

Pembroke AC and Marten RH. Unusual cutaneous reactions following diphtheria and tetanus immunization. **Clin Exp Dermatol** 4: 345-348, 1979

Ragni MV, Lusher JM, Koerper MA, Manco-Johnson M, Krause DS. Safety and immunogenicity of subcutaneous hepatitis A vaccine in children with haemophilia. **Haemophilia** 6: 98-103, 2000

Ritchey AK. Administration of vaccines to infants and children with hemophilia. A survey of Region III comprehensive hemophilia treatment centers. **Blood** 106: 4079, 2005

Roush SW, Murphy TV, and the Vaccine-Preventable Disease Table Working Group. Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States. **JAMA** 298: 2155-2163, 2007

Schaefer BA, Gruppo RA, Mullins ES, Tarango C: Subcutaneous diphtheria and tetanus vaccines in children with haemophilia: a pilot study and review of the literature. **Haemophilia** 23: 904-909, 2017

Srivastava A, *et al.* WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd Ed. **Haemophilia** 26 Suppl 6: 1-158, 2020

## 8. Immunizzazioni per l'influenza nella FOP

L'influenza è una delle principali cause di morbilità e mortalità in tutto il mondo. È particolarmente pericolosa per le persone affette da FOP (Scarlett *et al.*, 2004). Ogni anno vengono prodotti vaccini antinfluenzali basati sui ceppi che si prevede saranno prevalenti nel ciclo successivo. I Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) raccomandano la vaccinazione antinfluenzale entro la fine di ottobre negli Stati Uniti. In altri Paesi possono essere disponibili calendari e tipi/marche di vaccini diversi. La tempistica delle vaccinazioni deve essere stabilita con il fornitore di assistenza sanitaria locale.

Le forme più comuni di vaccinazione antinfluenzale sono somministrate per via intramuscolare (IM) o sotto forma di virus vivo attenuato somministrato per via intranasale. Nel giro di alcuni anni, possono essere disponibili vaccini antinfluenzali transdermici e intradermici (somministrati tramite un cerotto attraverso la pelle o iniettati appena sotto la pelle ma non nei tessuti più profondi). La disponibilità si basa sulle valutazioni di produzione e di efficacia che vengono effettuate annualmente su quel lotto di vaccino.

### ***I vaccini antinfluenzali vivi attenuati non sono raccomandati***

La forma intranasale attenuata viva del vaccino antinfluenzale (come il Flumist® negli Stati Uniti) è stata segnalata come associata a flares in alcuni pazienti con FOP (F. Kaplan, comunicazione personale). Per questo motivo, il vaccino intranasale non è raccomandato ai pazienti con FOP o ai loro familiari.

### ***Sono da preferire i vaccini transdermici o intradermici, se disponibili.***

Se sono disponibili forme transdermiche o intradermiche del vaccino antinfluenzale, consigliamo, come facciamo da molti anni, di utilizzare queste vie. Le informazioni sul vaccino antinfluenzale stagionale negli Stati Uniti sono disponibili sul sito web dei CDC: <https://www.cdc.gov/flu/vaccines/index.htm>



### ***Via alternativa sottocutanea per la somministrazione del vaccino antinfluenzale***

Negli anni in cui le forme transdermiche o intradermiche non sono disponibili, raccomandiamo che le persone affette da FOP ricevano il vaccino antinfluenzale utilizzando un protocollo modificato in cui il vaccino antinfluenzale normale viene somministrato per via sottocutanea. Sebbene non vi siano dati chiari sull'efficacia di questo metodo, studi precedenti suggeriscono che vi sarà una certa efficacia nonostante la somministrazione per via diversa. Si noti che per somministrare il vaccino antinfluenzale sarà probabilmente necessario rivolgersi a un medico o a uno studio medico, poiché molti luoghi (ad esempio le farmacie) non si discostano dal loro normale protocollo di iniezione intramuscolare.

- Per i bambini, somministrare una dose (in genere 0,25 ml, a seconda della formulazione) di vaccino intramuscolare per via sottocutanea. Non somministrare il vaccino per via intramuscolare.
- Per gli adulti, somministrare due dosi della dose pediatrica (in genere 0,25 ml ciascuna) per via intramuscolare, in due sedi diverse. In alternativa, la dose normale per adulti (in genere 0,5 ml, a seconda della formulazione) deve essere suddivisa e somministrata come due iniezioni sottocutanee separate in due sedi diverse. Non è necessario che le sedi siano molto distanti tra loro. L'iniezione di 0,5 ml per via sottocutanea in qualsiasi sede può risultare fastidiosa. L'ICC NON raccomanda di somministrare il vaccino per via intramuscolare.

### ***Precauzioni speciali per la vaccinazione dei pazienti con FOP***

Per tutte le vaccinazioni nelle persone affette da FOP, si raccomanda che:

- Il sito di iniezione deve essere scelto vicino a un'articolazione o a un gruppo muscolare già colpito dall'HO e in una posizione che non provochi complicazioni in caso di formazione di osso eterotopico. In questo modo, se si sviluppa un'inflammazione, è meno probabile che si verifichi una perdita di mobilità.
- Per tutti i pazienti, si raccomanda di assumere una dose di acetaminofene o di ibuprofene insieme al vaccino, per sopperire al disagio che il vaccino può causare.
- Le vaccinazioni non devono essere somministrate entro 2 settimane da una riacutizzazione o da sintomi simili alla riacutizzazione. Si consiglia di attendere almeno 2 settimane, ma meglio se 6-8 settimane, perché le riacutizzazioni possono spesso verificarsi in gruppi temporali. Questa strategia viene utilizzata per ridurre le probabilità che un vaccino induca una successiva riacutizzazione.

I membri della famiglia che vivono nella stessa casa e gli assistenti dovrebbero sottoporsi alla vaccinazione antinfluenzale intramuscolare standard secondo i tempi previsti. Lo spray antinfluenzale nasale NON è raccomandato per coloro che sono a stretto contatto con persone affette da FOP perché il virus attenuato, anche se più debole, può comunque provocare un lieve caso di influenza ai contatti.

**Tenete presente che le persone affette da FOP devono evitare QUALSIASI vaccinazione durante una riacutizzazione attiva e per almeno 6-8 settimane successive.**

### ***Antivirali - Oseltamivir/Tamiflu***

Se una persona affetta da FOP o chiunque viva con una persona affetta da FOP o se ne prenda cura sviluppa sintomi che suggeriscono influenza, deve essere valutata tempestivamente (compresa la valutazione di altre infezioni, come COVID o RSV) e prendere in considerazione un trattamento antivirale (ad es. oseltamivir, Tamiflu®). L'oseltamivir è efficace solo contro l'influenza e non funziona contro il raffreddore comune o altri virus. L'efficacia di oseltamivir è massima nella fase iniziale dell'infezione, per cui è importante rivolgersi tempestivamente a un medico quando iniziano i sintomi (in genere una combinazione di febbre alta e sintomi respiratori superiori). Test con tampone nasale può essere necessario per confermare l'infezione da influenza. L'Oseltamivir non ha una lunga durata di conservazione, quindi in genere si consiglia di avere una prescrizione "in attesa" in una farmacia aperta 24 ore su 24 e di iniziare il trattamento una volta che l'infezione da influenza sia stata confermata da un medico (Jefferson et al., 2014).

### ***Prevenzione delle infezioni per tutti***

Tutti dovrebbero praticare azioni preventive quotidiane per fermare la diffusione dei germi, come condiviso dai CDC sul loro sito web <https://www.cdc.gov/flu/protect/preventing.htm>

1. Cercate di evitare il contatto ravvicinato con le persone malate.
2. Quando si è malati, limitare il più possibile il contatto con gli altri per evitare di infettarli.
3. Se siete malati con sintomi influenzali, il CDC raccomanda di rimanere a casa per almeno 24 ore dopo la scomparsa della febbre, tranne che per ricevere cure mediche o per altre necessità. (La febbre dovrebbe essere passata per 24 ore senza l'uso di un farmaco per abbassare la febbre).
4. Coprite il naso e la bocca con un fazzoletto quando tossite o starnutite. Gettare il fazzoletto nella spazzatura dopo averlo usato.
5. Lavarsi spesso le mani con acqua e sapone. Se l'acqua e il sapone non sono disponibili, utilizzare un prodotto a base di alcol per le mani.
6. Evitate di toccarvi gli occhi, il naso e la bocca. I germi si diffondono in questo modo.
7. Pulire e disinfettare le superfici e gli oggetti che possono essere contaminati da germi come quelli dell'influenza.
8. Per ulteriori informazioni sulle azioni che le persone e le comunità possono intraprendere per contribuire a rallentare la diffusione di malattie come l'influenza, si vedano le [Azioni preventive quotidiane](#) e gli Interventi non farmacologici (NPI).

## Bibliografia

Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Onakpoya I, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Heneghan CJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Apr 10;(4)

Scarlett RF, Rocke DM, Kantanie S, Patel JB, Shore EM, Kaplan FS. Influenza-like viral illnesses and flare-ups of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *Clin Orthop Rel Res* 423: 275-279, 2004

## 9. Precauzioni e linee guida sul Coronavirus (COVID-19) per i pazienti e le famiglie

La pandemia da Coronavirus (COVID-19) continua a rappresentare un rischio significativo per la popolazione mondiale, con l'emergere di nuove varianti del virus SARS-CoV-2. L'ICC raccomanda alle persone affette da FOP di continuare a seguire misure precauzionali per prevenire l'infezione da SARS-CoV-2, il virus che causa la malattia COVID-19.

L'ICC fornisce questo aggiornamento alla precedente dichiarazione del maggio 2022. Questo documento si concentra sulle informazioni aggiornate relative all'infezione e alla vaccinazione COVID-19 nei pazienti affetti da FOP, sull'approvazione della vaccinazione COVID-19 nei bambini di età pari o superiore a 6 mesi, nonché sui richiami e sul trattamento.

Le raccomandazioni stanno cambiando rapidamente e sono specifiche per ogni Paese. La maggior parte dei Paesi ha terminato le regolamentazioni di emergenza per la COVID-19.

L'ICC non fornisce raccomandazioni sulla necessità o meno per un paziente con FOP di ricevere il vaccino contro il COVID.

La **decisione** di assumere un vaccino è **personale** e si basa sul bilancio dei rischi e dei benefici, e deve essere discussa con il proprio team medico. L'ICC continua a raccomandare che il vaccino COVID-19 venga somministrato per la stessa via per cui è stato approvato (cioè per via intramuscolare). Sono state pubblicate ulteriori informazioni sul COVID-19 e sulla vaccinazione COVID nei pazienti con FOP. (<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-022-02246-4> e <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-023-02638-0>)

- Tra 23 pazienti affetti da FOP che hanno ricevuto la vaccinazione COVID-19 per via intramuscolare, i sintomi più comuni sono stati dolore/indolenzimento, stanchezza e gonfiore. Questi sintomi sono simili a quelli riportati dalla popolazione generale. Uno su 23 ha sviluppato una riacutizzazione. Nessun paziente che ha ricevuto il vaccino COVID-19 è stato ricoverato in

ospedale.

- Tra 19 pazienti FOP con infezione da COVID-19, i sintomi più comuni erano affaticamento, perdita del gusto o dell'olfatto e tosse. Due dei 19 pazienti FOP hanno sviluppato riacutizzazioni e 3 pazienti sono stati ricoverati in ospedale.

I vaccini sono ora generalmente disponibili per i bambini di età pari o superiore a 6 mesi. L'ICC non fornisce raccomandazioni sul fatto che un paziente con FOP debba o non debba ricevere il vaccino COVID. Discutete con il vostro team medico, poiché le raccomandazioni locali su quando assumere un vaccino o sull'idoneità per un vaccino possono variare.

L'ICC non fornisce raccomandazioni a favore o contro il richiamo della vaccinazione, ma il richiamo dovrebbe essere preso in considerazione se le vaccinazioni sono state completate in precedenza e se ci si trova in un'area ad alto rischio. Prima di sottoporsi al richiamo, consultare il proprio team medico per valutare se il richiamo è appropriato e sicuro.

I pazienti con FOP sono ad alto rischio di complicazioni con l'infezione da COVID-19 e dovrebbero discutere con il loro team medico se l'uso di anticorpi monoclonali o di farmaci antiretrovirali sarebbe utile, in caso di infezione da SARS-CoV-2 (vedi raccomandazioni in fondo al paragrafo).

- Gli anticorpi monoclonali vengono somministrati per via endovenosa e sono approvati per adulti e pazienti pediatrici ( $\geq 12$  anni di età e peso  $\geq 40$  kg). Questi interventi devono essere iniziati il più precocemente possibile e prima di 10 giorni dalla comparsa dei sintomi. Si noti che alcuni anticorpi monoclonali non sono efficaci contro i ceppi più recenti di SARS-CoV-2.
- Gli antiretrovirali sono pillole approvate. In genere devono essere somministrati entro 5 giorni dalla comparsa dei sintomi.
- La disponibilità e le raccomandazioni sull'uso di questi trattamenti sono in rapida evoluzione e specifiche per ogni paese. Alcune di queste terapie potrebbero non funzionare contro i ceppi prevalenti in una particolare regione. Si consiglia sempre di consultare l'équipe medica locale per le raccomandazioni.
- Discutete prima con i vostri medici per assicurarvi che non ci siano interazioni con i farmaci.

Se si partecipa a una sperimentazione clinica, è importante discutere di eventuali vaccini o terapie con i medici dello studio.

I dati clinici sulla FOP e sulle infezioni da COVID/SARS-CoV2 sono pubblicati qui:

Impatto sociale e clinico di COVID-19 sui pazienti con fibrodisplasia ossificante progressiva | Orphanet Journal of Rare Diseases | Full Text (biomedcentral.com)  
<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-022-02246-4>

Una relazione di follow-up sull'articolo pubblicato "Impatto sociale e clinico di COVID-19 sui pazienti con fibrodisplasia ossificante progressiva" (biomedcentral.com)  
<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-023-02638-0>

Indossare mascherine continua a essere un accorgimento importante per controllare la diffusione del SARS-CoV-2. L'ICC raccomanda vivamente l'uso di mascherine aderenti N95, KN95 o KF94, quando possibile, per proteggere chi le indossa dall'infezione da SARS-CoV-2. Se queste mascherine non sono disponibili o sono scomode, la scelta migliore è quella di indossare una mascherina chirurgica a 3 strati.

L'ICC è a conoscenza di una recente pubblicazione che suggerisce che l'uso dell'iniezione sottocutanea del vaccino potrebbe ancora indurre una risposta vaccinale adeguata. Tuttavia, questo studio ha probabilmente somministrato il vaccino attraverso una via intramuscolare poco profonda. Inoltre, in letteratura sono riportate numerose segnalazioni di reazioni gravi all'iniezione sottocutanea del vaccino COVID. L'efficacia della somministrazione sottocutanea del vaccino COVID non è ancora stata dimostrata. Pertanto, l'ICC continua a raccomandare di seguire le indicazioni del produttore per la vaccinazione e di NON somministrare il vaccino COVID intramuscolare per via sottocutanea.

## Se si decide di sottoporsi al vaccino o al richiamo COVID, si consiglia di:

- Discutete i vostri piani con il vostro medico. Esaminare eventuali allergie o reazioni pregresse, come l'anafilassi, da prendere in considerazione prima di sottoporsi al vaccino.
- Se state partecipando a una sperimentazione clinica o a uno studio, è importante discutere di eventuali vaccini o terapie con i medici dello studio.
- Assumere il vaccino attraverso la via e la dose raccomandate (cioè per via intramuscolare (IM) per i vaccini attualmente disponibili). La sicurezza e l'efficacia dell'assunzione di un vaccino IM per via sottocutanea non sono note e potrebbero causare risposte infiammatorie più inaspettate o reazioni immunitarie scarse.
- Se possibile, è bene effettuare il vaccino in una sede già bloccata, poiché tutti i vaccini sembrano indurre una reazione locale (dolore e gonfiore al braccio). Ad esempio, se l'anca sinistra o la spalla destra sono fuse, si dovrebbe usare il muscolo intorno a quelle sedi.
- Come per altri vaccini, i pazienti con FOP devono essere liberi da flare per almeno 2 settimane prima di ricevere il vaccino.
- Far eseguire l'iniezione da un infermiere, un medico o un farmacista esperto.
- Utilizzare l'ago più corto disponibile (questo varia a seconda del sito clinico). Il medico deve essere consapevole del fatto che i pazienti con FOP possono avere HO nascosta e muscolo assottigliato nel sito dell'iniezione. Se possibile, evitare di iniettare direttamente vicino all'osso HO esistente.
- Prima della vaccinazione, tenere a disposizione ibuprofene o acetaminofene. Inoltre, tenere a disposizione un ciclo di prednisone per le riacutizzazioni.
- I sintomi riferiti dai pazienti con FOP dopo una vaccinazione COVID sono simili a quelli riportati dalla popolazione generale (febbre di basso grado, mal di testa, dolori muscolari, affaticamento...)
- Assicuratevi che il vostro medico conosca le linee guida dell'ICC, in particolare per quanto riguarda le vaccinazioni e la gestione delle ricadute (vedi sotto). Comunicare al medico l'intenzione di fare il vaccino e quando.
- Il giorno dell'iniezione:
  - L'équipe locale potrebbe non consentire l'assunzione di ibuprofene o acetaminofene prima dell'iniezione (questo perché potrebbe prima effettuare uno screening dei sintomi del COVID).
  - Dopo aver ricevuto l'iniezione, potrebbe esserci un breve periodo di osservazione.
  - Al termine, assumere ibuprofene (da 2 a 3 volte al giorno) o acetaminofene (2-3 volte al giorno) seguendo le istruzioni dell'etichetta, per le successive 48 ore, indipendentemente dai sintomi.
  - Riposarsi e idratarsi.
  - In caso di riacutizzazione, contattate il vostro medico per avere indicazioni. Potrebbe essere necessario un breve ciclo di prednisone, ma questo deve essere bilanciato con gli effetti immunosoppressivi degli steroidi. Il dosaggio abituale per le riacutizzazioni è prednisone 2 mg/kg/die fino a 100 mg, per 4 giorni; il medico può consigliare di iniziare con una dose inferiore, a seconda dei sintomi.
  - Anche se si assume il vaccino, è necessario continuare a mantenere le distanze fisiche, a indossare mascherine e a lavarsi le mani in modo appropriato.

L'ICC non può garantire che queste misure "funzionino" per prevenire le complicazioni. Nei pazienti affetti da FOP che ricevono il vaccino COVID sono stati segnalati casi di flare o di attività simili a flare. Tutti i farmaci e i trattamenti comportano dei rischi, pertanto è importante discutere la propria situazione specifica con il medico per decidere se il vaccino è adatto alla propria situazione.

Assicurarsi di completare l'intero regime di immunizzazione raccomandato (ad esempio, effettuare entrambe le dosi se il vaccino raccomanda 2 dosi).

Discutete con il vostro medico se dovete fare un richiamo e se questo è appropriato per voi, ad esempio per coprire le varianti locali del SARS-CoV-2. Questa è un'area di indagine attiva, quindi dovrà essere aggiornata man mano che l'ICC riceverà ulteriori informazioni.

## **Come cambia la situazione con lo sviluppo di un vaccino?**

Lo sviluppo e la distribuzione dei vaccini hanno avuto un grande impatto sulla pandemia di COVID.

Gli esiti dei vaccini e la comparsa di varianti sono aree di intenso studio in corso in tutto il mondo e il campo continua a evolversi rapidamente.

La durata dell'immunità conferita dai vaccini è sconosciuta, ma non sembra essere a vita.

L'ICC raccomanda ai familiari e agli assistenti di vaccinarsi completamente per il SARS-CoV-2, se è possibile farlo in modo sicuro.

Le vaccinazioni possono richiedere più di 2 settimane per mostrare una qualche efficacia, quindi non c'è protezione immediatamente dopo la vaccinazione. Inoltre, i vaccini non conferiscono un'immunità assoluta al virus SARS-CoV-2 e potrebbero non essere attivi contro tutte le forme del virus.

Chiunque riceva un vaccino deve comunque continuare a portare mascherine, a fare igiene delle mani e a distanziarsi fisicamente.

Per quanto riguarda i benefici e i rischi dei vaccini e dei richiami approvati a livello locale, si consiglia di parlarne con i fornitori di assistenza locale.

È molto importante mantenere le distanze sociali e indossare una mascherina quando si è in presenza di membri esterni alla famiglia.

## **Raccomandazioni nel caso in cui un paziente con FOP o un caregiver risulti positivo al test per il SARS-CoV-2**

Avvisate il vostro medico di base per aiutarlo a coordinare le cure.

Seguire le linee guida locali per l'isolamento/quarantena, la durata e le procedure necessarie. Tutti, compresa la persona positiva al SARS-CoV-2, devono indossare sempre una mascherina per evitare la trasmissione.

I pazienti negativi alla SARS-CoV-2 ma con sintomi simili devono essere sottoposti al test dell'influenza.

I pazienti con FOP sono ad alto rischio di complicanze con l'infezione da COVID-19 e dovrebbero discutere con il proprio team medico se l'uso di anticorpi monoclonali o di farmaci antiretrovirali sarebbe utile, in caso di infezione da SARS-CoV-2. Il motivo principale del trattamento sarebbe quello di ridurre le complicazioni respiratorie, poiché i pazienti con FOP sono ad alto rischio e sono difficili da intubare. Tuttavia, l'accesso a questi farmaci potrebbe essere limitato nella vostra zona. Si prega di discutere con il proprio medico se questi farmaci sono un'opzione e sono appropriati.

- Gli anticorpi monoclonali vengono somministrati per via endovenosa e sono approvati per adulti e pazienti pediatrici ( $\geq 12$  anni di età e peso  $\geq 40$  kg). Questi interventi devono essere iniziati il più precocemente possibile e prima di 10 giorni dalla comparsa dei sintomi. Si noti che alcuni anticorpi monoclonali non sono efficaci contro i ceppi più recenti di SARS-CoV-2.
- Gli antiretrovirali sono pillole approvate. In genere devono essere somministrati entro 5 giorni dalla comparsa dei sintomi.
- La disponibilità e le raccomandazioni sull'uso di questi trattamenti sono in rapida evoluzione e specifiche per ogni paese. Alcune di queste terapie potrebbero non funzionare contro i ceppi prevalenti in una particolare regione. Si consiglia sempre di consultare l'équipe medica locale per le raccomandazioni.
- Discutete prima con i vostri medici per assicurarvi che non ci siano interazioni con i farmaci.

## **Bibliografia**

Kou S, Kile S, Kambampati SS, Brady EC, Wallace H, De Sousa CM, Cheung K, Dickey L, Wentworth KL, Hsiao EC. Social and clinical impact of COVID-19 on patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. **Orphanet J Rare Dis** 2022 Mar 4;17(1):107

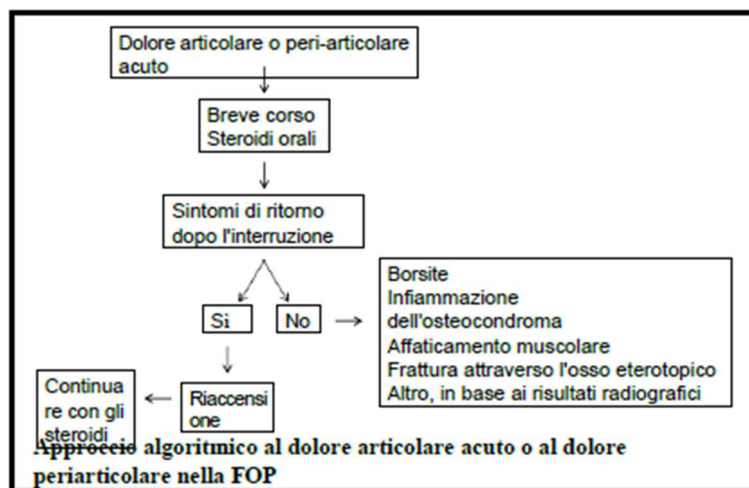
## 10. Gestione del dolore acuto e cronico nella FOP

### Considerazioni generali

Secondo il registro dei pazienti IFOPA (Mantick et al., 2018), quasi il 90% dei soggetti affetti da FOP presenta disturbi del dolore. Le principali cause di dolore acuto nella FOP sono di origine muscoloscheletrica e comprendono riacutizzazioni, borsiti transitorie, infiammazione degli osteocondromi, affaticamento muscolare e fratture dell'osso eterotopico.

L'aspetto più importante della gestione del dolore acuto è distinguere il dolore acuto dovuto alle riacutizzazioni da quello dovuto ad altre eziologie. In uno studio sulla storia naturale delle riacutizzazioni nella FOP (Pignolo et al, 2016), le riacutizzazioni più dolorose si verificano nelle anche e nelle ginocchia. I test sensoriali quantitativi dei pazienti con FOP hanno rivelato una significativa ipersensibilità al calore e al dolore meccanico, suggerendo un nuovo fenotipo di dolore neuropatico (Yu et al., 2023).

Sulla base di una recente valutazione dei risultati clinici e radiografici del dolore acuto all'anca nella FOP



(Kaplan et al., 2018; si veda la sezione Diagnosi differenziale del dolore all'anca), si può proporre un approccio algoritmico al dolore articolare o periarticolare acuto (Figura). Dopo un primo breve ciclo di steroidi per trattare empiricamente una possibile riacutizzazione, l'osservazione dei sintomi di rimbalzo con l'interruzione è il nodo critico per le ulteriori decisioni terapeutiche. L'assenza di sintomi di rimbalzo (cioè la risoluzione dei disturbi del dolore) suggerisce che l'eziologia del dolore non sia legata a una riacutizzazione. La presenza di sintomi persistenti o in peggioramento dopo la

sospensione del trattamento, tuttavia, suggerisce fortemente una riacutizzazione come probabile causa. Le radiografie normali delle articolazioni interessate possono essere utili nella gestione del dolore periarticolare acuto.

Le cause comuni di dolore cronico nella FOP includono neuropatie, artrite, sindrome da dolore cronico generalizzato nella FOP avanzata e altre cause di dolore, come il dolore gastrointestinale (vedere la sezione sui problemi gastrointestinali). L'approccio al dolore cronico si basa sulla distinzione tra eziologia neuropatica e nocicettiva. Il dolore neuropatico deriva da un danno o da una patologia del sistema nervoso e può essere centrale o periferico. Nella FOP, le neuropatie sono la causa principale del dolore neuropatico, legate a sindromi da intrappolamento e/o danni ai nervi, e possono essere causate da fenomeni del sistema nervoso periferico o centrale intrinsecamente legati alla causa della FOP (Kan et al., 2011; Kan et al., 2012; Peng et al., 2021; Yu et al, 2023). Il dolore nocicettivo è causato da stimoli che minacciano o provocano un effettivo danno tissutale. Nella FOP, le principali cause di dolore nocicettivo sono il dolore muscolo-scheletrico (ad esempio, mal di schiena, sindrome del dolore miofasciale, dolore alla cavaglia), il dolore infiammatorio e il dolore dovuto a cause meccaniche/compressive (ad esempio, dolore viscerale da espansione dell'HO).

I principi generali della gestione del dolore devono essere applicati al trattamento del dolore cronico nella FOP. L'approccio migliore consiste nel bersagliare la causa del dolore, quando è nota, e nel fare ragionevoli tentativi di comprendere almeno il tipo di dolore quando l'eziologia è sconosciuta. I risultati ottimali spesso derivano da approcci multipli utilizzati di concerto, coordinati da un team multidisciplinare. Alcune modalità adjuvanti, non farmacologiche, possono essere efficaci nella gestione

del dolore. Infine, il trattamento della depressione può fornire un sollievo dal dolore indipendentemente dalla correzione del disturbo dell'umore.

Il trattamento del dolore cronico si basa sulle componenti neuropatiche rispetto a quelle nocicettive. Le linee guida sulla gestione del dolore nelle sindromi dolorose non-FOP concordano sul fatto che gli agenti di prima linea per il dolore neuropatico includono i ligandi del canale del calcio alfa 2-delta (ad esempio, gabapentin o pregabalin) o gli antidepressivi triciclici (Gilron et al., 2015; Finnerup et al., 2015). Gli inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (SNRI) sono identificati come agenti di prima o seconda linea (ad esempio, duloxetina, venlafaxina), anche se possono essere preferiti agli antidepressivi triciclici. Tra gli antidepressivi triciclici, i profili degli effetti collaterali sembrano favorire i triciclici amminici secondari (per esempio, nortriptilina e desipramina), anche se l'efficacia è la stessa per altri triciclici come l'amitriptilina. La terapia combinata è spesso necessaria, perché meno della metà dei pazienti con dolore neuropatico risponde a un singolo agente. Tuttavia, le prove sull'efficacia e la sicurezza del trattamento combinato sono scarse. Altri agenti di seconda linea che possono essere utilizzati sono il tramadolo e altri antiepilettici (ad esempio, carbamazepina o oxcarbazepina). Gli oppioidi devono essere considerati un'opzione di terza linea nella FOP, sia per il potenziale di abuso sia per il fatto che l'attivazione dei mastociti e il rilascio sistemico di istamina sono effetti collaterali comuni degli oppioidi, soprattutto della codeina e della meperidina (Blunk et al., 2004). Gli agenti topici possono essere utilizzati come terapia aggiuntiva, a seconda dei casi.

L'approccio farmacologico al dolore nocicettivo inizia con una valutazione dei fattori di rischio che possono controindicare, limitare o comunque richiamare l'attenzione sulla possibilità di potenziali effetti collaterali legati all'uso di agenti antinfiammatori non steroidei (FANS), il pilastro del trattamento (McCormack, 1994; Roelofs et al., 2008). I fattori di rischio includono l'età avanzata, le malattie renali, epatiche e cardiovascolari, l'ulcera peptica e l'uso di glucocorticoidi. Quest'ultimo è direttamente applicabile alla FOP, e i FANS sistemici non dovrebbero essere usati in concomitanza con gli steroidi. Dopo la valutazione dei fattori di rischio, il passo successivo alla gestione del dolore nocicettivo è la valutazione del livello di dolore. Il dolore da lieve a moderato può essere inizialmente trattato con agenti topici (vedi sezione Agenti topici) e/o acetaminofene/paracetamolo.

Il dolore non controllato dagli agenti topici o dall'acetaminofene/paracetamolo deve essere gestito con FANS più un inibitore della pompa protonica o un inibitore della COX-2 con o senza acetaminofene/paracetamolo. Esistono controversie sulla dose massima giornaliera sicura di acetaminofene, ma una dose giornaliera compresa tra 3 e 3,25 g sembra rientrare in un intervallo massimo di sicurezza (Heard et al., 2007).

Il trattamento del dolore da moderatamente grave a grave senza componente infiammatoria o con fattori di rischio per l'uso di FANS deve iniziare con acetaminofene/paracetamolo e passare ad antidepressivi triciclici se il dolore non è adeguatamente controllato. Il dolore da moderatamente grave a grave con una componente infiammatoria deve essere inizialmente trattato con FANS più un inibitore della pompa protonica o un inibitore della COX-2 con o senza acetaminofene/paracetamolo. L'uso di inibitori della COX-2 può ridurre la probabilità di tossicità gastrointestinale dei FANS (Silverstein et al., 2000). Se il dolore non è adeguatamente controllato, si possono usare anche antidepressivi triciclici. L'aggiunta di baclofen o di un altro miorilassante può essere appropriata per un breve periodo di tempo se il dolore ha una componente spasmodica (si veda la sezione sui miorilassanti). Per le ragioni sopra esposte, gli oppioidi devono essere considerati un'opzione di terza linea nella FOP per la gestione del dolore nocicettivo.

Le cause del dolore acuto e cronico nella FOP sono molteplici e ogni individuo deve essere valutato attentamente prima di poter pianificare e attuare un trattamento efficace (Kaplan et al., 2008). Molte riacutizzazioni della FOP, soprattutto quelle intorno alle anche e alle ginocchia, sono estremamente dolorose e possono richiedere un breve ciclo di analgesia narcotica ben monitorata, oltre all'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei, inibitori della COX-2 e/o glucocorticoidi per via orale o endovenosa. Altri tipi di sindromi di dolore transitorio possono essere causate da neuropatie derivanti da riacutizzazioni

acute, borsiti transitorie, infiammazioni di osteocondromi, artrite e affaticamento muscolare, per citarne solo alcune.

Ad oggi, molto rimane sconosciuto riguardo alle dinamiche del dolore e della salute emotiva nella FOP durante le fasi di flare-up e anche di quiescenza, senza flare-up della malattia. Per chiarire l'insorgenza e l'effetto del dolore nella FOP, uno studio ha analizzato i questionari basati sul sistema informativo di misurazione degli esiti riferiti dal paziente, compilati da 99 pazienti partecipanti al registro internazionale FOP per un periodo di 30 mesi (Peng et al., 2019). Lo studio ha osservato che mentre il dolore da moderato a grave ( $\geq 4$ , scala del dolore 0-10) era comunemente associato alle riacutizzazioni (56-67%), sorprendentemente il 30-55% dei pazienti ha riportato livelli di dolore simili durante gli stati di non riacutizzazione. Inoltre, indipendentemente dallo stato di flare-up, la gravità del dolore nei pazienti affetti da FOP è risultata inversamente correlata alla salute emotiva, alla salute fisica e alla qualità di vita complessiva. Questi risultati suggeriscono fortemente la necessità di una migliore comprensione del dolore e della salute emotiva nella FOP durante i periodi di flare-up e di quiescenza (Peng et al., 2019).

I soggetti con dolore cronico di origine muscolo-scheletrica diffusa possono richiedere programmi di gestione del dolore più specializzati, diretti da specialisti della gestione del dolore. Si deve cercare di ridurre al minimo il disagio cronico e di massimizzare le funzioni fisiche e cognitive. Nella maggior parte dei casi, gli agenti narcotici dovrebbero essere evitati per minimizzare il rischio di dipendenza da questi agenti. Sebbene alcuni pazienti possano richiedere analgesici narcotici cronici in una fase avanzata del processo di malattia, si deve cercare di monitorare attentamente la situazione per evitare costipazione e soppressione respiratoria.

L'uso di terapie alternative o complementari non è stato ben studiato, ma può fornire opzioni per ridurre l'uso di farmaci per il dolore sistemico. L'educazione alle neuroscienze del dolore può essere utile e ha dimostrato di essere un intervento efficace in tutti i tipi di dolore (Louw et al., 2016). L'agopuntura non è raccomandata a causa del potenziale trauma tissutale.

È opportuno prendere in considerazione altre tecniche di medicina complementare o integrativa per la gestione del dolore, tra cui l'uso di biofeedback, vasche terapeutiche, rilassamento terapeutico, autoipnosi, terapia cognitivo-comportamentale, massaggio delicato/agopressione e marijuana medicinale (se disponibile). Queste terapie devono essere discusse con il medico curante per garantire che non vi siano interazioni avverse con altri farmaci o terapie, o controindicazioni per il singolo paziente. Inoltre, procedure come la digitopressione e i massaggi delicati devono essere eseguite in modo da non aumentare il rischio di traumi o di indurre un flare. Si consiglia di rivolgersi al proprio medico di base o al team locale di gestione del dolore per ottenere un riferimento a un professionista di medicina complementare o integrativa affidabile.

Per chi ha problemi di gestione del dolore più cronico, può essere utile e consigliato un consulto con uno specialista della gestione del dolore.

### *Cannabis medica*

È noto l'uso aneddotico di cannabis medica tra i pazienti con FOP. Questa classe di farmaci è rappresentata da un gruppo di composti derivati dalle sottospecie del genere vegetale *Cannabis* e somministrati per ottenere potenziali effetti benefici attraverso l'inalazione, l'ingestione e l'applicazione topica sulla pelle o sulla mucosa buccale. Al momento in cui scriviamo, 33 Stati americani e il Distretto di Columbia hanno programmi che autorizzano l'uso della cannabis per specifiche condizioni mediche, con regolamentazioni variabili in altri Paesi. La maggior parte degli Stati ne consente l'uso per una serie di condizioni, tra cui quelle maggiormente correlate alla FOP sono la cachessia/sindrome da deperimento, la spasticità muscolare, il dolore grave e cronico e la nausea grave (Belendiuk et al., 2015). Negli Stati Uniti, i medici non prescrivono la cannabis terapeutica, ma si limitano a certificare la condizione che qualifica i pazienti nell'ambito dei programmi statali.

La National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (NASEM) ha condotto una revisione completa sugli effetti della cannabis e dei cannabinoidi sulla salute (NASEM, 2017). La NASEM ha riportato prove conclusive o sostanziali che la cannabis o i cannabinoidi sono efficaci per il dolore cronico negli adulti, come antiemetici e per migliorare la spasticità muscolare. Il dolore cronico è il



motivo più comune per cui le persone ricorrono alla cannabis terapeutica; tuttavia, il suo uso deve essere parte di una strategia globale di gestione dei sintomi piuttosto che una singola modalità per il controllo del dolore, sottolineando l'importanza di proseguire con altre terapie. In questo contesto, è degno di nota il fatto che l'uso della cannabis terapeutica sia stato associato a tassi di mortalità per overdose da oppioidi significativamente più bassi (Bachhuber et al., 2014).

Gli estratti di cannabis per via orale da fitocannabinoidi presenti in natura, il  $\Delta^9$ -tetraidrocannabinolo (THC) somministrato per via orale e i nabiximols (combinazione THC-cannabidiolo [CBD]) sono le forme solitamente somministrate, ma sono disponibili anche cannabinoidi sintetici. Tra le diverse preparazioni, si possono fare affermazioni basate su prove di efficacia clinica solo per il fiore della pianta fumato o vaporizzato, il THC orale derivato dalla pianta, le combinazioni THC-CBD e il THC sintetico. Tuttavia, la NASEM ha osservato che esistono prove sostanziali di un'associazione tra il fumo di cannabis e le malattie respiratorie, gli incidenti automobilistici (MVC), la diminuzione del peso alla nascita della prole e la schizofrenia o altre psicosi (NASEM, 2017). Occorre prestare attenzione quando si prende in considerazione la cannabis terapeutica per i pazienti di età inferiore ai 25 anni, perché lo sviluppo cerebrale continua fino a questa età e il potenziale impatto duraturo della cannabis sulle prestazioni cognitive è sconosciuto (NASEM, 2017). Inoltre, è difficile estrapolare le prove disponibili sulla cannabis terapeutica, date le differenze nei prodotti ottenuti dai programmi gestiti dallo Stato a causa delle tecniche di orticoltura, dei metodi di estrazione dei farmaci e delle modalità di somministrazione.

## Bibliografia

Bachhuber MA, Saloner B, Cunningham CO, Barry CL. Medical cannabis laws and opioid analgesic overdose mortality in the United States, 1999-2010 [published correction appears in *JAMA Intern Med*. 2014;174(11):1875]. **JAMA Intern Med** 174: 1668-1673, 2014

Belendiuk KA, Baldini LL, Bonn-Miller MO. Narrative review of the safety and efficacy of marijuana for the treatment of commonly state-approved medical and psychiatric disorders. **Addict Sci Clin Pract** 2015; 10:10

Blunk JA, Schmelz M, Zeck S, Skov P, Likar R, Koppert W. Opioid-induced mast cell activation and vascular responses is not mediated by mu-opioid receptors: an *in vivo* microdialysis study in human skin. **Anesth Analg** 98: 364-370, 2004

Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Neurol** 14: 162, 2015

Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. **Mayo Clin Proc** 90: 532, 2015

Heard K, Green JL, Bailey JE, et al. A randomized trial to determine the change in alanine aminotransferase during 10 days of paracetamol (acetaminophen) administration in subjects who consume moderate amounts of alcohol. **Aliment Pharmacol Ther** 26: 283, 2007

Kan L, Kitterman JA, Procissi D, Chakkalakal S, Peng CY, McGuire TL, Goldsby RE, Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS, Kessler JA. CNS demyelination in fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Neurol** 259: 2644-2655, 2012

Kan L, Lounev VY, Pignolo RJ, Duan L, Liu Y, Stock SR, McGuire TL, Lu B, Gerard NP, Shore EM, Kaplan FS, Kessler JA. Substance P signaling mediates BMP-dependent heterotopic ossification. **J Cell Biochem** 112: 2759-2772, 2011

Kaplan FS, Al Mukaddam M, Pignolo RJ. Acute unilateral hip pain in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Bone** 109: 115-119, 2018

Kaplan FS, Le Merrer M, Glaser DL, Pignolo RJ, Goldsby R, Kitterman JA, Groppe J, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Best Practice & Research – Clinical Rheumatology** 22: 191-205, 2008

Louw A, Zimney K, Puenteadura EJ, Diener I. The efficacy of pain neuroscience education on musculoskeletal pain: A systematic review of the literature. **Physiother Theory Pract** 32: 332-355, 2016

Mantick N, Bachman E, Baujat G, Brown M, Collins O, De Cunto C, Delai P, Eekhoff M, Zum Felde R, Grogan DR, Haga N, Hsiao E, Kantanie S, Kaplan F, Keen R, Milosevic J, Morhart R, Pignolo R, Qian X, di Rocco M, Scott C, Sherman A, Wallace M, Williams N, Zhang K, Bogard B. The FOP Connection Registry: Design of an international patient-sponsored registry for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. **Bone** 109: 285-290, 2018

McCormack K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processing. **Pain** 59: 9, 1994

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. Washington, DC: **The National Academies Press**, 2017

Peng K, Cheung K, Lee A, Sieberg C, Borsook D, Upadhyay J. Longitudinal evaluation of pain, flare-Up, and emotional health in fibrodysplasia ossificans progressiva: Analyses of the international FOP registry. **JBMR Plus** 2019 Mar 1;3(8):e10181.

Peng K, Karunakaran KD, Labadie R, Velu M, Cheung C, Lee A, Yu PB, Upadhyay J. Suppressed prefrontal cortex oscillations associate with clinical pain in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Orphanet J Rare Dis** 2021 Jan 30;16(1):54.

Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain: an updated Cochrane review. **Spine** 33:1766, 2008

Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. **JAMA** 284: 1247, 2000

Yu X, Ton AN, Niu Z, Morales BM, Chen J, Braz J, Lai MH, Barruet E, Liu H, Cheung K, Ali S, Chan T, Bigay K, Ho J, Nikolli I, Hansberry S, Wentworth K, Kriegstein A, Basbaum A, Hsiao EC. ACVR1-activating mutation causes neuropathic pain and sensory neuron hyperexcitability in humans. **Pain** 164: 43-58, 2023.

## 11. Problemi neurologici nella FOP

Sintomi neurologici sono comunemente riferiti dai pazienti con FOP. Per determinare la prevalenza dei sintomi neurologici e le loro caratteristiche nei soggetti affetti da FOP, è stata condotta un'indagine a livello mondiale tra 470 pazienti membri dell'International FOP Association (IFOPA) utilizzando un questionario sui sintomi neurologici. Sono pervenute 168 risposte (105 femmine, 63 maschi; età tra 1,5 e 68 anni) da 30 Paesi, che rappresentano il 36% dei membri dell'IFOPA.

Sintomi neurologici cronici sono stati riferiti da 86 persone (51%). La prevalenza del dolore neuropatico (NP) è risultata significativamente maggiore ( $p < 0,001$ ) rispetto alla popolazione generale e dieci volte più comune nelle donne (15%) rispetto ai maschi (1,6%). Tra i soggetti con NP, il 94% ha riferito altre anomalie sensoriali. La prevalenza di cefalee gravi ricorrenti (HA) (26%) era simile a quella della popolazione generale, ma la prevalenza nelle femmine con FOP (36%) era quasi quattro volte superiore a

quella dei maschi. La prevalenza di NP, HA e altre anomalie sensoriali era sostanzialmente più alta nelle donne in età post-puberale; il 33% ha riferito un peggioramento dei sintomi durante il periodo mestruale. Il 23% ha riferito un peggioramento dei sintomi neurologici durante le riacutizzazioni della FOP. Tre pazienti con FOP (1,8%) hanno riferito mioclono, una prevalenza molto maggiore di quella riportata nella popolazione generale ( $p < 0,001$ ). Questa indagine mondiale ha indicato che i sintomi neurologici sono comuni nella FOP. Questi sintomi sono plausibilmente legati alla disregolazione della via di segnalazione delle BMP nel sistema nervoso centrale e/o periferico (Kitterman et al., 2012). Risultati simili sono stati riscontrati in uno studio su pazienti con FOP arruolati nel Registro IFOPA (Yu, et al., 2023).

Per chiarire ulteriormente questi sintomi neurologici atipici, sono stati valutati due modelli murini di disregolazione del segnale BMP rilevanti per la FOP, per individuare potenziali patologie del SNC attraverso studi non invasivi di risonanza magnetica (MRI) e approcci istologici e immunoistochimici. In un modello, la BMP4 è stata sovraespressa sotto il controllo del promotore dell'enolasi neurone-specifica; il secondo modello è un knock-in della classica mutazione FOP in ACVR1. Sono state esaminate retrospettivamente le scansioni MRI di quattro pazienti FOP. Sono state osservate lesioni demielinizzate e alterazioni infiammatorie focali del SNC in entrambi i modelli murini, ma non nei controlli wild-type. Lesioni della sostanza bianca del SNC sono state riscontrate anche in ciascuno dei quattro pazienti FOP esaminati.

Questi risultati suggeriscono che la segnalazione BMP disregolata disturba la normale omeostasi dei tessuti bersaglio, compreso il sistema nervoso centrale, dove la demielinizzazione focale può manifestarsi con i sintomi neurologici frequentemente osservati nella FOP (Kan et al., 2012). Mentre la maggior parte delle lesioni del sistema nervoso centrale nei pazienti con FOP sono incidentali, asintomatiche e ben compensate, i risultati coerenti dello sviluppo nel sistema nervoso centrale in alcune varianti gravi di FOP supportano l'ipotesi che l'iperattività della segnalazione BMP possa avere conseguenze sullo sviluppo e sulla riparazione del sistema nervoso centrale (Kaplan et al., 2015; Severino et al., 2016).

Inoltre, gli studi hanno dimostrato che il gene ACVR1 è importante nei nocicettori (cellule che percepiscono il dolore e i segnali irritanti). Le cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) umane portatrici della mutazione ACVR1<sup>R206H</sup> hanno mostrato un aumento dell'attività in risposta a stimoli irritanti, a sostegno del riscontro clinico di dolore nocicettivo nei pazienti con FOP.

In pratica e in sintesi, i pazienti con FOP hanno riferito una maggiore incidenza di problemi neurologici, tra cui il dolore, sia durante che al di fuori di una riacutizzazione della FOP. Le fonti del dolore devono essere attentamente esplorate. I pazienti con dolore neuropatico possono trarre beneficio da alcune classi di farmaci, come il gabapentin e il pregabalin; l'opportunità e la scelta dei farmaci devono essere discusse con i medici del paziente. Inoltre, i pazienti con FOP che soffrono di dolore cronico dovrebbero prendere in considerazione la possibilità di rivolgersi a un team di gestione clinica del dolore per la valutazione e il trattamento. Infine, alcuni soggetti affetti da FOP riferiscono mal di testa cronici, come già detto. Se i mal di testa persistono, i pazienti dovrebbero essere indirizzati a un neurologo, che può fornire raccomandazioni per una valutazione e un trattamento dettagliati.

## Bibliografia

Kan L, Kitterman JA, Procissi D, Chakkalakal S, Peng C-Y, McGuire TL, Goldsby RE, Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS, Kessler JA. CNS demyelination in fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Neurol** 259: 2644-2655, 2012

Kaplan FS, Kobori JA, Orellana C, Calvo I, Rosello M, Martinez F, Lopez B, Xu M, Pignolo RJ, Shore EM, Groppe JC. Multi-system involvement in a severe variant of fibrodysplasia ossificans progressiva (ACVR1c.772G>A; R258G): a report of two patients. **Am J Med Genetic A** 167A: 2265-2271, 2015

Kitterman JA, Strober JB, Kan L, Rocke DM, Cali A, Peeper J, Snow J, Delai PLR, Morhart R, Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Neurological symptoms in individuals with fibrodysplasia ossificans

progressiva. **J Neurol** 259: 2636-2643, 2012

Severino M, Bertamino M, Tortora D, Morana G, Uccella S, Bocciardi R, Ravazzolo R, Rossi A, Di Rocco M. Novel asymptomatic CNS findings in patients with ACVR1/ALK2 mutations causing fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Med Genet** 53: 859-864, 2016

Yu X, Ton AN, Niu Z, Morales BM, Chen J, Braz J, Lai MH, Barruet E, Liu H, Cheung K, Ali S, Chan T, Bigay K, Ho J, Nikolli I, Hansberry S, Wentworth K, Kriegstein A, Basbaum A, Hsiao EC. ACVR1-activating mutation causes neuropathic pain and sensory neuron hyperexcitability in humans. **Pain** 164: 43-58, 2023

## 12. Artropatia evolutiva e malattia degenerativa delle articolazioni nella FOP

La FOP è una malattia caratterizzata non solo dall'ossificazione eterotopica progressiva, ma anche da un'artropatia evolutiva diffusa ed estesa e da una malattia degenerativa articolare associata.

In uno studio di Towler e colleghi (Towler et al, 2020), è stata riscontrata una diffusa evidenza di artropatia evolutiva in tutto lo scheletro assiale e appendicolare in tutti i gruppi di età. Il restringimento asimmetrico e la sclerosi subcondrale, segni radiografici di artrite degenerativa, erano presenti in tutte le articolazioni dello scheletro normotopico.

Le anche dei pazienti affetti da FOP sono spesso malformate e displasiche. Gli osteofiti (speroni ossei) sono comuni nelle anche e nelle ginocchia dei soggetti affetti da FOP in tutte le fasce di età. Le articolazioni costo-vertebrali, le faccette intervertebrali della colonna vertebrale e le articolazioni tibiofibulari prossimali mostrano spesso un'anchilosi intra-articolare (fusione) parziale o totale, soprattutto dopo i 13 anni. I fenotipi degenerativi delle articolazioni dopo i 13 anni sono stati riscontrati soprattutto nella colonna vertebrale, nelle articolazioni sacroiliache e negli arti inferiori.

Pertanto, la malattia degenerativa articolare associata si verifica in più siti, inizia nell'adolescenza e progredisce per tutta la vita. Questi fenotipi sembrano essere disaccoppiati dalla formazione di osso eterotopico, indicando un ruolo potenziale di ACVR1 nello sviluppo e nella progressione della malattia degenerativa delle articolazioni. Pertanto, gli effetti della mutazione di ACVR1 sullo scheletro normotopico degli individui affetti da FOP vanno oltre la malformazione delle dita dei piedi e comprendono sia difetti morfologici che artropatia dello sviluppo. Questi risultati hanno una straordinaria rilevanza per la comprensione della storia naturale della FOP, per il trattamento dell'artrite associata alla FOP nel corso della vita (soprattutto nell'adolescenza e nell'età adulta) e per la progettazione e la valutazione di studi clinici con terapie emergenti.

### Bibliografia

Towler OW, Shore EM, Kaplan FS. Skeletal malformations and developmental arthropathy in individuals who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **Bone** 130: 115116, 2020

## 13. Diagnosi differenziale del dolore all'anca nella FOP

Le infiammazioni dell'anca sono tra le complicanze più temute e invalidanti della FOP. In uno studio recente (Kaplan et al, 2018), sono stati valutati 25 individui consecutivi con FOP classica che presentavano un dolore acuto unilaterale all'anca. Tutti e 25 i soggetti sono stati sospettati di avere una riacutizzazione dell'anca sulla base della storia clinica e di una risposta favorevole a un ciclo di quattro giorni di prednisone orale ad alte dosi. Dieci individui (40%) hanno manifestato sintomi di rimbalzo di dolore e/o rigidità entro sette giorni dalla sospensione del prednisone e tutti e dieci hanno successivamente sviluppato HO o una riduzione della mobilità dell'anca interessata. Nessuno dei 14

soggetti che hanno sperimentato un sollievo duraturo dei sintomi dopo un ciclo di prednisone orale ha manifestato HO o riduzione della mobilità.

I reperti radiografici accidentali al momento della presentazione erano multifattoriali e includevano osteocondromi del femore prossimale (18/25; 72%), artrite degenerativa (17/25; 68%), displasia evolutiva dell'anca (15/25; 60%), HO preesistente (12/25; 48%), osteocondromatosi sinoviale intra-articolare (8/25; 32%) o fratture traumatiche attraverso osso eterotopico preesistente (1/25; 4%). La patologia articolare dello sviluppo può confondere la valutazione clinica del dolore all'anca nella FOP.

La modalità più utile per sospettare una riacutizzazione dell'anca a tendenza ossificante è stata la mancanza di una risposta duratura a un breve ciclo di prednisone orale. La valutazione dell'edema dei tessuti molli mediante ultrasuoni o risonanza magnetica si è dimostrata promettente nell'identificare le riacutizzazioni a tendenza ossificativa e merita ulteriori analisi in studi prospettici; tuttavia, le radiografie semplici sono state in grado di identificare in modo affidabile le probabili cause di dolore all'anca non correlate alla riacutizzazione. È interessante notare che la maggior parte delle fratture trattate in modo non chirurgico nei soggetti con FOP guarisce con poche riacutizzazioni, mobilità compromessa o ossificazione eterotopica (Lindborg et al., 2023).

## Bibliografia

Kaplan FS, Al Mukaddam M, Pignolo RJ. Acute unilateral hip pain in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Bone** 109: 115-119, 2018

Lindborg CM, Al Mukaddam M, Baujat G, Cho TJ, De Cunto CL, Delai PLR, Eekhoff EMW, Haga N, Hsiao EC, Morhart R, de Ruitter R, Scott C, Seemann P, Szczepanek M, Tabarkiewicz J, Pignolo RJ, Kaplan FS. Most Fractures Treated Nonoperatively in Individuals With Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Heal With a Paucity of Flareups, Heterotopic Ossification, and Loss of Mobility. **Clin Orthop Relat Res** 481: 2447-2458, 2023

## 14. Gonfiore degli Arti e FOP

Il gonfiore degli arti è un problema comune in pazienti affetti da FOP, tuttavia si sa poco riguardo a questa complicazione della malattia. In uno studio pubblicato, si sono considerate cartelle mediche dettagliate di un grande gruppo di pazienti FOP che avevano una storia documentata di FOP per determinare la prevalenza e la storia naturale del gonfiore degli arti (Moriatis et al., 1997). In quasi tutti i casi il gonfiore acuto degli arti ha avuto luogo in associazione a riacutizzazioni della malattia. Il gonfiore acuto degli arti superiori era focale e nodulare rispetto al gonfiore grave degli arti inferiori che era più diffuso. L'angiogenesi intensa e l'edema osservati in seguito a valutazione istopatologica di lesioni FOP pre-ossee potrebbero svolgere un ruolo nella patogenesi del gonfiore degli arti. Inoltre, le lesioni prossimali dell'arto potrebbero causare un blocco meccanico del drenaggio linfatico dell'arto distale e causare o peggiorare così il gonfiore.

Il gonfiore acuto e spesso grave dell'arto osservato in associazione a riacutizzazioni gravi della FOP è comprensibile sulla base di un'infiammazione intensa, dell'angiogenesi e della perdita capillare dimostrabili nelle lesioni FOP precoci. Il gonfiore degli arti associato ad una riacutizzazione grave della FOP potrebbe assumere dimensioni straordinarie ed allarmanti e portare a compressione extravascolare dei nervi e dei tessuti linfatici. La comparsa di tali gonfiore acuti massivi negli arti inferiori può provocare serie premesse per una trombosi venosa profonda.

L'edema massivo dei tessuti può durare per 9-12 settimane dopo l'inizio del gonfiore acuto. Man mano che il tessuto fibrocartilagineo matura e diventa tessuto condro-osseo e infine osso, il gonfiore diminuisce. Nel corso dei sei mesi successivi il gonfiore potrebbe regredire lentamente o potrebbe persistere come gonfiore cronico degli arti. Man mano che i muscoli scheletrici degli arti inferiori

vengono sostituiti da osso eterotopico, si perde la normale azione di pompa del muscolo e questo peggiora la stasi linfatica e l'edema conseguente. L'anchilosi progressiva delle articolazioni continua inesorabilmente e ne deriva una perdita di mobilità che aumenta ulteriormente la stasi linfatica e l'edema conseguente (Moriatis et al., 1997).

Quando si verifica un linfedema, è fondamentale evitare le infezioni e il circolo vizioso linfedema-cellulite-linfedema. La cellulite streptococcica associata al linfedema può essere aggressiva, con sintomi gravi e morbilità. La cura profilattica della pelle dell'arto interessato per prevenire ulcere, dermatiti, macerazioni e tinea pedis è importante anche per ridurre il portale di ingresso dei microrganismi. Gli episodi di cellulite possono danneggiare il sistema linfatico e predisporre a episodi ricorrenti di cellulite (Al Niaimi & Cox, 2009).

Alcuni pazienti che hanno FOP avanzata che coinvolge gli arti inferiori hanno stasi venosa e/o linfedema. Studi definitivi per escludere trombosi venosa profonda potrebbero essere difficili da effettuare e da interpretare a causa della grave deformità esistente e dell'anchilosi dell'articolazione dovuta a riacutizzazioni precedenti. La decisione di somministrare anticoagulanti ad un paziente non dovrebbe essere presa senza prove concrete di trombosi venosa profonda. La diagnosi differenziale del gonfiore acuto degli arti superiori non è difficile tanto quanto la diagnosi differenziale del gonfiore acuto degli arti inferiori in pazienti affetti da FOP. Differenze nell'aspetto locale delle lesioni FOP non possono attualmente essere spiegate, ma potrebbero essere dovute a fattori meccanici che influenzano le aponeurosi e i piani fasciali (Moriatis et al., 1997).

Il gonfiore degli arti è spesso difficile da trattare in modo efficace in pazienti affetti da FOP. Generalmente i medicinali anti-infiammatori non-steroidi e i glucocorticoidi non sono stati efficaci. Le calze di supporto sono mal tollerate dalla maggior parte dei pazienti ed è spesso impossibile sollevare l'arto interessato a causa dell'anchilosi delle principali articolazioni, soprattutto in una fase più avanzata della malattia. Quando sono tollerate, le calze di supporto potrebbero essere utili. Non è stato valutato l'utilizzo di strumenti di compressione pneumatica. Inoltre, molti hanno riferito effetti benefici aneddotici in seguito a trattamenti in strutture cliniche che trattano il linfedema.

Esistono due diversi tipi di terapia del linfedema. Il metodo Vodder è il più utilizzato nelle cliniche, anche se il metodo Chikly, che prevede la "mappatura" del flusso linfatico e l'eventuale utilizzo di percorsi alternativi per reindirizzare il flusso linfatico, può essere più utile per i pazienti affetti da FOP per i quali l'HO e/o le riacutizzazioni in corso possono interferire con i normali canali del flusso linfatico (Chikly et al., 2000; Chikly et al., 2005). Anche le cliniche per il linfedema possono fornire ai pazienti risorse per il controllo del linfedema e sono altamente raccomandate.

## **Bibliografia**

Al Niaimi F, Cox N. Cellulitis and lymphoedema: A vicious cycle. **J Lymphoedema** 4: 38-42, 2009

Chikly, BJ. Manual techniques addressing the lymphatic system: origins and development. **J Am Osteopathic Association** 105: 457-464, 2005

Chikly, BJ. Lymph Drainage Therapy (LDT) Manual Lymphatic Mapping and its Clinical Applications to Lymphedema. **The National Lymphedema Network (NLN) Publication** 12(3), 2000

Moriatis JM, Gannon FH, Shore EM, Bilker W, Zasloff M, Kaplan FS. Limb swelling in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop Rel Res** 336: 247-253, 1997

## 15. Ulcere da pressione nella FOP

La rottura della cute e ulcerazioni da pressione sono problemi comuni e gravi in individui affetti da FOP. La rottura della cute può essere causata da un aumento di pressione sopra un osso normotopico o eterotopico.

Le ulcerazioni possono svilupparsi improvvisamente, progredire rapidamente ed essere difficili da curare (Reddy et al., 2001; Boyko et al., 2018). Le misure preventive comprendono:

- Alimentazione adeguata.
- Controlli quotidiani della pelle.
- Frequenti cambi di posizione.
- Utilizzo di un materasso o di un letto che riduca la pressione.
- Utilizzo di medicazioni o cuscini per ridurre la pressione.

Se una piaga da decubito viene scoperta in uno stadio precoce, quando la pelle è eritematosa ma non vi è una piaga aperta, sarà molto più facile da trattare. Le piaghe da decubito che comportano ferite aperte richiedono un'attenzione molto maggiore.

Si seguano questi suggerimenti non appena viene identificato il problema:

- Cambiare posizione frequentemente e utilizzare cuscini speciali progettati per diminuire la pressione.
- Mantenere pulita la zona per prevenire infezioni. Una ferita di I stadio (senza rottura della pelle) può essere detersa delicatamente con acqua e sapone blando. Qualunque ferita più seria dovrebbe essere detersa con soluzione salina, che si può trovare in farmacia. Evitare di utilizzare antisettici come perossido di idrogeno o tintura di iodio che possono danneggiare la pelle e ritardare la guarigione.
- Prestare particolare attenzione alle aree piegate della pelle e mantenerle libere dall'umidità. Queste aree possono essere particolarmente problematiche per i pazienti affetti da FOP quando l'aria circola poco. Mantenere queste aree asciutte è molto importante e possono essere utili misure semplici come l'uso di una salvietta in microfibra sottile.
- Utilizzare una fascia/benda speciale che protegga le ferite e aiuti a promuovere la guarigione. Come marche si citano Tegaderm e Duoderm. Queste bende aiutano a mantenere la ferita umida (per promuovere la crescita cellulare) mentre mantengono asciutto il tessuto circostante.
- Gli idromassaggi possono essere utili perché aiutano a mantenere pulita la pelle e rimuovono naturalmente il tessuto morto.
- Se è necessario, il tessuto danneggiato può essere rimosso. Per guarire in modo adeguato una ferita deve essere priva di tessuto morto e/o infetto. Vi sono vari modi per fare ciò in modo sicuro, anche nel caso della FOP.
- L'osso perforante può essere rimosso sotto copertura corticosteroidica quando è assolutamente necessario.
- È importante il coordinamento con un team di cura delle ferite.

### Bibliografia

Boyko TV, Longaker MT, Yang GP. Review of the Current Management of Pressure Ulcers. **Adv Wound Care** 7: 57–67, 2018

Reddy M, Gill SS, Rochon PA. Preventing pressure ulcers: a systemic review. **JAMA** 296: 974-984, 2006

## 16. Dermatologia e FOP

La pelle è l'organo più esteso del corpo umano e spesso riflette le malattie sistemiche e le loro conseguenze, fornendo indizi per la diagnosi. Nel corso degli anni, medici e ricercatori hanno notato un collegamento tra la FOP e alcune condizioni della pelle, dei capelli e delle unghie. Sebbene molti aspetti di questi risultati dermatologici aneddotici saranno oggetto di studi futuri, è possibile affermare che queste condizioni possono essere suddivise approssimativamente in 4 tipi principali:

- Condizioni dermatologiche legate a una conseguenza della FOP - immobilità, posizione del corpo, scarsa circolazione sanguigna.
- Condizioni dermatologiche correlate all'uso di farmaci (prednisone, FANS, analgesici e farmaci coinvolti in studi clinici).
- Condizioni dermatologiche correlate alla FOP stessa - legate alla mutazione genetica e alla via di segnalazione.
- Condizioni dermatologiche uniche per ogni individuo con FOP - genetiche, ambientali e/o professionali.

### ***Condizioni dermatologiche legate a una conseguenza della FOP***

Le ulcere da pressione sono un problema cutaneo comune che si riscontra spesso nei soggetti affetti da FOP. L'osso eterotopico può occludere l'apporto di sangue alla pelle e creare un'ulcera. È importante evitare questo problema, proteggendo le prominenze ossee vulnerabili e trattando le ulcere da pressione non appena si manifestano.

L'osso eterotopico spesso attraversa le articolazioni, creando pieghe corporee estremamente difficili da raggiungere e pulire, creando campi fertili per lo sviluppo di lesioni intertriginose, nonché di infezioni fungine e batteriche. Gli operatori sanitari devono essere consapevoli di queste possibili condizioni e minimizzare il rischio di infezioni gravi che possono portare alla sepsi (Kang et al., 2019).

L'osso eterotopico può anche portare a una compromissione della circolazione, poiché la compressione dei vasi sanguigni e linfatici crea una pelle scarsamente ossigenata che diventa secca ed eczematosa. Si consiglia di evitare docce calde, temperature elevate e saponi contenenti laurilsolfati. Inoltre, le creme idratanti per la pelle sono raccomandate. È necessario consultare un dermatologo per l'eventuale uso di steroidi e antibiotici (Kang et al., 2019).

Alcuni pazienti con FOP avanzata hanno riportato vesciche in assenza di attrito o trauma. Ciò può verificarsi a causa della compromissione della circolazione linfatica. Se la pressione linfatica è elevata, possono formarsi vesciche tese contenenti liquido linfatico trasparente.

La compressione dei vasi linfatici può anche essere causa di linfedema e, in casi estremi, di elefantiasi dell'arto con ulcere e lesioni verrucose. Un esame ecografico può aiutare a escludere la trombosi venosa profonda (Moriatis et al., 1997).

### ***Condizioni dermatologiche correlate all'uso di farmaci***

La pelle, le unghie e i capelli possono essere influenzati dall'uso di alcuni farmaci. Molti farmaci possono essere coinvolti, ma gli antinfiammatori e gli analgesici sono i responsabili più comuni. Non è raro che i pazienti affetti da FOP presentino eruzioni cutanee o orticaria a causa dell'uso frequente di farmaci per alleviare il dolore o l'infiammazione. Le reazioni ai farmaci possono manifestarsi, tra l'altro, come eritema polimorfo (con lesioni sulla pelle e sulle mucose), eritema pigmentato fisso, orticaria, acne monomorfa o disidrosi (Kang et al., 2019).

L'uso di prednisone, anche per brevi periodi di tempo, può causare problemi cutanei come acne, assottigliamento della pelle e dei capelli, eritema facciale, irsutismo, striature o alterata guarigione delle ferite. Anche alcuni farmaci in fase di sperimentazione clinica hanno influenze sulla pelle. Il palovarotene può causare secchezza della pelle e delle mucose, dermatite da retinoidi, secchezza delle labbra e tendenza alle infezioni cutanee.

Garetosmab può causare madarosi, acne, follicolite, foruncolosi, carbuncoli e ascessi.

### ***Condizioni dermatologiche correlate alla FOP stessa - legate alla mutazione genetica e al percorso di segnalazione***



La FOP non è solo una malattia delle ossa. Il modo in cui la mutazione genetica influisce sui vari sistemi corporei è ancora in gran parte sconosciuto. Le manifestazioni dermatologiche e il loro legame con la FOP sono ancora in fase di studio.

Tuttavia, sono state osservate aneddoticamente alcune caratteristiche comuni:

Riacutizzazioni. Durante le riacutizzazioni della FOP, la pelle dell'area interessata può essere tenera, eritematosa o calda (Pignolo et al., 2016). Quando si è formato l'osso eterotopico, la pelle può apparire lucida e dura al tatto, con perdita di peli. È importante evitare di confondersi con malattie dermatologiche come la sclerodermia, tra le altre. Anche in questo caso, sottolineiamo l'importanza diagnostica della malformazione delle dita dei piedi e dello sviluppo dell'ossificazione eterotopica progressiva, che sono i segni clinici caratteristici della FOP classica (Blaszczyk et al., 2003).

Noduli del cuoio capelluto. I noduli del cuoio capelluto possono comparire durante l'infanzia. Di solito scompaiono spontaneamente (McFarland et al., 1984).

Perdita di capelli. La perdita di capelli è stata occasionalmente segnalata come sintomo di FOP, soprattutto nelle varianti FOP gravi. I pazienti riferiscono anche altri problemi legati ai capelli (sopracciglia rade, peli corporei più radi e più chiari, ecc.). Anche queste caratteristiche aggiuntive possono essere sintomi di FOP sottovalutati (Pignolo et al., 2020).

Ipersensibilità alle punture di insetti. Questo può essere legato all'aumento della reattività sistemica dei mastociti nella FOP (Pignolo et al., 2020).

Tumori cutanei rari. Il carcinoma a cellule di Merkel (tumore neuroendocrino cutaneo primario, raro, aggressivo e maligno) è stato osservato raramente in alcuni pazienti con FOP, forse in relazione all'uso di corticosteroidi per tutta la vita o all'esposizione al sole (Kang et al., 2019).

Altre anomalie cutanee. In alcuni pazienti affetti da FOP sono state riscontrate altre anomalie cutanee che vanno dalla decolorazione della pelle a condizioni immuno-correlate come la dermatite seborroica.

È evidente che vi è un'enorme necessità di valutare questi problemi dermatologici nella più ampia comunità FOP, al fine di determinare la prevalenza e il rischio di condizioni legate alla pelle nella FOP.

### ***Condizioni dermatologiche uniche per ogni individuo con FOP - genetiche, ambientali e/o occupazionali***

La valutazione dermatologica di un paziente con FOP deve essere attenta e completa. Sebbene gli elementi sopra descritti possano essere riscontrati nella FOP, la loro prevalenza relativa è sconosciuta.

## **Bibliografia**

Blaszczyk M, Majewski S, Brzezinska-Wcislo L, Jablonska S. Fibrodysplasia ossificans progressiva. **Eur J Dermatol** 13: 234-237, 2003

Kang S, Masayuki A, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ. **Fitzpatrick's Dermatology**, 9th edition, 2019

McFarland GS, Robinowitz B, Say B. Fibrodysplasia ossificans progressive presenting as fibrous scalp nodules. **Cleve Clin Q** 51: 549-552, 1984

Moriatis JM, Gannon FH, Shore EM, Bilker W, Zasloff MA, Kaplan FS. Limb swelling in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop Rel Res** 336: 247-253, 1997

Pignolo RJ, Bedford-Gay C, Liljeström M, Durbin-Johnson BP, Shore EM, Rocke DM, Kaplan FS. The natural history of flare-ups in fibrodysplasia ossificans progressiva: a comprehensive global assessment. **J Bone Miner Res** 31: 650-656, 2016

Pignolo RJ, Wang H, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: a segmental progeroid syndrome. **Frontiers in Endocrinology** 10 (Article 908): 1-8, 2020

## 17. Unghe dei piedi incarnite nella FOP

Le unghie incarnite, soprattutto quelle dell'alluce, sono comuni nelle persone affette da FOP. I pazienti affetti da FOP sono predisposti all'unghia incarnita a causa di malformazioni congenite del piede e dell'unghia, della pressione esercitata dalla deambulazione delle dita, del taglio improprio delle unghie, di scarpe poco adatte e di farmaci retinoidi. Le unghie incarnite possono provocare dolore, disagio e incapacità di sopportare il peso del piede interessato, oltre ad aumentare il rischio di infezioni.

La prevenzione delle unghie incarnite prevede il taglio dell'unghia con un angolo di 90 gradi rispetto all'alluce (e mai troppo corto; l'unghia deve trovarsi al di sopra del letto ungueale) e l'eliminazione della pressione sull'alluce (utilizzando scarpe adeguate).

L'onicomicosi è una comune infezione fungina dell'unghia che può causare unghie incarnite. Un sistema immunitario indebolito (uso di steroidi), traumi e problemi circolatori possono facilitare l'ingresso del fungo dell'unghia. È possibile osservare cambiamenti di colore e ispessimento dell'unghia che può essere deformata e incarnita. Il trattamento per le unghie incarnite è costituito da farmaci antimicotici sotto la guida di un dermatologo.

A seconda della gravità, possono essere necessari diversi interventi per l'unghia incarnita. Per i sintomi di dolore lieve e infiammazione minima, possono essere sufficienti procedure non invasive come il cambio di scarpe, bagni in acqua calda, antisettici e antibiotici topici da banco (come le creme a base di Bacitracina e Polimixina B). Gli antibiotici orali sono utilizzati per trattare le infezioni batteriche sovrapposte. Nei casi più gravi, è necessario rivolgersi a un dermatologo/specialista delle ferite. In alcuni casi, l'asportazione del tessuto granulomatoso intorno all'unghia del piede mediante cauterizzazione è stata eseguita con sicurezza nei pazienti affetti da FOP.

## 18. Fratture e FOP

I soggetti affetti da FOP sono a maggior rischio di fratture sia dello scheletro normotopico che di quello eterotopico a causa dell'aumentato rischio di cadute, dell'immobilità e dell'uso di prednisone. Anche il palovarotene (SOHONOS), approvato negli Stati Uniti, in Canada e in Australia, ha dimostrato di ridurre la densità minerale ossea e potrebbe essere associato a un aumento del rischio di fratture (informazioni sulla prescrizione di SOHONOS).

Nella FOP, le fratture possono verificarsi sia nell'osso normotopico che in quello eterotopico (Pignolo et al., 2016). Le fratture dell'osso eterotopico si verificano comunemente e guariscono rapidamente (Einhorn & Kaplan, 1994). L'elevazione, il riposo, la steccatura e l'applicazione locale di ghiaccio sono spesso utili per controllare il dolore e il gonfiore e possono essere integrati dall'uso acuto di analgesici narcotici, se necessario. Le fratture dell'osso normotopico devono essere valutate attentamente, come in qualsiasi altro paziente. La riduzione chiusa e la steccatura sono sufficienti per la maggior parte delle fratture. La riduzione aperta o la fissazione interna sono raramente giustificate e possono portare a una rapida insorgenza di HO. La guarigione può essere ritardata nell'osso osteoporotico.

In uno studio retrospettivo, Kaplan et al. (2023) hanno esaminato la misura in cui il trattamento non chirurgico di una frattura porta a una riacutizzazione della FOP, alla formazione di HO e alla perdita di mobilità. Gli autori si sono chiesti: (1) Quale percentuale di fratture aveva evidenza radiografica di unione o non unione (2) Quale percentuale di pazienti presentava sintomi clinici di riacutizzazione della FOP a causa della frattura? (3) Quale percentuale di fratture ha sviluppato un'evidenza radiografica di HO? (4) Quale percentuale di pazienti ha perso il movimento dopo una frattura?

Gli autori hanno analizzato retrospettivamente 31 pazienti (13 maschi, 18 femmine; età compresa tra i 5 e i 57 anni, età mediana 22 anni) che hanno subito 41 fratture dello scheletro normotopico, trattati in modo non chirurgico in cinque continenti nell'arco di 20 anni e seguiti per un minimo di 18 mesi dopo la frattura e fino a 20 anni. Le cartelle cliniche di ogni paziente sono state esaminate dal medico di riferimento-autore e per ogni frattura sono stati registrati i seguenti dati: sesso biologico, variante

patogena del gene ACVR1, età al momento della frattura, meccanismo della frattura, localizzazione della frattura, modalità di trattamento iniziale, uso di prednisone al momento della frattura come indicato nelle linee guida per il trattamento della FOP per la prevenzione delle riacutizzazioni, riacutizzazioni riferite dal paziente dopo la frattura, radiografie di follow-up della frattura, se disponibili, formazione di HO a seguito della frattura determinata almeno 6 settimane dopo la frattura e perdita di movimento riferita dal paziente. Le radiografie post-frattura erano disponibili nel 76% (31 su 41) delle fratture in 25 pazienti.

La guarigione radiografica è stata osservata nel 97% (30 su 31) delle fratture a 6 settimane dalla frattura. In un paziente che ha subito una frattura rotulea dislocata e HO è stata riscontrata una non unione indolore. Tre pazienti [7%; (3 su 41) delle fratture] hanno riferito un aumento del dolore e/o del gonfiore in corrispondenza o in prossimità del sito di frattura alcuni giorni dopo l'immobilizzazione della frattura, che probabilmente indicava una riacutizzazione della FOP specifica del sito. Gli stessi tre pazienti hanno riferito una perdita di movimento residua un anno dopo la frattura rispetto allo stato precedente alla frattura. Il 10% (tre su 31) delle fratture per le quali erano disponibili radiografie di follow-up ha sviluppato HO. La perdita di movimento riferita dal paziente si è verificata nel 10% (4 su 41) delle fratture. Due dei quattro pazienti hanno riferito una notevole perdita di movimento, mentre gli altri due hanno riferito che l'articolazione era completamente immobile (anchilosata).

La maggior parte delle fratture trattate in modo non chirurgico nei soggetti con FOP è guarita con una scarsità di riacutizzazioni e di HO e con la conservazione della mobilità, suggerendo un disaccoppiamento tra la riparazione della frattura e l'HO, che sono due processi di ossificazione endocondrale indotti dall'infiammazione. Questi risultati sottolineano l'importanza di considerare il trattamento senza intervento chirurgico delle fratture nei soggetti con FOP. La valutazione della densità minerale ossea e della qualità dell'osso nella FOP è difficile a causa della deformità ossea e dell'HO. Considerare il trattamento con bifosfonati nei pazienti che hanno subito una frattura a basso trauma/fragilità dopo la guarigione della frattura. In particolare, un paziente con frattura dell'anca trattato con palovarotene ha comunque sviluppato HO, anche se non è chiaro se la quantità di HO sia diminuita grazie al trattamento con palovarotene (Singh et al., 2020).

## **Bibliografia**

Einhorn TA, Kaplan FS. Traumatic fractures of heterotopic bone in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop Rel Res** 308: 173-177, 1994

Lindborg CM, Al Mukaddam M, Baujat G, Cho TJ, De Cunto CL, Delai PLR, Eekhoff EMW, Haga N, Hsiao EC, Morhart R, de Ruitter R, Scott C, Seemann P, Szczepanek M, Tabarkiewicz J, Pignolo RJ, Kaplan FS. Most Fractures Treated Nonoperatively in Individuals With Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Heal With a Paucity of Flareups, Heterotopic Ossification, and Loss of Mobility. **Clin Orthop Relat Res** 481: 2447-2458, 2023

Pignolo RJ, Bedford-Gay C, Liljeström M, Durbin-Johnson BP, Shore EM, Rocke DM, Kaplan FS. The natural history of flare-ups in fibrodysplasia ossificans progressiva: a comprehensive global assessment. **J Bone Miner Res** 31: 650-656, 2016

Singh S, Kidane J, Wentworth KL, Motamedi D, Morshed S, Schober AE, Hsiao EC. Surgical management of bilateral hip fractures in a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva treated with the RAR- $\gamma$  agonist palovarotene: a case report. **BMC Musculoskelet Disord** 2020 Apr 3;21(1):204

## 19. Sublussazioni temporo-mandibolari nella FOP

Le sublussazioni possono essere comuni nella FOP a causa di malformazioni articolari. La maggior parte sono croniche e presenti fin dalla nascita, come la comune sublussazione dell'articolazione metatarso-falangea dell'alluce. Tuttavia, alcune possono essere più acute.

L'assenza di riacutizzazioni dell'articolazione temporo-mandibolare (ATM) e la repentinità della chiusura suggeriscono un problema meccanico, come una sublussazione o una dislocazione acuta della mandibola, piuttosto che una riacutizzazione. Questo è relativamente facile da escludere con una TAC dell'ATM. L'indizio storico chiave della sublussazione dell'ATM nella FOP è l'assenza di riacutizzazioni e la repentinità della chiusura. È spesso dolorosa, ma può esserlo meno nella FOP. Oggi sappiamo che molte articolazioni della FOP sono malformate in vario grado, non solo l'alluce (Towler et al., 2020). Le anomalie dello sviluppo della mandibola hanno ricevuto poca attenzione.

L'ATM nei pazienti affetti da FOP è soggetta a sviluppare problemi. Ciò può essere dovuto alle anomalie di sviluppo sopra menzionate. L'ATM nella FOP non si forma normalmente. I condili mandibolari sono spesso piatti e i menischi (simili a quelli del ginocchio) sono spesso malformati. Raramente chiediamo ai pazienti FOP di aprire la bocca al massimo, ma se lo facessimo, vedremmo che questo non avviene normalmente. Assegniamo un CAJIS pari a zero se l'apertura funzionale è buona (ma non massima perché non la testiamo).

Se l'ATM non è sublussata o dislocata e se è fusa, non cercate di aprirla con la forza. La maggior parte dei pazienti se la cava con piccoli pasti multipli e cibi passati, non ideali ma sopportabili. Pochissimi hanno bisogno di un sondino naso-gastrico, ma quelli che ne hanno bisogno tendono a tollerarlo bene. Il morso eccessivo della FOP può spesso aiutare ad accedere al cibo. Se necessario, i denti posteriori possono essere rimossi per facilitare l'accesso dentale, l'alimentazione e la paura del vomito.

### Bibliografia

Towler OW, Shore EM, Kaplan FS. Skeletal malformations and developmental arthropathy in individuals who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **Bone** 2020 Jan; 130:115116

## 20. Linee guida per nutrizione, calcio e vitamina D nella FOP

I pazienti con FOP sono ad alto rischio di carenze nutrizionali e vitaminiche a causa di molteplici fattori, tra cui, ma non solo, problemi gastrointestinali, mandibola anchilosata, nausea e scarso appetito (Mantick et al., 2018).

Un'alimentazione adeguata è particolarmente importante nei pazienti affetti da FOP per prevenire una grave perdita di peso, la sindrome dell'arteria mesenterica superiore (SMA) e le ulcere da pressione. Per i pazienti con una mandibola anchilosata, si consiglia di rivolgersi a un nutrizionista; in situazioni estreme, i pazienti potrebbero aver bisogno di un tubo di alimentazione. Il peso ideale è difficile da determinare a causa dell'imprecisione delle misurazioni dell'altezza e del calcolo dell'IMC (indice di massa corporea), ma si raccomanda di monitorare il peso e di affrontare la perdita di peso involontaria (>5% del peso in 6-12 mesi) non appena viene notata (Wong et al., 2014).

I pazienti affetti da FOP possono anche presentare carenze vitaminiche, compresa la vitamina D, soprattutto se trascorrono la maggior parte del tempo in ambienti chiusi. Anche l'assunzione di calcio potrebbe essere sub ottimale a causa dell'errata convinzione che possa peggiorare ulteriormente l'ossificazione eterotopica.

Raccomandiamo ai pazienti di assumere la dose dietetica raccomandata (RDA) di calcio secondo le linee guida dell'Institute of Medicine del 2011, pari a 1.000 mg (un grammo) di calcio elementare al giorno per gli adulti di età compresa tra 18 e 50 anni. Si raccomanda che l'assunzione di calcio sia ottenuta con

l'alimentazione (ad esempio latte, formaggio, yogurt o alimenti fortificati con calcio come il succo d'arancia e il latte di mandorla) e che si limitino gli integratori di calcio a non più di 600 mg al giorno. Un'assunzione eccessiva di calcio, soprattutto sotto forma di integratori, può aumentare il rischio di calcoli renali che i pazienti con FOP sono inclini a sviluppare. È inoltre importante che i pazienti con FOP mantengano un'adeguata idratazione per evitare i calcoli renali.

Raccomandiamo ai pazienti di ottenere anche l'RDA per la vitamina D secondo le linee guida dell'Institute of Medicine 2011, ovvero 600 unità di vitamina D3 al giorno per gli adulti di età compresa tra 18 e 50 anni. Si raccomanda di misurare la 25-OH-vitamina D nel siero e di reintegrarla se necessario per mantenere un livello >20-30 ng/dl. Bassi livelli di 25-OH-vitamina D nel siero sono associati a osteomalacia/ricadute che potrebbero portare a un aumento del rischio di fratture ossee normotopiche. Inoltre, bassi livelli di vitamina D aumentano il rischio di ipocalcemia dopo la somministrazione di bifosfonati per via endovenosa.

## **Bibliografia**

Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC. **The National Academies Press**, 2011

Mantick N, Bachman E, Baujat G, Brown M, Collins O, De Cunto C, Delai P, Eekhoff M, Zum Felde R, Grogan DR, Haga N, Hsiao EC, Kantanie S, Kaplan FS, Keen R, Milosevic J, Morhart R, Pignolo RJ, Qian X, Di Rocco M, Scott C, Sherman A, Wallace M, Williams N, Zhang K, Bogard B. The FOP connection registry: Design of an international patient-sponsored registry for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. **Bone** 109: 285-290, 2018

Smith B, Hakim-Zargar M, Thomson J. Low body mass index: a risk factor for superior mesenteric artery syndrome in adolescents undergoing spinal fusion for scoliosis. **J Spinal Disord Tech** 22: 144-148, 2009

Wong CJ. Involuntary weight loss. **Med Clin North Am** 98: 625-43, 2014

## **21. Igiene orale preventiva nella FOP**

I soggetti affetti da FOP presentano anomalie dello sviluppo delle articolazioni temporo-mandibolari (ATM) (Connor & Evans, 1982; Renton et al., 1982; Carvalho et al., 2011). L'anchilosi spontanea o post-traumatica delle ATM è comune nella FOP e comporta una grave disabilità con conseguenti difficoltà alimentari e scarsa igiene orale. È necessario prestare molta attenzione a non provocare riacutizzazioni all'ATM (Luchetti et al., 1996). L'ossificazione del muscolo massetere determina la più piccola apertura della bocca, mentre l'ossificazione dell'arco zigomatico determina la più grande apertura della bocca. Pertanto, la localizzazione dell'HO influisce sull'estensione dell'apertura della bocca (Schoenmaker et al., 2022).

La gestione del rischio di qualsiasi forma di malattia orale è essenziale nei pazienti con FOP, soprattutto durante l'infanzia (Young et al., 2007). La prevenzione dello sviluppo della carie o della malattia parodontale è fondamentale per evitare complicazioni dentali e orali a lungo termine nei pazienti con FOP.

La fluorizzazione dell'acqua è consigliata a tutti i pazienti affetti da FOP. Si raccomanda l'uso di un dentifricio ad alto dosaggio di fluoro (se l'individuo è in grado di sputare) e l'uso di gel e risciacqui al fluoro per aiutare a prevenire la necessità di cure dentali restaurative (Hujoel et al., 2018). I bambini che non sono in grado di sputare possono utilizzare un granello di riso di normale dentifricio fluorato.

L'uso frequente del filo interdentale e dello spazzolino è necessario nei pazienti affetti da FOP, come in tutti gli altri, ma può essere difficile a causa della limitata apertura della mandibola con il progredire della

FOP. Anche gli spazzolini a ultrasuoni, elettrici o a batteria con testine piccole, gli idropulsori ad acqua e le bacchette per il filo interdentale possono essere utili per l'igiene dentale. Se si suggerisce di utilizzare questi dispositivi, si consiglia di consultare il proprio professionista della salute orale per conoscere la tecnica più appropriata e migliore per utilizzarli.

I pazienti con FOP che hanno una sufficiente apertura della bocca possono essere trattati con i normali strumenti odontoiatrici come nei soggetti non affetti, ma è necessario prestare molta attenzione per evitare un eccessivo stiramento delle ATM durante le procedure odontoiatriche. Nei pazienti che hanno le ATM anchilosate, la strumentazione professionale e gli spazzolini speciali possono essere utili, ma spesso sono limitati all'uso sulle superfici buccali. I risciacqui antimicrobici e al fluoro possono essere l'unico metodo per raggiungere le superfici linguali e palatali (Nussbaum et al., 2005).

Per i pazienti che presentano una carie franca, si raccomanda l'uso di fluoruro di diammina d'argento (SDF) al 38% come approccio terapeutico non chirurgico. L'uso di sigillanti vetroionomerici sia in dentizione primaria che permanente è altamente raccomandato (Slayton et al., 2018). Può essere utilizzata anche la tecnica SMART (Silver modified atraumatic technique). La rimozione parziale della carie senza anestesia e il posizionamento di un restauro in vetroionomero possono spesso essere sufficienti fino all'esfoliazione di un molare primario (Innes et al., 2016; Wong et al., 2017).

Per i pazienti affetti da FOP con carie franca che richiedono procedure di restauro minori che possono essere eseguite in uno studio dentistico utilizzando l'infiltrazione o l'anestesia inter-ligamentaria o il laser (ma **mai** i blocchi mandibolari), il trattamento può essere realizzato senza l'uso di prednisone prima della procedura. Questo approccio richiede una valutazione pre-procedura dell'apertura massima della bocca e il posizionamento di un puntello orale "molt" o McKesson di 3-4 mm inferiore all'apertura massima. Intervalli frequenti sono utili per limitare lo stress e le lesioni ai tessuti molli. È possibile fissare più appuntamenti. Tuttavia, si suggeriscono intervalli di due settimane tra gli appuntamenti.

Nei pazienti che hanno difficoltà a mantenere l'igiene orale o che presentano gengivite, si consiglia di effettuare sciacqui con clorexidina. La clorexidina viene normalmente utilizzata una volta al giorno per 6 settimane e poi una volta al giorno per una settimana al mese. L'uso prolungato di clorexidina può provocare la macchiatura dei denti.

I pazienti ad alto rischio di carie o con difficoltà a mantenere una buona igiene orale possono richiedere al proprio dentista l'applicazione professionale di una vernice al fluoro o di una resina bio-erodibile e al fluoro. La vernice al fluoro dovrebbe essere applicata 3-4 volte all'anno, spesso in combinazione con il fluoruro di argentodiammina (SDF) (Gao et al., 2016). È dimostrato che queste modalità sono efficaci nell'inibire la demineralizzazione dei denti (Donly, 2003; Lin et al., 2009; Pitts & Zero, 2016; Slayton et al., 2018). Si suggerisce un periodo minimo di tre mesi di follow-up professionale per questi pazienti. Per i pazienti che presentano fasi iniziali di sviluppo di lesioni interprossimali si suggerisce l'uso di una tecnica di infiltrazione di resina e l'uso di una vernice al fluoro e/o SDF (Slayton et al., 2018).

Il test della saliva è altamente raccomandato per i pazienti con FOP. Devono essere eseguite valutazioni qualitative e quantitative. Il flusso salivare, sia a riposo che stimolato, e la capacità tampone devono essere eseguiti come base e se il paziente sta assumendo dei farmaci. Molti dei farmaci dello studio clinico sulla FOP causano secchezza delle fauci. Se un paziente ha un flusso salivare a riposo e stimolato inadeguato, è utile sciacquare abitualmente con acqua dopo l'assunzione di cibo. Anche i sostituti della saliva possono essere utili. Per i pazienti che possono avere un pH basso o l'incapacità di tamponare, l'uso della pasta MI, della mousse per denti o del fosfato di caseina amorfa (ACP) può essere utile, così come l'uso di gomme e o risciacqui contenenti xilitolo (Pitts & Zero, 2016). Possono essere disponibili anche altri prodotti per la MIX (xerostomia indotta da farmaci), a seconda del Paese di origine.

È necessario attuare qualsiasi attività che possa ridurre al minimo il rischio di degrado della salute orale. L'attenzione di questa sezione si concentra sul trattamento farmacologico della malattia piuttosto che su quello chirurgico. Questo aspetto è particolarmente importante nei soggetti affetti da FOP, dove l'esecuzione di trattamenti dentali invasivi può scatenare riacutizzazioni.

Di seguito un elenco di tali suggerimenti:

### ***Pazienti pediatrici di età inferiore ai 3 anni:***

- Prima visita a un professionista della salute orale - entro un anno di età.
- Iniziare la pulizia orale dopo ogni poppata al seno o al biberon.
- Usare granelli di riso di dentifricio fluorato, soprattutto se si vive in un'area non fluorizzata.
- Ridurre al minimo l'uso di alimenti cariogeni morbidi. Lo zucchero è onnipresente e presente in molti alimenti comunemente somministrati ai bambini. Lo yogurt è un buon esempio di alimento che può contenere un eccesso di zucchero.
- La vernice al fluoro è consigliata due volte all'anno per i bambini ad alto rischio.

### ***Pazienti pediatrici di età superiore ai 3 anni:***

- Valutare il rischio di sviluppo di malattie orali e, se il rischio è elevato, si suggeriscono 3 visite professionali mensili. Se ciò non è possibile, iniziare a usare un dentifricio ad alto dosaggio di fluoro (granelli di riso) e spazzolare e passare il filo interdentale con frequenza giornaliera.

### ***Pazienti pediatrici di età superiore ai 5 anni (in grado di sputare):***

- Iniziare a usare un dentifricio al fluoro - se il rischio è alto, usare un dentifricio al fluoro ad alto dosaggio e applicare una vernice al fluoro professionale almeno 2-3 volte l'anno.
- Continuare a monitorare e dirigere la dieta a basso contenuto di zuccheri.
- La maggior parte dei bambini non è in grado di usare il filo interdentale in modo efficace prima dei 10-11 anni di età e necessita di assistenza. Si possono usare degli ausili per il filo interdentale. Tuttavia, i genitori devono essere consapevoli della possibilità di contaminazione tra aree diverse e assicurarsi di risciacquare il filo interdentale dopo aver passato ogni area dentale.
- Monitorare la respirazione nasale o orale - russare o digrignare. La respirazione con la bocca può causare un'alterazione dello sviluppo oro-facciale e aumentare il rischio di malattie orali.
- I pazienti con un'apertura normale della bocca possono essere trattati con normali strumenti odontoiatrici, ma è necessario prestare attenzione per evitare uno stiramento eccessivo dell'ATM e della muscolatura. Traumi e ansia sono noti fattori scatenanti degli episodi di FOP.
- Ortodonzia - (vedi sezione sull'ortodonzia)
- Per i pazienti che presentano lesioni cariose considerare l'uso di SDF, concetto di rimozione parziale della carie (restauri intelligenti) con l'uso di vetroionomeri e corone di Hall. Nessuna di queste applicazioni richiede l'uso dell'anestesia locale.

### ***Adolescenti e adulti:***

- Nei pazienti che hanno un'apertura normale della bocca e sono a basso rischio, si suggerisce una cura regolare, con spazzolamento, filo interdentale, dentifricio fluorato e monitoraggio della dieta. Le visite professionali semestrali dovrebbero essere sufficienti.
- Ortodonzia (vedi sezione sull'ortodonzia)
- I pazienti ad alto rischio di malattie orali dovrebbero essere visitati almeno ogni tre mesi, se possibile.
- Per i pazienti che presentano una riduzione dell'apertura della bocca, una disfunzione della mandibola o una difficoltà a mantenere una buona igiene orale, sono consigliati i seguenti trattamenti:
  - Dentifricio ad alta dose di fluoro
  - Test della saliva (qualitativo e quantitativo) e interventi appropriati in base ai risultati.
  - Applicazione di fluoruro di diammina d'argento (SDF) al 38% su qualsiasi lesione iniziale (cavità) seguita dal posizionamento di un vetroionomero ad alto contenuto di fluoruro, risciacqui con xilitolo
  - Monitorare e ridurre al minimo l'assunzione di zucchero
  - Uso di sciacqui o vernici alla clorexidina
  - Vernici al fluoro
  - Per lesioni interprossimali minime - SDF - e o tecniche di infiltrazione di resina e vernice al fluoro
  - Ausili per lo spazzolamento e il filo interdentale. Gli spazzolini elettrici con testine piccole, le pistole ad acqua e le bacchette per il filo interdentale ne sono un esempio.

Lo spazzolino elettrico deve essere utilizzato in modo appropriato secondo le raccomandazioni specifiche di ogni marca. Tuttavia, le linee guida per lo spazzolamento sono generalmente simili per tutte le marche: bisogna lasciare che lo spazzolino esegua i movimenti di spazzolamento e posizionare semplicemente lo spazzolino sull'area da pulire senza eseguire ulteriori movimenti circolari o avanti e indietro.

Per i pazienti con anchilosi parziale o totale dell'articolazione temporo-mandibolare, in particolare quelli che spingono il cibo da un lato della bocca per mangiare, le raccomandazioni sono di sciacquare la bocca dopo ogni pasto e di aspettare almeno 30 minuti dopo il risciacquo prima di lavarsi i denti. È ormai chiaro che la qualità del microbioma e l'acidità del cavo orale hanno un impatto significativo sullo smalto e sulle gengive.

o CMP (pasta MI)

o Gomma contenente xilitolo.

## **Bibliografia**

Carvalho DR, Farage L, Martins BJ, Speck-Martins CE, Craniofacial findings in fibrodysplasia ossificans progressiva: computerized tomography evaluation. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 111: 499-502, 2011

Connor JM & Evans DA. Extra-articular ankylosis in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Br J Oral Surg** 20: 117-121, 1982

Donly KJ. Fluoride Varnishes. **J Calif Dental Assoc** 31: 217-219, 2003

Gao SS, Zhao IS, Hiraishi N, Duangthip D, Mei ML, Lo ECM, Chu CH. Clinical trials of silver diamine fluoride in arresting caries among children: A Systematic Review. **JDR Clin Trans Res** 1: 201-210, 2016

Hujoel PP, Hujoel MLA, Kotsakis GA. Personal oral hygiene and dental caries: A systematic review of randomised controlled trials. **Gerodontology** May, 2018

Innes NPT et al: Managing carious Lesions: Consensus recommendations and terminology. **Advances in Dental Research** 28: 49-57, 2016

Lin R, Hildebrand T, Donly KJ. *In vitro* remineralization associated with a bio-erodible fluoridated resin and a fluoride varnish. **Am J Dentist** 22: 203-205, 2009

Luchetti W, Cohen RB, Hahn GV, Rocke DM, Helpin M, Zasloff M, Kaplan FS. Severe restriction in jaw movement after route injection of local anesthetic in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 81: 21-25, 1996

Nussbaum BL, Grunwald Z, Kaplan FS. Oral and dental healthcare and anesthesia for persons with fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Rev Bone Miner Metab** 3: 239-242, 2005

Pitts N, Zero D. White paper on dental caries prevention and management: [fdiworldental.org/media/93783/2016-fdi\\_cpp-white\\_paper.pdf](https://fdiworldental.org/media/93783/2016-fdi_cpp-white_paper.pdf), 2016

Renton P, Parkin SF, Stamp TC. Abnormal temporomandibular joints in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Br J Oral Surg** 230: 31-38, 1982

Schoenmaker T, Dahou Bouchankouk A, Özkan S, Gilijamse M, Bouvy-Berends E, Netelenbos C, Lobbezoo F, Eekhoff EMW, de Vries TJ. Limitations of Jaw Movement in Fibrodysplasia Ossificans

Progressiva: A Review. **Front Med (Lausanne)**. 2022 Mar 22;9:852678

Wong A, Subar PE, Young DA. Dental Caries: An update on dental trends and therapy. **Adv Pediatr** 64: 307-330, 2017



## 22. Estrazione dei denti del giudizio

L'estrazione dei denti del giudizio può essere presa in considerazione se:

- I denti del giudizio sono erotti e se sono in prossimità del molare adiacente e di alcuni nervi, tra le altre strutture.
- Si stabilisce che i denti del giudizio possono presentare complicazioni future e che sono parzialmente erotti.

**AVVERTENZA:** l'estrazione dei denti del giudizio in pazienti affetti da FOP con funzione mascellare normale comporta sempre il rischio di riacutizzazioni e/o anchilosi della mascella, anche con precauzioni assidue. Pertanto, i rischi e i benefici relativi dell'estrazione precoce dei denti del giudizio devono essere considerati su base individuale.

### *Tecnica di rimozione:*

Se il paziente ha una mascella fusa, per l'estrazione può essere utilizzato un approccio buccale. Se l'apertura della bocca è normale, l'estrazione dei denti del giudizio può essere eseguita con un approccio normale.

### *Rimozione dei denti per mangiare ed emesi:*

Per un paziente con una mascella fusa, si potrebbe prendere in considerazione l'asportazione dei premolari o dei molari unilateralmente sia nella mascella superiore che in quella inferiore, consentendo sia l'alimentazione che l'emesis. È inoltre importante prendere in considerazione lo stato dei denti posteriori e la capacità di mantenere le procedure di pulizia. Talvolta potrebbero essere indicate estrazioni bilaterali.

### *Antibiotici:*

La profilassi con antibiotici è sempre consigliata, ma deve essere attentamente verificata, poiché alcuni antibiotici sono controindicati nei pazienti arruolati in studi clinici. Si prega di verificare con il medico di base se il paziente è iscritto a uno studio clinico e quale sarebbe l'antibiotico appropriato da utilizzare.

### *Corticosteroidi:*

La profilassi corticosteroidica è indispensabile con l'estrazione dei denti del giudizio nei soggetti affetti da FOP, come indicato nella Sezione 2.

## 23. Ortodonzia e FOP

La maggior parte delle persone si rivolge alle cure ortodontiche per motivi estetici e funzionali. Per la popolazione FOP, l'immagine di sé è importante come nella popolazione generale. La terapia ortodontica può essere eseguita con sicurezza su pazienti con FOP che hanno un'apertura orale normale o quasi normale (Luchetti et al., 1996).

I pazienti affetti da FOP spesso sviluppano un'ipoplasia mandibolare con un'overbite mascellare e, pertanto, può essere presa in considerazione una terapia ortodontica (Hammond et al., 2012). Tuttavia, molti pazienti trovano che l'overbite costituisca un mezzo di accesso per mangiare e per l'igiene orale e dentale. I morsi incrociati dentali posteriori e anteriori possono influenzare le ATM e devono essere corretti. Per i bambini con ATM funzionali e con morsi aperti anteriori inferiori a 15 mm, l'ortodonzia non è raccomandata, poiché l'overbite faciliterà l'alimentazione e le successive cure dentistiche se l'ATM alla fine si anchiloserà.

Quando si prende in considerazione una cura ortodontica, è opportuno fissare appuntamenti brevi per ridurre lo stress sulle ATM.

Si raccomanda anche l'uso di una terapia non estrattiva. Per evitare la necessità di estrazioni nei pazienti con FOP, può essere consigliabile allineare i segmenti anteriori per motivi estetici, lasciando l'affollamento dentale posteriore non trattato. L'affollamento dei denti posteriori può essere un'alternativa migliore rispetto ai rischi di infiammazione e di anchilosi dell'ATM che possono accompagnare un'estrazione (Levy et al., 1999). L'uso dell'ortodonzia Invisalign può essere vantaggioso in quanto le forze generate sono di gran lunga inferiori rispetto all'ortodonzia tradizionale e il mantenimento quotidiano della salute orale è notevolmente più semplice. Sono ora disponibili tecniche di scansione intraorale che possono essere utilizzate soprattutto per i pazienti che hanno difficoltà con le impronte. Mancano dati sulla relazione tra forze ortodontiche e movimento dei denti e HO. La maggior parte dei case report indica che l'ortodonzia può essere eseguita in pazienti con FOP.

## **Bibliografia**

Hammond P, Suttie M, Hennekam RC, Allanson J, Shore EM, Kaplan FS. The face signature of fibrodysplasia ossificans progressiva. **Am J Med Genet** 158A: 1368-1380, 2012

Levy CE, Berner TF, Bendixen R. Rehabilitation for individuals with fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Rev Bone Miner Metab** 3: 251-256, 2005

Luchetti W, Cohen RB, Hahn GV, Rocke DM, Helpin M, Zasloff M, Kaplan FS. Severe restriction in jaw movement after route injection of local anesthetic in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 81: 21-25, 1996

Slayton RL, Urquhart O, Araujo MWB, Fontana M, Guzmán-Armstrong S, Nascimento MM, Nový BB, Tinanoff N, Weyant RJ, Wolff MS, Young DA, Zero DT, Tampi MP, Pilcher L, Banfield L, Carrasco-Labra A. Evidence -based clinical practice guideline on non-restorative treatments for carious lesions. A report from the American Dental Association. **JADA** 149: 837-849, 2018

## **24. Flare-ups sottomandibolari nella FOP**

Le riacutizzazioni sottomandibolari sono tra le più preoccupanti di tutte le riacutizzazioni, perché possono causare difficoltà nella respirazione e nella deglutizione. Raramente, tuttavia, il movimento della mandibola viene influenzato da riacutizzazioni isolate in questa regione. Data la loro importanza per le funzioni vitali, le riacutizzazioni sottomandibolari meritano un'attenzione particolare (Janoff et al., 1996; Leavitt et al., 2009).

Uno studio completo sull'edema sottomandibolare nei pazienti con FOP è stato intrapreso da Janoff et al. e pubblicato nel 1996. Dodici (11%) dei 107 pazienti studiati presentavano un HO sottomandibolare che in sette pazienti è stato inizialmente scambiato per parotite, edema angioneurotico, ascesso, mononucleosi o neoplasia. Sono stati studiati due pazienti maschi e dieci femmine di età compresa tra 6 e 47 anni (media: 21 anni). Dieci pazienti sono sopravvissuti a seguito di assidue misure precauzionali. Un paziente che ha richiesto una tracheostomia d'emergenza e un supporto ventilatorio è sopravvissuto. Un altro paziente è morto per inedia a causa di una difficoltà cronica di deglutizione.

Un programma di trattamento efficace comprende l'identificazione precoce della riacutizzazione sottomandibolare, il supporto nutrizionale e la terapia con glucocorticoidi. Il gonfiore sottomandibolare nei pazienti affetti da FOP può rappresentare un'emergenza medica e richiede misure precauzionali intensive per evitare un deterioramento clinico catastrofico. Queste misure includono l'evitare la manipolazione della lesione, il monitoraggio delle vie aeree e le precauzioni per l'aspirazione. La tumefazione sottomandibolare deve essere riconosciuta come una caratteristica variabile della FOP con importanti conseguenze cliniche aggiuntive (Janoff et al., 1996).

Un caso isolato di gonfiore sottomandibolare in un paziente affetto da FOP (Leavitt et al., 2009) rileva che le infiammazioni sottomandibolari possono essere fastidiose e mettere in pericolo le vie aeree o la deglutizione. Gli autori osservano che i pazienti con FOP spesso hanno un movimento limitato della mandibola e problemi dentali associati e che gli odontoiatri spesso sbagliano a diagnosticare i pazienti con FOP con eruzioni sottomandibolari come se avessero ascessi dentali o infezione odontogena. A peggiorare la situazione, qualsiasi manipolazione dei tessuti molli della bocca, della testa o del collo accelererà l'infiammazione e peggiorerà il problema clinico delle riacutizzazioni nella regione sottomandibolare.

I pazienti con riacutizzazioni sottomandibolari di FOP devono essere diagnosticati correttamente in modo da poter istituire misure precauzionali intensive per evitare un deterioramento clinico catastrofico. Una sfida importante nella cura dei pazienti con una riacutizzazione sottomandibolare della FOP è quella di gestire efficacemente i sintomi acuti e il disagio associato, evitando al contempo di intervenire in modo drastico, con il rischio di esacerbare la lesione.

Sulla base della nostra vasta esperienza clinica, raccomandiamo quanto segue:

1. Tutti i medici che trattano pazienti con FOP devono essere consapevoli che la tumefazione sottomandibolare acuta può essere una manifestazione della malattia a qualsiasi età e può verificarsi durante l'infanzia in pazienti con una rapida progressione della malattia.
2. La diagnosi di FOP deve essere comunicata al medico curante in modo che la lesione sottomandibolare acuta può essere gestita nel contesto della malattia di base del paziente.
3. La manipolazione delle lesioni acute deve essere evitata perché anche un trauma minore può portare a un'esacerbazione catastrofica con compromissione delle vie aeree.
4. I pazienti che hanno una riacutizzazione sottomandibolare acuta dovrebbero dormire con la testa sollevata, se possibile, per ridurre il rischio di ostruzione delle vie aeree.
5. I pazienti con un'infiammazione sottomandibolare acuta devono essere monitorati attentamente durante la fase di gonfiore acuto e devono essere ricoverati immediatamente in caso di ostruzione delle vie aeree.
6. Il cibo deve essere ridotto in purea o semisolido. I liquidi chiari spesso provocano episodi di soffocamento durante le riacutizzazioni sottomandibolari, poiché i muscoli coinvolti sono quelli che muovono la lingua sul pavimento della bocca.
7. I pazienti devono essere incoraggiati a mangiare frequentemente per ridurre al minimo la perdita di peso.
8. È opportuno prendere in considerazione anche integratori alimentari ad alto contenuto calorico.
9. È necessario prendere le dovute precauzioni per evitare l'aspirazione di cibo.
10. I glucocorticoidi orali ad alte dosi devono essere presi in considerazione nel trattamento molto precoce delle riacutizzazioni sottomandibolari acute. Il glucocorticoide di scelta è il prednisone, alla dose di 2 mg/kg di peso corporeo (fino a 100 mg) assunti per via orale una volta al giorno per quattro giorni al primo segno di una riacutizzazione acuta. Sebbene queste riacutizzazioni non durino più a lungo di quelle che si verificano in altre sedi, le conseguenze funzionali delle riacutizzazioni nella regione sottomandibolare possono giustificare un trattamento con glucocorticoidi più lungo o un secondo ciclo di steroidi se si verifica una grave tumefazione dei tessuti molli dopo la cessazione dell'uso di steroidi. Se si utilizza un secondo ciclo di quattro giorni di glucocorticoidi ad alte dosi, gli steroidi devono essere ridotti lentamente nelle due o tre settimane successive. Dopo l'interruzione della terapia con glucocorticoidi, si possono prendere in considerazione farmaci antinfiammatori non steroidei o un inibitore della COX-2 per le successive 6-8 settimane.

## Bibliografia

Janoff, HB, Zasloff MA, Kaplan FS. Submandibular swelling in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. **Otolaryngol Head Neck Surg** 114: 599-604, 1996

Leavitt BD, Teeple TJ, Viozzi CF. Submandibular space swelling in a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva: a diagnostic dilemma. **J Oral Maxillofac Surg** 67: 668-673, 2009

## 25. Deglutizione e FOP

La deglutizione può essere uno dei problemi più difficili per alcuni soggetti affetti da FOP. Il meccanismo della deglutizione è complesso e coinvolge i nervi cranici e periferici, i muscoli estrinseci della lingua (che sono spesso coinvolti nelle riacutizzazioni dello spazio sottomandibolare) e un raro coinvolgimento FOP dei muscoli scheletrici del terzo superiore dell'esofago. Di conseguenza, la disfagia cronica (difficoltà di deglutizione) può manifestarsi con difficoltà meccaniche a deglutire, aspirazione di cibo, tosse, polmonite ricorrente (dovuta all'aspirazione), difficoltà a gestire le secrezioni, estremo disagio, ansia e paura di mangiare, nonché progressiva perdita di peso e conseguente malnutrizione.

In caso di problemi cronici di deglutizione, è necessario sottoporsi a test di deglutizione e consultare specialisti in otorinolaringoiatria, FOP e anestesia FOP. I tubi di alimentazione gastrointestinali (G-tube) possono essere necessari per bypassare il meccanismo di deglutizione gravemente disregolato e sono generalmente ben tollerati.

### Bibliografia

Janoff HB, Zasloff MA, Kaplan FS. Submandibular swelling in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. **Otolaryngol Head Neck Surg** 114: 599-604, 1996

## 26. Anestesia Dentale nella FOP

I pazienti affetti da Fibrodiplosia Ossificante Progressiva (FOP), come tutti gli altri pazienti, devono poter ricevere le cure odontoiatriche nelle migliori condizioni anestetiche possibili, garantendo un trattamento indolore.

Pertanto, l'anestesia dentale locale è altamente raccomandata, chiarendo che i **blocchi mandibolari sono vietati** in quanto porterebbero all'ossificazione dei muscoli pterigoidei e a una rapida anchilosi dell'ATM (Luchetti et al., 1996).

L'anestesia per infiltrazione è difficile nelle aree molari posteriori mandibolari dei denti permanenti. Un'anestesia di successo nei denti primari mandibolari può essere ottenuta mediante infiltrazione attraverso l'osso alveolare. L'uso di un laser per tessuti duri può precludere l'uso dell'anestesia, soprattutto nelle lesioni di piccole dimensioni.

L'infiltrazione interligamentaria può essere utile, se eseguita con attenzione. Tuttavia, in alcuni pazienti questo tipo di anestesia locale potrebbe non essere possibile. L'anestesia generale (GA) può essere necessaria per le cure dentistiche nei pazienti con FOP (Nussbaum et al., 1996; Nussbaum et al., 2005).

La fusione della colonna vertebrale cervicale, l'anchilosi dell'ATM, la sindrome da insufficienza toracica, la malattia restrittiva della parete toracica e la sensibilità ai traumi orali complicano la gestione delle vie aeree e l'anestesia e comportano rischi per la vita nei soggetti affetti da FOP.

In un centro specializzato è stata condotta una revisione retrospettiva della cartella clinica di pazienti con FOP sottoposti a GA per il trattamento di procedure dentali complesse (Kilmartin et al., 2014).

Anche per gli interventi più semplici, se il paziente non apre sufficientemente la bocca, anche una cura vigile può essere fonte di insicurezza operatoria (ingestione/inalazione), costringendo l'équipe a eseguire la cura in anestesia generale.

Trenta pazienti sono stati sottoposti a 42 anestesie generali. La GA è stata indotta più spesso dopo che l'apertura delle vie aeree era stata assicurata da un'intubazione a fibre ottiche da svegli. La GA può essere somministrata in modo sicuro a pazienti con FOP per interventi odontoiatrici, prestando attenzione alla gestione delle vie aeree e all'assistenza perioperatoria con un approccio multidisciplinare. L'intubazione nasale a fibre ottiche da svegli deve essere considerata la prima scelta per la gestione delle vie aeree. La maggior parte dei pazienti può essere dimessa a casa il giorno stesso dell'intervento odontoiatrico.

Questa ampia serie di casi dimostra che la GA per le procedure odontoiatriche può essere realizzata in sicurezza nei pazienti con FOP utilizzando un approccio multidisciplinare. A causa della difficile gestione delle vie aeree riportata in letteratura e dell'impiego di routine di numerose specialità mediche, raccomandiamo che i pazienti con FOP siano assistiti in un istituto in cui sia possibile un approccio multidisciplinare.

Un anestesista deve valutare il paziente prima dell'intervento, preferibilmente prima del giorno stesso. Un otorinolaringoiatra deve essere immediatamente disponibile durante l'intervento per assistere nella gestione delle vie aeree ed eseguire una tracheostomia d'emergenza, se necessario. Un dentista e un chirurgo maxillo-facciale dovrebbero essere coinvolti in ogni caso, in modo che una riabilitazione orale completa con estrazioni di denti possa avvenire in un'unica GA, che è più sicura e conveniente per il paziente.

Possono essere richiesti altri medici, come pediatri, medici di famiglia, cardiologi, pneumologi e intensivisti.

L'intubazione nasale a fibre ottiche da svegli deve essere considerata la prima scelta per la gestione delle vie aeree. Ci sono diverse ragioni per scegliere la GA con un tubo endotracheale in questa serie di casi.

**In primo luogo**, le iniezioni di routine di anestetici locali per le procedure odontoiatriche, in particolare i blocchi mandibolari, dovrebbero essere evitati perché possono precipitare le riacutizzazioni e causare la fusione dell'ATM.

**In secondo luogo**, l'accesso orale può essere difficile se il paziente ha una ridotta apertura della bocca. Se un frammento di dente cadesse nella bocca di un paziente non intubato con una mascella fusa, potrebbe essere impossibile recuperarlo. Un tubo endotracheale fornisce la necessaria protezione delle vie aeree.

**In terzo luogo**, l'odontoiatra e il chirurgo orale e maxillo-facciale possono avere bisogno di un posizionamento Trendelenburg per lunghi periodi di tempo. Questo posizionamento può causare disagio al paziente e provocare una compromissione respiratoria, soprattutto nei pazienti con malattie polmonari preesistenti.

La considerazione del posizionamento è essenziale; i corpi dei pazienti sono spesso fusi in una posizione rigida. Tutti i punti di pressione devono essere imbottiti e il collo deve essere sostenuto. Se la colonna vertebrale cervicale del paziente è fusa in flessione, per un'adeguata esposizione dentale è spesso necessario un posizionamento Trendelenburg ripido. Le considerazioni sul posizionamento di Trendelenburg includono l'imbottitura delle spalle dei pazienti e il fissaggio dei pazienti al letto per garantire che i loro corpi non si spostino sul tavolo operatorio.

**In quarto luogo**, si raccomanda la somministrazione di corticosteroidi perioperatori per prevenire e attenuare le riacutizzazioni. Un ciclo di corticosteroidi perioperatori di 4 giorni dovrebbe essere somministrato secondo le attuali linee guida e iniziare prima dell'inizio dell'intervento.

In sintesi, un approccio multidisciplinare alla gestione perioperatoria dei pazienti con FOP dovrebbe essere lo standard di cura. I pazienti devono essere pretrattati con corticosteroidi e posizionati con cura per l'intervento. La GA può essere somministrata in modo sicuro ai pazienti con FOP per le procedure odontoiatriche; l'intubazione nasale a fibre ottiche da svegli è suggerita come prima scelta per la gestione

delle vie aeree. La maggior parte dei pazienti può essere dimessa a casa il giorno stesso dell'intervento odontoiatrico.

Per una consulenza pre-operatoria sulla AG per i pazienti FOP, contattare:

**Zvi Grunwald, M.D.**

Professore e Presidente Emerito James D. Wentzler

Dipartimento di Anestesiologia

Università e ospedali Thomas Jefferson

111 South 11th Street, Suite G-8490

Philadelphia, PA 19107, USA

Tel: 215-955-6161

Cell: 215-206-7362

Fax: 215-923-5507

Email: [zvi.grunwald@jefferson.edu](mailto:zvi.grunwald@jefferson.edu)

## **Bibliografia**

Kilmartin E, Grunwald Z, Kaplan FS, Nussbaum BL. General anesthesia for dental procedures in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva: a review of 42 cases in 30 patients. **Anesth Analg** 118: 298-301, 2014

Luchetti W, Cohen RB, Hahn GV, Rocke DM, Helpin M, Zasloff M, Kaplan FS. Severe restriction in jaw movement after route injection of local anesthetic in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 81: 21-25, 1996

Nussbaum BL, Grunwald Z, Kaplan FS. Oral and dental healthcare and anesthesia for persons with fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Rev Bone Miner Metab** 3: 239-242, 2005

Nussbaum BL, O'Hara, I, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: report of a case with guidelines for pediatric dental and anesthetic management. **ASDC J Dent Child** 63: 448-450, 1996

## **27. Anestesia Generale nella FOP**

### ***Considerazioni Generali***

La fusione della colonna cervicale, l'anchilosi dell'ATM, la sindrome di insufficienza toracica, la malattia restrittiva della parete toracica e la sensibilità ai traumi orali complicano la gestione delle vie aeree e l'anestesia, rappresentando rischi vitali per gli individui con FOP. A causa delle sfide nella gestione delle vie aeree, l'anestesia generale (AG) è necessaria per la maggior parte delle procedure nei pazienti con FOP e costituisce una questione estremamente complessa (Kilmartin et al., 2014).

L'AG può essere somministrata in sicurezza ai pazienti con FOP prestando attenzione alla gestione delle vie aeree e alle cure perioperatorie, utilizzando un approccio multidisciplinare. L'intubazione nasale con fibra ottica in paziente vigile dovrebbe essere considerata la prima scelta per la gestione delle vie aeree.

A causa delle difficoltà riportate nella gestione delle vie aeree e dell'uso routinario di numerose specialità mediche, raccomandiamo che i pazienti con FOP siano assistiti in un'istituzione dove è possibile un approccio multidisciplinare.

Un anestesista dovrebbe valutare il paziente preoperatoriamente, preferibilmente prima del giorno della procedura. Un otorinolaringoiatra dovrebbe essere immediatamente disponibile durante la procedura per assistere nella gestione delle vie aeree e per eseguire una tracheotomia d'emergenza se necessario. Possono essere richiesti anche altri specialisti medici, come pediatri, medici di famiglia, cardiologi,

pneumologi e intensivisti.

**In sintesi, un approccio multidisciplinare alla gestione perioperatoria dei pazienti con FOP deve essere lo standard di cura. I pazienti dovrebbero essere pretrattati con corticosteroidi e posizionati con attenzione per l'intervento chirurgico. Si suggerisce l'intubazione nasale con fibra ottica in paziente vigile come prima scelta per la gestione delle vie aeree. Anche le procedure minori dovrebbero essere programmate in un grande ospedale, tuttavia, la dimissione nello stesso giorno può essere considerata per i pazienti singoli. Se è prevista una degenza postoperatoria, il follow-up dovrebbe essere assegnato a un'unità di terapia intensiva.**

**Per consulenza pre-operatoria su AG per pazienti con FOP, contattare:**

**Zvi Grunwald, M.D.**

Professor James D. Wentzler e Presidente Emerito

Dipartimento di Anestesiologia

Università e Ospedali Thomas Jefferson

111 South 11th Street, Suite G-8490

Philadelphia, PA 19107, USA

Tel: 215-955-6161

Cell: 215-206-7362

Fax: 215-923-5507

Email: [zvi.grunwald@jefferson.edu](mailto:zvi.grunwald@jefferson.edu)

***Preparazione Pre-Operatoria***

Una visita preoperatoria e un incontro con l'anestesista prima della data dell'intervento sono cruciali per condurre un corso sicuro e fluido di anestesia generale. L'anestesista dovrebbe essere a conoscenza della FOP, conoscere l'estensione della malattia che colpisce il paziente e pianificare attentamente la cura anestesiológica perioperatoria.

Nel caso di un paziente con malattia avanzata, sindrome di insufficienza toracica, anchilosi significativa di più articolazioni e/o mobilità limitata e comorbidità, l'anestesista dovrebbe pianificare di riunire un team multidisciplinare composto almeno da un anestesista e un chirurgo esperto nella gestione delle vie aeree di emergenza. Condividere il piano anestesiológico con il paziente e la famiglia è utile per alleviare l'apprensione e favorire la cooperazione il giorno dell'intervento.

Le cure speciali e le competenze richieste dall'anestesista per trattare un paziente con FOP potrebbero non essere disponibili in località periferiche o ospedali comunitari. In queste situazioni, il medico di riferimento, il paziente e la famiglia dovrebbero cercare di essere indirizzati a un grande centro medico con professionisti esperti nella cura dei pazienti con FOP e dove l'anestesista può eseguire l'intubazione nasale con fibra ottica della trachea.

Raccomandiamo la somministrazione di corticosteroidi perioperatori per prevenire e mitigare le riacutizzazioni associate alla maggior parte delle procedure chirurgiche. Un ciclo postoperatorio di corticosteroidi della durata di quattro giorni dovrebbe essere somministrato secondo le linee guida attuali e iniziare il giorno dell'intervento, prima dell'inizio della procedura.

***Gestione intraoperatoria***

**Posizionamento:** Il posizionamento è essenziale poiché i corpi dei pazienti sono spesso fusi in una posizione rigida. Tutti i punti di pressione devono essere imbottiti e il collo sostenuto. Le considerazioni sul posizionamento in Trendelenburg includono l'imbottitura delle spalle del paziente e il fissaggio del paziente al tavolo operatorio per garantire che i corpi dei pazienti non si spostino durante l'intervento chirurgico. Un'imbottitura extra aiuterà a ridurre il trauma ai tessuti molli durante la procedura chirurgica. Il tavolo operatorio deve essere regolato in base alle esigenze del paziente.

**Monitoraggio:** Il monitoraggio di routine è necessario per la maggior parte delle procedure chirurgiche

(ECG, pressione sanguigna non invasiva, pulsossimetria, CO2 espirata e temperatura). Comorbidità significative, procedure chirurgiche lunghe o un sistema cardio-respiratorio compromesso possono richiedere monitoraggi aggiuntivi. Nei pazienti con arti superiori anchilosati in adduzione e flessione, l'applicazione di un manicotto per la pressione sanguigna può essere difficile o impossibile. Il manicotto può essere applicato sugli arti inferiori. Uno strato sottile di imbottitura sotto il manicotto può ridurre l'impatto delle frequenti inflazioni del manicotto sull'arto.

**Accesso endovenoso:** La venipuntura e l'applicazione a breve termine di un laccio sono solitamente benigni. Cateteri intravenosi o arteriosi permanenti possono raramente portare alla formazione di un tratto ossificato nel sito di inserimento. Pertanto, si dovrebbe scegliere il catetere endovenoso più piccolo appropriato per la procedura.

**Anestesia generale e sedazione:** L'amministrazione di anestesia generale e il mantenimento di una via aerea pervia sono particolarmente complessi nei pazienti con FOP e devono essere pianificati con attenzione. Le linee guida per l'anestesia generale sono state riportate (Kilmartin et al., 2014). I medici e i pazienti possono essere tentati di utilizzare tecniche di sedazione e di eseguire procedure chirurgiche minori in strutture ambulatoriali. Tuttavia, i rischi di emergenze catastrofiche delle vie aeree superano di gran lunga i potenziali benefici di questa opzione. Le procedure dovrebbero essere eseguite solo in strutture dotate delle competenze e dei sistemi di supporto necessari per un esito sicuro. Per i pazienti con malattia avanzata, si raccomanda che anche le procedure minori (colonscopie, procedure dentali) siano effettuate in un grande centro medico sotto anestesia generale con una via aerea sicura tramite intubazione endotracheale nasale con fibra ottica.

**Pazienti che possono aprire la bocca:** Nei pazienti che possono aprire la bocca, è imperativo evitare l'iperestensione dell'ATM durante la laringoscopia diretta. Il posizionamento attento del paziente e della testa, il mantenimento della posizione di inalazione e l'uso di un Glidescope (GlideScope® Video laryngoscope; GVL®) con apertura minima della bocca è un approccio per garantire la via aerea. L'uso di una maschera laringea (LMA) deve essere seriamente valutato. L'intubazione endotracheale in condizioni di emergenza è estremamente complessa e comporta una significativa morbidità e mortalità (vedi Kilmartin et al., 2014).

**Pazienti che non possono aprire la bocca:** Nei pazienti con fusione delle vertebre cervicali, apertura limitata della bocca o anchilosi dell'ATM, l'accesso orale per l'intubazione endotracheale non è possibile. Per questi pazienti, si raccomanda un'intubazione naso-tracheale con fibra ottica in stato di sedazione leggera. La dexmedetomidina può essere una scelta ragionevole. Questo dovrebbe essere eseguito da team di anestesia ben addestrati e esperti in questo tipo di procedura (Tumolo et al., 2006; Kilmartin et al., 2014). Il team dovrebbe essere composto da due anestesisti esperti. Un chirurgo di riserva (di solito un otorinolaringoiatra) esperto in tracheotomie dovrebbe essere presente con un vassoio per tracheotomia immediatamente disponibile. L'intubazione endotracheale nasale con fibra ottica viene eseguita prestando attenzione all'amministrazione di vasocostrittori al naso e all'uso di tubi nasofaringei lubrificati, partendo da uno di piccolo diametro e aumentando fino a 32-34 Fr.

### **Gestione del dolore perioperatorio e anestesia regionale**

La maggior parte dei pazienti con FOP presenta ossificazioni avanzate nell'area toraco-lombare che impediscono l'accesso all'analgia spinale o epidurale. Inoltre, tale approccio può portare a flare-ups catastrofici.

I pazienti che ricevono farmaci per il dolore preoperatorio, inclusi gli oppioidi, possono presentare sfide significative nella gestione intraoperatoria per l'anestesista. Si dovrebbe considerare l'uso di ketamina endovenosa. L'uso di oppioidi dovrebbe essere minimizzato per evitare la depressione respiratoria postoperatoria. Si consiglia l'uso di acetaminofene e farmaci anti-infiammatori non steroidei dopo aver discusso con il chirurgo. La gestione del dolore postoperatorio dovrebbe essere realizzata con farmaci endovenosi. I pazienti che utilizzano dispositivi per il controllo del dolore da parte del paziente (PCA) dovrebbero ricevere ossigeno supplementare con attento monitoraggio dell'ossigenazione in ogni momento. I farmaci orali dovrebbero essere prescritti ai pazienti che possono aprire la bocca.



Tutte le domande riguardanti l'anestesia generale devono essere indirizzate al Dr. Zvi Grunwald (vedi sopra).

## **Bibliografia**

Kilmartin E, Grunwald Z, Kaplan FS, Nussbaum BL. General anesthesia for dental procedures in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva: a review of 42 cases in 30 patients. **Anesth Analg** 118: 298-301, 2014

Tumolo M, Moscatelli A, Silvestri G. Anaesthesia management of child with fibrodysplasia ossificans progressiva. **Br J Anaesth** 97: 701-703, 2006

## **28. Procedure Accettabili/a Basso Rischio nella FOP**

Nella Fibrodisplasia Ossificante Progressiva (FOP), è importante evitare i traumi ai tessuti molli poiché possono indurre flare-ups e HO (ossificazione eterotopica) rapidamente progressiva, con conseguente perdita permanente di movimento nell'area interessata (Kitterman et al., 2005). Tutti i procedimenti invasivi in un paziente con FOP comportano dei rischi. Anche se i pazienti con FOP devono occasionalmente sottoporsi a procedure mediche, l'ambito delle procedure accettabili/a basso rischio rimane indefinito, quindi l'esecuzione di qualsiasi procedura deve essere valutata considerando i potenziali rischi e benefici.

### ***Iniezioni e Venipunture***

Le iniezioni intramuscolari e le vaccinazioni devono essere evitate poiché possono portare a una perdita permanente di movimento (Kitterman et al., 2005). Le iniezioni intradermiche o sottocutanee sono considerate accettabili. Non devono essere somministrate vaccinazioni mentre il paziente sta vivendo un flare-up attivo o entro 2 settimane da un flare-up. Per le vaccinazioni contro il coronavirus, si prega di consultare la sezione su COVID-19.

L'anestesia locale può essere rischiosa ma può essere accettabile per procedure dermatologiche come la rimozione di nei, se necessario. Per altre indicazioni, si consiglia di consultare direttamente un esperto di FOP. Per l'uso dentale, consultare la sezione sull'anestesia dentale.

Il prelievo di sangue può essere eseguito in sicurezza dalle vene sottocutanee. La cateterizzazione endovenosa periferica è considerata sicura, se eseguita in modo atraumatico. La cateterizzazione della vena femorale e dell'arteria radiale senza complicazioni è stata segnalata (Liu et al., 2014), ma è considerata a rischio molto alto. La cateterizzazione arteriosa può causare HO e viene routinariamente vietata a meno che non sia critica per la cura del paziente. I cateteri PICC sono stati utilizzati in pazienti con FOP, ma comportano un rischio aumentato di trombosi venosa profonda (DVT; dovuto alla mobilità ridotta o alla restrizione anatomica). Inoltre, i cateteri PICC possono comportare un rischio aumentato di HO nel sito di inserzione.

### ***Chirurgia e Altre Procedure Invasive***

Nei bambini con FOP, le masse di tessuti molli tenere si sviluppano inizialmente principalmente sulla testa, collo o schiena (Kitterman et al., 2005). Senza la diagnosi precedente di FOP, i clinici tendono a sospettare neoplasie, portando a tassi elevati di biopsia e/o chirurgia di resezione, con conseguente HO (Kitterman et al., 2005; Zaghoul et al., 2014). Gli interventi ortopedici per rimuovere l'HO o per correggere deformità negli arti o nel tronco sono stati segnalati, ma la maggior parte di essi porta a HO e peggioramento della mobilità/deformità, anche se sono stati utilizzati farmaci per prevenire l'infiammazione e l'ossificazione perioperatoria.

I rapporti su altre procedure invasive sono limitati e la loro sicurezza non è stabilita. La puntura lombare come indagine di routine per una febbre intrattabile in un neonato ha portato a un flare-up (Zaghoul et

al., 2014). Una laparatomia d'emergenza per peritonite non ha evocato HO (Okamoto et al., 2020). La fisioterapia è stata segnalata come induttiva di complicazioni permanenti (Kitterman et al., 2005). Tuttavia, l'ambito delle procedure di fisioterapia accettabili non è stato stabilito. Gli esercizi passivi di range di movimento per ottenere ulteriore movimento articolare dovrebbero essere evitati, ma esercizi attivi delicati possono essere consentiti.

## **Bibliografia**

Kitterman JA, Kantanie S, Roche DM, Kaplan FS: Iatrogenic harm caused by diagnostic errors in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Pediatrics** 116: e654-e661, 2005

Liu JX, Hu R, Sun Y, Jiang H: General anesthesia in fibrodysplasia ossificans progressiva: a case report and clinical review. **Int J Clin Exp Med** 7: 1474-1479, 2014

Okamoto N, Tazaki T, Shintakuya R, Hirano T, Sasaki M, Takahashi S, Nakamitsu A. Fibrodysplasia ossificans progressiva with two emergency laparotomies: A case report. **Int J Surg Case Rep** 73: 196-198, 2020

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 Pediatr** 1: 91-94, 2008

## **29. Perdita dell'udito nella FOP**

La perdita dell'udito è una caratteristica comune della Fibrodysplasia Ossificante Progressiva (FOP) e colpisce circa il 50% dei pazienti. L'insorgenza di questo problema avviene generalmente durante l'infanzia e può essere progressiva nel tempo. La perdita dell'udito è solitamente di tipo conduttivo e può essere causata dall'ossificazione dell'orecchio medio; tuttavia, in alcuni pazienti, la perdita dell'udito può avere una natura neurologica. I bambini con FOP dovrebbero generalmente sottoporsi a valutazioni audiologiche ogni due anni, con una frequenza maggiore se necessario. Gli apparecchi acustici sono spesso utili e possono ridurre i problemi di sviluppo causati dalla perdita dell'udito (Levy et al., 1999). La perdita acuta dell'udito non è di solito associata alla FOP e dovrebbe far scattare una valutazione per altre cause sottostanti.

## **Bibliografia**

Levy CE, Lash AT, Janoff HB, Kaplan FS. Conductive hearing loss in individuals with fibrodysplasia ossificans progressive. **Am J Audiol** 8: 29-33, 1999

## **30. Problemi Gastrointestinali nella FOP**

Secondo i dati di base raccolti dal Registro IFOPA (Mantick et al., 2018), quasi il 28% dei pazienti riporta almeno un problema di salute relativo allo stomaco e alla digestione. Il dolore addominale è stato il reclamo più comune, riguardando circa il 18% di tutti i partecipanti, seguito dai sintomi di reflusso gastrointestinale e nausea. Il dolore addominale era più frequente nelle donne di età superiore ai 17 anni. Difficoltà a deglutire è stata segnalata in fino al 19% dei maschi di 18 anni o più. La perdita di appetito era più comune tra le donne adulte. I disturbi rettali, tra cui la stitichezza, erano presenti in circa il 10% dei pazienti adulti, più del doppio rispetto a quelli sotto i 18 anni. La diarrea severa è stata segnalata da circa il 5% dei pazienti. Problemi di digestione e episodi di vomito intermittente rappresentavano circa il 7,5% e il 9% di tutti i partecipanti al registro, rispettivamente. Complessivamente, il sottogruppo più colpito da problemi gastrointestinali è costituito dalle donne adulte, mentre il sottogruppo meno colpito è

quello delle donne sotto i 18 anni.

I disturbi gastrointestinali funzionali, tra cui la dispepsia e la sindrome del colon irritabile, sono stati associati a infiammazione mucosale di basso grado dominata da mastociti, eosinofili e linfociti intraepiteliali (Wouters et al., 2016), suggerendo un possibile legame tra fenomeni locali mediati dal sistema immunitario e alcuni sintomi gastrointestinali nella FOP. Aneddoticamente, l'uso di inibitori dei mastociti per questi sintomi ha fornito sollievo in casi selezionati altrimenti non responsivi.

Non è ancora chiaro se la prevalenza di questi sintomi sia maggiore rispetto alla popolazione generale o se le eziologie di questi sintomi differiscano in base alla diagnosi di FOP.

Ahn et al. hanno riportato un paziente con FOP che presentava dolore addominale cronico, diminuzione dell'appetito, vomito biliare e perdita di peso, portando alla diagnosi di sindrome dell'arteria mesenterica superiore (SMA) (Ahn et al., 2023). La sindrome SMA è una condizione rara in cui la terza parte del duodeno è compressa dall'aorta e dall'arteria mesenterica superiore a causa di una carenza di grasso perimesenterico, risultando in un'ostruzione duodenale. La sospetta clinica di sindrome SMA dovrebbe essere considerata in qualsiasi paziente con FOP che presenta perdita di peso persistente, sintomi gastrointestinali e vomito biliare. Nella FOP, la sindrome SMA è spesso amplificata dalla scoliosi, dall'immobilità e dall'anchilosi della mandibola, che portano a un'assunzione calorica inadeguata. Sebbene la diagnosi di SMA sia difficile a causa della sua rarità e dei sintomi variabili, è importante considerare la diagnosi di sindrome SMA nei pazienti con FOP. Una TAC addominale può essere diagnostica (Ahn et al., 2023). Il trattamento della sindrome SMA nella FOP dovrebbe essere prima conservativo. Si può inserire un sondino nasogastrico per la decompressione del duodeno o dello stomaco. La crescita ponderale attraverso la nutrizione endovenosa o un tubo naso-digiunale dovrebbe essere considerata. Se possibile, il paziente può essere posto in posizione prona o laterale sinistra per ridurre la pressione sul duodeno. Le procedure invasive possono potenzialmente scatenare flare-up, quindi dovrebbero essere eseguite solo quando assolutamente necessario (Ahn et al., 2023).

## Bibliografia

Ahn TY, Han JB, Bae JY, Woo SH. Superior mesenteric artery syndrome in a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva. **Bone Rep** 2023 Jul 20;19:101702

Mantick N, Bachman E, Baujat G, Brown M, Collins O, De Cunto C, Delai P, Eekhoff M, Zum Felde R, Grogan DR, Haga N, Hsiao E, Kantanie S, Kaplan F, Keen R, Milosevic J, Morhart R, Pignolo R, Qian X, di Rocco M, Scott C, Sherman A, Wallace M, Williams N, Zhang K, Bogard B. The FOP connection registry: Design of an international patient-sponsored registry for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. **Bone** 109: 285-290, 2018

Wouters MM, Vicario M, Santos J. The role of mast cells in functional GI disorders. **Gut** 65: 155-168, 2016

## 31. Calcoli Renali e FOP

Osservazioni cliniche hanno spinto a una indagine a livello mondiale tra i membri pazienti dell'Associazione Internazionale per la Fibrodysplasia Ossificante Progressiva (IFOPA) sul carico della malattia dei calcoli renali. L'indagine ha esaminato i fattori di rischio per lo sviluppo di calcoli renali nei pazienti con FOP e ha fornito una base per la prevenzione dei calcoli in questa malattia già devastante (Gupta et al., 2018).

Sebbene esistano variazioni geografiche, i pazienti con FOP presentano una prevalenza di calcoli renali circa doppia rispetto alla popolazione generale. L'immobilizzazione associata a un aumento del turnover osseo è un fattore di rischio significativo nello sviluppo di calcoli renali in questa popolazione. Non è

stato effettuato uno studio completo sulla composizione dei calcoli nei pazienti con FOP.

Una dieta a basso contenuto di fibre è stato l'unico fattore dietetico nello studio a incrementare significativamente il rischio di sviluppare calcoli renali in questa popolazione, sebbene l'assunzione insufficiente di acqua e l'eccesso di proteine animali siano stati associati alla condizione. I pazienti con FOP che hanno una storia di infezioni del tratto urinario sono a rischio maggiore di sviluppare calcoli renali.

La litotripsia a onde d'urto extracorporee, l'asportazione dei calcoli ureteroscopica, la nefrolitotomia percutanea e la litotripsia laser sono tutte state utilizzate come modalità di trattamento, ma non ci sono dati a lungo termine per valutare la sicurezza o l'efficacia di un trattamento rispetto a un altro.

Idealmente, dovrebbero essere seguite raccomandazioni per prevenire i calcoli renali, particolarmente importante man mano che i pazienti con FOP diventano progressivamente più immobilizzati. I pazienti dovrebbero (Gupta et al., 2018):

- Bere una quantità sufficiente di acqua per mantenere il volume urinario superiore ai due litri giornalieri.
- Sostituire il pane bianco con pane integrale e consumare cereali ad alto contenuto di fibra naturale.
- Limitare l'assunzione di vitamina C e di cibi ricchi di ossalati.
- Astenersi dall'aggiungere sale ai cibi.
- Assumere la quantità raccomandata di calcio (RDA), che è di 1.000 mg di calcio elementare al giorno per gli adulti di età compresa tra 18 e 50 anni.

## **Bibliografia**

Gupta RR, Delai PLR, Glaser DL, Rocke DM, Al Mukaddam M, Pignolo RJ, Kaplan FS. Prevalence and risk factors for kidney stones in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Bone** 109: 120-123, 2018

## **32. Problemi di Riabilitazione nella FOP**

Man mano che la malattia degenerativa delle articolazioni avanza e l'osso eterotopico si accumula nella FOP, la gamma di movimento si riduce progressivamente, portando a una quasi completa immobilità (Pignolo et al., 2016; Kaplan et al., 2017; Kaplan et al., 2018; Pignolo et al., 2018). Fino a quando questo processo non potrà essere arrestato o invertito, l'obiettivo degli approcci riabilitativi dovrebbe essere la conservazione e la promozione dell'indipendenza, nonché la capacità di svolgere attività e partecipare alla vita quotidiana. Le consultazioni con terapisti occupazionali e specialisti in educazione professionale possono essere estremamente utili. Sebbene sia incoraggiato l'uso di una gamma di movimentazione attiva protetta, come l'idroterapia in acqua calda, deve essere evitata la movimentazione passiva (movimento eseguito da qualcun altro, in altre parole, un movimento di un'articolazione effettuato da un operatore senza l'ausilio dei muscoli del paziente), poiché rischia di aggravare la FOP con una ulteriore perdita di funzionalità e dolore. Nonostante l'ossificazione eterotopica diffusa e la disabilità progressiva, la maggior parte delle persone con FOP conduce una vita produttiva e soddisfacente (Levy et al., 1999; Levy et al., 2005).

Molte delle limitazioni esacerbate dalla progressione della malattia possono essere alleviate con una riabilitazione attenta.

**Interventi di terapia occupazionale:** vestirsi può essere facilitato con magliette e camicette da infilare, elastici in vita, chiusure in velcro, ausili per calzini (dispositivi in cui il calzino è posizionato su un polsino attaccato a un cordone), lacci elastici per scarpe e calzascarpe e pinze con manici lunghi. Rialzi per WC, commode personalizzate, orinatoi da comodino (modellati per uomini o donne) e bidet consentono di usare il bagno. Porte allargate, panche per vasca da bagno (che potrebbero dover essere personalizzate per adattarsi all'individuo) e barre di sostegno aumentano la sicurezza e l'accessibilità del bagno. Spugne, pettini o pinze modificate con manici lunghi, spazzolini elettrici, idropulsori e dispositivi

di aspirazione aiutano a garantire la pulizia e l'igiene personale.

Sgabelli posizionati strategicamente e piattaforme rialzate, utensili da tavola e cannuce con manici lunghi aiutano a tavola. La preparazione dei pasti può essere facilitata da apriscatole e apribarattoli elettrici, taglieri con punte per tenere fermo il cibo mentre viene preparato o tagliato e mensole rotanti (Lazy Susans). Per le persone con capacità limitata di masticare, il cibo può essere tritato o frullato.

A seconda dello stadio di progressione della malattia, bastoni, deambulatori, stampelle e/o scarpe personalizzate possono essere ausili essenziali per la deambulazione. Si dovrebbe prendere in considerazione l'assistenza di ortottisti attenti per fabbricare scarpe e plantari adattativi. Per limitazioni più severe, potrebbero essere necessarie sedie a rotelle elettriche. Le considerazioni per le sedie a rotelle elettriche includono sedili personalizzati, sollevamento e abbassamento del sedile, inclinazione e reclinazione anteriore e posteriore. Vassoi con supporti per computer portatili consentono la partecipazione al lavoro e alla scuola.

**Problemi professionali ed educativi:** poiché anche un trauma minore può innescare HO disabilitanti, è ragionevole incoraggiare l'attività intellettuale e le competenze informatiche come alternative all'attività fisica. L'Individuals with Disabilities Education Improvement Act del 2004 (IDEA 2004) è una legge negli Stati Uniti che impone equità, responsabilità ed eccellenza nell'istruzione per i bambini con disabilità. Questo richiede ai sistemi scolastici pubblici di fornire a ciascun bambino disabile un piano educativo individualizzato e un'istruzione nell'ambiente meno restrittivo. I bambini hanno diritto a terapia occupazionale, fisica e logopedica, nonché assistenti in aula, se indicato. Ogni stato è tenuto a offrire una sorta di riabilitazione professionale per aiutare le persone con disabilità a entrare o rimanere nel mondo del lavoro.

**Trasporti e modifiche domestiche:** i furgoni possono essere personalizzati per accogliere una sedia a rotelle elettrica per FOP. Possono essere installate rampe e sollevatori, i tetti possono essere rialzati, i pavimenti possono essere abbassati, possono essere installati nuovi comandi e motori per consentire al furgone di "inginocchiarsi", riducendo l'altezza dal suolo per facilitare la salita in un furgone.

Le modifiche domestiche includono l'eliminazione o la minimizzazione dei gradini interni, l'installazione di barre di sostegno e rampe esterne e interne, corridoi allargati, bagni e cucine accessibili.

Unità di controllo ambientale (che possono essere integrate come applicazioni per smartphone) controllano a distanza elettrodomestici, porte e televisori. Per facilitare il sonno, ci sono letti inclinabili che ruotano dalla posizione verticale a quella orizzontale, materassi specializzati e sovrapposizioni per ridistribuire la pressione per fornire comfort e proteggere l'integrità della pelle.

**Sessualità e riproduzione:** gli atti fisici di intimità sessuale richiedono tatto e attenzione. Cuscini e supporti possono essere necessari per sostenere posture insolite e rigide. La consulenza genetica e la discussione della contraccezione sono giustificate per chi è sessualmente attivo o sta considerando tale attività, soprattutto se lui o il partner sono in un trial clinico e/o assumono un farmaco sperimentale.

**Terapia ricreativa:** la terapia ricreativa può essere utile per sfruttare in modo significativo il tempo libero. Psicologi, assistenti sociali e altri consulenti per la salute mentale possono aiutare le persone colpite e i membri della famiglia ad adattarsi alle limitazioni e agli inconvenienti imposti dalla FOP. Le terapie artistiche creative (arteterapia, musicoterapia, danza/movimento terapia, drammaterapia, poesia terapia) utilizzano metodi basati sulle arti e processi creativi allo scopo di migliorare la disabilità e la malattia e ottimizzare la salute e il benessere.

Molti di questi approcci terapeutici riabilitativi possono essere erogati, almeno in parte, direttamente a domicilio tramite telemedicina.

L'acqua-terapia (idroterapia in acqua calda) consente alle persone di eseguire esercizi attivi di movimento, cardiopolmonari e resistivi in un ambiente sicuro e a basso impatto. L'acqua calda può facilitare il sollievo dal dolore. Per l'ingresso e l'uscita dalla piscina potrebbero essere necessari sollevatori, ascensori o rampe modificate.

La iontoforesi comporta l'introduzione di ioni fisiologicamente attivi applicati topicamente (acido acetico, steroidi) attraverso l'epidermide utilizzando una corrente continua continua. Segnalazioni aneddotiche suggeriscono che la iontoforesi con acido acetico potrebbe aiutare a ripristinare parte della gamma di movimento dell'articolazione temporo-mandibolare persa nella FOP.

Per domande sulla riabilitazione dei pazienti con FOP, contattare:

**Charles Levy, MD**

Professore Associato Aggiunto, Dipartimento di Terapia Fisica  
Ricercatore, Centro per le Arti nella Medicina  
Università della Florida  
426 SW 43rd Terrace  
Gainesville, Florida 32607, USA  
Email: [levyce@aol.com](mailto:levyce@aol.com)

**Bibliografia**

Kaplan FS, Al Mukaddam M, Pignolo RJ. A cumulative analogue joint involvement scale for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Bone** 109: 123-128, 2018

Kaplan FS, Al Mukaddam M, Pignolo RJ. Longitudinal patient-reported mobility assessment in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Bone** 109: 150-161, 2018

Levy CE, Berner TF, Bendixen R. Rehabilitation for individuals with fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Rev Bone Miner Metab** 3: 251-256, 2005

Levy CE, Berner TF, Sandhu PS, McCarty B, Denniston MA. Mobility challenges and solutions for fibrodysplasia ossificans progressiva. **Arch Phys Med Rehab** 80: 1349-1353, 1999

Pignolo RJ, Bedford-Gay C, Liljeström M, Durbin-Johnson BP, Shore EM, Rocke DM, Kaplan FS. The natural history of flare-ups in fibrodysplasia ossificans progressiva: a comprehensive global assessment. **J Bone Miner Res** 31: 650-656, 2016

Pignolo RJ, Durbin-Johnson BP, Rocke DM, Kaplan FS. Joint -specific risk of impaired function in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Bone** 109: 124-133, 2018

### **33. Ausili, Dispositivi Assistivi e Adattamenti (AADAs)**

***Effetti sulla salute globale dell'uso degli AADAs***

Gli ausili, i dispositivi assistivi e gli adattamenti (AADAs) sono frequentemente utilizzati dalle persone con FOP. In uno studio condotto su 299 pazienti con FOP provenienti da 54 paesi, basato sui dati del Registro Globale dell'Associazione Internazionale per la FOP (IFOPA), è emerso un aumento nell'uso degli AADAs con l'età, ma nessuna differenza basata sul genere per tutti i partecipanti (Pignolo et al., 2020). Il numero mediano di AADAs era di 2,0 per il gruppo di età 0–<9 anni, 7,5 per il gruppo di età 9–15 anni e 13,0 per il gruppo di età >15 anni. Gli AADAs più comunemente utilizzati, ciascuno da oltre il 40% dei partecipanti, erano gli assistenti per il bagno, le cannuce per bere, i bastoni per raggiungere e i materassi in memory foam. L'uso di alcuni AADAs era associato a un miglioramento nei punteggi di salute globale, inclusi sedie a rotelle motorizzate personalizzate, cannuce per bere, orinatoi portatili, macina-pillole, docce senza gradini, gabinetti portatili, materassi ad aria, rampe per l'ingresso in casa, luci automatiche, piani di lavoro personalizzati, pavimenti durevoli, ingressi con controllo remoto, tastiere adattive, sedie adattive, elettronica speciale, veicoli adattati per sedie a rotelle motorizzate, porte larghe per l'accesso in sedia a rotelle, software per computer attivato dalla voce, bastoni per digitare e tastiere su schermo non normalmente parte dei dispositivi.

### Indicazioni anticipatorie per gli AADAs

È difficile prevedere quando un individuo con FOP inizierà a sperimentare limitazioni nelle attività della vita quotidiana che possono essere mitigate dagli AADAs. Tuttavia, basandosi sull'uso da parte di almeno il 10% dei partecipanti al Registro Globale IFOPA, è possibile fornire indicazioni anticipatorie sul tipo di AADAs che probabilmente saranno necessari durante il corso naturale della malattia (tabella pagina successiva). La valutazione dell'uso degli AADAs tra i gruppi di età fornisce alcune raccomandazioni ad alto livello:

1. Diversi AADAs sono preziosi per tutte le fasce di età, inclusi assistenti per il bagno, assistenti per la cura personale a tempo parziale, cannuce per bere, bastoni per raggiungere, abbigliamento personalizzato, materassi e cuscini in memory foam, soglie dei pavimenti a livello in tutte le porte e mobili personalizzati.
2. Tra gli strumenti e ausili per la cura personale, i bastoni per vestirsi e gli apparecchi acustici diventano molto utili o necessari, rispettivamente, a partire dai 9 anni di età.
3. Molti ausili e dispositivi per il bagno sono frequentemente utilizzati a partire dai 9 anni.
4. Gli adattamenti domestici sono generalmente necessari dopo i 15 anni.
5. La terapia occupazionale e i dispositivi utilizzati per preservare la funzione polmonare sono utili per l'intera durata della vita.

L'esperienza pratica suggerisce che i pazienti e le famiglie cercano gli AADAs quando una limitazione fisica richiede una soluzione e un supporto, piuttosto che in previsione di tale limitazione. Questo comportamento reattivo provoca uno stress eccessivo in un momento in cui il paziente sta già affrontando sfide estreme dovute alle nuove limitazioni derivanti dalla progressione della malattia. Questo spesso è il risultato di sistemi di supporto sociale che, sebbene ben intenzionati, favoriscono comportamenti dipendenti piuttosto che promuovere attività indipendenti attraverso l'uso precoce degli AADAs.

| AADA*   | gruppo di età (anni) |        |      |
|---|----------------------|--------|------|
|   | 0 - < 9              | 9 - 15 | > 15 |
| <b>Ausili per la mobilità</b>   |                      |        |      |
| Bastone/stampella   |                      |        |      |
| Sedia a rotelle manuale   |                      |        |      |
| Scooter motorizzato   |                      |        |      |
| Sedia a rotelle motorizzata personalizzata  |                      |        |      |
| Veicolo adattato per sedia a rotelle motorizzata (rampa, ascensore o adattamento del tetto) |                      |        |      |
| <b>Assistenti specifici FOP (retribuiti o non retribuiti)</b>                               |                      |        |      |
| Assistente/i per il bagno   |                      |        |      |
| Assistente/i domiciliare/i part-time  |                      |        |      |
| Assistente scolastico personale a tempo pieno (retribuito o non retribuito)                 |                      |        |      |
| <b>Strumenti per mangiare</b>   |                      |        |      |
| Utensili da tavola adattati   |                      |        |      |
| Tavolo ad altezza personalizzata per mangiare   |                      |        |      |
| Sedia personalizzata per mangiare   |                      |        |      |
| Cannucce per bere   |                      |        |      |
| Frullatore per ridurre in purea gli alimenti  |                      |        |      |
| <b>Strumenti/ausili per la cura della persona</b>   |                      |        |      |
| Apparecchi acustici   |                      |        |      |
| Bastone per prendere le cose ( <i>reaching stick</i> )                                      |                      |        |      |
| Bastone per vestirsi  |                      |        |      |
| Abbigliamento personalizzato  |                      |        |      |

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
| Rialzi standard nelle scarpe per il supporto   |  |  |  |
| Suole per scarpe personalizzate  |  |  |  |
| Orinatoio portatile per uomo e donna   |  |  |  |
| Pettine/spazzola, strumenti per il bagno, spazzolino da denti, rasoio o strumenti per l'applicazione di cosmetici adattati |  |  |  |
| Frantumatore di pillole  |  |  |  |
| Braccialetto di allerta medica con abbonamento annuale alle emergenze  |  |  |  |
| Strumenti personalizzati per la cura dei denti   |  |  |  |
| <b>Ausili e dispositivi per il bagno</b>   |  |  |  |
| Doccia senza barriere architettoniche  |  |  |  |
| Sedile/sedia da doccia   |  |  |  |
| WC per disabili  |  |  |  |
| WC Washlet (lavaggio con pulsante)   |  |  |  |
| Sedile sollevato sul WC  |  |  |  |
| Adattamento del bancone del lavello, dell'altezza, dei rubinetti o delle tubature  |  |  |  |
| Maniglioni nella doccia  |  |  |  |
| Doccia con doccetta estraibile   |  |  |  |
| Maniglioni per il bagno  |  |  |  |
| <b>Ausili e dispositivi per la camera da letto</b>   |  |  |  |
| Materasso da letto in memory foam  |  |  |  |
| Cuscini in memory foam   |  |  |  |
| Letto con sistema di sollevamento motorizzato  |  |  |  |
| Materasso ad aria  |  |  |  |
| Sponde di sicurezza per il letto   |  |  |  |
| Dispositivi telecomandati per luci, trattamenti delle finestre e/o tende da sole   |  |  |  |
| <b>Adattamenti domestici</b>   |  |  |  |
| Soglia a livello del pavimento su tutte le porte   |  |  |  |
| Ampie porte per consentire l'accesso alle sedie a rotelle  |  |  |  |
| Rampa permanente costruita per la casa   |  |  |  |
| Rampa portatile da utilizzare in casa, in ufficio o in viaggio   |  |  |  |
| Mobili personalizzati  |  |  |  |
| Banconi personalizzati in cucina, bagno o area di lavoro   |  |  |  |
| Poltrona sollevapersone  |  |  |  |
| Pavimento resistente/facile da mantenere per il peso della sedia a rotelle   |  |  |  |
| Pavimento imbottito per proteggere i bambini   |  |  |  |
| Rilevatori di emergenza combinati incendio/anidride carbonica e allerta 911  |  |  |  |
| <b>Adattamenti dell'ambiente di lavoro</b>   |  |  |  |
| Scrivania personalizzata   |  |  |  |
| Postazione di lavoro personalizzata  |  |  |  |
| Utilizzo di bagni per disabili   |  |  |  |
| <b>Adattamenti tecnologici</b>   |  |  |  |
| Tastiera adattata (piccola, a bilanciere o personalizzata)   |  |  |  |
| Tastiera e mouse wireless  |  |  |  |



|   |  |  |  |
|---|--|--|--|
| Supporto adattato per l'uso del computer  |  |  |  |
| Tastiera su schermo che normalmente non fa parte del dispositivo  |  |  |  |
| <b>Adattamenti sportivi e ricreativi</b>  |  |  |  |
| Casco protettivo  |  |  |  |
| Bicicletta adattata   |  |  |  |
| Altre attrezzature ricreative adattate  |  |  |  |
| <b>Adattamenti scolastici</b>   |  |  |  |
| Banco adattato  |  |  |  |
| Sedia adattata  |  |  |  |
| Dispositivi elettronici speciali per l'apprendimento  |  |  |  |
| Curriculum adattato   |  |  |  |
| <b>Terapie mediche per la vita quotidiana</b>   |  |  |  |
| Terapia fisica  |  |  |  |
| Idroterapia   |  |  |  |
| Terapia occupazionale   |  |  |  |
| Pep mask o spirometro per esercizi di respirazione  |  |  |  |
| *Sulla base dei dati del Registro Globale IFOPA e delle risposte di 299 persone. Il rettangolo scuro indica un utilizzo dell'ADAA da parte di almeno il 10% degli intervistati. |  |  |  |

Un approccio per ridurre i comportamenti di abilitazione e incoraggiare l'indipendenza del paziente attraverso l'uso degli AADAs è quello di introdurre lo strumento o l'adattamento prima del suo effettivo bisogno, in un contesto in cui sia visibile e promosso da tutta la famiglia. Ad esempio, fornire a un bambino (che non ha ancora perso mobilità) un dispositivo per raggiungere oggetti e fare turni con lui per prendere i calzini dal cesto della biancheria. In questo modo, c'è una maggiore possibilità di accettazione e utilizzo dello strumento o dell'adattamento perché si concede tempo per il periodo di aggiustamento emotivo e fisico prima che il bisogno venga effettivamente riconosciuto. La finestra di opportunità per l'introduzione di un AADA deve essere considerata in relazione alla sequenza abituale degli eventi: dalla fase pre-limitazione, alla limitazione, alla resistenza iniziale all'AADA e all'accettazione graduale. Questa pianificazione anticipatoria ha il potenziale di offrire ai pazienti maggiori opportunità di successo nell'uso degli AADAs, portando a una migliore capacità di affrontare le difficoltà, maggiore resilienza, intelligenza emotiva aumentata e benessere socio-emotivo complessivo man mano che la malattia progredisce.

### ***Gli AADA Più Comunemente Raccomandati***

I seguenti sono stati identificati come alcuni degli AADA più comunemente utilizzati, basandosi sulle consultazioni e richieste fatte dal personale medico di supporto e dai membri della comunità FOP all'IFOPA. Per consultazioni sugli AADA e supporto personalizzato, visitare [\[www.ifopa.org/ability\\_toolbox\\_program\]](http://www.ifopa.org/ability_toolbox_program).

#### AADA più comuni nella Prima Infanzia:

- Caschi protettivi (elmetti, fasce protettive) per proteggere la testa e il volto durante le cadute.
- Supporti per la deambulazione per assistere con l'equilibrio durante l'apprendimento della camminata.
- Passeggini adattivi che offrono cuscini e supporto extra per il trasporto nella comunità.
- Imbottiture per il pavimento e paracolpi per un gioco sicuro sul pavimento.
- Estensori per il rubinetto del lavandino per ridurre la distanza di raggiungimento durante il lavaggio delle mani.
- Tazze "Nosey" – tazze con una sezione del bordo rimossa per fare spazio al naso, evitando così l'estensione della testa per bere.
- Impugnature in schiuma flessibile per migliorare la presa e l'angolo di tenuta di posate, spazzolini da denti e/o matite

#### AADA più comuni in Età Scolare e per i giovani adulti:

- Bastoni per vestirsi e lunghi manici per le scarpe per assistere con il vestirsi.

- Abbigliamento adattivo con cerniere aggiuntive, Velcro o chiusure magnetiche.
- Sedie da scrivania adattive che ruotano per consentire un campo visivo completo nonostante la mobilità ridotta del collo.
- Scrivanie adattive con altezza regolabile per adattarsi a sedie adattive o carrozzine.
- Tavole inclinate per scrivania per supportare angoli di visualizzazione e scrittura più facili su compiti/documenti.
- Aiuti per la digitazione su tastiera.
- Bastone "Pick Me" o ausilio visivo da estendere in sostituzione al sollevamento della mano per essere chiamati in classe.
- Poltrone a sacco per una seduta più comoda quando sul pavimento.
- Piani Educativi Individualizzati per consentire le necessarie sistemazioni a scuola (seggi flessibili, tempi di test più lunghi, rilascio anticipato durante il passaggio tra le lezioni per evitare corridoi affollati e rischio di cadute, attività alternative durante le lezioni di Educazione Fisica, assistenza da parte di un para-professionista).
- Biciclette adattive e attrezzature ricreative.
- Strumenti per l'igiene del bagno.
- Strumenti per il lavaggio dei capelli.
- Braccialetti di identificazione di emergenza per informare i soccorritori, il personale scolastico e/o i datori di lavoro della diagnosi FOP e delle controindicazioni.

#### AADA Comuni per Adulti:

- Utensili da cucina estesi e piatti adattivi (piatti con bordi alti per facilitare la raccolta del cibo, piatti con spuntoni per mantenere il cibo in posizione durante il taglio).
- Strumenti per la pulizia e l'igiene, pettini/spazzole adattivi, rasoi adattivi, applicatori di cosmetici adattati.
- Sedili per bidet, rialzi per WC, barre di supporto o corrimano per il supporto, gabinetti portatili e orinatoi.
- Sedie da doccia e docce senza soglia ("roll-in") per facilitare l'accesso.
- Bastoni, stampelle o deambulatori a rotelle per assistere con l'equilibrio durante la camminata.
- Scooter elettrici per aiutare con la mobilità su distanze più lunghe.
- Carrozzine motorizzate personalizzate e accessori per carrozzine (es. vassoi, supporti per telefoni cellulari e tablet, portabicchieri, controlli personalizzati per joystick basati sulla posizione degli arti superiori).
- Cuscini e soluzioni di seduta per prevenire le piaghe da decubito.
- Rampe di accesso per carrozzine, sia permanenti che portatili, che consentono l'accesso in ambienti domestici e spazi pubblici.
- Furgoni adattati per il trasporto di utenti di carrozzine.

Le persone con FOP tendono a utilizzare sia AADAs disponibili sul mercato che strumenti fatti in casa creati per soddisfare le loro esigenze individuali. La conoscenza e l'accessibilità degli AADA variano notevolmente in tutto il mondo; pertanto, è fondamentale incoraggiare i pazienti a usare la creatività e un approccio risolutivo per generare soluzioni alle loro sfide di mobilità. Oggetti quotidiani come appendiabiti, nastro adesivo, aste di legno o bastoni, e tubi possono essere utilizzati per costruire strumenti che aiutano il paziente a raggiungere, grattare, spingere e tirare per completare un compito, dimostrando che gli AADA costosi trovati sul mercato possono spesso essere simulati e non sono sempre necessari.

Sebbene sia consigliato indirizzare i pazienti all'IFOPA per il supporto con gli AADA, è anche raccomandato consultare le organizzazioni nazionali FOP per risorse specifiche del paese, poiché la disponibilità di AADA, i costi, l'assistenza sanitaria e le restrizioni all'importazione variano notevolmente in base alla posizione geografica.

#### ***Descrizione delle Risorse Online per AADAs***

Oltre a trovare AADA tramite ricerche su Internet, cataloghi di attrezzature adattive e raccomandazioni da professionisti della salute alleati, è disponibile una raccolta di risorse online per AADAs sul sito web

dell'IFOPA all'indirizzo <https://guidebook.ifopa.org/>. Il *Guidebook Online* per AADA può essere scaricato e stampato per chi non ha accesso al web, e l'intero documento dispone di una funzione di traduzione tramite Google Translate. Questa risorsa è una biblioteca in continua evoluzione di AADA che riflette le tendenze attuali dell'uso degli strumenti nella comunità FOP in tutto il mondo e viene aggiornata man mano che nuovi strumenti vengono scoperti e inviati all'IFOPA.

Per supporto individualizzato al di là degli AADAs elencati nel Guidebook Online, i professionisti medici sono incoraggiati a indirizzare i pazienti a:

- Programmi di supporto familiare [http://www.ifopa.org/support\\_groups](http://www.ifopa.org/support_groups)
- Coordinatore dei Servizi Familiari dell'IFOPA e programma Ability Toolbox [http://www.ifopa.org/ability\\_toolbox\\_program](http://www.ifopa.org/ability_toolbox_program)
- Programma Harold & Elaine Kaplan Quality of LIFE Award per il supporto finanziario per AADA [http://www.ifopa.org/quality\\_of\\_life\\_award](http://www.ifopa.org/quality_of_life_award)

I professionisti medici possono anche richiedere un kit dimostrativo di campioni di AADA comuni per il loro ufficio da condividere con le famiglie durante le visite in ufficio:

- Kit di Strumenti Medici del Dottore [http://www.ifopa.org/toolkits\\_for\\_healthcare\\_providers](http://www.ifopa.org/toolkits_for_healthcare_providers)

## Bibliografia

Pignolo RJ, Cheung K, Kile S, Fitzpatrick MA, DeCunto C, Al Mukaddam M, Hsiao EC, Baujat G, Delai P, Eekhoff EMW, Di Rocco M, Grunwald Z, Haga N, Keen R, Levi B, Morhart R, Scott C, Sherman A, Zhang K, Kaplan FS. Self-reported baseline phenotypes from the International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Association Global Registry. **Bone** 2020;134:115274

## 34. Salute delle donne con FOP

Abbiamo osservato che le donne con FOP (Fibrodysplasia Ossificante Progressiva) possono presentare varie anomalie mestruali, che vanno dall'amenorrea primaria (ossia, la mancata comparsa del ciclo mestruale dopo i 15 anni) all'amenorrea secondaria (ossia, l'assenza di mestruazioni per 3-6 mesi dopo l'inizio del menarca), cicli mestruali irregolari e fibromi uterini che portano a cicli mestruali abbondanti.

Raccomandiamo una valutazione per tutte le donne con amenorrea primaria e secondaria e di considerare la terapia ormonale sostitutiva con estrogeni (+/- progesterone) per la salute delle ossa. Le compresse orali o i cerotti transdermici sono stati utilizzati in modo sicuro nelle donne con FOP per la terapia ormonale sostitutiva. I dispositivi intrauterini (IUD) dovrebbero essere evitati. Le iniezioni intramuscolari o i contraccettivi impiantati sono assolutamente controindicati.

Per le donne con cicli mestruali abbondanti e preoccupazioni riguardo l'igiene, si possono utilizzare contraccettivi orali per ridurre o fermare il ciclo mestruale. La terapia ormonale sostitutiva può essere associata a un aumento del rischio di coaguli di sangue; rischi e benefici dell'inizio della contraccezione orale devono essere discussi con i medici locali. Non ci sono dati che suggeriscano che i contraccettivi orali/la terapia ormonale sostitutiva aumentino il rischio di flare-up (episodi acuti della malattia).

Molte donne adulte con FOP hanno riportato una storia di fibromi uterini (leiomiomi); la prevalenza esatta nella FOP deve ancora essere completamente determinata. Basandosi sul registro IFOPA del settembre 2023, 9 su 19 (47%) delle donne che hanno risposto (età compresa tra 19 e 56 anni) hanno riportato una storia di fibromi uterini. I fibromi uterini sono i tumori benigni pelvici più comuni nelle donne. La prevalenza riportata è estremamente variabile a seconda dell'età e della razza del campione, così come dei metodi per identificare i fibromi uterini (sintomi, ecografia o patologia). Uno studio retrospettivo che ha esaminato le cartelle cliniche di 277.821 donne di età compresa tra 18 e 65 anni seguite presso Kaiser Permanente ha notato una prevalenza complessiva di quasi il 10% (Yu et al., 2018). In uno studio chirurgico, la prevalenza dei fibromi uterini è stata riscontrata nel 77% degli uteri rimossi

chirurgicamente (Cramer e Patel, 1990).

La gestione dei fibromi uterini dipenderà dai sintomi. I farmaci ormonali (contraccettivi orali, agonisti del GnRH) possono essere utilizzati per ridurre il sanguinamento. I FANS (ad esempio Ibuprofene) possono essere utilizzati per ridurre il dolore e il sanguinamento mestruale. L'acido tranexamico può ridurre il sanguinamento.

Le procedure invasive e chirurgiche dovrebbero essere evitate nei pazienti con FOP, se possibile. Se medicalmente necessarie, le isterectomie possono essere eseguite sotto la guida di un team multidisciplinare (Ho et al., 2021).

I contraccettivi orali non sono controindicati nella FOP. Tuttavia, alcuni pazienti hanno riportato cambiamenti nella loro attività di flare-up quando assumevano contraccettivi orali ciclici. Formati come le pillole a base di solo progestinico o versioni con meno cicli di sfaldamento endometriale (come il contraccettivo orale Seasonale, con 4 cicli all'anno) possono essere presi in considerazione.

## **Bibliografia**

Ho M, Park BY, Rosenblum NG, Al Mukaddam M, Kaplan FS, Kucherov V, Hubosky SG, Kane G, Desai V, Kramer MR, Ku BS, Schwenk ES, Baratta JL, Harshavardhana D, Grunwald Z. Surgical and Radiological Management of Complicated Uterine Leiomyoma Aided by 3D Models in a Patient with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. **Am J Case Rep** 2021 Jun 10;22:e931614.

Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. **Am J Clin Pathol** 94: 435-438, 1990

Yu O, Scholes D, Schulze-Rath R, Grafton J, Hansen K, Reed SD. A US population-based study of uterine fibroid diagnosis incidence, trends, and prevalence: 2005 through 2014. **Am J Obstet Gynecol** 2018 Dec;219(6):591.e1-591.e8

## **35. Problemi di gravidanza nella FOP**

La decisione di avere un figlio è una delle scelte più importanti e serie che un individuo o una coppia possa fare. Poiché la FOP (Fibrodysplasia Ossificante Progressiva) è una malattia ereditaria, chiunque (uomo o donna) abbia la FOP avrà preoccupazioni simili riguardo alla possibilità di trasmettere la mutazione FOP al proprio figlio. Se un genitore ha la FOP, la probabilità che il bambino abbia la FOP è del cinquanta per cento. Le donne, in particolare, hanno ulteriori questioni da considerare. Oltre ai rischi usuali che qualsiasi donna potrebbe incontrare durante la gravidanza, una donna con FOP deve affrontare ulteriori preoccupazioni che devono essere attentamente valutate.

La gravidanza è un evento raro nella FOP; tuttavia, è possibile per una donna con FOP portare a termine una gravidanza. Tuttavia, la gravidanza e il parto comportano rischi sostanziali e potenzialmente letali sia per la madre che per il bambino e presentano sfide uniche nella gestione. Se una donna con FOP sta pensando a una gravidanza, è obbligatoria una consulenza pre-gravidanza.

La FOP causa difficoltà respiratorie durante l'ultima parte della gravidanza a causa della malattia restrittiva della parete toracica dovuta ad anomalie dello sviluppo delle articolazioni costo-vertebrali e all'ossificazione eterotopica progressiva nei muscoli toracici e nella parete addominale. Un attento monitoraggio, inclusi test di funzionalità respiratoria, può essere richiesto durante il corso antepartum e intrapartum per stabilire la necessità di supporto respiratorio.

Una gravidanza, anche con un feto non affetto, comporta rischi sostanziali per una madre con FOP. Sebbene i dati siano scarsi, uno dei rischi iniziali della gravidanza associata alla FOP è il rischio di aborto spontaneo o di parto prematuro, dovuto a travaglio pretermine spontaneo e può essere secondario al distress fetale incontrato durante le fasi avanzate della gravidanza. La somministrazione di steroidi per la

maturità polmonare fetale è imperativa se si prevede il parto prima delle 36 settimane di gestazione.

Un altro rischio significativo è il tromboembolismo, che è aggravato dalla grave immobilità della FOP oltre allo stato ipercoagulabile della gravidanza. L'edema agli arti inferiori, che si verifica invariabilmente nell'ultimo trimestre di gravidanza, aumenta ulteriormente il rischio di questa complicazione potenzialmente letale e richiede la considerazione dell'uso di eparina a basso peso molecolare profilattica per tutta la durata della gravidanza.

Oltre ai rischi sostanziali per la madre con FOP, la gravidanza comporta anche rischi aumentati per il nascituro, tra cui il rischio di FOP (50%), prematurità, distress fetale e complicazioni derivanti dall'anestesia generale necessaria. Uno dei rischi specifici per la madre associati alla FOP è un flare-up durante la gravidanza. L'uso cronico di glucocorticoidi ad alte dosi e di farmaci antinfiammatori non steroidei comporta potenziali tossicità embrionali e fetali, e il loro uso dovrebbe essere evitato, se possibile.

La gestione dell'aborto spontaneo, del parto e delle cure prenatali presenta notevoli difficoltà a causa dei rischi specifici associati alla FOP. Il parto vaginale è pericoloso per una donna con FOP a causa della grave deformità pelvica e della fusione della colonna lombare, delle articolazioni dell'anca e delle articolazioni sacroiliache. Il parto cesareo è l'unica modalità di parto relativamente sicura una volta raggiunta l'età di vitalità del feto. Sono stati segnalati casi di emorragia uterina che necessitano di trasfusioni e/o isterectomia dopo il cesareo.

Oltre ai problemi fisici associati al parto, la scelta dell'anestesia diventa una sfida a causa delle difficoltà tecniche sia con l'anestesia regionale che generale. L'anestesia regionale è tecnicamente difficile a causa della presenza di ossificazione eterotopica preesistente e del pericolo di provocare nuovi episodi di ossificazione eterotopica a seguito di un blocco epidurale. Problemi simili, inclusa l'ossificazione degli anelli tracheali e il pericolo di un'eccessiva distensione della mandibola, possono rendere difficoltosa l'intubazione durante l'anestesia generale. Inoltre, è impossibile estendere il collo nei giovani adulti con FOP a causa dell'anchilosi ortotopica delle articolazioni cervicali paravertebrali che si ossificano durante l'infanzia, anche prima dell'apparizione dell'ossificazione eterotopica. L'intubazione nasotracheale con fibrobroncosopia da sveglia è stata trovata come l'unica opzione sicura. Al momento del parto, deve essere presente un team esperto nella rianimazione di neonati ad alto rischio.

Molti report descrivono un'esacerbazione della FOP a seguito di interventi chirurgici. Tuttavia, in altri casi (cinque interventi chirurgici, inclusi due isterectomie), non si è formata ossificazione eterotopica nella parete addominale. L'uso di prednisone o l'equivalente per via endovenosa al momento dell'intervento chirurgico elettivo e per tre giorni successivi è raccomandato se non vi sono altre controindicazioni. L'uso razionale di corticosteroidi nelle fasi iniziali di un flare-up della FOP si basa principalmente sui suoi potenti effetti antinfiammatori e sulle conoscenze emergenti dell'importanza dei trigger infiammatori nei flare-up della FOP.

In una casistica retrospettiva, Forrest e colleghi descrivono tre donne che hanno partorito bambini prematuri in un unico istituto durante un periodo di 10 anni. Questi casi hanno posto sfide tecniche uniche dal punto di vista anestetico e ostetrico, in particolare nella gestione delle vie aeree e nel parto cesareo. Ogni paziente ha ricevuto glucocorticoidi perioperatori per prevenire ulteriore ossificazione eterotopica e ha richiesto una gestione multidisciplinare per ottenere risultati ottimali.

Sebbene la fecondazione in vitro, il test genetico preimpianto, la selezione degli embrioni e la maternità surrogata siano teoricamente possibili ora dopo la scoperta del gene, questa sequenza non è stata ancora riportata nella FOP. La diagnosi genetica prenatale potrebbe essere utilizzata per escludere la FOP.

In sintesi, sebbene la gravidanza nelle donne con FOP sia possibile, la FOP comporta gravi rischi potenzialmente letali per madre e figlio, nonché conseguenze che possono cambiare la vita dell'intera famiglia se un bambino nasce con questa condizione. Inoltre, la gravidanza è assolutamente controindicata durante la partecipazione a un trial clinico. La gravidanza nella FOP non dovrebbe mai essere intrapresa senza una seria considerazione e pianificazione familiare. Le gravidanze indesiderate

dovrebbero essere evitate con assiduità. È disponibile una consulenza genetica indipendente, se desiderata. Qualora si verifichi una gravidanza, è imperativo ricevere guida e cure presso un centro specializzato in gravidanze ad alto rischio.

## **Bibliografia**

Davidson BN, Bowerman RA, La Ferla JJ. Myositis ossificans progressiva and pregnancy. A therapeutic dilemma. **J Reprod Med** 30: 945-947, 1985

Du J, Huang LL, Tan YQ, Cheng DH, Li SF, Li LY, Lu GX. Mutation analysis and prenatal exclusion of fibrodysplasia ossificans progressiva in a Chinese fetus. **Genet Test Mol Biomarkers** 2010 Jan 10

Forrest AD, Vuncannon DM, Ellis JE, Grunwald Z, Kaplan FS. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva and Pregnancy: A Case Series and Review of the Literature. **Case Rep Obstet Gynecol** 2022 Sep 16; 2022:9857766

Fox S, Khoury A, Mootabar H, Greenwald EF. Myositis ossificans progressiva and pregnancy. **Obstet Gynecol** 69 (Pt 2): 453-455, 1987

Kilmartin E, Grunwald Z, Kaplan FS, Nussbaum BL. General anesthesia for dental procedures in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva: a review of 42 cases in 30 patients. **Anesth Analg** 118: 298-301, 2014

Muglu JA, Garg A, Pandiarajan T, Shore EM, Kaplan FS, Uchil D, Dickson MJ. Pregnancy in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Obstet Med** 5: 35-38, 2012

Thornton YS, Birnbaum SJ, Lebowitz, N. A viable pregnancy in a patient with myositis ossificans progressiva. **Am J Obstet Gynecol** 156: 577-578, 1987

## **36. Varianti della FOP**

[Adattato da "FOP Variants: What Are They, Who Has Them & What Do They Mean for You?" di Frederick S. Kaplan, M.D. ed Eileen M. Shore, Ph.D.]

Quando abbiamo iniziato a vedere pazienti con FOP (Fibrodysplasia Ossificante Progressiva) quasi 35 anni fa, è diventato subito evidente che tutti condividevano due caratteristiche: alluci malformati e ossificazione eterotopica (HO) progressiva. Questi erano chiaramente due tratti clinici caratteristici che definivano la FOP classica.

Con il tempo, osservando più pazienti, abbiamo riconosciuto una variabilità nelle malformazioni delle dita dei piedi, così come differenze nel tasso di progressione dell'ossificazione. Ad esempio, alcuni pazienti avevano alluci corti e piegati, altri alluci corti e dritti, altri ancora alluci lunghi, mentre in alcuni casi la lunghezza era normale. Tuttavia, tutti presentavano una malformazione dell'alluce, caratterizzata più comunemente da un'articolazione mancante o malformata nell'alluce, evidente sia all'esame fisico che ai raggi X, o entrambi. Allo stesso modo, abbiamo notato una variabilità nel tasso di progressione dell'ossificazione nella FOP: alcuni progredivano molto rapidamente, altri molto lentamente, mentre altri ancora mostravano un andamento più uniforme. Proprio come in altre caratteristiche di qualsiasi popolazione, la FOP mostrava una variazione naturale che definiva i limiti della norma.

Tuttavia, occasionalmente, abbiamo visto qualcuno con una caratteristica della FOP che era ben al di fuori dell'intervallo "normale", anche per chi aveva la FOP. Questa caratteristica distintiva riguardava più spesso gli alluci. Tra questi individui, abbiamo iniziato a riconoscere due gruppi: un gruppo aveva alluci

quasi normali o completamente normali, mentre l'altro gruppo presentava malformazioni degli alluci estremamente gravi che coinvolgevano anche altre dita dei piedi e delle mani. Nel gruppo più "grave", abbiamo osservato ulteriori anomalie dello sviluppo in altri sistemi organici. Ci riferiamo a questi due gruppi di casi atipici come "varianti della FOP" – alcune lievi, altre gravi.

Circa il 97% degli individui che abbiamo visto con FOP e ossificazione eterotopica presentava la "FOP classica", mentre circa il 3% degli individui presentava "varianti della FOP". Circa la metà dei pazienti con varianti della FOP (1,5%) aveva una variante clinica lieve, mentre l'altra metà (1,5%) aveva una variante grave. Ancora una volta, queste osservazioni si basavano sulla valutazione clinica e precedevano la scoperta del gene della FOP.

Dopo la scoperta del gene responsabile della FOP, abbiamo esaminato la sequenza del DNA di questo gene in tutti i pazienti che avevamo osservato. Sorprendentemente, quasi tutti i pazienti diagnosticati con la "FOP classica" – indipendentemente dal livello di gravità della malattia – presentavano la stessa mutazione missenso attivante eterozigote nel gene FOP: [ACVR1c.617G>A; p.R206H].

Con la stessa sorpresa, ogni paziente che avevamo identificato clinicamente come "variante della FOP" presentava una diversa mutazione missenso attivante eterozigote nel gene ACVR1.

In altre parole, coloro che avevano una diagnosi clinica di "FOP classica" presentavano la stessa "mutazione classica" nel gene FOP [ACVR1c.617G>A; p.R206H], mentre tutti coloro diagnosticati clinicamente come "variante della FOP" presentavano una "mutazione variante" nel gene FOP.

Molti potrebbero chiedersi: "L'ossificazione è meno grave nelle varianti meno gravi e più grave nelle varianti più severe?" La risposta è: "A volte, ma non necessariamente". **Alcuni** pazienti con varianti lievi dell'alluce presentano un esordio più tardivo e un decorso più lieve dell'ossificazione, mentre **alcuni** pazienti con varianti gravi dell'alluce presentano un esordio precoce e un decorso più grave. Tuttavia, esiste una grande variabilità – proprio come c'è nell'insorgenza e nella gravità dell'ossificazione nei pazienti con "FOP classica", anche tra gemelli identici con FOP classica. La caratteristica clinica più importante che definisce le "varianti della FOP" è la malformazione dell'alluce – o molto meno grave o molto più grave rispetto ai pazienti con "FOP classica".

Anche se la valutazione clinica è estremamente importante per assegnare uno status clinico di "FOP classica" o "variante della FOP", l'unico modo per determinare esattamente il tipo di FOP a livello molecolare è mediante test genetici e analisi della sequenza del DNA del gene FOP. Per essere chiari, il fattore assoluto che definisce se una persona ha la "FOP classica" o una "variante della FOP" è la sequenza genetica esatta del gene ACVR1 (FOP). Se una persona ha la mutazione comunemente condivisa [ACVR1c.617G>A; p.R206H], allora ha la "FOP classica". Se ha una mutazione genetica variante nel gene ACVR1, allora ha una "variante della FOP". Finora, sono state identificate circa 20 varianti del gene FOP.

L'analisi del gene FOP (ACVR1) tramite sequenziamento del DNA può essere condotta in un laboratorio di genetica utilizzando DNA ottenuto da un campione di sangue. L'analisi può essere organizzata dal vostro medico.

La genotipizzazione è richiesta per l'iscrizione a tutti gli studi clinici ed è importante per una corretta consulenza clinica e genetica.

Ricordate che le varianti della FOP sono molto più rare della FOP classica. Alcune delle varianti di ACVR1 sono state finora riscontrate in solo una o due persone nel mondo, quindi è difficile fare previsioni sul decorso della FOP nel tempo. Con altre varianti, ci sono alcuni individui affetti nel mondo, quindi sappiamo un po' di più sul possibile decorso della variante FOP nel tempo.

Cosa significa tutto questo per qualcuno che ha una variante della FOP?

**Innanzitutto**, abbiamo meno conoscenze e quindi meno certezza sulle varianti della FOP rispetto alla FOP classica; tuttavia, noi e altri scienziati stiamo iniziando a comprendere meglio come le mutazioni

varianti del gene ACVR1 influenzano le funzioni cellulari e come sono simili o diverse dalla mutazione classica di ACVR1. La posizione esatta e le caratteristiche della mutazione nel gene ACVR1 (modello per la proteina ACVR1; classica vs variante) informano i biologi strutturali con cui lavoriamo e collaboriamo per comprendere meglio il funzionamento danneggiato di ACVR1 nella FOP. Questa comprensione è fondamentale per sviluppare modelli strutturali e approcci per inattivare l'interruttore danneggiato e iperattivo che porta all'ossificazione disabilitante in tutte le forme di FOP.

**Secondo**, indipendentemente dal fatto che una persona abbia la "FOP classica" o una "variante della FOP", tutti presentano un'iperattività della via di segnalazione BMP che forma l'osso e quindi la tendenza a formare ossa eterotopiche.

**Terzo**, sia che si tratti di "FOP classica" sia di una "variante della FOP", il processo con cui si forma l'osso eterotopico dopo la nascita è lo stesso.

**Quarto**, le precauzioni generali per la FOP sono le stesse sia per i pazienti con FOP classica che per quelli con varianti della FOP.

**Quinto**, la gestione sintomatica delle riacutizzazioni è la stessa per i pazienti con FOP classica e varianti della FOP.

**Sesto**, alcuni degli approcci per sviluppare farmaci per la FOP sono specifici per la mutazione, mentre altri mirano al processo generale di ossificazione eterotopica comune a entrambi i tipi.

**Settimo**, gli approcci per bloccare specificamente il recettore ACVR1 iperattivo (codificato dal gene FOP) dovrebbero essere applicabili sia alle varianti della FOP che alla FOP classica.

**Ottavo**, i nuovi studi clinici saranno probabilmente limitati inizialmente ai pazienti con FOP classica e poi, se applicabile, estesi a quelli con varianti della FOP, in base principalmente ai requisiti regolatori.

**Nono**, ogni misura e sforzo vengono esercitati per aprire gli studi clinici applicabili anche ai pazienti con varianti della FOP il più rapidamente e umanamente possibile. Questo è in corso proprio ora.

**Decimo** e infine, tutti i pazienti con FOP – sia classica che variante – fanno parte della piccola ma potente comunità mondiale della FOP. C'è un filo comune che unisce tutte le persone con FOP. Tutti coloro che hanno la FOP devono rimanere uniti, parlare con una sola voce e imparare gli uni dagli altri. La conoscenza porterà a migliori trattamenti e a una cura per tutti quelli con FOP, indipendentemente dal fatto che abbiano la "FOP classica" o una "variante della FOP".

## Bibliografia

Allen, RS, Tajer B, Shore EM, and Mullins MC. Fibrodysplasia ossificans progressiva mutant ACVR1 signals by multiple modalities in the developing zebrafish. *eLife* 9:e53761, 2020

Haupt J, Xu M, Shore EM. Variable signaling activity by FOP ACVR1 mutations. *Bone* 109: 232-240, 2018

Huning I & Gillessen-Kaesbach. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Clinical Course, Genetic Mutations and Genotype-Phenotype Correlations. *Molec Syndromology* 5: 201-211, 2014

Kaplan FS, Groppe JC, Xu M, Towler OW, Grunvald E, Kalunian K, Kallish S, Al Mukaddam M, Pignolo RJ, Shore EM. An ACVR1R375P pathogenic variant in two families with mild fibrodysplasia ossificans progressiva. *Am J Med Genet A* 188: 806-817, 2022

Kaplan FS, Kobori JA, Orellana C, Calvo I, Rosello M, Martinez F, Lopez B, Xu M, Pignolo RJ, Shore EM, Groppe JC. Multi-system involvement in a severe variant of fibrodysplasia ossificans progressiva (ACVR1c.772G>A; R258G): a report of two patients. *Am J Med Genetic A* 167: 2265-2271, 2015



Kaplan FS, Xu M, Seemann P, Connor M, Glaser DL, Carroll L, Delai, P, Fastnact-Urban E, Forman SJ, Gillessen-Kaesbach G, Hoover-Fong J, Köster B, Morhart R, Pauli RM, Reardon W, Zaidi SA, Zasloff M, Mundlos S, Groppe J, Shore EM. Classical and atypical FOP phenotypes are caused by mutations in the BMP type I receptor ACVR1. **Human Mutation** 30: 379-390, 2009

Mucha BE, Hashiguchi M, Zinski J, Shore EM, Mullins MC. Variant BMP receptor mutations causing fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in humans show BMP ligand-independent receptor activation in zebrafish. **Bone** 109: 225-231, 2018

### 37. Impatto della FOP su Pazienti e Famiglie

Un recente sondaggio internazionale sul peso della malattia ([NCT04665323](#)) ha valutato gli impatti fisici, sulla qualità della vita (QoL) ed economici della FOP sui pazienti e sui loro familiari (Al Mukaddam et al., 2022). Associazioni di pazienti in 15 paesi hanno invitato i loro membri a partecipare; erano idonei a partecipare individui con FOP e i loro familiari. Il sondaggio è stato disponibile online, in 11 lingue, dal 18 gennaio al 30 aprile 2021. I partecipanti hanno risposto a valutazioni che misuravano la funzione articolare, la qualità della vita, l'uso di servizi sanitari e adattamenti abitativi, i costi sostenuti di tasca propria, l'occupazione e i viaggi.

Il sondaggio ha ricevuto 463 risposte (pazienti, n = 219; familiari, n = 244). Per i pazienti, la ridotta funzionalità articolare era associata a una diminuzione della qualità della vita e a una maggiore dipendenza dagli adattamenti abitativi. Quasi la metà dei caregiver (prestatori di assistenza) primari ha riferito di aver subito un impatto da lieve a moderato sulla propria salute e benessere psicologico. La maggior parte dei caregiver primari e dei pazienti ( $\geq 18$  anni) ha riferito che la FOP ha influenzato le loro decisioni di carriera. I dati di questo sondaggio aiuteranno a comprendere l'impatto della FOP su pazienti e familiari, nonché a identificare i bisogni insoddisfatti, ottimizzare le cure e migliorare il supporto per la comunità FOP.

#### Bibliografia

Al Mukaddam M, Toder KS, Davis M, Cali A, Liljesthröm M, Hollywood S, Croskery K, Grandoulier AS, Böing EA, Whalen JD, Kaplan FS. The impact of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) on patients and their family members: results from an international burden of illness survey. **Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res** 22: 1199-1213, 2022

### 38. Bisogni Insoddisfatti nella FOP

Un'attenzione assidua ai bisogni insoddisfatti degli individui con FOP è cruciale per prevenire potenziali danni iatrogeni e ottimizzare le cure. Gli individui con FOP affrontano spesso la frustrazione di lunghi percorsi diagnostici, il peso dell'autodifesa e l'intrapresa di percorsi di cura innovativi.

A livello globale, i pazienti con FOP si trovano anche ad affrontare disuguaglianze nell'accesso alla diagnosi e alle cure specialistiche, e di conseguenza, un accesso diseguale ai registri, alle sperimentazioni cliniche e al supporto essenziale delle associazioni di pazienti. Organizzazioni come l'International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Association (IFOPA; [www.ifopa.org](#)), l'International Clinical Council on FOP (ICC; [www.iccfop.org](#)), e le organizzazioni nazionali FOP lavorano per fornire informazioni, facilitare l'accesso a una guida clinica esperta, promuovere la presa di coscienza dei pazienti, finanziare la ricerca sulla FOP e/o favorire collaborazioni significative con la comunità dei ricercatori. Il programma non-profit Tin Soldiers Global FOP Patient Search mira a identificare e fornire un percorso verso la diagnosi e la cura per gli individui con FOP, in particolare nelle comunità meno servite.

Tali iniziative globali e l'uso sempre più diffuso della telemedicina e delle piattaforme digitali offrono opportunità per migliorare l'accesso essenziale alla cura e alla ricerca. Le organizzazioni regionali e internazionali svolgono un ruolo importante nel migliorare la qualità della vita di coloro che raggiungono nella comunità globale della FOP. Tuttavia, a livello globale, permangono problemi fondamentali riguardanti la sensibilizzazione sulla FOP tra i professionisti sanitari, l'identificazione degli individui con FOP, la riduzione dei tempi di diagnosi e l'assicurazione dell'accesso alle migliori pratiche di cura, supporto e ricerca clinica (Pignolo, Bedford-Gay et al., 2022).

## **Bibliografia**

Pignolo RJ, Bedford-Gay C, Cali A, Davis M, Delai PLR, Gonzales K, Hixson C, Kent A, Newport H, Robert M, Scott C, Kaplan FS. Current challenges and opportunities in the care of patients with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): an international, multi-stakeholder perspective. **Orphanet J Rare Dis** 17:168, 2022

## VI. CONSIDERAZIONI SUI TRATTAMENTI ATTUALI

Al momento attuale, esistono pochi trattamenti per la FOP. La rarità del disturbo, la variabilità della sua gravità e l'andamento clinico fluttuante pongono notevoli incertezze nella valutazione delle terapie sperimentali.

Nella valutazione di ciascun trattamento, ci siamo concentrati sul noto meccanismo d'azione del farmaco in relazione alla presunta patogenesi della FOP. La decisione di utilizzare ciascun medicinale è stata presa sulla base dell'approvazione regolatoria attuale o, in assenza di tale approvazione, bilanciando l'incertezza clinica di ciascun agente utilizzato per trattare la FOP con la necessità compassionevole di controllare in modo adeguato e sicuro i sintomi invalidanti della malattia, soprattutto durante le riacutizzazioni. Ogni agente farmacologico è stato classificato in una delle quattro categorie in base ai risultati di studi clinici di Fase 3 e all'uso approvato, all'esperienza sperimentale o aneddotica con il farmaco, nonché alla conoscenza del profilo di sicurezza di ciascun farmaco.

### **Approvati dalle autorità regolatorie: Medicinali che sono stati approvati da almeno un'autorità regolatoria (es. U.S. Federal Drug Administration, o FDA).**

*Esempi:* Uso cronico ed episodico di palovarotene (Sohonos<sup>TM</sup>)

**Classe I:** Medicinali ampiamente utilizzati per controllare i sintomi delle riacutizzazioni acute della FOP (gonfiore e dolore) o l'artropatia cronica, con effetti collaterali generalmente minimi.

*Esempi:* Uso a breve termine di corticosteroidi ad alte dosi e uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e inibitori della COX-2.

**Classe II:** Medicinali che hanno un'applicazione teorica a vari aspetti della FOP; sono approvati per il trattamento di altri disturbi e hanno effetti limitati e ben descritti.

*Esempi:* Inibitori dei leucotrieni (Montelukast), stabilizzatori dei mastociti (Cromolyn), aminobisfosfonati (Pamidronato; Zoledronato), specifici inibitori delle tirosin-chinasi (Imatinib), inibitori della Janus chinasi (Tofacitinib) o inibitori dell'IL-1 $\beta$  (Canakinumab).

**Classe III:** Farmaci sperimentali e nuovi

*Esempi:* Inibitori selettivi della trasduzione del segnale ACVR1/ALK2, anticorpi monoclonali che hanno come bersaglio l'Attivina o MMP-9.

### **I MEDICI CHE TRATTANO PAZIENTI AFFETTI DA FOP DEVONO TENERE PRESENTE CHE NESSUNO DI QUESTI FARMACI (O QUALSIASI ALTRO FARMACO FINORA) HA DIMOSTRATO DI ALTERARE LA STORIA NATURALE DELLA FOP**

**Sottolineiamo che questo rapporto riflette l'esperienza e le opinioni degli autori sulle varie classi di farmaci che modificano i sintomi ed è inteso solo come una guida in quest'area controversa della terapia. Sebbene ci siano caratteristiche fisiche comuni a tutte le persone affette da FOP, esistono differenze tra gli individui che possono influire sui potenziali benefici o rischi di qualsiasi farmaco o classe di farmaci discussi qui. La decisione di utilizzare o sospendere un determinato farmaco deve infine spettare al singolo paziente e al suo medico.**

**I farmaci di classe I** possono essere considerati per riacutizzazioni acute che coinvolgono le articolazioni principali dello scheletro appendicolare principale; l'uso immediato di prednisone a una dose di 2 mg/kg/die (fino a 100 mg) può essere preso in considerazione come dose unica giornaliera per un massimo di quattro giorni. Per ottenere il massimo beneficio, il prednisone dovrebbe essere iniziato entro 24 ore dall'inizio della riacutizzazione, che corrisponde alla fase più precoce dell'infiltrazione linfocitaria acuta e intensa nel muscolo scheletrico. Se la riacutizzazione è iniziata da più di due giorni, il prednisone è generalmente meno efficace. Se la riacutizzazione risponde al farmaco ma si ripresenta quando il prednisone viene sospeso, si può considerare un altro ciclo di 4 giorni seguito da una riduzione graduale di 10 giorni. Il prednisone non dovrebbe essere generalmente utilizzato per riacutizzazioni al torace o al tronco, poiché è difficile giudicare l'esatto inizio di una nuova riacutizzazione. L'uso prolungato o cronico di corticosteroidi non è benefico, può accelerare l'ossificazione eterotopica (HO), è dannoso a livello

sistemico e non dovrebbe essere considerato. Inoltre, la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene è probabile con l'uso cronico o a lungo termine e può avere effetti dannosi a lungo termine. L'uso del prednisone è destinato solo a sopprimere o interrompere i primi eventi infiammatori di una riacutizzazione acuta di FOP e potenzialmente a sopprimere la successiva morte del muscolo scheletrico nelle prime fasi di una riacutizzazione della FOP.

Quando il prednisone viene sospeso (o se si considera il trattamento di una riacutizzazione presente da più di 48 ore), si può considerare il trattamento sintomatico con un agente antinfiammatorio non steroideo. Un inibitore della cicloossigenasi-2 (COX-2) può essere utilizzato al posto di un FANS tradizionale (Tabella 1). Come per tutti i farmaci antinfiammatori non steroidei, devono essere prese precauzioni gastrointestinali. Se si considera l'uso a lungo termine degli inibitori della COX-2, devono essere monitorati i test di funzionalità epatica e renale nel siero. Gli inibitori della COX-2 dovrebbero essere usati con cautela nei pazienti con FOP che hanno una storia di malattie cardiovascolari o nei pazienti anziani con FOP che sono gravemente immobilizzati o completamente non deambulanti.

**I farmaci di classe II** possono essere considerati con cautela, a discrezione del medico.

**I farmaci di classe III** sono in fase di sviluppo, vengono testati in studi clinici e non sono ancora disponibili per l'uso generale.

## VII. CLASSI DI MEDICINALI

In questa traduzione delle Linee Guida si è scelto di estrarre dalla grande tabella dedicata ai farmaci i dati per il testo che segue: verranno riportate solamente indicazioni sul dosaggio e sugli effetti collaterali.

Per ulteriori informazioni, e per i **farmaci di classe III**, si rimanda alla sezione corrispondente del documento originale (link riportato a pagina 5 del presente documento).

### Farmaci approvati

#### Palovarotene

##### **Per pazienti adulti e pediatrici di 14 anni e oltre:**

5 mg al giorno. Interrompere la dose giornaliera quando inizia il dosaggio per la riacutizzazione. Il dosaggio per la riacutizzazione per adulti e pazienti pediatrici di 14 anni e oltre è di 20 mg al giorno per 4 settimane, seguito da 10 mg al giorno per 8 settimane (per un totale di 12 settimane di trattamento per la riacutizzazione), anche se i sintomi si risolvono prima. Poi, tornare alla dose giornaliera di 5 mg.

Se, durante il corso del trattamento per la riacutizzazione, il paziente sperimenta un peggioramento marcato del sito originale della riacutizzazione o un'altra riacutizzazione in una nuova sede, ricominciare il dosaggio di 12 settimane per la riacutizzazione con 20 mg al giorno. Per i sintomi della riacutizzazione che non si sono risolti alla fine del periodo di 12 settimane, la dose giornaliera di 10 mg può essere estesa a intervalli di 4 settimane e continuata fino alla risoluzione dei sintomi della riacutizzazione.

Se si verificano nuovi sintomi di riacutizzazione dopo la ripresa del dosaggio giornaliero di 5 mg, il dosaggio per la riacutizzazione può essere ricominciato.

**Per i pazienti di età inferiore ai 14 anni (8-13 anni per le femmine e 10-13 anni per i maschi):** Il dosaggio è basato sul peso sia per la profilassi che per il trattamento delle riacutizzazioni.

##### **Avvertenza della FDA: Teratogenicità e Chiusura Prematura delle epifisi**

La chiusura prematura delle epifisi è stata osservata con SOHONOS. Si consiglia di valutare la maturità scheletrica di base prima di iniziare la terapia con SOHONOS e di monitorare la crescita lineare nei pazienti pediatrici in fase di crescita.

I pazienti pediatrici in crescita devono essere sottoposti a una valutazione iniziale della crescita e della maturità scheletrica prima di iniziare il trattamento e a un monitoraggio clinico e radiografico ogni 6-12 mesi fino al raggiungimento della maturità scheletrica o dell'altezza adulta finale.

##### **Reazioni Avverse Mucocutanee:**

Con SOHONOS sono stati segnalati secchezza della pelle, secchezza delle labbra, prurito, eruzioni cutanee, alopecia, eritema, esfoliazione cutanea e secchezza oculare. Prevenire o trattare con emollienti per la pelle, crema solare e lacrime artificiali. In alcuni pazienti potrebbe essere necessaria una riduzione del dosaggio.

##### **Disturbi Metabolici delle Ossa:**

Possono verificarsi riduzioni del contenuto minerale e della densità ossea vertebrale. Si raccomanda di valutare periodicamente la presenza di fratture vertebrali utilizzando metodi radiologici.

##### **Disturbi Psichiatrici:**

Con SOHONOS sono stati segnalati depressione, ansia, alterazioni dell'umore e pensieri e comportamenti suicidari. Contattare un medico se si sviluppano nuovi sintomi o se i sintomi peggiorano nei pazienti trattati con SOHONOS.

##### **Cecità Notturna:**

Può verificarsi e rendere pericolosa la guida notturna.

**Gravidanza:**

Può causare danni al feto.

## Farmaci di classe I

**Prednisone (tablet form)****Prednisolone (liquid form)**

2 mg/kg una volta al giorno al mattino per via orale (PO) per 4 giorni per riacutizzazioni acute che coinvolgono le articolazioni principali (massimo 100 mg/giorno). Le riacutizzazioni spesso derivano da un uso eccessivo e da lesioni ai tessuti molli. Prednisone: 1-2 mg/kg (per via orale) una volta al giorno per 3-4 giorni per prevenire la riacutizzazione dopo una grave lesione ai tessuti molli. Può essere ripetuto per 4 giorni e poi ridotto gradualmente per un massimo di 2 settimane.

- *Non utilizzare dopo urti o contusioni lievi.*
- *Non utilizzare per riacutizzazioni che coinvolgono il torace o la schiena (vedi testo).*
- *Utilizzare il prednisone in modo profilattico come indicato per procedure dentali o chirurgiche.*

Può essere utilizzato anche un trattamento più lungo con riduzione graduale per riacutizzazioni nella regione sottomandibolare, specialmente quelle che influenzano la respirazione o la deglutizione.

Il prednisone o il prednisolone devono essere iniziati entro 24 ore dall'inizio di una riacutizzazione per ottenere la massima efficacia.

(Il farmaco deve essere assunto con il cibo).

Per i pazienti con frequenti riacutizzazioni che richiedono trattamenti steroidei prolungati, considerare l'uso di un bisfosfonato per prevenire l'osteoporosi indotta da steroidi (vedi testo).

**PER I PAZIENTI NELLE REGIONI ENDEMICHE, POTREBBE ESSERE NECESSARIO PRENDERE PRECAUZIONI ANTIPARASSITARIE.**

In alternativa, si può considerare una terapia con corticosteroidi per via endovenosa ad alto dosaggio (metilprednisolone o sodio prednisolone), ma deve essere effettuata durante un ricovero ospedaliero per monitorare i potenziali effetti collaterali, come l'ipertensione.

Il protocollo per la terapia con corticosteroidi per via endovenosa è il seguente:

7-15 mg/kg di metilprednisolone oppure 20-30 mg/kg di sodio prednisolone IV al giorno per tre giorni consecutivi.

Alcuni preferiscono somministrarlo a giorni alterni, poiché alcuni pazienti lo tollerano meglio. Ad esempio:

Giorno 1: 20-30 mg/kg di metilprednisolone IV

Giorno 2: Nessun farmaco

Giorno 3: 20-30 mg/kg di metilprednisolone IV

Giorno 4: Nessun farmaco

Giorno 5: 20-30 mg/kg di metilprednisolone IV

**La dose totale giornaliera di metilprednisolone o sodio prednisolone non deve superare i 1000 mg.**

Possibili effetti collaterali:

Acne, Soppressione surrenalica, Necrosi avascolare dell'anca, Cataratta, Dipendenza cronica, Malattia di

Cushing, Diabete, Glaucoma, Ritardo della crescita, Ipertensione, Soppressione immunitaria, Osteoporosi, Ulcere peptiche, Lividi sulla pelle, Disturbi del sonno e dell'umore, Aumento di peso

## **Ibuprofene**

**Pediatrico:** 4-10 mg/kg per via orale ogni 6 ore, secondo necessità.

**Adulto:** 200-800 mg per via orale ogni 6 ore, secondo necessità. Il farmaco deve essere assunto con il cibo.

Possibili effetti collaterali:

- Sanguinamento gastrointestinale
- Funzione renale compromessa

## **Indometacina**

**Pediatrico:** 2-4 mg/kg al giorno per via orale; oppure 150-200 mg al giorno (a seconda di quale sia la dose minore); suddiviso in tre dosi giornaliere.

**Adulto:** 50 mg per via orale tre volte al giorno oppure Indocin-SR (a rilascio prolungato) alla dose di 75 mg per via orale due volte al giorno. Il farmaco deve essere assunto con il cibo.

Possibili effetti collaterali:

- Sanguinamento gastrointestinale
- Funzione renale compromessa

## **Celecoxib**

**Pediatrico e Adulto:** 100-200 mg per via orale due volte al giorno per il mantenimento, a discrezione del medico.

Per riacutizzazioni acute e croniche, non superare la dose massima anti-angiogenica di 250 mg/m<sup>2</sup> per via orale due volte al giorno o 6 mg/kg per via orale due volte al giorno (a seconda di quale sia la dose inferiore; arrotondata per eccesso o per difetto al multiplo più vicino di 100 mg) e non superare una dose totale giornaliera massima di 600 mg per più di 16 mesi. Il farmaco deve essere assunto con uno spuntino grasso per garantire il massimo assorbimento.

Possibili effetti collaterali:

- Sanguinamento gastrointestinale
- Funzione renale compromessa
- Preoccupazione per i rischi cardiovascolari e cerebrovascolari
- NON DEVE ESSERE ASSUNTO DA PAZIENTI CON ALLERGIE NOTE AI SULFONAMIDI O DA PAZIENTI CON ASMA SENSIBILE ALL'ASPIRINA

## **Farmaci di classe II**

### **Montelukast**

**Pediatrico:** (2-5 anni): 4 mg per via orale al momento di coricarsi;  
6-14 anni: 5 mg per via orale al momento di coricarsi.

**Adulti:** 10 mg per via orale al momento di coricarsi.

Generalmente ben tollerato. Raramente: angioedema, mal di testa, sindrome simil-influenzale, affaticamento, dolore addominale; possibile associazione con cambiamenti nel comportamento/umore, pensieri e comportamenti suicidari, e suicidio. I pazienti dovrebbero essere monitorati per eventuali cambiamenti nel comportamento e nell'umore.

## **Cromolyn**

Pediatrico: (0-2 anni): 20 mg/kg al giorno per via orale, suddivisi in quattro dosi giornaliere; (2-12 anni): 100 mg per via orale quattro volte al giorno.

Adulti: 200 mg per via orale quattro volte al giorno.

Generalmente estremamente ben tollerato. Raramente: irritazione alla gola, secchezza della gola, tosse, sapore amaro.

## **Pamidronato**

**Pediatrico** (2-3 anni): 0,75 mg/kg al giorno per infusione endovenosa lenta per tre giorni;

Per bambini più grandi di 3 anni, adolescenti e adulti: 1,0 mg/kg al giorno per tre giorni.

Il farmaco deve essere infuso lentamente ogni giorno per un periodo di 4-5 ore.

Nota: Il primo giorno del primo ciclo di trattamento, il paziente deve ricevere metà della dose. In caso di febbre, somministrare il trattamento standard con acetaminofene.

Il ciclo di trattamento di 3 giorni deve essere ripetuto non più di 4 volte all'anno. Per le istruzioni di diluizione, vedere il testo.

I pazienti devono sottoporsi ai seguenti esami del sangue prima del trattamento con pamidronato: calcio sierico, albumina fosfata, fosfatasi alcalina, 25-idrossivitamina D, BUN, creatinina, emocromo completo.

Tutti i pazienti dovrebbero assumere quotidianamente un'adeguata quantità di calcio e vitamina D tramite integratori durante e per un periodo indefinito dopo il trattamento con pamidronato.

Generalmente ben tollerato. Controindicato in caso di disfunzione renale.

Una reazione di fase acuta caratterizzata da febbre, malessere e mialgia si verifica comunemente durante l'infusione endovenosa di pamidronato e può persistere per 18-24 ore.

Il pretrattamento con acetaminofene può ridurre i sintomi.

In caso di febbre o altri sintomi della reazione di fase acuta, somministrare il trattamento standard con acetaminofene.

Il pamidronato non dovrebbe essere usato in pazienti ipocalcemicici poiché potrebbe insorgere tetania, e la gestione successiva dell'ipocalcemia può essere molto difficile nei pazienti con FOP.

Una supplementazione giornaliera di calcio e vitamina D dovrebbe essere fornita a tutti i pazienti che ricevono pamidronato (non solo nei giorni di infusione, ma quotidianamente su base continua per almeno due settimane).

L'uso frequente di aminobisfosfonati ad alte dosi nei bambini può portare a osteoporosi e possibilmente a fratture femorali a bassa energia.



Vedi anche le precauzioni nel testo riguardo all'osteonecrosi della mandibola.

## **Zoledronato**

Tutti i pazienti dovrebbero assumere quotidianamente un'adeguata quantità di calcio e vitamina D tramite integratori durante e per un periodo indefinito dopo il trattamento con zoledronato.

**Bambini e Adolescenti:** sicurezza ed efficacia non stabilite.

**Adulti:** 5 mg per via endovenosa in almeno 15 minuti.

Regolazioni della dose per insufficienza renale e epatica, tossicità ematologica e tossicità non ematologica.

Il pretrattamento con acetaminofene può ridurre i sintomi. In caso di febbre o altri sintomi della reazione di fase acuta, somministrare il trattamento standard con acetaminofene.

Lo zoledronato non dovrebbe essere usato in pazienti ipocalcemicici poiché potrebbe insorgere tetania, e la gestione successiva nei pazienti con FOP può essere difficile.

Una supplementazione giornaliera di calcio e vitamina D dovrebbe essere fornita a tutti i pazienti che ricevono zoledronato (non solo nei giorni di infusione, ma quotidianamente su base continua per almeno due settimane).

L'uso frequente di aminobifosfonati ad alte dosi nei bambini può portare a osteopetrosi e possibilmente a fratture femorali a bassa energia.

*Vedi anche le precauzioni nel testo riguardo all'osteonecrosi della mandibola.*

Non sono stati condotti studi randomizzati controllati con placebo fino ad oggi per dimostrare l'efficacia; una serie di casi suggerisce che potrebbe esserci un beneficio per ridurre l'intensità delle riacutizzazioni, ma i dati sono aneddotici.

## **Imatinib**

Imatinib dovrebbe essere sempre prescritto sotto la supervisione di un oncologo o reumatologo, sia per adulti che per pazienti pediatriche.

### **Effetti collaterali più comuni:**

- **Soppressione del midollo osseo:** Può causare soppressione del midollo osseo (anemia, neutropenia e trombocitopenia), solitamente nei primi mesi di trattamento. La durata mediana della neutropenia è di 2-3 settimane; la durata mediana della trombocitopenia è di 2-4 settimane. Monitorare la conta ematica settimanalmente per il primo mese, ogni due settimane per il secondo mese, e successivamente secondo necessità clinica.
- **Ritenzione idrica/edema:** Imatinib è comunemente associato a ritenzione idrica, aumento di peso ed edema (il rischio aumenta con dosi più elevate e con età superiore a 65 anni).
- **Tossicità gastrointestinale:** Imatinib è associato a un potenziale emetico moderato; gli antiemetici possono essere raccomandati per prevenire nausea e vomito. Può causare irritazione gastrointestinale; prendere con cibo e acqua per minimizzare l'irritazione.
- **Epatotossicità:** Può verificarsi epatotossicità; monitorare la funzionalità epatica (transaminasi, bilirubina e fosfatasi alcalina) prima dell'inizio e mensilmente, o secondo necessità.
- **Nefrotossicità:** Imatinib è associato a un declino della funzione renale; potrebbe essere associato alla durata della terapia.

## Tofacitinib

5 mg due volte al giorno (somministrazione orale) è risultato utile in una serie di casi di FOP secondo Nikishina et al., *Pediatric Rheumatology* 21:1-9, 2023. <https://doi.org/10.1186/s12969-023-00856-1>.

È inoltre disponibile come formulazione a rilascio prolungato (XR) a 11 mg una volta al giorno e dosi di induzione più elevate di 10 mg due volte al giorno o 22 mg una volta al giorno (XR) per 8 settimane. È disponibile anche una soluzione orale a 1 mg/ml.

### **Avvertenza della FDA: Infezioni Gravi, Mortalità, Malignità, Eventi Cardiovascolari Avversi Maggiori (MACE) e Trombosi:**

- Sono state segnalate infezioni gravi e talvolta fatali causate da patogeni batterici, micobatterici, funghi invasivi, virali o altri patogeni opportunisti.
- Nei pazienti di età pari o superiore a 50 anni con almeno un fattore di rischio cardiovascolare, è stato osservato un tasso più elevato di mortalità per tutte le cause, inclusa la morte cardiovascolare improvvisa.
- Nelle sperimentazioni cliniche sono state osservate malignità, inclusi linfomi e tumori solidi.
- Si sono verificati casi di trombosi, inclusi embolia polmonare (EP), trombosi venosa profonda (TVP) e trombosi arteriosa, alcuni dei quali sono risultati fatali.
- Sono state osservate reazioni come angioedema e orticaria che potrebbero riflettere ipersensibilità al farmaco.
- Sono state osservate anomalie di laboratorio, inclusa linfopenia, neutropenia, anemia, ed elevazioni degli enzimi epatici.
- L'uso di vaccini vivi deve essere evitato. Evitare l'uso in presenza di restringimenti gastrointestinali preesistenti.
- Esistono informazioni molto limitate sull'uso in gravidanza e allattamento, e limitate informazioni sull'uso negli adulti con FOP.
- Prima di iniziare, valutare il rischio di infezioni gravi, incluso lo screening per la tubercolosi.
- **Usare cautela in caso di diabete e insufficienza epatica, così come con l'uso concomitante di FANS.**

## Canakinumab

Seguire il regime posologico per la FMF (febbre mediterranea familiare). Per pazienti con peso <40 kg, iniziare con 2 mg/kg ogni 4 settimane. È possibile aumentare fino a 4 mg/kg. Per pazienti con peso >40 kg, iniziare con 150 mg ogni 4 settimane. La dose massima è di 300 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane (dose massima utilizzata per la FMF).

### **Aumento del rischio di infezioni gravi.**

Prima di iniziare, valutare il rischio di infezioni gravi, incluso lo screening per la tubercolosi.

I vaccini vivi sono controindicati.

Non ci sono informazioni sull'uso in gravidanza o allattamento e informazioni limitate sull'uso negli adulti con FOP.

## VIII. LINEE GUIDA DI EMERGENZA PER I PRIMI SOCCORSI, MEDICI E DENTISTI

1. **Evitare tutte le iniezioni intramuscolari** a meno che non siano necessarie per la sopravvivenza del paziente. Queste iniezioni probabilmente causeranno riacutizzazioni e ossificazione successiva.
2. **Gli accessi periferici IV sono consentiti.** Utilizzare l'ago più piccolo possibile con un tempo di garza breve. Evitare l'uso ripetuto della garza o il gonfiaggio eccessivo dei bracciali per la pressione sanguigna.
3. **Evitare l'accesso venoso centrale** a meno che non sia necessario per la sopravvivenza del paziente.
4. **In caso di trauma maggiore, iniziare immediatamente i corticosteroidi** (per via orale) o l'equivalente IV del prednisone orale - 1-2 mg/kg una volta al giorno per 4 giorni.
5. **Coprire tutte le prominenze ossee** per prevenire ulcere da pressione e danni alla pelle.
6. **La colonna cervicale è spesso parzialmente o completamente bloccata** dalla FOP. Non manipolare.
7. **La mandibola è probabilmente limitata nei movimenti o funzionalmente bloccata.** Anche se è mobile, è estremamente suscettibile ai traumi. Non manipolare passivamente. L'allungamento eccessivo e i blocchi mandibolari sono vietati poiché causano riacutizzazioni.
8. **Le riacutizzazioni del collo anteriore possono compromettere la respirazione e la deglutizione** e devono essere considerate un'emergenza medica. Queste riacutizzazioni sottomandibolari richiedono una identificazione precoce. Fornire immediatamente corticosteroidi ad alta dose (Solumedrol 80 mg IV o Dexametasone 15 mg IV). Evitare traumi aggiuntivi con manipolazioni lesionali. Il monitoraggio delle vie aeree, le precauzioni per l'aspirazione, il supporto nutrizionale e l'uso immediato di corticosteroidi sono obbligatori.
9. **Le lesioni alla testa e al collo sono comuni a causa delle cadute** poiché le braccia sono rigide a causa dell'anchilosi delle spalle sin dall'infanzia e non possono essere utilizzate per proteggere la testa in caso di cadute.
10. **In caso di lesione alla testa, immobilizzare sempre il collo.**
11. **In caso di qualsiasi lesione alla testa**, anche senza perdita di coscienza, è obbligatorio eseguire una TC della testa per escludere emorragie intracraniche a causa dell'alta probabilità di un impatto non protetto.
12. **Le riacutizzazioni della testa nei pazienti più giovani** possono apparire come gonfiore molto grandi del cuoio capelluto e inizialmente deformanti. È consigliabile adottare un approccio conservativo con monitoraggio e controllo del dolore se necessario. Le riacutizzazioni del cuoio capelluto si risolveranno spontaneamente nel tempo e la deformazione sarà minima o nulla mentre le nuove ossificazioni vengono integrate nel cranio in crescita.
13. **Il gonfiore facciale dovuto a riacutizzazioni del cuoio capelluto nella FOP è raro**, ma può verificarsi. Devono essere considerate altre eziologie per il gonfiore facciale, come reazioni ai farmaci e trombosi del seno cavernoso. Un breve ciclo di antistaminici dovrebbe essere considerato per escludere allergie nei pazienti con FOP che presentano gonfiore facciale.
14. **È sempre consigliabile eseguire un esame dentale completo** per gonfiore o dolore della regione orale-facciale poiché può essere difficile distinguere un gonfiore di origine dentale da una riacutizzazione della FOP. Se le radiografie dentali e/o i test pulpari (vitalità del nervo del dente) non indicano una chiara origine dentale del gonfiore, è prudente presumere una riacutizzazione della FOP e iniziare il trattamento con prednisone per la riacutizzazione. Se non è possibile eseguire una radiografia dentale o un test pulpare, è giustificata la prescrizione di un antibiotico appropriato insieme al prednisone fino a quando non sarà possibile fare una diagnosi definitiva.

15. Per ferite “sporche” o contaminate utilizzare la globulina iperimmune antitetanica. Evitare l'immunizzazione antitetanica per via intramuscolare o sottocutanea a meno che non sia strettamente necessario, poiché ha un'alta probabilità di scatenare una riacutizzazione.
16. **Alcuni problemi di udito sono comuni nella FOP.** Parlare ad alta voce e chiaramente.
17. Sebbene la **perdita di udito** stabile sia una caratteristica comune della FOP nei bambini, la perdita acuta dell'udito e il dolore all'orecchio non lo sono e devono essere valutati e trattati come in qualsiasi bambino.
18. Il **dolore dentale** è un problema comune nei pazienti con FOP e deve essere valutato e trattato prontamente, ma solo dopo una consultazione approfondita con un esperto dentale specializzato nella FOP. L'allungamento eccessivo della mandibola e i blocchi mandibolari sono vietati.
19. I **calcoli renali** sono molto comuni negli adulti con FOP. Mantenere una buona idratazione.
20. Le **fratture** sono comuni sia nell'osso normotopico che in quello eterotopico. Si raccomandano immobilizzazione chiusa con splintaggio e supporto. La riduzione aperta è controindicata a meno che non sia discussa approfonditamente con uno specialista nella FOP.
21. In caso di nausea e vomito in individui con mandibola ancorata, coprire empiricamente con antibiotici per la polmonite da aspirazione.
22. **Gonfiore acuto e spesso grave degli arti** può verificarsi con le riacutizzazioni della FOP, specialmente degli arti inferiori. A causa dell'infiammazione intensa, dell'angiogenesi e della perdita capillare, questo gonfiore può crescere a dimensioni straordinarie e allarmanti e portare a compressione extravascolare dei nervi e dei linfatici tissutali. Dopo aver escluso una possibile trombosi venosa profonda, il gonfiore dovrebbe essere trattato in modo conservativo con adeguato controllo del dolore, elevazione e, infine, con manipolazioni sicure del linfedema. Sebbene i segni e sintomi della sindrome da compartimento possano far considerare il rilascio chirurgico d'urgenza della pressione (ad es., fasciotomia), questo esacerberà la riacutizzazione e DEVE essere evitato. Se il sospetto clinico di sindrome da compartimento è alto, considerare l'uso di mannitolo.
23. In caso di gonfiore degli arti che suscita preoccupazioni per trombosi venosa profonda, può essere indicata una valutazione ecografica Doppler del sistema venoso.
24. Chiedere se il paziente è arruolato in sperimentazioni cliniche sulla FOP e comunicare con il ricercatore principale e lo specialista regionale per la FOP.
25. In caso di soffocamento e impossibilità di liberare manualmente la gola, eseguire la manovra di Heimlich se non ci sono evidenze di ossificazione eterotopica addominale che possano impedire i tentativi.
26. Le compressioni toraciche saranno probabilmente inutili. La parete toracica è rigida e immobile.
27. **L'intubazione** deve essere effettuata attraverso un approccio nasotracheale fibroscopico in un paziente vigile da parte di un anestesista esperto.
28. Se è necessaria una tracheotomia di emergenza in un individuo con ossificazioni del collo anteriore, può essere necessario un trapano dentale o un altro tipo di trapano per creare una via aerea.
29. In situazioni di emergenza in cui i pazienti hanno difficoltà a liberare le secrezioni, utilizzare broncodilatatori, mucolitici e guaiifenesina, con una soglia bassa per i dispositivi di insufflazione-espulsione meccanica. L'idratazione dovrebbe essere ottimizzata con fluidi endovenosi.
30. Evitare l'uso non monitorato di ossigeno supplementare per minimizzare il rischio di insufficienza respiratoria e morte.

## **Per Consultazioni su Anestesia e Problemi delle Vie Aeree nella FOP:**

### **Zvi Grunwald, MD**

Professore Emerito James D. Wentzler e Chairman  
Dipartimento di Anestesiologia  
Università di Thomas Jefferson  
111 South 11th Street, Suite G-8490  
Philadelphia, PA 19107, USA  
Tel: 215-955-6161  
Cell: 215-206-7362  
Fax: 215-923-5507  
Email: [zvi.grunwald@jefferson.edu](mailto:zvi.grunwald@jefferson.edu)

## **Per Consultazioni su Cure Dentali di Emergenza:**

### **Corrie Crowe, DDS**

1793 Springdale Road  
Cherry Hill, NJ 08003, USA  
Tel: 856-258-4025 (Receptionist: Lynn)  
Fax: 856-504-6179  
Email: [office@drcrowdentistry.com](mailto:office@drcrowdentistry.com)

### **Lisa Friedlander, DDS, PhD**

Professore Associato in Riabilitazione Orale Protesica  
Université de Paris Cité  
Direttore, Centro di Riferimento per Malattie Orali e Dentali Rare - Servizio Odontoiatria  
Hospitalier Pitié Salpêtrière-Charles Foix, Parigi, Francia  
Inserm UMR 1123, Lab Eceve  
Institut Imagine  
Tel: 0033614395531  
Email: [Lisa.friedlander@aphp.fr](mailto:Lisa.friedlander@aphp.fr)

### **Clive S. Friedman, DDS, FAAPD**

Professore Clinico Associato  
Schulich School of Medicine and Dentistry  
Imagine Dentistry  
1800 Hyde Park Road Unit #2  
London, Ontario  
Canada N6H 0K1  
Office: 519-914-2987  
Home: 519-438-1198  
Cell: 519-657-6014  
Email personale: [clivesf@mac.com](mailto:clivesf@mac.com)

## **Per Odontoiatria Ospedaliera e Chirurgia Dentale:**

### **Robert Diecidue, MD, DMD, MBA, MPH**

Università di Thomas Jefferson  
Jefferson Medical College  
Dipartimento di Chirurgia Orale e Maxillofacciale  
Chairman e Professore  
909 Walnut Street - Suite 300  
Philadelphia, Pennsylvania 19107, USA  
Tel: 215-955-6215  
Tel: 215-955-5131  
Fax: 215-923-9189  
Email: [robert.diecidue@jeffersonhospital.org](mailto:robert.diecidue@jeffersonhospital.org)

### **Marjolijn Gilijamse, MD**

Dipartimento di Chirurgia Maxillofacciale  
Amsterdam University Medical Center  
De Boelelaan 1117, 1081HV Amsterdam, Paesi Bassi  
Email: [FOP.Amsterdam@vumc.nl](mailto:FOP.Amsterdam@vumc.nl)

## IX. CONCLUSIONI

Un medico che tratta un paziente con FOP non deve mai negare un farmaco o un trattamento disponibile che possa essere veramente utile, ma tali farmaci devono anche essere testati con chiarezza scientifica per determinare se sono realmente efficaci o semplicemente frutto di wishful thinking. Come avvertiva più di duemila anni fa il drammaturgo romano Terenzio, “Si crede facilmente a ciò che si spera ardentemente”.

In assenza di prove chiare basate su ricerche da studi clinici controllati, è difficile sostenere con entusiasmo una terapia particolare. Anche se è allettante tentare di attraversare più correnti terapeutiche verso la sicurezza, le acque della FOP sono profonde e pericolose. Lo studio clinico ben progettato e controllato potrebbe essere alla fine il ponte più sicuro per attraversare queste acque turbolente della FOP. Tale approccio richiederà la pazienza e la determinazione dell'intera comunità FOP.

Nel frattempo, il medico che si prende cura di un paziente con FOP deve costantemente rivedere le informazioni scientifiche in evoluzione e tracciare il percorso più sicuro, compassionevole e responsabile per il paziente, fino a quando non saranno costruiti i ponti duraturi e verificata la loro sicurezza ed efficacia.