

## LOẠN SẢN SỢI XƯƠNG TIẾN TRIỂN: BÁO CÁO CA BỆNH VÀ ĐỐI CHIẾU Y VĂN

Cần Thị Bích Ngọc✉, Vũ Chí Dũng

Bệnh viện Nhi Trung ương

*Loạn sản sợi xương tiến triển (FOP) là bệnh di truyền trội nhiễm sắc thể thường hiếm gặp, gây hóa xương dần dần ở cơ, gân, dây chằng và mô sợi khác. Bệnh khởi phát từ thời thơ ấu, dẫn đến biến dạng chi và thân mình. Phẫu thuật có thể kích hoạt hóa xương, vì vậy cần chống chỉ định. Chúng tôi báo cáo trường hợp trẻ trai 3,5 tuổi tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Trẻ có khối u vùng gáy, thắt lưng, sưng nề bụng nhưng không sốt, không viêm rõ rệt. Hai ngón chân cái bất thường, ngắn và quặp. Sau phẫu thuật cắt u, vết mổ xơ hóa tạo sẹo cứng. Xét nghiệm huyết học, sinh hóa, canxi, vitamin D bình thường. X-quang có vẹo cột sống, mọc xương bất thường. Mô bệnh học phát hiện tổ chức mỡ, collagen, nguyên bào sợi và nhiều vùng cốt hóa. Phân tích gen có biến thể dị hợp tử trội gây bệnh ACVR1: c.617G>A (p.Arg206His). Chẩn đoán FOP dựa vào lâm sàng, đặc biệt là dị tật ngón chân cái và phân tích gen. Cần tránh can thiệp xâm lấn để hạn chế kích hoạt hóa xương.*

**Từ khóa:** Loạn sản xơ hóa xương tiến triển, bất thường ngón chân cái.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Loạn sản sợi xương tiến triển (Fibrodysplasia ossificans Progressiva -FOP) là một bệnh mô liên kết cực kỳ hiếm gặp liên quan đến đột biến gen thụ thể *activin A* loại 1 (ACVR1).<sup>1</sup> Cho đến nay, có khoảng 16 biến thể của gen ACVR1 đã được xác định gây nên FOP (HGMD), trong đó biến thể p.R206H (c.617G>A) là biến thể hay gặp. Ngoài ra còn có các biến thể p.R258S (c.774G > T), p.R258S (c.774G > C), p.G328V (c. 983G>A), p.G328E (983G>T), p.R258G (c.772C>T), p.G356D (c.1067G>A), p.G328W (c.982G>T). Tuy nhiên, có quá ít dữ liệu về các đột biến này để chứng minh cho giả thuyết về mối tương quan giữa kiểu gen và kiểu hình.<sup>2</sup>

Bệnh đặc trưng bởi sự sưng tấy mô (bùng phát) và sau đó là sự hóa xương của màng, cơ, gân, dây chằng và các mô sợi khác bắt đầu từ thời thơ ấu, do đó dẫn đến biến dạng các chi

và thân. Đợt “bùng phát” đầu tiên, dẫn đến hình thành xương liên quan đến FOP, thường xảy ra trước 10 tuổi.<sup>1</sup>

Bệnh được mô tả lần đầu tiên trên *Philosophical Transaction of the Royal Society of London* năm 1740.<sup>1</sup> Năm 1940 tên gọi Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) được Bauer & Bode đề xuất và được McKusick thông qua vào năm 1960 để ghi nhận sự liên quan chính của mô liên kết bao gồm gân, dây chằng, cân và mạc cơ. Tỷ lệ mắc bệnh khác nhau giữa các khu vực dao động từ 0,65 - 0,47 trên một triệu người ở Bắc Mỹ và Tây Âu, đến 0,27/1000000 người ở Mỹ Latinh và tỷ lệ thấp hơn ở Châu Phi và khu vực Châu Á - Thái Bình Dương. Tỷ lệ mắc bệnh FOP ước tính chung là 0,5/1.000.000 người, ngoại trừ ở Vương quốc Anh (UK) và Pháp, nơi tỷ lệ này vượt quá 0,5 trên một triệu.<sup>3</sup> Bệnh đặc trưng bởi các triệu chứng riêng biệt, nổi bật là dị tật ngón chân cái hai bên từ khi sinh. Bệnh thường biểu hiện các đợt sưng mô mềm tái phát và đau gọi là đợt bùng phát, thường do chấn thương như tiêm chủng hoặc phẫu thuật.<sup>4</sup> Ở trẻ sơ sinh, các nốt

Tác giả liên hệ: Cần Thị Bích Ngọc

Bệnh viện Nhi Trung ương

Email: ngocctb@nch.gov.vn

Ngày nhận: 07/02/2025

Ngày được chấp nhận: 26/02/2025

sần trên da đầu có thể là dấu hiệu đầu tiên. FOP cũng ảnh hưởng đến chi, gây dị tật ngón tay cái do thiếu sản hoặc loạn sản. Vẹo cột sống là triệu chứng phổ biến, có thể tiến triển nhanh do các tổn thương cạnh cột sống, làm nặng thêm tình trạng biến dạng lồng ngực.<sup>5-7</sup> Loạn sản xương hông gặp ở 60% bệnh nhân, thường gây đau, với X-quang cho thấy cổ xương đùi ngắn và rộng. U sụn xương xuất hiện ở 90% trường hợp, chủ yếu ở đầu trên xương chày. Khoảng 50% bệnh nhân bị mất thính lực dẫn truyền, tình trạng xấu dần theo thời gian.<sup>7</sup>

Hiện nay chưa có phương pháp điều trị đặc hiệu, phương pháp tiếp cận chính là tránh chấn thương hoặc sang chấn cơ. Phẫu thuật để loại bỏ xương hóa thường dẫn đến tái phát và tiến triển. Nẹp không hiệu quả đối với dị tật cột sống, nhưng hạn chế các hoạt động có thể giúp giảm chấn thương. Định hướng nghề nghiệp và giáo dục nghề nghiệp rất có ích.<sup>8</sup> Nhiều loại thuốc và phương pháp điều trị nhắm mục tiêu như liệu pháp gen, ghép tế bào gốc, liệu pháp miễn dịch hiện nay đang được nghiên cứu.<sup>9</sup>

## II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Trẻ con đầu, đẻ thường, đủ tháng, P 3,1kg, sau đẻ bình thường. Khởi đầu trẻ xuất hiện khối vùng gáy, không sưng nóng đỏ, ấn đau. Khám tại phòng khám sọ mặt, chẩn đoán u xơ thần kinh, cho điều trị Zinnat, corticoid, sau 1 tuần trẻ xuất hiện sốt, xuất hiện thêm khối vùng vai phải sau đó lan sang vai trái, điều trị tại bệnh viện tỉnh bằng kháng sinh 4 ngày (ceftriaxone) không đỡ, trẻ xuất hiện sưng nề vùng bụng lan

ra sau lưng, nách phải lan sang bên trái, sốt cao liên tục, rét run. Trẻ đến khám: trẻ tỉnh, vùng vai trái có khối 6x7cm, chắc, không sưng nóng đỏ, nề thành ngực sau trái, bụng nề, không sưng nóng đỏ, bụng nề, gan lách khó xác định, không phù mắt và tay chân.

Trẻ được chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết, viêm tấy mô mềm, được điều trị tại khoa điều trị tích cực nội khoa bằng kháng sinh Vancomycine, tobramycin, giảm đau, levonox chống đông do có tình trạng tăng đông. Trẻ được phẫu thuật khối u vùng vai trái. Tổ chức u cứng chắc, màu trắng, xâm lấn tổ chức xung quanh, ranh giới không rõ. Trẻ được cắt khối u vùng vai trái và sinh thiết. Diện cắt chảy máu nhiều, được khâu cầm máu. Sau phẫu thuật, vùng vết mổ xơ chai, cứng chắc.

Sau 1 tháng, trẻ xuất hiện khối vùng thất lưng chắc 5x6cm, không di động, không sưng nóng đỏ, không đau. Khám: trẻ tỉnh, khối vùng bả vai trái, thất lưng trái, ngực trên trái, mật độ cứng chắc, không di động, không đau, vận động cổ hạn chế, cứng hai bên cột sống cổ, vận động hai cánh tay bình thường, vận động cột sống thất lưng bình thường, không biến dạng xương dài, lồng ngực cân đối. Trẻ được sinh thiết khối vùng thất lưng.

Khi trẻ 3 tuổi 5 tháng, 15,4kg, h 100,8cm. Không dysmophy, khối xơ hóa vùng vai trái, thất lưng. Biến dạng cột sống lưng, không biến dạng xương dài. Tim phổi bình thường. Bụng mềm, không chướng, gan lách không to. Phát triển tâm thần, vận động bình thường. Thiếu sản ngón chân cái hai bên.



Hình ảnh thiếu sản ngón chân cái hai bên

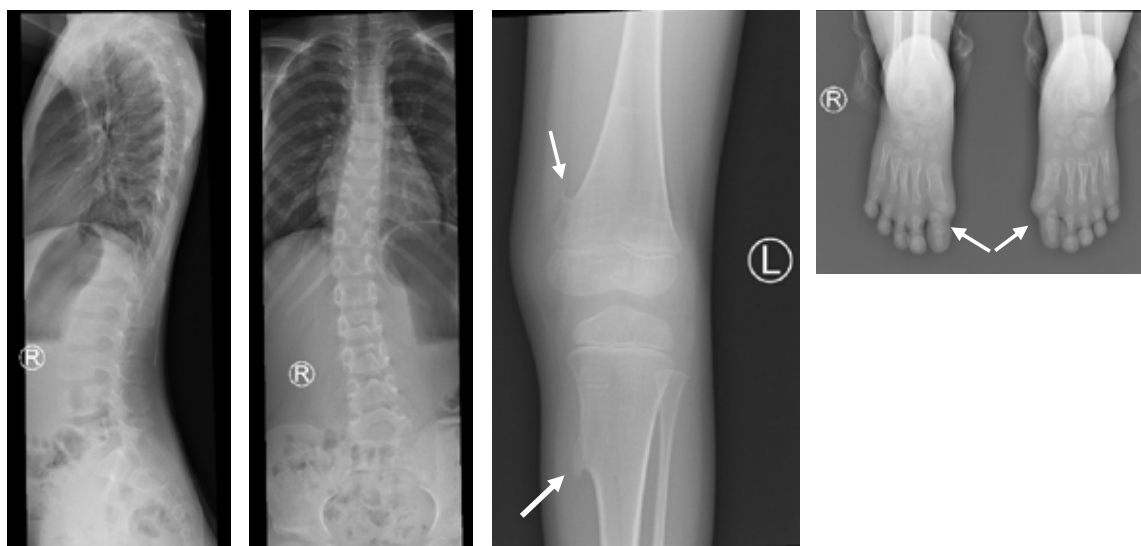


Hình ảnh khối xơ hóa vùng vai trái

### Hình 1. Hình ảnh thiếu sản ngón chân cái và khối xơ hóa vùng vai trái

Các xét nghiệm công thức máu, sinh hóa thông thường, canxi, phospho, magie,

phosphatase kiềm, vitamin D bình thường  
X-quang:

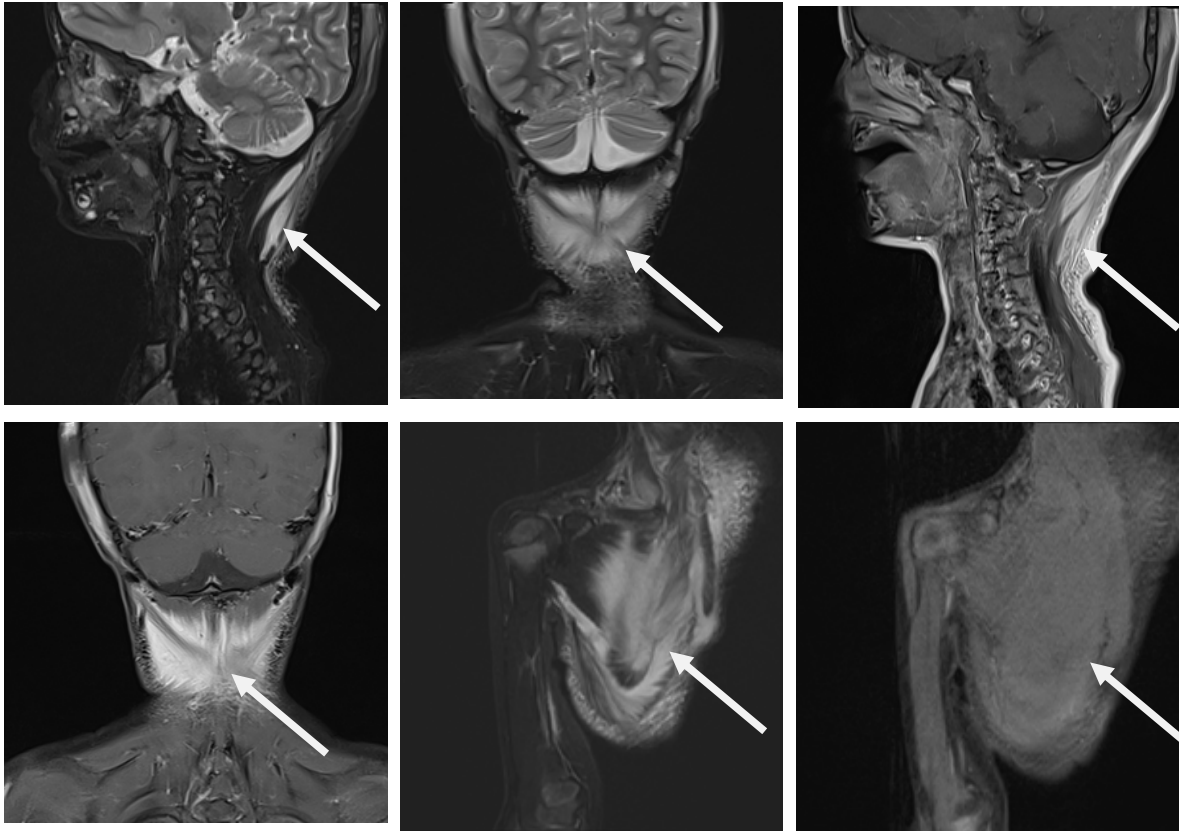


### Hình 2. Hình ảnh vẹo cột sống, mọc gai xương ở đầu dưới xương đùi, đầu trên xương chày và thiếu sản ngón chân cái hai bên

Siêu âm: phần mềm vùng thất lưng dọc cột sống có cấu trúc tăng âm, kích thước 11x52mm, lớp cơ vùng cổ phải thâm nhiễm tăng âm dạng thâm nhiễm viêm bên trong có nhiều hạch 6x10mm, phù nề lan tỏa phần mềm vùng bụng hai bên và thành ngực phải. Dày tổ chức vùng thái dương bên phải 6mm.

MRI vùng hàm mặt, gáy có tiêm thuốc cản

quang: tổ chức da vùng cằm, gáy lan vào tổ chức phần mềm dưới da là tổn thương lan tỏa tạo thành khối tín hiệu không đồng nhất, có khối 55x28x43mm, giới hạn xung quanh không rõ, tăng tín hiệu trên T2W, T2FS, giảm tín hiệu trên T1W. Sau tiêm thuốc, khối ngấm thuốc mạnh, không đồng nhất. Hình ảnh nang nhện hổ sau 25x32mm.



**Hình 3. Hình ảnh chụp cộng hưởng từ khối vùng gáy và vai trái**

CTscan tầm soát toàn thân: không phát hiện bất thường.

Kết quả chọc hút tế bào khối vùng vai trái: trên tiêu bản chọc hút thấy nhiều hồng cầu, ít lympho bào, tế bào tăng sinh mạch, tế bào nội mô, một số tế bào xơ, không thấy tế bào bất thường.

Kết quả sinh thiết: mảnh sinh thiết da thấy thượng bì giới hạn bình thường. Vùng dưới màng đáy, mô mềm thấy có xâm nhập viêm quanh mạch máu, tế bào viêm đơn nhân. Tuyến phụ thuộc da không thấy tổn thương đặc biệt. Mảnh sinh thiết mô sâu thấy có rải rác đám tế bào mỡ và các bó sợi collagen lan tỏa, kèm theo nguyên bào sợi nhân ovan kiềm tính. Nhiều vùng thấy có biểu hiện cốt hóa, mô nền dạng oseous có tăng tập trung canxi, có chỗ có hốc chứa tế bào nhân to dạng tạo cốt bào.

Không thấy hình ảnh ác tính.

Mẫu DNA được chiết tách từ máu toàn phần có chống đông bằng EDTA và tất cả các exon của 5447 gen được giải trình tự song song số lượng lớn sử dụng panel Celeomics G Mendeliome DES. Kết quả được phân tích trên nền tảng Illumina NextSeq với các đoạn đọc ghép cặp 150 bp. Các đoạn trình tự thu được được căn chỉnh và phân tích bằng cách so sánh với bộ gen tham chiếu của người đã được công bố UCSC GRCh37 hoặc hg19. Kết quả phát hiện được biến thể dị hợp tử trội gây bệnh của gen *ACVR1*: c.617G>A (p.Arg206His). Biến thể được phân loại là gây bệnh theo ACMG. Không phát hiện được biến thể này trên mẫu máu của bố mẹ.

Trong quá trình theo dõi, trẻ có trẻ có một đợt bùng phát khi 4 tuổi 7 tháng, xuất hiện

hiều khối sưng vùng đầu, sau tai, khối chắc vùng vai và cạnh cột sống thắt lưng, cứng khớp vai hai bên, hạn chế giờ tay, không quay được cổ, thoát vị bẹn phải, được điều trị bằng prednisolone liều 2 mg/kg/ngày. Sau 1 tuần trẻ đỡ sưng đau các khối ở vùng đầu và sau tai, khối vùng vai và cạnh cột sống thắt lưng không thay đổi.

### III. BÀN LUẬN

Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) là một rối loạn di truyền cực kỳ hiếm gặp của quá trình hình thành xương ngoài xương, nhưng có thể được coi là một rối loạn khởi phát của quá trình tạo xương sụn. Trong FOP, các đột biến kích hoạt nguyên nhân của thụ thể Activin A loại I (ACVR1) là thụ thể protein hình thái xương (BMP) loại I, chịu trách nhiệm cho chứng loạn sản xương sụn ảnh hưởng đến kiểu hình phát triển cũng như các đặc điểm sau sinh của rối loạn này.<sup>1</sup>

Hơn 95% cá thể bị bệnh mang biến thể dị hợp tử, nucleotide G bị thay thế bởi A ở nucleotide c.617 làm thay đổi codon CGC mã hóa arginine thành CAC, mã hóa histidine (R206H).<sup>2</sup> Phần còn lại này nằm trong miền GS của protein thụ thể. Tỷ lệ nhỏ số người bệnh còn lại mang các biến thể khác nhau trong cùng miền GS hoặc trong miền kinase của protein.<sup>10-12</sup> Trường hợp bệnh nhi của chúng tôi mang biến thể phổ biến này.

Việc chẩn đoán FOP trước khi bắt đầu quá trình cốt hóa dị vị là rất khó khăn trong một thời gian dài vì không có dấu ấn sinh học đáng tin cậy nào cho căn bệnh này có thể được đánh giá trong máu ngoại vi hoặc nước tiểu. Hơn nữa, các cơ chế phân tử cơ bản của quá trình sinh bệnh được quan sát thấy ở những người bệnh FOP vẫn chưa được biết vì các mẫu mô không thể tiếp cận được do chống chỉ định đối với các thủ thuật xâm lấn. Việc xác định

thụ thể activin A loại I (ACVR1), một gen chịu trách nhiệm cho FOP vào năm 2006 là một bước đột phá đối với căn bệnh hiếm gặp này.<sup>2</sup> Gen ACVR1 mã hóa một thụ thể kinase xuyên màng, ALK2, liên kết với các protein hình thái xương (BMP). BMP ban đầu được phát hiện vào năm 1965 và được mô tả là một phân tử độc đáo trong ma trận xương có tác dụng kích thích xương dị vị phát triển trong cơ xương.<sup>11</sup>

Đặc điểm lâm sàng điển hình nhất của FOP là sự hình thành xương dị vị tiến triển ở các mô mềm gây ra tình trạng khuyết tật ở các khớp. Sự tiến triển của tình trạng khuyết tật ở người bệnh FOP theo một số kiểu sau: từ trên xuống dưới, từ gần đến xa và từ lưng đến bụng.<sup>13</sup> Cổ, cột sống và vai là những vị trí bị ảnh hưởng thường xuyên nhất (hơn 80% trường hợp được quan sát thấy ở những trường hợp dưới 15 tuổi).<sup>14</sup> Ngược lại, cổ tay và mắt cá chân bị ảnh hưởng ở khoảng 50% người bệnh trên 30 tuổi. Khuỷu tay, đầu gối, hông và hàm bị ảnh hưởng dần dần theo tuổi tác cho đến khi 40 tuổi. Quá trình cốt hóa dị vị bắt đầu từ thời thơ ấu và tiếp tục trong suốt tuổi trưởng thành nhưng không được quan sát thấy khi sinh ra.

Trường hợp bệnh nhi của chúng tôi khởi đầu xuất hiện khối ở vùng vai, lưng cạnh cột sống sau đó sưng nề vùng bụng.

Triệu chứng biểu hiện ngay từ sau sinh ở những trường hợp có đột biến R206H chiếm ưu thế là biểu hiện ngón chân cái lệch hai bên.<sup>15</sup> Tuy nhiên, triệu chứng này ít được chú ý và chỉ khi xuất hiện các biểu hiện bùng phát các khối trên da thì mới được để ý. Trường hợp bệnh nhi của chúng tôi cũng vậy, trải qua nhiều chẩn đoán cho đến khi sinh thiết cho kết quả cốt hóa, mô nền dạng oseous có tăng tập trung canxi, có chỗ có hốc chứa tế bào nhân to dạng tạo cốt bào và vùng sinh thiết có biểu hiện cốt hóa thì trẻ mới được chẩn đoán nghi ngờ bệnh FOP và được chỉ định xét nghiệm



phân tích gen mới có chẩn đoán xác định. Kết quả phân tích xác định được biến thể gây bệnh của gen *ACVR1*: c.617G>A (p.Arg206His) phù hợp với biểu hiện lâm sàng.

Trong FOB, biểu hiện cốt hóa dị vị thường xuất hiện trước các triệu chứng viêm tại chỗ (sưng, đau, mất chức năng, nóng, đỏ) tại vị trí xương dị vị sẽ phát triển, được gọi là bùng phát. Các đợt bùng phát và sự hình thành xương dị vị sau đó có thể được kích hoạt bởi chấn thương cơ (ngã, tiêm bắp, can thiệp phẫu thuật) nhưng cũng có thể xảy ra tự phát.<sup>13</sup> Một biến chứng đã biết của sự hình thành xương dị vị là mất khả năng vận động. Nhưng, như đã mô tả trước đó, biến chứng đe dọa nhất là suy tim phổi do xương dị vị hình thành xung quanh lồng ngực. Do đó, nên thực hiện xét nghiệm chức năng phổi, điện tâm đồ và siêu âm tim thường xuyên để theo dõi chức năng phổi và tim và hàng năm ở những bệnh nhân bị ảnh hưởng nghiêm trọng hơn.

Một khảo sát từ năm châu lục của Kitterman và cộng sự cho thấy khoảng 90% chẩn đoán sai với 67% người bệnh phải thực hiện các thủ tục chẩn đoán xâm lấn có hại.<sup>14</sup> Nhận thức của bác sĩ là chìa khóa để chẩn đoán sớm và phòng ngừa các can thiệp chẩn đoán hoặc điều trị có hại. Mặc dù, đây là một căn bệnh hiếm gặp nhưng các đặc điểm lâm sàng rất độc đáo và rõ ràng. Các xét nghiệm di truyền gần đây đã được áp dụng và trường hợp bệnh của chúng tôi đã được khẳng định chẩn đoán bằng kết quả phân tích gen với biến thể gây bệnh đặc trưng.

Hiện nay, bệnh chưa có biện pháp điều trị đặc hiệu cũng như dự phòng hay dự báo các đợt bùng phát. Việc quản lý và điều trị y tế cho những người mắc FOP rất phức tạp, đòi hỏi sự chăm sóc đặc biệt và do đó thường được phối hợp đa chuyên khoa. Các biện pháp phòng ngừa chấn thương mô mềm là rất quan

trọng trong việc hướng dẫn người bệnh FOP. Người bệnh FOP được khuyến cáo tránh các môn thể thao tiếp xúc và các hoạt động thể chất khác có thể gây chấn thương mô mềm. Tương tự như vậy, phải thực hiện các biện pháp phòng ngừa để ngăn ngừa té ngã có thể xảy ra thường xuyên hơn khi khả năng vận động giảm sút. Corticoid liều cao có thể được sử dụng trong các đợt bùng phát và cũng có thể được coi là biện pháp phòng ngừa sau chấn thương hoặc trước khi phẫu thuật không thể tránh khỏi. Các đợt bùng phát ở cổ và lưng ít nhạy cảm hơn với liệu pháp corticosteroid và trong những trường hợp này, không khuyến cáo dùng corticosteroid. Trường hợp bệnh nhi của chúng tôi có sử dụng corticoid trong đợt bùng phát và đạt được lui bệnh sau 1 tuần điều trị với các khối xuất hiện ở vùng đầu. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu toàn cầu về diễn biến tự nhiên của các đợt bùng phát FOP, 31% các trường hợp được báo cáo các triệu chứng cải thiện khi dùng corticosteroid và chỉ 12% báo cáo rằng liệu pháp corticosteroid dẫn đến việc các triệu chứng được giải quyết hoàn toàn.<sup>13</sup> Hiện tại, kháng thể kháng activin A của con người (REGN2477) đang trong giai đoạn thử nghiệm lâm sàng 2.<sup>11</sup>

#### IV. KẾT LUẬN

Bệnh xơ hóa xương tiến triển (FOP) là một bệnh di truyền về quá trình cốt hóa dị vị, là một rối loạn của quá trình tạo xương sụn do các đột biến kích hoạt trong gen *ACVR1*, một thụ thể BMP loại I làm thay đổi sự phát triển bình thường của bộ xương bằng việc thúc đẩy sự hình thành xương ngoài bộ xương. Chẩn đoán sớm dựa vào các biểu hiện lâm sàng với đặc điểm đặc trưng ở ngón chân cái, nhằm tránh các can thiệp xâm lấn để chẩn đoán và điều trị. Xét nghiệm phân tích gen để khẳng định chẩn đoán.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kaplan FS, Al Mukaddam M, Stanley A, Towler OW, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): A disorder of osteochondrogenesis. *Bone*. 2020; 140: 115539. doi:10.1016/j.bone.2020.115539.
2. Shore EM, Xu M, Feldman GJ, et al. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nat Genet*. 2006; 38(5): 525-527. doi:10.1038/ng1783.
3. Liljeström M, Pignolo R, Kaplan F. Epidemiology of the Global Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Community. *J Rare Dis Res Treat*. 2020; 5(2): 31-36. doi:10.29245/2572-9411/2020/2.1196.
4. Akesson LS, Savarirayan R. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle; 1993. Accessed December 10, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558090/>.
5. Agrawal U, Tiwari V. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. In: *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; 2023. Accessed February 7, 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576373/>.
6. Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Diagnosis, Management, and Therapeutic Horizons. Published online 2014.
7. Qi Z, Luan J, Zhou X, Cui Y, Han J. Fibrodysplasia ossificans progressiva: Basic understanding and experimental models. *Intractable Rare Dis Res*. 2017; 6(4): 242-248. doi:10.5582/irdr.2017.01055.
8. Kitoh H. Clinical Aspects and Current Therapeutic Approaches for FOP. *Biomedicines*. 2020; 8(9): 325. doi:10.3390/biomedicines8090325.
9. Shaikh U, Khan A, Kumari P, et al. Novel Therapeutic Targets for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Emerging Strategies and Future Directions. *Cureus*. Published online July 28, 2023. doi:10.7759/cureus.42614.
10. Pacifici M, Shore EM. Common mutations in ALK2/ACVR1, a multi-faceted receptor, have roles in distinct pediatric musculoskeletal and neural orphan disorders. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2016; 27: 93-104. doi:10.1016/j.cytogfr.2015.12.007.
11. Katagiri T, Tsukamoto S, Nakachi Y, Kuratani M. Recent Topics in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Endocrinol Metab*. 2018; 33(3): 331. doi:10.3803/EnM.2018.33.3.331.
12. Valer JA, Sánchez-de-Diego C, Pimenta-Lopes C, Rosa JL, Ventura F. ACVR1 Function in Health and Disease. *Cells*. 2019; 8(11): 1366. doi:10.3390/cells8111366.
13. Pignolo RJ, Baujat G, Brown MA, et al. The natural history of fibrodysplasia ossificans progressiva: A prospective, global 36-month study. *Genetics in Medicine*. 2022; 24(12): 2422-2433. doi:10.1016/j.gim.2022.08.013.
14. Kitterman JA, Kantanie S, Rocke DM, Kaplan FS. Iatrogenic Harm Caused by Diagnostic Errors in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Pediatrics*. 2005; 116(5): e654-e661. doi:10.1542/peds.2005-0469.
15. Smilde B, Botman E, De Ruiter R, et al. Monitoring and Management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Current Perspectives. *ORR*. 2022; Volume 14: 113-120. doi:10.2147/ORR.S337491.

## Summary

### FIBRODYSPLASIA OSSIFICANS PROGRESSIVE: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Progressive Fibrodysplasia Ossificans (FOP) is a rare autosomal dominant genetic disorder that gradually causes ossification of muscles, tendons, ligaments, and other fibrous tissues. The disease begins in early childhood, leading to limb and trunk deformities. Surgical interventions can trigger ossification and should be contraindicated. We report a case of a 3.5-year-old boy treated at the National Children's Hospital. The child presented with tumors in the nape and lumbar region, as well as abdominal swelling without fever or signs of significant inflammation. Both great toes were abnormally short and inwardly curved. After tumor excision, the surgical site developed fibrosis with a firm scar. Blood tests, including hematology, biochemistry, calcium, and vitamin D, were normal. X-rays revealed spinal scoliosis and abnormal bone growth. Histopathological examination showed fatty tissue, collagen bundles, fibroblasts, and multiple ossified areas. Genetic analysis identified a pathogenic heterozygous dominant variant in ACVR1: c.617G>A (p.Arg206His). FOP diagnosis is based on clinical features, particularly great toe malformations, and genetic analysis. Invasive procedures should be avoided to prevent ossification activation.

**Keywords:** Fibrodysplasia ossificans progressiva, great toe deformities, heterotopic ossification.