

# WHAT IS POH?

*Progressive Osseous Heteroplasia*



A GUIDEBOOK FOR FAMILIES  
SECOND EDITION

# **COS'È LA POH?**

## **Eteroplasia Ossea Progressiva UNA GUIDA PER LE FAMIGLIE**

**Autori:** Frederick S. Kaplan, M.D.  
Eileen M. Shore, Ph.D.  
Rachel B. Wagman, M.D.  
Sandra Roth  
Fred B. Gardner

**Editori medico-  
scientifici:** Eileen M. Shore, Ph.D.  
Rachel B. Wagman, M.D.  
Frederick S. Kaplan, M.D.

**Immagine di copertina:** La copertina di questa seconda edizione della Guida disegnata da una bambina di 9 anni che ha la POH, rappresenta tre pazienti con la POH (uno in carrozzella) che guardano verso il cielo e allungano le mani per cercare di afferrare le stelle. Questa immagine riesce a cogliere lo spirito della speranza che spinge ciascuno di noi della comunità della POH.

**Copyright:** Progressive Osseous Heteroplasia Association,  
Indian Head Park, Illinois, 1997 (First Edition);  
2002 (Second Edition).

**Traduzione Italiana  
(2007) a cura di :** Dr Roberto Bufo

## **DEDICA**

Gli autori ed editori dedicano questo manualetto ai bambini e agli adulti con POH di tutto il mondo.

Il vostro coraggio e il vostro ardore stimolano tutti noi!

# INDICE

<b>I. Contributi e riconoscimenti</b>	<b>p. 7</b>
<b>II. Prefazione</b>	<b>p. 8</b>
<b>III. Problemi generali inerenti la POH</b>	<b>p. 9</b>
?? Cos'è la POH?	
?? Che cosa significa POH? Quando è stata documentata per la prima volta?	
?? Quanti sono gli ammalati di POH?	
?? Che differenza passa tra l'osso ectopico della POH e il normale osso dello scheletro?	
?? Nella POH il muscolo si trasforma in osso o è rimpiazzato da osso?	
?? La POH peggiorerà per forza? Può fermarsi o andare via?	
?? Che cosa è la Associazione per l'Eteroplasia Ossea Progressiva (POHA)	
?? Come è nata la POHA? (la storia di Katelyn)	
?? Che cosa è il Centro Risorse della POHA? Come posso avere maggiori informazioni?	
?? Quando è iniziata la ricerca sulla POH? Su che cosa stanno lavorando i medici e gli scienziati?	
?? Come possiamo predire il decorso della POH con così pochi casi?	
<b>IV. Genetica della POH.</b>	<b>p. 16</b>
?? Come ci si ammala di POH?	
?? Che cos'è lo GNAS?	
?? Che cos'è l'Osteodistrofia ereditaria di Albright? In quale modo è connessa con la POH?	
?? Come è stato stabilito che GNAS era il gene mutato nella POH?	
?? Quale tipo di mutazione causa la POH?	
?? Perché alcune persone si ammalano di POH e altre, che hanno la stessa mutazione, di AHO/PHPIa ?	
?? La POH è correlata ad altre malattie?	
?? Quali sono le somiglianze e le differenze tra POH, AHO/PHPIa, e FOP?	
?? Se in una famiglia un bambino è affetto da POH, qual è la probabilità che un secondo bambino possa avere la POH?	
?? I soggetti affetti da POH possono concepire ed avere figli?	
?? La POH può essere prevenuta? È possibile un test prenatale?	
<b>V. Come la POH incide sull'organismo.</b>	<b>p. 23</b>
?? Quali parti del corpo sono coinvolte nella POH? La POH può comparire dovunque in qualsiasi momento?	

- ?? I sintomi sono gli stessi per ciascun bambino? La malattia segue lo stesso decorso in ciascun bambino?
- ?? Una volta che la POH coinvolge la cute, in quanto tempo arriverà a coinvolgere i tessuti più profondi?
- ?? Quando le ossificazioni crescono, c'è dolore? Cosa si può fare per il dolore?
- ?? Come so che un dolore o una sofferenza è associata alla POH? Tutti i dolori e le sofferenze sono causati da fatti seri?
- ?? La POH si può diffondere?
- ?? Qualche piccola ossificazione può talvolta venir fuori attraverso la pelle? Quanto potrà essere grande e a che cosa assomiglierà? Che cosa ne dovrò fare?
- ?? Come si presenta l'ossificazione della POH al microscopio?
- ?? La POH può colpire o comprimere il cuore, i polmoni, i reni, il fegato o altri organi interni?
- ?? Le ossificazioni della POH crescono soltanto nella fase puberale?
- ?? Una persona con la POH sarà capace di mangiare se si blocca la mandibola?
- ?? La POH si percepisce nella stessa maniera con qualsiasi tempo? Il clima ha qualche effetto sulla malattia?
- ?? Qual è l'attesa di vita di chi ha la POH?

## **V I . Assistenza e cura.**

**p. 28**

- ?? Quale tipo di trattamento è disponibile per la POH? Che cosa si può fare per diminuire il dolore?
- ?? Le iniezioni possono provocare guai?
- ?? Le ossificazioni possono essere rimosse?
- ?? Qual è il rischio nel subire un intervento o una sutura?
- ?? Che succede se un'ossificazione si rompe?
- ?? Nella dieta deve esserci il latte anche se l'organismo produce già troppo osso? Se un soggetto affetto da POH è allergico al latte, ciò può essere dovuto alla POH?
- ?? C'è qualcosa con cui proteggere queste ossificazioni per prevenire irritazioni o fuoriuscita di schegge ossee?
- ?? C'è qualcosa di particolare che dobbiamo o non dobbiamo fare quando entriamo in un Pronto Soccorso?

## **VII. Cose che si possono fare.**

**p. 31**

- ?? Qualunque attività è utile nel mantenere il movimento delle articolazioni? Un bambino con la POH dovrebbe praticare fisioterapia o terapia occupazionale?
- ?? Quali tipi di attività fisica dovrebbero essere evitati?

- ?? Con la POH posso praticare sport? I soggetti con POH hanno qualche restrizione negli hobbies o nelle varie attività?
- ?? Come posso aiutare il mio bambino a superare ostacoli che da solo non è in grado di superare?
- ?? La POH incide sul modo di camminare di mio figlio?
- ?? C'è qualche dispositivo che un soggetto affetto da POH può utilizzare per diventare più indipendente?
- ?? Che tipo di lavoro fanno i malati di POH?
- ?? Una lista pratica di cose da evitare nei bambini che hanno la POH.

**VIII. Sensazioni e opinioni sulla POH** **p. 34**

- ?? Che cosa dovrei dire ai miei amici e alle famiglie quando mi chiedono della POH?
- ?? Che cosa ha bisogno di sapere sulla POH l'insegnante di mio figlio?
- ?? La POH colpisce solo le bambine?
- ?? Come reagirà mio figlio alla POH? Come si comporterà la famiglia?
- ?? Quali informazioni dovrei lasciare alla mia babysitter?
- ?? I malati di POH possono vivere in maniera indipendente e autonoma?
- ?? Posso aiutare il mio bambino a superare le cose che da solo non è capace di superare? Come posso prepararlo ad affrontare la POH?
- ?? Che cosa fare se la gente si accorge della POH e ride?
- ?? Quanto devo essere impegnato nella POHA?
- ?? Quando ci saranno risposte?
- ?? Come posso rimanere in contatto con gli aggiornamenti della ricerca?

**IX. Indirizzi e numeri di telefono utili.** **p. 37**

**X . Appendice** **p. 39**

- ?? Come ottenere biopsie tissutali in corso di emergenze
- ?? Direttive per inviarci un campione bioptico

**XI. Bibliografia** **p. 42**

## Contributi e Riconoscimenti

Questa guida nacque da un sentito bisogno di fornire utili informazioni alle famiglie dei bambini che hanno la POH. La guida riflette il pensiero e il buon senso di molti individui la cui guida costante e sincera hanno reso possibile questo lavoro.

Progressi notevoli sono stati fatti da quando nel 1994 la POH è stata riconosciuta essere una condizione clinica distinta e autonoma. La prima edizione di questa guida è stata pubblicata nel 1997 e la mutazione genetica responsabile di questa patologia è stata trovata solo nel 2000. In soli sei anni la malattia è stata descritta, è stato organizzato un gruppo di studio ed è stato scoperto il gene (responsabile). Molto ancora resta da fare, ma l'inizio è stato "sorprendente" e stiamo sul punto di sconfiggere questa patologia.

Gli editori vogliono esprimere la loro gratitudine a tutti quelli che hanno contribuito a questo progetto. La ricerca per la comprensione della POH non sarà completata finché non ci sarà una terapia e una cura per la POH.

Scrivemmo nella prima edizione, proprio cinque anni fa, che: "noi anticipiamo che questo libro sarà il primo di molti sulla materia e lo sottoporremo ad estese revisioni e aggiornamenti nel momento in cui si verificheranno dei progressi.". Così tanti progressi sono stati fatti nella comprensione della POH nei cinque anni trascorsi che siamo ora pronti per una seconda edizione. Ringraziamo tutti i nostri amici e colleghi della International FOP Association (IFOPA) per la loro straordinaria guida e ispirazione. La guida ai genitori: "Che cos'è la FOP (Fibrodisplasia Ossificante Progressiva): una guida per i familiari" è servita come modello per questo nostro lavoro e può essere trovata sul website [www.ifopa.org](http://www.ifopa.org) (il nostro lavoro lo potete trovare sul sito [www.pohdisease.org](http://www.pohdisease.org)).

La copertina di questo lavoro è stata disegnata da Katelyn Jacobs, una bimba di 9 anni affetta da POH.

## **Prefazione**

Questa guida è stata scritta per i familiari dei bambini affetti da POH, non perché essi erano il solo pubblico prevedibile, ma perché troppo spesso, nel passato, i familiari dei bambini che hanno malattie rare sono stati un pubblico negletto, trascurato, incapaci come eravamo di trovare qualcosa per aiutarli a capire quello che stava succedendo al loro bambino.

Le domande e le risposte presentate in questa guida cercano di anticipare situazioni in cui i genitori dei bimbi con POH possono venirsi a trovare. Mentre molte caratteristiche della POH sono comuni in quasi tutti i bimbi colpiti, la POH colpisce ciascuna persona in modo differente. Certe generalizzazioni sono state fatte usando i dati più recenti della ricerca e della clinica nello sforzo di aiutare i genitori ad anticipare i bisogni dei loro bambini.



## **Problemi generali inerenti la POH**

### **Cos'è la POH?**

L'Eteroplasia Ossea Progressiva (POH) è una rara malattia genetica in cui il corpo produce “osso in più” in luoghi dove non dovrebbe essere formato affatto osso. “L'osso in più” si sviluppa nella pelle, nel tessuto sottocutaneo (tessuto adiposo al di sotto della pelle), muscoli, tendini e legamenti. Queste formazioni di “osso in più” fuori posto sono comunemente riportate come Ossificazioni eterotopiche. Nei pazienti affetti da POH, noduli e reti ossee simili a merletti intrecciati si estendono dalla cute nel sottocute e successivamente nei tessuti connettivi profondi, e possono attraversare le articolazioni. Le formazioni ossee vicino alle articolazioni portano a rigidità, blocchi articolari e immobilità permanente.

La malattia è spesso notata per la prima volta nell'infanzia per la comparsa di piccoli noduli ossei che sollevano la pelle. Un genitore può descrivere questa lesione come una particolare ruvidità della pelle. Durante la fanciullezza l'osso neoformato può progredire dalla cute in giù verso il tessuto sottocutaneo ed estendersi nelle strutture più profonde inclusi tendini, muscoli e legamenti. Le zone coinvolte possono essere piccole o ampie e coinvolgere regioni della superficie corporea in maniera variabilmente diffusa.

La malattia non coinvolge altri organi e sistemi e non altera la formazione di qualsivoglia porzione del normale scheletro alla nascita.

La POH è spesso congenita, significando che può essere presente alla nascita. Nella maggior parte dei bambini, i sintomi della POH di norma cominciano durante i primissimi mesi di vita. Alla maggioranza dei bambini affetti la POH viene diagnosticata prima dei dieci anni.

La formazione delle ossificazioni inizia tipicamente con piccole placche nella cute e possono insorgere in qualsiasi parte del corpo. I soggetti affetti da POH sperimentano diverse velocità di crescita delle ossificazioni: per alcune (ossificazioni) la progressione è rapida mentre per la maggior parte la progressione è più graduale. In ciascun bambino l'esatta velocità di progressione è imprevedibile. In qualunque zona affetta compare una progressione (delle ossificazioni) dai tessuti superficiali ai più profondi. Per esempio ossificazioni si formano dapprima nella cute, quindi progrediscono nel tessuto sottocutaneo, e quindi nei tessuti più profondi come i muscoli. In alcuni soggetti l'ossificazione può coinvolgere una piccola zona del corpo mentre in altri delle zone relativamente ampie e/o multiple. Molto spesso le ossificazioni possono essere predominanti più su un solo lato del corpo. Sebbene gli arti sono le zone più comunemente affette, le ossificazioni possono anche coinvolgere il capo, il tronco, l'addome, la pelvi e il dorso.

### **Che cosa significa POH? Quando è stata documentata per la prima volta?**

POH o Eteroplasia Ossea Progressiva significa <la trasformazione progressiva dei tessuti molli in osso> e coinvolge sempre la cute. Il primo caso documentato risale al 1948 in un articolo del Journal of Pediatrics (Vol. 33: p618-623). L'articolo dei dottori Edmonds, Coe e Tabrah intitolato “Bone formation in skin and muscle: a localized tissue malformation or Heterotopia” (Ossificazioni nella cute e nel muscolo: una malformazione tissutale localizzata o una eterotopia).

Negli anni parecchi altri casi apparvero contrassegnati con nomi differenti incluso “Osteoma cutis progressivo”, “Osteoma Cutis ereditario”, “Ossificazione ectopica familiare”, “Osteomatosi cutanea displastica”, “Ossificazione dermica limitata”, “Ossificazione intramembranosa eterotopica limitata” e “Displasia osteodermica”. Il termine POH fu per la prima volta utilizzato da Kaplan e collaboratori in un articolo dal titolo “Eteroplasia Ossea Progressiva: un distinto disordine dello sviluppo con ossificazione eterotopica” che fu pubblicato sul Journal of Bone and Joint Surgery (vol. 76-A, p. 425-436, 1994). Il termine POH fu usato per portare uniformità nella nomenclatura della malattia e distinguerla dalla Osteodistrofia ereditaria di Albright e dalla Fibrodisplasia ossificante progressiva, due altri rari disordini dello sviluppo con ossificazioni eterotopiche nei bambini. Nel loro lavoro del 1994, gli autori affermavano: “noi crediamo che la particolare e unica costellazione di caratteristiche cliniche, istopatologiche e radiografiche che caratterizzano la POH giustificano il fatto di considerarla come un disordine distinto dello sviluppo con ossificazione eterotopica”. Dal momento del primo utilizzo di questo termine (POH) nel 1994, ci sono stati circa 40 nuovi casi descritti usando questo termine (in questo momento siamo oltre i sessanta noti! – NDT).

## **Quanti sono gli ammalati di POH?**

La POH è una condizione eccezionalmente rara con approssimativamente 40 soggetti affetti identificati (ormai oltre i sessanta al momento! – NDT) nel mondo. È verisimile comunque che ci siano molti più pazienti affetti da POH e che sono stati non diagnosticati o diagnosticati come affetti da altra patologia. Nostri studi recenti indicano che la POH può essere correlata molto strettamente a parecchi altri disordini genetici più di quanto precedentemente veniva riconosciuto, formando l'estremità lontana di uno spettro di condizioni clinicamente distinte, ma geneticamente correlate. Siccome le informazioni sulla POH vengono sempre più disseminate attraverso le riviste scientifiche, gli incontri scientifici, l'azione della Associazione per la Eteroplasia Ossea Progressiva (POHA negli USA, ora anche la IPOHA in Italia), l'organizzazione nazionale statunitense per le malattie rare (NORD), l'Istituto nazionale statunitense per la salute e Internet, è verisimile che saranno diagnosticati molti più pazienti. L'individuazione dei soggetti affetti da POH è importante per imparare quanto più possibile su questa patologia, incluso lo spettro e la severità dei segni e sintomi associati.

## **Che differenza passa tra l'osso ectopico della POH e il normale osso dello scheletro?**

Nello scheletro normale, l'osso si forma in due modi: indirettamente da una impalcatura cartilaginea (ossificazione endocondrale, come nella formazione delle ossa lunghe), o direttamente da una membrana formante osso (ossificazione intramembranosa, come nella formazione del cranio). Le ossificazioni nella POH sembrano formarsi attraverso una ossificazione membranosa nel tessuto grasso sottostante la cute (tessuto sottocutaneo) e nel tessuto all'interno del muscolo scheletrico.

Una volta che diventa maturo, l'ossificazione della POH è indistinguibile dall'osso normale eccetto che per la sua localizzazione anomala. L'ossificazione della POH può essere molto robusta, può sopportare pesi, e può rispondere alle sollecitazioni meccaniche come l'osso normale. Infatti se l'ossificazione ectopica si rompe, reagirà alla rottura proprio come un osso normale e guarirà la (sua) frattura.

## **Nella POH il muscolo si trasforma in osso o è rimpiazzato da osso?**

Nella POH le ossificazioni si formano nella cute, nel grasso e nel muscolo. Numerosi tipi di cellule sono presenti in ciascuno di questi tessuti. In questo momento non è ancora noto esattamente quali cellule all'interno di questi tessuti danno origine all'ossificazione.

Recenti osservazioni su biopsie diagnostiche cutanee e muscolari in pazienti con POH suggeriscono che, negli strati più profondi della cute, così come nel tessuto adiposo che è interposto tra i fasci di cellule muscolari che formano il muscolo scheletrico, avvenga una trasformazione da grasso a osso. Non c'è assolutamente nessuna evidenza che indichi che le cellule adipose diventano cellule ossee. Piuttosto appare verisimile che cellule staminali adulte (che sono situate nei piani più profondi della cute e all'interno del muscolo stesso) hanno una doppia potenzialità di divenire sia cellule adipose che cellule ossee e sono persuase preferenzialmente a diventare cellule ossee. Molto lavoro rimane ancora da fare per isolare e caratterizzare queste cellule che hanno la potenzialità di diventare osso.

## **La POH peggiorerà per forza? Può fermarsi o andare via?**

Sfortunatamente la POH non migliora nel tempo. La P di POH sta proprio per progressiva. Ciò significa che la POH verosimilmente progredirà, o peggiorerà, con la crescita dell'individuo. Siccome la POH fa parte della struttura genetica di una persona, i soggetti affetti da POH sono nati con la malattia, anche se le ossificazioni possono non essere presenti alla nascita. Gli individui malati non possono quindi guarire spontaneamente. Le ossificazioni prodotte dalla malattia non scompariranno spontaneamente. Comunque all'interno della stessa famiglia, soggetti diversi affetti da POH possono avere quantità molto differenti di osso eterotopico e diverse velocità di progressione della malattia.

L'organismo di un soggetto affetto da POH non fa continuamente ossificazioni; una persona può restare per mesi o anni senza un'apparente progressione della patologia. Nondimeno, c'è sempre la possibilità che si possa formare una ossificazione. Poiché l'ossificazione nella POH coinvolge spesso la cute, un urto o una caduta possono causare una "irritazione" della cute nel luogo della tumefazione. Questo può qualche volta causare la rottura della cute al di sopra dell'ossificazione e la sua fuoriuscita all'esterno. Al contrario della FOP, non ci sono grandi diffusioni improvvise di POH con grosse tumefazioni e importanti infiammazioni dei tessuti. Comunque traumi importanti dei tessuti molli possono stimolare la formazione di ossificazioni nel luogo del trauma. La POH sembra progredire lentamente per la maggior parte del tempo. Non è chiaro perché la malattia in alcuni momenti è attiva e in altri momenti è tranquilla o inattiva.

## **Che cosa è la Associazione per l'Eteroplasia Ossea Progressiva (POHA)**

La POHA fu fondata nel marzo del 1995 come una società senza fini di lucro, esente da tasse con il proposito di racimolare fondi per :

- I. Supportare la ricerca finalizzata a identificare le cause della POH
- II. Sviluppare trattamenti efficaci per i malati di POH
- III. In ultima analisi, trovare una cura per la POH.

Obiettivi aggiuntivi includono l'istruzione delle famiglie, degli amici, dei medici e delle comunità su questa malattia invalidante. La POHA provvede anche al supporto morale e

all'incoraggiamento delle famiglie che lottano con la POH. Non ci sono stipendi, onorari o tasse da pagare sui fondi raccolti dalla POHA. Il sito web della POHA è [www.pohdisease.org](http://www.pohdisease.org).

La POHA ha un pacchetto di informazioni di ingresso disponibili per i nuovi pazienti e le loro famiglie. Nella speranza che ciò possa essere loro di aiuto per imparare a vivere con questa patologia. Se gradireste parlare con un familiare di un malato affetto da POH o avete qualche domanda da porre sulla POH, potete chiamare o scrivere a:

Cathy Jacobs  
President of POHA  
4247 Prairie Avenue  
Brookfield, IL 60513

E-mail: [cjacobs4247@comcast.net](mailto:cjacobs4247@comcast.net)

Sandy Roth  
Vice-President of POHA  
384 Creek Road  
Frenchtown, NJ 08825

E-mail: [sroth@cscus.jnj.com](mailto:sroth@cscus.jnj.com)

Dal giugno 1996 sono stati raccolti fondi sufficienti per determinare una sovvenzione per i primi due anni di ricerca per lo studio della POH. Questa ricerca viene portata avanti alla scuola medica dell'Università della Pennsylvania in Philadelphia, nel laboratorio di Ortopedia Molecolare sotto la direzione della d.ssa Eileen Shore e del dr Frederick Kaplan. Sovvenzioni successive per la ricerca da parte della POHA si estendono al momento fino al 30 giugno 2004. Nel complesso la POHA ha raccolto oltre \$ 400.000 per la ricerca sulla POH. Questa raccolta di danaro ha giocato un ruolo significativo nella scoperta delle mutazioni del gene GNAS responsabili della POH, e la POHA ha bisogno disperatamente del tuo aiuto nella raccolta di fondi per continuare la ricerca.

Al momento i fondi per la ricerca al laboratorio per la POH sono garantiti tramite sovvenzioni dalla POHA, dal centro di ricerca sulla FOP e malattie correlate, dall'Istituto nazionale statunitense della salute (il popolo degli Stati Uniti), e dalla Johnson & Johnson Inc. (dal 2002 anche dalla Associazione Italiana per l'Eteroplasia Ossea Progressiva - NDT.)

Due famiglie di soggetti affetti da POH (nell'Illinois e nel New Jersey) hanno creato fondazioni nel nome dei loro bambini con l'unico scopo di raccogliere fondi per la ricerca per la POHA. Essi hanno sponsorizzato con successo gare di corse, di bowling, promosso vendite in cortile, partite di softball, donazioni in occasioni funerarie, ed hanno incoraggiato donazioni dirette in forme congiunte.

Se vuoi aiutarci nella raccolta di fondi o hai bisogno di informazioni, puoi contattare:  
Fred Gardner, Segretario-Tesoriere della POHA al POHA office 14031 S. Tamarack Drive  
Plainfield, IL 60544-6356. Telefono: 8155245849 (più il prefisso teleselettivo per gli Stati Uniti) oppure [poha@comcast.net](mailto:poha@comcast.net)

## **Come è nata la POHA? (la storia di Katelyn)**

Katelyn Jacobs nacque il 7 agosto 1992 e sembrava essere una bambina normale in buona salute. All'età di sei mesi strani nodulini poco sporgenti furono evidenziati sotto la pelle in varie parti del corpo. Nei successivi 18 mesi fu sottoposta a estese indagini, test, trattamenti, biopsie, Risonanze Magnetiche, ecografie, ECG e radiografie. Questi esami furono effettuati in svariati Ospedali. Tutto ciò non produsse una diagnosi soddisfacente della sua malattia, mentre questi nodulini continuavano a diffondersi e crescere nella pelle e nei tessuti più profondi.

Dopo quasi 2 anni di tante frustrazioni e dolori fisici, Katelyn fu sottoposta ad un esteso intervento chirurgico delle natiche e del calcagno. I chirurghi rimossero parecchie masse che si pensava fossero depositi di calcio. Dopo esami di laboratorio molto circostanziati, si dimostrò che il tessuto rimosso conteneva osso neoformato.

Katelyn fu allora inviata ai medici del Centro Medico dell'Università della Pennsylvania dove fu fatta la diagnosi di POH e la malattia fu così descritta per la prima volta (con il suo nome di POH).

La costituzione della POHA fu il risultato di questo periodo di due anni e mezzo di continue frustrazioni che a volte quasi spingevano alla disperazione. Se a Katelyn fosse stato diagnosticato un cancro, una distrofia muscolare, un'artrite o un'altra qualsiasi malattia ben nota, sarebbe stato facile razionalizzare che i milioni di dollari spesi nel trattamento e nella ricerca dal governo, dalle ditte farmaceutiche, ecc., era tutto quello che poteva essere fatto. Però sembrava che non fosse questo il caso. Era divenuto chiaro che se noi non ci facevamo coinvolgere, nulla sarebbe stato fatto. Con l'aiuto dei familiari di Katelyn e dei loro amici, fu fondata la POHA per raccogliere fondi per la ricerca sulla POH e, ugualmente importante, per diffondere le conoscenze sulla POH tra i medici, ospedali e famiglie in tutto il mondo.

Fortunatamente Katelyn è apparentemente sana e ora frequenta la scuola elementare. Indossa un sostegno al piede sinistro per proteggere le ossificazioni ectopiche del calcagno e del piede. Ossificazioni sono state anche ritrovate alla gamba sinistra e sono ricresciute alle natiche dove un impatto per una caduta è molto doloroso a causa della mancanza di tessuto adiposo di protezione. I denti da latte di Katelyn erano normali, ma molti dei denti permanenti mancano di smalto e si stanno cariando. È diventata ormai una gara tra questa malattia progressiva, invalidante, e la ricerca verso la scoperta di un trattamento o di una cura.

## **Che cosa è il Centro Risorse della POHA? Come posso avere maggiori informazioni?**

Il Centro Risorse dalla POHA è una biblioteca di informazioni sulla POH per le famiglie, medici e altri soggetti interessati alla patologia. Il Centro Risorse contiene documenti di numerosi studi medici di ricerca, articoli di riviste medico-scientifiche e storie umane sui bambini affetti da POH. Per informazioni sul Centro e su ciò che vi è conservato contattare:

POHA

14031 S. Tamarack Drive

Plainfield, IL 60544-6356

Telephone: 815-524-5849 (+ il prefisso per gli Stati Uniti)

E-mail: [poha@comcast.net](mailto:poha@comcast.net)

Informazioni si possono anche trovare sul sito web della POHA.

[www.pohdisease.org](http://www.pohdisease.org)

## **Quando è iniziata la ricerca sulla POH? Su che cosa stanno lavorando i medici e gli scienziati?**

Nel 1995 i medici e gli scienziati della Scuola Medica dell'Università della Pennsylvania istituirono il Progetto Collaborativo di Ricerca sulla POH in uno sforzo di condividere concetti e idee con scienziati e medici di tutto il mondo. Nel 1996 il loro impegno ha aiutato ad espandere un laboratorio che è esclusivamente rivolto alla ricerca sulla POH e disordini correlati. Questo unico laboratorio è situato nel Dipartimento di Ortopedia della Scuola Medica della Università della Pennsylvania. L'obiettivo del laboratorio è di determinare le cause genetiche della POH e di usare queste informazioni per stabilire trattamenti efficaci ed eventualmente una cura.

Il Progetto Collaborativo di Ricerca sulla POH è (portato avanti da) un gruppo di medici, scienziati, tecnici e medici specializzandi che lavorano insieme su tutti gli aspetti clinici e delle scienze di base della POH. Il gruppo di lavoro internazionale si interessa di trovare le cause e di stabilire una cura per la POH. Il gruppo di ricerca della Università della Pennsylvania ha determinato (stabilito) gli sforzi della ricerca clinica e delle scienze di base in collaborazione con medici e scienziati di tutto il mondo. Nel 1996 al gruppo fu assegnata una sovvenzione per la ricerca dalla POHA per studiare le basi molecolari della POH. Al gruppo fu anche assegnata una sovvenzione speciale dalla Associazione dei comitati studenteschi del New Jersey. Questa è stata la prima volta nella storia della medicina che la maggioranza dei fondi per una malattia genetica dei bambini è stata devoluta da un gruppo di studenti delle scuole medie superiori. L'IFOPA e il Centro di Ricerca sulla FOP (Fibrodisplasia Ossificante Progressiva) e disordini correlati hanno anche supportato la ricerca sulla POH. L'NHI (Istituto Nazionale Statunitense per la Salute) ha concesso tre anni di sovvenzioni che sono iniziati nel settembre 2000 attraverso un'assegnazione per lo studio della genetica della POH. Recentemente (2002), la società Johnson & Johnson si è unita agli sforzi per il supporto della ricerca sulla POH attraverso una sovvenzione senza limitazioni di tre anni per la POH.

Nel 1998 il Progetto Collaborativo di Ricerca sulla POH iniziò gli esami sperimentali che hanno portato all'identificazione del gene danneggiato responsabile della POH. Il gene che abbiamo identificato è chiamato GNAS1 (dal 2006 solo GNAS) ed è situato sul braccio lungo del cromosoma umano 20. questa è stata una scoperta spartiacque. La notizia di questa scoperta è stata pubblicata nell'edizione del 10 gennaio 2002 della rivista New England Journal of Medicine. Parleremo più diffusamente su questa affascinante scoperta nel capitolo della Genetica.

## **Come possiamo predire il decorso della POH con così pochi casi?**

L'estrema rarità della POH rende molto difficile capire con certezza lo spettro completo dell'attività della malattia. In ogni modo, più sono identificati nuovi pazienti e famiglie con la POH, più sarà ottenuta una migliore stima delle caratteristiche della POH. Questo porterà medici e scienziati a determinare meglio sia le caratteristiche cliniche della malattia che la sua progressione nel tempo. Pertanto la diagnosi del soggetto ammalato di POH è importante non soltanto per consigli e consulti ai soggetti affetti e alle loro famiglie, ma anche per aiutarci ad imparare di più, così che le direzioni della ricerca possano essere centrate appropriatamente. L'assenza di grandi famiglie con molti membri affetti, la mancanza di un modello animale naturale, e la difficoltà di ottenere campioni di tessuto, ostacolano il rapido progresso della ricerca in questa patologia. Comunque, la recente scoperta del gene della POH ci aiuterà enormemente a focalizzare la ricerca su una strada produttiva.

## **Genetica della POH.**

### **Come ci si ammala di POH?**

Le istruzioni per fare un nuovo essere umano vengono fuori dalle informazioni genetiche (DNA) sia del padre che della madre. Dopo la nascita, le informazioni genetiche (contenute nei geni sui cromosomi) continuano a provvedere alle istruzioni necessarie per la crescita e lo sviluppo durante l'infanzia e nell'età adulta. Nel caso di un bambino affetto da POH, le cellule colpite leggono le informazioni genetiche e incontrano una istruzione anomala (che è chiamata mutazione) che suggerisce all'organismo di fare osso lì dove non ci dovrebbe essere. Questo segna l'inizio della POH.

### **Che cos'è lo GNAS?**

GNAS è il nome del gene che causa la POH. GNAS è stato trovato sul cromosoma 20 e il suo nome è l'abbreviazione di Guanine Nucleotide Binding Protein Alpha Stimulating Activity Polipeptide. Il gene e la sua attività sono complessi. GNAS codifica una proteina, la proteina Gs-alfa (o subunità alfa della proteina G stimolante), che si localizza nella parte interna della membrana cellulare in quasi tutte le cellule del corpo. In genere, la GS-alfa funziona come un interruttore di un relay in un complesso multiproteico che monitorizza l'ambiente della cellula e manda segnali al nucleo (il luogo dei cromosomi), mandando istruzioni per dirigere il comportamento cellulare.

Non sappiamo ancora in quale modo le mutazioni del gene GNAS e le anomalie corrispondenti nella proteina Gs-alfa innescano la formazione delle ossificazioni ectopiche. I primi indizi suggeriscono che la proteina Gs-alfa può normalmente agire come un inibitore della formazione ossea nel tessuto connettivo (cute, adipe, e muscolo scheletrico) attraverso la soppressione dell'attività di altri geni coinvolti nella formazione dell'osso. Quando l'interruttore è rotto, l'inibizione cessa e la cellula diventa una cellula ossea. Nei bambini che hanno la POH, l'ossificazione si trova nella cute e nel tessuto adiposo sottostante la cute e poi progredisce nel tempo nei tessuti più profondi come muscoli, tendini e legamenti.

### **Che cos'è l'Osteodistrofia ereditaria di Albright? In quale modo è connessa con la POH?**

L'Osteodistrofia Ereditaria di Albright (AHO) è una rara condizione genetica in cui si formano nella cute e nel tessuto sottocutaneo piccole quantità di ossificazioni in associazione con malformazioni scheletriche minori e una alterata risposta delle ghiandole endocrine ad alcuni ormoni (Quando c'è resistenza ormonale, i malati sono anche descritti come affetti da Pseudo-ipoparatiroidismo tipo Ia o PHPIa). Le ghiandole endocrine in genere coinvolte nell'AHO/PHPIa sono le paratiroidi, che controllano il metabolismo del calcio, e la tiroide. In alcuni casi le ossificazioni della POH possono sembrare molto simili a quelle dei pazienti con AHO, ma le ossificazioni della POH generalmente sono più estese. Per esempio, le ossificazioni dell'AHO non coinvolgono generalmente le strutture profonde come i muscoli, legamenti e tendini, sebbene potrebbe progredire nel tessuto sottocutaneo. Inoltre, i soggetti che hanno la POH non mostrano alcuna caratteristica alterazione scheletrica simile all'AHO e non hanno nessuna risposta alterata agli ormoni.



## **Come è stato stabilito che GNAS era il gene mutato nella POH?**

La causa dell'AHO/PHPIa è una mutazione nel gene GNAS. Le somiglianze nelle ossificazioni cutanee che possono insorgere nella POH e nell'AHO ci portarono a pensare che le due condizioni potevano essere correlate. Il legame tra la POH e l'AHO fu rafforzato dall'identificazione di due pazienti con caratteristiche sia di AHO/PHPIa che di POH, e la valutazione del gene GNAS mostrò alterazioni nel gene e/o nella proteina che esso codifica in entrambi i pazienti. Questi dati potrebbero significare o che l'alterazione dello GNAS causa le loro caratteristiche di tipo AHO/PHPIa ma una seconda mutazione genetica causa la POH, oppure che una mutazione del gene GNAS può causare sia l'AHO/PHPIa sia la POH. La risposta – cioè che la mutazione di GNAS può causare estese ossificazioni eterotopiche in assenza di AHO/PHPIa – venne dall'identificazione di una mutazione di GNAS in un terzo paziente che aveva atipiche, ma estese, ossificazioni eterotopiche come la POH (anche note come Osteoma Cutis in placca o POC), ma nessuna evidenza di caratteristiche di AHO/PHPIa.

In base a questi dati, abbiamo raccolto e analizzato campioni di DNA dal maggior numero possibile di persone affette da POH. Abbiamo scoperto le alterazioni della sequenza del DNA nel gene GNAS in una alta percentuale di soggetti affetti da POH. C'è da notare che ci sono circa il 30% di soggetti con segni clinici evidenti di POH nei quali non è stata ancora trovata una mutazione dello GNAS. Una spiegazione possibile è che la mutazione in questi soggetti è situata in una regione regolatoria del gene GNAS che non abbiamo ancora esaminato. Le regioni regolatorie del gene sono enormi e, perciò, più difficili da studiare e da identificarci delle variazioni. Una spiegazione alternativa è che la mutazione è presente in un gene completamente differente coinvolto nella stessa via metabolica dello GNAS per la formazione dell'osso. Ulteriori studi sono necessari per esaminare questa possibilità.

## **Quale tipo di mutazione causa la POH?**

Il danno genetico (le mutazioni) del gene GNAS può interessare i soggetti in molti modi, ma le mutazioni sono ampiamente caratterizzate da un fatto: se portano ad un incremento o ad una diminuzione dell'attività di una proteina. La POH e la AHO/PHPIa sono simili nel fatto che entrambe sono il risultato di mutazioni del gene GNAS che portano ad una riduzione dell'attività della proteina Gs-alfa (che è formalmente chiamata mutazione inattivante). Questo ha ampie conseguenze sullo sviluppo e le funzioni metaboliche.

## **Perché alcune persone si ammalano di POH e altre, che hanno la stessa mutazione, di AHO/PHPIa ?**

Mutazioni identiche possono trovarsi sia nella POH che nella AHO/PHPIa. L'enigma è perché la stessa mutazione può produrre due malattie diverse.

La maggior parte delle cellule del corpo umano hanno due copie (o alleli) di ogni dato gene – uno ereditato dalla madre e uno dal padre – ed entrambe le copie di geni sono attivamente utilizzate dalle cellule. Ma, per qualche gene, soltanto una copia è utilizzata, l'origine parentale del gene determina quale allele rimane attivo. Il contributo del sesso nel dirigere l'attivazione del gene è chiamato "imprinting genomico". I geni imprinted che sono stati identificati da tempo sono stati frequentemente associati con attività che incidono sulla crescita cellulare e lo sviluppo.

Le basi molecolari di come avviene l'imprinting e di come è regolato, è proprio quello che abbiamo iniziato a cercare di capire.

Sebbene i nostri studi hanno rivelato che la stessa mutazione GNAS può avvenire in un soggetto con POH o AHO/PHPIa, quale malattia verrà fuori sembra essere dipendente dalla trasmissione materna o paterna della mutazione stessa.

Per spiegarsi la specifica resistenza all'azione periferica di molti ormoni (una situazione descritta come pseudo-ipoparatiroidismo tipo Ia o PHPIa) che avviene in alcuni soggetti affetti da AHO, è stato ammesso da qualche tempo che soltanto il gene GNAS proveniente dalla madre è attivo nelle cellule ormonali. Perciò, una mutazione dello GNAS nell'allele trasmesso dalla madre potrebbe causare questa condizione (poiché le cellule ormonali sono completamente dipendenti da questa copia di gene), ma una mutazione nell'allele trasmesso dal padre non dovrebbe. (poiché la copia paterna del gene non è utilizzata da queste cellule).

Sebbene abbiamo avuto l'opportunità di esaminare soltanto poche famiglie con POH ereditaria e mutazioni GNAS, in ciascun caso abbiamo osservato una trasmissione paterna. Sembra che l'espressione della copia trasmessa per via paterna del gene GNAS è importante nelle cellule che danno origine alle ossificazioni nella POH.

Abbiamo ipotizzato che mentre le cellule ormonali dipendono dall'allele materno dello GNAS, l'allele paterno potrebbe essere responsabile nel determinare quali cellule diventano ossee e quali non lo diventano. Inoltre, i dati suggeriscono che, salvo che la copia paterna del gene GNAS funzioni opportunamente, le cellule della cute, del tessuto adiposo, e del muscolo possono perdere il loro normale controllo cellulare che impedisce loro di diventare cellule ossee.

Ciononostante, anche negli individui che hanno mutazioni del gene GNAS che sono state trasmesse dal padre, non tutte le cellule cutanee, adipose e muscolari si trasformano in osso. Questa distribuzione anatomica irregolare (a mosaico) delle ossificazioni della POH in un individuo che alberga il gene mutato è difficile da capire. Forse, ci sono altri geni che possono modificare l'effetto dello GNAS in un particolare individuo. Al momento molto poco si sa su questi potenziali geni modificatori.

## **La POH è correlata ad altre malattie?**

La POH può essere tanto invalidante quanto la sua malattia sorella FOP (la Fibrodisplasia Ossificante Progressiva) se le ossificazioni nella POH sono molto estese nella loro distribuzione. C'è qualche dato preliminare che parte della via metabolica delle Proteine che inducono la formazione di osso (bone-inducing BMP), che è alterata nella FOP, sia anche coinvolta nella POH, sebbene le mutazioni genetiche che causano le due condizioni patologiche sono assolutamente differenti.

Molte ulteriori ricerche sono necessarie al fine di determinare somiglianze e differenze tra queste malattie genetiche a livello molecolare. Per la FOP abbiamo una buona comprensione del processo metabolico danneggiato attraverso il quale l'organismo forma ossificazioni ma non ancora conosciamo il gene che lo causa (nell'aprile del 2006 è stato scoperto il gene che causa la FOP: ACVR1! – NDT). Della POH conosciamo il gene danneggiato ma dobbiamo ancora imparare molto sui processi metabolici che sono alterati in questa malattia. E per nessuna delle due malattie conosciamo l'esatta identità delle cellule che ricevono il messaggio anomalo e iniziano la metamorfosi per produrre osso là dove né è richiesto né c'è bisogno.

La POH è anche correlata ad un largo gruppo di disordini non geneticamente determinati nei quali l'ossificazione si forma esclusivamente nella cute. Condizioni come traumi, ustioni, disordini del connettivo e cicatrici chirurgiche sono state associate con la formazione di ossificazioni nella pelle. In queste patologie le ossificazioni si possono formare negli strati più profondi della cute (derma) ma non progrediscono a coinvolgere i tessuti più profondi o i muscoli.

Di recente il nostro laboratorio (spinto dalle scoperte sulla FOP e sulla POH) ha identificato ossificazioni nelle valvole cardiache come un ritrovamento comune in pazienti che sono in uno stadio avanzato di malattie cardiache valvolari. La ricerca sulla POH, perciò, ha la possibilità di spiegare i meccanismi della stabilità fenotipica in malattie fondamentali come il cancro, l'invecchiamento e le malattie cardiache valvolari.

## Quali sono le somiglianze e le differenze tra Eteroplasia Ossea Progressiva (POH) Osteodistrofia ereditaria di Albright (AHO) Fibrodisplasia Ossea Progressiva (FOP)?

La tabella che segue riassume un po' i criteri di diagnosi differenziale più importanti

<b>POH: diagnosi differenziale</b>	<b>POH</b>	<b>FOP</b>	<b>AHO</b>
FORMAZIONE OSSO ECTOPICO	+	+	+
GENE IMPLICATO	GNAS	ACVR1*	GNAS
OSSIFICAZIONE MEMBRANOSA	+	-	+
OSSIFICAZIONE ENCONDRALE	-	+	-
COINVOLGIMENTO CUTE	+	-	+
COINVOLGIMENTO TESSUTO ADIPOSO	+	-	+
COINVOLGIMENTO MUSCOLI SCHEL. PROFONDI	+	+	-
MALFORMAZIONI ALLUCI	-	+	-
PROGRESSIONE CUTE $\neq$ MUSCOLI	+	-	-
IMMOBILIZZAZIONE SEVERA	+	+	-
SCOLIOSI SEVERA	-	+	-
SQUILIBRIO ORMONALE	-	-	+
OSSIFICAZIONI POST-INIEZIONE	-	+	-
GRAVI FLARE-UP	-	+	-
CONOSCENZA DEI PROCESSI METABOLICI CAUSALI	-	+	-
CONOSCENZA DELLE CELLULE COINVOLTE	-	-	-
DISPONIBILITA' DI UN TRATTAMENTO RISOLUTIVO	-	-	-

(\* Il gene ACVR1 è stato scoperto soltanto nell'aprile del 2006 – NdT.)

## **Se in una famiglia un bambino è affetto da POH, qual è la probabilità che un secondo bambino possa avere la POH?**

Abbiamo imparato molto dai malati di POH e dalle loro famiglie attraverso lo studio del loro DNA e, in particolare, del gene GNAS in ciascun individuo.

Per la maggior parte dei bambini con POH, non abbiamo dati che mostrano che una mutazione del gene GNAS sia stata ereditata da uno dei genitori. In questi casi la POH verosimilmente si è manifestata come una nuova mutazione nel bambino ed è molto inverosimile che i fratelli di questo bambino possano sviluppare la POH. Tuttavia, poiché c'è la possibilità che esista una mutazione non trovata nelle cellule germinali di un genitore, resta una bassa ricorrenza del rischio all'interno della famiglia.

È molto importante per le famiglie notare che le alterazioni genetiche sono un evento molto comune in biologia umana – si pensa che tutti noi abbiamo una manciata di alterazioni genetiche. Alcune di queste alterazioni sono facilmente individuabili (come la POH), alcune possono essere espresse più tardi nel corso della vita (come le malattie cardiache), altre non avranno mai nessun effetto sostanziale su tutti noi. Queste alterazioni si pensa compaiono in maniera casuale ad una bassa frequenza nel nostro DNA. Tali nuove mutazioni genetiche sono note come “mutazioni spontanee” poiché non sono ereditate dai genitori, ma compaiono “spontaneamente” in un individuo. Comunque, le mutazioni spontanee che colpiscono le cellule germinative di un soggetto (uovo o spermatozoo) possono essere trasmesse da quel soggetto ai figli.

Noi abbiamo 2 copie della maggior parte dei nostri geni. Una copia del gene (o allele) è ereditato da nostra madre, l'altra da nostro padre. Alcune malattie genetiche si manifestano soltanto quando entrambe le copie di un gene sono danneggiate: queste sono descritte come malattie recessive. Altre malattie genetiche si manifestano anche quando una sola copia del gene è danneggiato: queste sono descritte come malattie dominanti.

La POH è trasmessa come malattia genetica autosomica dominante. Questo significa che un soggetto che porta una copia mutata del gene GNAS (oltre che 2 copie) può avere la POH (anche se qualcuno che ha il gene alterato che causa la malattia è portatore silente). I genitori che hanno un gene mutato hanno il 50% di possibilità di passare questa copia alterata del gene a un figlio e 50% di possibilità di trasmettere la copia senza mutazione, come il testa o croce del lancio di una moneta. In alcune famiglie la POH è stata trovata manifestarsi in più di un membro della famiglia. Infatti, può essere lieve in alcuni individui e più severa in altri all'interno della stessa famiglia. Al momento non sappiamo perché c'è questa variabilità, ma questi quadri diversi sono già stati visti con altre malattie genetiche. È anche possibile che un soggetto non affetto che è portatore della mutazione per la POH possa passare questa mutazione a uno o a più figli i quali possono sviluppare sintomi della POH.

Come già descritto precedentemente, la trasmissione della mutazione del gene GNAS dal padre è associata con la trasmissione della POH, mentre la trasmissione della stessa mutazione per via materna è associata con resistenza all'azione degli ormoni e AHO. I nostri studi sui modelli di trasmissione delle mutazioni del gene GNAS sono ancora in una fase precoce e molto ancora resta da essere capito circa la specificità della trasmissione parentale delle mutazioni del gene GNAS nella POH.

## **I soggetti affetti da POH possono concepire ed avere figli?**

I soggetti affetti da POH possono concepire ed avere figli. La POH è una malattia genetica autosomica dominante. Questo significa che una persona che porta una copia del gene mutato per la POH può avere la POH. Comunque la severità della malattia non può essere sicura. Un genitore che ha la POH (e perciò ha una copia del gene con una mutazione e una copia normale) potrebbe passare il gene con la mutazione al figlio. C'è il 50% di possibilità che ciascun figlio (maschio o femmina) dell'individuo affetto svilupperà la malattia.

Sono state identificate alcune famiglie nel mondo nelle quali un familiare ha una POH severa, mentre in altri membri della famiglia, solo dopo attente indagini, sono state trovate ossificazioni (comunque) irrilevanti sotto la cute in varie regioni del corpo. Infatti, è verosimile che in questi ultimi soggetti non sono mai state scoperte ossificazioni finché i medici a conoscenza della presenza della POH in famiglia non le abbiano cercate in maniera mirata. Questi soggetti hanno anche la stessa mutazione del gene GNAS trovata nei loro familiari affetti in maniera severa, ma non hanno avuto una vera POH poiché le ossificazioni non hanno coinvolto i tessuti profondi. Invece, essi possono avere un Osteoma Cutis oppure una forma mite di AHO (senza resistenza periferica all'azione degli ormoni). Perciò è molto importante che tutti i familiari dei malati che hanno la POH siano esaminati attentamente alla ricerca di qualsiasi piccola ossificazione. Queste conoscenze aiuteranno i medici e gli scienziati a meglio comprendere il comportamento genetico della malattia e a fornire alle famiglie colpite utili informazioni sulla trasmissione genetica della POH.

## **La POH può essere prevenuta? È possibile un test prenatale?**

In molti casi, la mutazione genetica che porta alla POH si presenta spontaneamente (non ereditata) o nella cellula uovo o nello spermatozoo prima della fecondazione, oppure subito dopo la fecondazione in uno stadio embrionale molto precoce. In alcune famiglie la mutazione genetica può essere ereditata da un genitore. Al momento non c'è nessuna prevenzione per la POH.

Noi stiamo cercando di stabilire, mettere a punto, un test clinico per cercare la mutazione che causa la POH. Al momento sono disponibile soltanto test di ricerca su soggetti malati.

## **Come la POH incide sull'organismo.**

### **Quali parti del corpo sono coinvolte nella POH? La POH può comparire dovunque in qualsiasi momento?**

La POH può colpire qualsiasi parte del corpo. La caratteristica progressione della POH dai tessuti superficiali ai più profondi, così come la compromissione di varie regioni del corpo da parte della POH in maniera sparsa, verosimilmente possiedono in se importanti indizi sulla origine e sullo sviluppo della malattia. Diversamente dalla FOP, non è stato trovato nessun modello di coinvolgimento regionale nella POH. Alcuni soggetti con la POH hanno soltanto aree molto piccole del corpo interessate, mentre altri hanno regioni molto ampie coinvolte. In alcuni soggetti la POH colpisce un lato del corpo (molto) più dell'altro. I muscoli del diaframma, della lingua e del cuore sono caratteristicamente risparmiati.

La progressione delle ossificazioni ectopiche in qualunque data zona del corpo segue un modello caratteristico: normalmente l'ossificazione si forma prima nella cute e progredisce più tardi a coinvolgere gli strati adiposi sottostanti alla cute. Infine la malattia può progredire nei tessuti più profondi come tendini, legamenti e muscoli. Per cui il caratteristico modello di progressione della POH va dai piani superficiali alle strutture profonde.

La POH può incidere sulla mobilità. Nella POH le ossificazioni rimpiazzano i tessuti connettivi del corpo. Di conseguenza i movimenti delle zone colpite dalla POH possono essere pregiudicati, danneggiati.

Poiché la POH deteriora progressivamente il movimento di un'articolazione, un soggetto con POH può aver bisogno di aiuto nel compiere le sue attività di vita quotidiana. Alcuni soggetti nei quali la POH interessa gli arti inferiori trovano più semplice andare in giro con uno scooter motorizzato. Tuttavia il coinvolgimento di diverse articolazioni è così incostante, variabile, nella POH che non è possibile generalizzare sui bisogni in fatto di mobilità in tutti i soggetti. Normalmente, dalla tarda fanciullezza, le regioni che saranno coinvolte dalla POH sono già diventate evidenti per il coinvolgimento della cute che ricopre queste regioni. Pochissime informazioni esistono attualmente sugli adulti che hanno la POH, per cui è difficile stabilire come la malattia progredirà nel tempo.

Comunque, dalle informazioni disponibili nei pochi adulti con POH conosciuti, sembra che la malattia progredisca molto più lentamente nell'età adulta.

### **I sintomi sono gli stessi per ciascun bambino? La malattia segue lo stesso decorso in ciascun bambino?**

I sintomi e la progressione della POH possono essere molto variabili da bambino a bambino. Anche all'interno di una singola famiglia con vari membri affetti, la POH spesso non ha lo stesso decorso per ciascun bambino. La variabilità nella severità e nella progressione della malattia è un dato frequente (comune) tra le malattie genetiche che seguono il modello genetico della POH. Per cui, è possibile che un bimbo possa avere sintomi più gravi di un altro bimbo, anche nell'interno della stessa famiglia.

## **Una volta che la POH coinvolge la cute, in quanto tempo arriverà a coinvolgere i tessuti più profondi?**

La natura progressiva della POH sfortunatamente fa parte della malattia. Comunque è impossibile stabilire quanto tempo impiegherà per interessare i tessuti profondi, se lo farà. In alcuni soggetti la progressione è così lenta che è a mala pena visibile in molti mesi o anni. In altri soggetti la progressione può essere rapida in alcuni mesi o anni e successivamente progredire lentamente in molti anni. Ogni individuo con POH è diverso in termini di regioni colpite, di velocità della progressione nei tessuti profondi e di quantità di zone che verranno coinvolte.

## **Quando le ossificazioni crescono, c'è dolore? Cosa si può fare per il dolore?**

La formazione di ossificazioni nella POH non è sempre dolorosa. Infatti è spesso così lenta che non è molto evidente all'inizio. Comunque le ossificazioni a volte sono dolorose. Parte del disagio sorge dal fatto che la POH coinvolge la cute e può causare erosioni della pelle stessa specie nelle zone dove si crea una pressione eccessiva.

Talvolta l'ossificazione può formarsi nel piede e diventa doloroso indossare scarpe o passeggiare. Talvolta il disagio può sorgere da una infezione dovuta alla fuoriuscita dell'ossificazione attraverso la pelle. Altre volte il dolore può essere dato dal sovraccarico di un muscolo che è parzialmente coinvolto dalla POH. L'azione di stiramento di un muscolo che è anomalo o nel quale ci sono ossificazioni può causare dolore.

In generale il dolore può insorgere per molte cause nella POH. È importante identificare la ragione specifica del dolore e tentare di trattarne la causa specifica. Qualche volta il dolore può essere alleviato piazzando speciali imbottiture sulle zone interessate. Al momento il trattamento con una medicazione antinfiammatoria può aiutare ad alleviare qualcuna delle irritazioni o infiammazioni delle ossificazioni. Raramente possono essere necessari narcotici antidolorifici per periodi brevi per trattare i sintomi dolorosi della POH.

In rare occasioni il dolore può essere alleviato attraverso interventi chirurgici che pongono la regione del corpo affetta in una migliore posizione. Se l'ossificazione è piccola e isolata, occasionalmente può essere rimossa chirurgicamente. Tuttavia può riformarsi con buona probabilità. Qualche volta se l'ossificazione infila una data zona, non può essere rimossa. In questo caso il dolore raramente può essere alleviato dalla rimozione dell'ossificazione.

## **Come so che un dolore o una sofferenza è associata alla POH? Tutti i dolori e le sofferenze sono causati da fatti seri?**

Anche se ha la POH, un soggetto può avere dolori o sofferenze che non sono dovuti alla POH, proprio come qualsiasi altra persona. La regola migliore con la POH è di fare quello che ci fa sentire a nostro agio. Talvolta una lesione o un dolore è il modo con cui l'organismo ci dice che stiamo in qualche maniera esagerando. Nella POH è una buona idea evitare quelle attività o atteggiamenti di postura che causano disturbi (disagio). Quando i muscoli sono stirati spesso reagiscono ritirandosi nella direzione opposta, producendo tensione nell'organismo. In qualche modo è come un elastico, più tiri l'elastico più torna indietro. Questo produce sforzi (strappi



muscolari) aggiuntivi all'organismo. La cosa migliore nella POH è evitare le attività che causano dolore.

La maggior parte delle volte è facile riconoscere gli aspetti clinici della POH senza esami speciali. Comunque se c'è un dubbio come quello se un dolore è correlato alla malattia, è meglio chiedere al medico.

Normalmente, non si manifestano flare-up, cioè improvvise esacerbazioni e/o diffusioni, nella progressione della POH. La progressione della POH può essere lenta o rapida, ma generalmente non comprende un flare-up con violente e improvvise esacerbazioni.

All'inizio dello sviluppo di una nuova ossificazione, una radiografia mostrerà soltanto tessuto molle. Una radiografia ad uno stadio più avanzato può mostrare l'ossificazione che si è formata.

Una scintigrafia ossea è un esame che può essere eseguito nella maggior parte degli ospedali e può mostrare precocemente la neoformazione di osso nel corso della malattia. Comunque la maggior parte delle volte non è necessaria eseguire una scintigrafia e una radiografia o una TAC mostreranno la progressione della malattia nei tessuti profondi.

L'ossificazione nella POH di solito non si forma in zone profonde, come in un muscolo, un tendine od un legamento, se prima non si forma in regioni più superficiali come la cute o il sottocute. Comunque, talvolta l'ossificazione si può formare nei tessuti sottocutanei e non nella cute. Quando ciò accade è anche possibile sentire l'ossificazione perché è strettamente vicina alla superficie. Una radiografia è un esame eccellente per distinguere i depositi di calcio da formazioni di vero osso. I tessuti con depositi di calcio appaiono bianchi sulla radiografia per il deposito dei cristalli di calcio. Mentre i tessuti che contengono osso rivelano una struttura caratteristica che è normalmente visibile in radiografia. Nella POH quasi tutta la mineralizzazione visibile è dovuta alla formazione di vero osso piuttosto che a depositi di calcio.

## **La POH si può diffondere?**

La POH non è una malattia contagiosa e non si diffonde ad altre persone. Più precisamente, poiché la POH è una malattia progressiva, essa si diffonde all'interno della stessa persona affetta e nuove zone di ossificazioni possono comparire spontaneamente nella pelle. Non è chiaro che cosa innesci questa nuova formazione di osso. Perciò, certe zone della pelle possono sembrare dapprima normali e quindi successivamente venire coinvolte con l'insorgere di nodolini di ossificazione. In alcune zone l'ossificazione può formarsi soltanto nella pelle e nel tessuto adiposo sottocutaneo. L'ossificazione non sempre si estende nel tessuto muscolare profondo in tutte le zone interessate.

## **Qualche piccola ossificazione può talvolta venir fuori attraverso la pelle? Quanto potrà essere grande e a che cosa somiglierà? Che cosa ne dovrò fare?**

Qualche volta una piccola spicola ossea che si forma nella pelle può fuoriuscirne, specialmente se la cute è irritata. Talvolta un minuscolo frammento di osso può staccarsi senza alcun disturbo. Talvolta assieme all'osso un piccolo frammento gessoso denso di calcio viene estruso dalla pelle. Se ciò accade mantenete la zona di pelle pulita con acqua e sapone. Si può coprire la zona con un cerottino preparato o un batuffolo di garza se è irritata. Se si riesce a recuperare il pezzettino di

osso ed inviarlo al laboratorio per la POH, potrebbe aiutare i medici e gli scienziati ad imparare di più sulla malattia.

## **Come si presenta l'ossificazione della POH al microscopio?**

L'ossificazione della POH appare come un normale osso, è soltanto nel posto sbagliato. L'osso è formato da osteoblasti (o cellule ossee), e l'osso nasce direttamente dal tessuto dove si trova, spesso il tessuto adiposo negli strati più profondi della pelle e il tessuto adiposo che scorre tra i fasci del muscolo scheletrico. Qualche volta l'ossificazione può formarsi su una impalcatura di tessuto cartilagineo, ma nella POH si forma molto più comunemente in maniera diretta, senza alcun passo intermedio. Sotto il microscopio l'ossificazione della POH generalmente appare molto differente dall'ossificazione della FOP. Una biopsia non è necessaria per evidenziare la differenza fra le due malattie.

## **La POH può colpire o comprimere il cuore, i polmoni, i reni, il fegato o altri organi interni?**

La POH non causa ossificazioni in alcun organo interno eccetto i tessuti connettivi. Nessuno di quelli che hanno mai avuto la POH ha presentato ossificazioni nel cuore, polmoni, reni, fegato o altri organi interni. La POH potrebbe teoricamente comprimere gli organi interni, ma non è mai successo nei casi finora riportati.

## **Le ossificazioni della POH crescono soltanto nella fase puberale?**

C'è una carenza di informazioni sulla formazione di ossificazioni ectopiche nella POH specie nelle fasi avanzate della vita, a causa del numero estremamente limitato di soggetti che sono affetti da POH. In generale la malattia sembra rallentare ogni qualvolta i bambini diventano più grandi. Gli stadi più rapidamente progressivi della formazione di ossificazioni ectopiche esistono durante la fanciullezza, ma potrebbero progredire anche dopo la maturazione scheletrica. Diversamente dalla FOP, non ci sono generalmente improvvise e rapide esacerbazioni della malattia. Anche quando la malattia sta progredendo, di norma progredisce più lentamente delle esacerbazioni acute che si vedono nel giro di ore nella FOP.

## **Una persona con la POH sarà capace di mangiare se si blocca la mandibola?**

La mandibola generalmente non si blocca nella POH. Comunque è possibile che i movimenti della mandibola possano venire alterati se la POH coinvolge questa zona. Inoltre, non c'è nessuna evidenza che la POH peggiora in seguito a iniezioni di anestetici locali o di procedure dentali. Finora solo in un paziente con POH è stato riscontrato un interessamento della mandibola.

## **La POH si percepisce nella stessa maniera con qualsiasi tempo? Il clima ha qualche effetto sulla malattia?**

Il clima può farsi sentire come in qualsiasi altro individuo. Qualcuno non si sente a suo agio quando fa freddo o c'è umidità. Altri si sentono meglio quando fa caldo. Altri ancora non notano alcuna differenza con i cambi di clima o di stagione. I soggetti che hanno la POH non sembrano preferire un particolare clima, stagione o tempo.

## **Qual è l'attesa di vita di chi ha la POH?**

Chi ha la POH può vivere a lungo. Non c'è nessuna conseguenza nota sull'attesa di vita dei pazienti con POH. Molti soggetti con POH sono d'altra parte in eccellente stato di salute generale. Poiché la POH non colpisce direttamente gli organi interni, non c'è nessun effetto sulla durata della vita.

## **Assistenza e cura.**

### **Quale tipo di trattamento è disponibile per la POH? Che cosa si può fare per diminuire il dolore?**

Al momento, non ci sono terapie note che modificano la malattia e che possono prevenire la formazione di nuove ossificazioni. Tuttavia, con l'identificazione della causa genetica della POH, siamo in un 'ottima posizione per quanto riguarda la ricerca sia sulle vie metaboliche nelle quali Gs-alfa agisce sia per precisare le cellule cutanee, adipose, muscolari sulle quali produce i suoi effetti. Da tali conoscenze possono più facilmente venir fuori opzioni terapeutiche reali. Per ora ci sono poche terapie che possono servire a dare sollievo durante le esacerbazioni dolorose della malattia.

La fonte del dolore dovrebbe sempre essere attentamente valutata in un paziente con la POH. Il dolore può insorgere dalla diretta compressione su una prominente ossea, dall'irritazione o infiammazione di un sottostante muscolo, tendine, legamento o nervo, oppure dovuto a spasmo muscolare da progressione della malattia nei tessuti più profondi. Diverse medicazioni, immobilizzazioni e protezioni morbide possono procurare sollievo dai sintomi.

### **Le iniezioni possono provocare guai?**

Le iniezioni nel muscolo (intramuscolari o iniezioni i.m.) non sono note come causa di recrudescenze acute della POH. Nell'opinione generale, sarebbe meglio evitare le iniezioni intramuscolari in qualsiasi zona che si sa essere coinvolta dalla POH.

### **Le ossificazioni possono essere rimosse?**

La risposta tecnica è sorprendentemente "sì", ma questo non dice tutta la verità. È possibile (in circostanze molto rare) rimuovere l'ossificazione eterotopica nella POH per alleviare disturbi da compressione o per permettere un miglior movimento articolare. Diversamente dalla FOP, l'intervento chirurgico per correggere le anomalie di posizione degli arti (che dipendono dalla formazione delle ossificazioni nella POH) può risultare in un miglioramento della situazione articolare per passeggiare o per altri usi. Se l'ossificazione è un piccolo nodulo isolato e il nodulo osseo è causa di dolore per la pressione esercitata direttamente in quella zona, può essere rimossa. Alcuni pazienti lo hanno fatto con successo, mentre altri hanno avuto una recidiva dell'ossificazione. Comunque, se l'ossificazione è a "rete" ed infiltrativa piuttosto che isolata e nodulare, può essere estremamente difficoltoso rimuoverla interamente, e ulteriori ossificazioni verosimilmente si formeranno successivamente all'intervento (di rimozione).

L'ossificazione rimossa chirurgicamente può recidivare e danneggiare ulteriormente la motilità. A causa dei pochi casi di soggetti affetti da POH, non è ancora possibile predire chi potrebbe beneficiare di una procedura chirurgica per rimuovere le ossificazioni e chi invece no.

Sebbene conosciamo il gene danneggiato o mutato nella POH, non abbiamo ancora capito il motivo della formazione di ossificazioni ectopiche a seguito di questa mutazione. Comunque, poiché è in evoluzione una migliore comprensione della genetica e delle basi molecolari della POH, speriamo di essere (presto) capaci di bloccare la formazione di osso ribelle. Al momento, comunque, ciò non è possibile. Riassumendo, è estremamente importante comprendere che

qualsiasi procedura chirurgica per migliorare la situazione articolare o per rimuovere le ossificazioni eccessive dovrebbero essere considerate con grande attenzione perché potrebbero potenzialmente far peggiorare la situazione clinica.

In generale, se l'ossificazione è sottocutanea e isolata, allora può essere possibile rimuoverla senza recidiva. D'altra parte, se l'ossificazione coinvolge tessuti profondi come legamenti, tendini o muscoli ed è più simile ad una rete intrecciata morfologicamente, è improbabile che la rimozione chirurgica abbia successo e può essere realmente dannoso.

## **Qual è il rischio nel subire un intervento o una sutura?**

Sebbene gli interventi chirurgici per rimuovere le ossificazioni o per meglio posizionare un'articolazione interessata dovrebbero essere affrontati con grande cautela, possono esserci situazioni di emergenza nelle quali un intervento può essere inevitabile, come un'appendicite. Tali interventi dovrebbero essere eseguiti se inevitabili. Proprio come in qualsiasi altro individuo, i pazienti con POH possono sviluppare problemi comuni che possono richiedere un intervento.

Le ossificazioni nella cute possono peggiorare la guarigione delle ferite se l'intervento deve essere eseguito attraverso una zona colpita dalla malattia. Le ossificazioni della cute possono potenzialmente incidere sull'apporto ematico alla cute e dare fastidio ai processi riparativi. Comunque, se c'è bisogno di una sutura in una zona affetta da POH, dovrebbe essere fatta con attenzione con il minor trauma possibile.

## **Che succede se un'ossificazione si rompe?**

I soggetti che sono affetti da POH guariscono dalle fratture e dalle infrazioni delle loro ossa scheletriche nello stesso modo di chiunque altro. Poiché l'ossificazione nella POH è osso normale ma situato in un posto anomalo, non sorprende che una frattura dell'ossificazione guarisca normalmente. Infatti, quando l'ossificazione si rompe, si è visto che risponde alle fratture proprio come farebbe un osso normale e guarisce.

## **Nella dieta deve esserci il latte anche se l'organismo produce già troppo osso? Se un soggetto affetto da POH è allergico al latte, ciò può essere dovuto alla POH?**

Il latte è un buon alimento che contiene calcio che è un elemento importante per ogni organismo, anche se ha la POH. Mentre è ben noto che il calcio del latte aiuta a costruire ossa più forti, non è il calcio che fa crescere le ossificazioni nella POH. Le ossificazioni della POH crescono per il segnale genetico alterato. Il latte non farà peggiorare la POH e conserverà il resto del corpo in salute. Mentre l'organismo ha bisogno di calcio per far crescere le ossa e farle stare in salute, il calcio è anche vitale per altre funzioni del corpo altrettanto importanti. Il calcio permette ai nervi di funzionare correttamente, al cuore di battere, e ad altre importanti funzioni metaboliche di esserci. L'organismo non può vivere senza calcio. Un soggetto che ha la POH non ha bisogno di introdurre più calcio di un altro, ma dovrebbe bere uno o due bicchieri di latte al giorno. Riassumendo, la POH non è un problema dovuto al troppo calcio, è un problema dovuto al troppo osso.

Le allergie al latte e l'intolleranza al latte sono un problema frequente nella popolazione generale e non è correlata alla POH.

## **C'è qualcosa con cui proteggere queste ossificazioni per prevenire irritazioni o fuoriuscita di schegge ossee?**

Irritazioni cutanee intervengono frequentemente nella POH a causa del fatto che le ossificazioni si formano nella pelle e tali zone sono facilmente soggette a urti e ammaccature. Ci sono due strati cutanei: l'epidermide (o strato superficiale) e il derma (o strato più profondo). Il derma contiene nervi e vasi sanguigni. Nella POH l'ossificazione si forma nel derma. Le ossificazioni non si formano quindi nell'epidermide, ma possono erodere l'epidermide a causa della compressione o di un trauma sulla zona affetta. Occasionalmente, un frammento di osso può attraversare l'epidermide e fuoriuscire (estrudere) in superficie. I soggetti che hanno la POH sperimentano occasionalmente questo evento. Quando ciò avviene, spesso non c'è sanguinamento o dolore ma solo irritazione locale. Se una zona di pelle affetta da POH sembra essere facilmente irritata, dovrebbe essere coperta con un bendaggio protettivo. È importante non seccare la pelle nelle zone affette da POH. Ciò può portare a rompere la pelle e a infezione che potrebbe peggiorare la POH. È meglio mantenere le zone affette deterse con acqua e sapone ed evitare agenti responsabili di secchezza cutanea, come l'alcol, che possono portare alla rottura della pelle.

Un'altra causa comune di rottura della pelle è l'umidità residua e la difficile traspirazione di alcune aree come la pelle dei solchi e delle pieghe cutanee vicino alle articolazioni o dove gli arti sono fissati al tronco (ascelle e inguini). Laddove si crea questa situazione possono svilupparsi batteri e funghi. Possono così instaurarsi infezioni cutanee ed erosioni. Questi problemi sono spesso difficili da prevenire e ancor più da trattare.

Sorprendentemente, gli agenti che asciugano la pelle come l'alcol e le polveri fanno peggiorare la situazione. Le zone irritate dovrebbero essere mantenute pulite con acqua e sapone. Garze sterili inumidite con soluzione fisiologica e applicate sulla zona irritata sono meglio di soluzioni che asciugano la pelle, polveri, o antibiotici in creme, poiché ciò permette alle cellule cutanee rigeneranti di migrare nella zona.

Se un soggetto con POH ha questi problemi in una zona difficile da raggiungere, necessita del consulto di un medico specialista della pelle. Se l'irritazione cutanea comincia ad apparire in zone difficili da raggiungere, o in una zona affetta da POH, bisogna consultare immediatamente un medico.

## **C'è qualcosa di particolare che dobbiamo o non dobbiamo fare quando entriamo in un Pronto Soccorso?**

La conoscenza della vostra condizione è importante per qualsiasi medico che vi visita per qualsiasi ragione. Potreste dare al vostro medico una copia di questo libretto così che possa leggere le notizie sulla POH e anche avere accesso agli articoli scientifici. Se ci sono altri problemi, chiedete al vostro medico di contattare uno dei medici o scienziati consulenti della POHA il numero dei quali è riportato più avanti.

## **Cose che si possono fare.**

### **Qualunque attività è utile nel mantenere il movimento delle articolazioni? Un bambino con la POH dovrebbe praticare fisioterapia o terapia occupazionale?**

In generale la fisioterapia non è raccomandata per chi è affetto da POH poiché lo stiramento dei tessuti molli presenti intorno alle articolazioni potrebbe essere doloroso e probabilmente portare ad un peggioramento locale della malattia. Le articolazioni non dovrebbero mai essere passivamente stirate nei soggetti con POH. Un efficace gamma di movimenti delle articolazioni dovrebbe essere incoraggiato, ma il soggetto affetto da POH è la persona più indicata a giudicare quanto possa fare.

È meglio evitare rigorose routine di fisioterapia e concentrarsi sui movimenti che sono agevoli.

Il nuoto o l'idroterapia con acqua calda è una buona attività e divertente per molti. L'acqua calda può aiutare un soggetto a sentirsi meglio. In alcuni individui con POH, comunque, i prodotti chimici (alogenati) presenti nelle piscine possono irritare la pelle. ciononostante, è più facile muoversi nell'acqua che sul terreno. Uno non deve nuotare per ottenere i benefici della terapia con l'acqua calda. Semplicemente lo stare in vasca può farlo sentire meglio, cancellare i disagi e facilitare i movimenti.

### **Quali tipi di attività fisica dovrebbero essere evitati?**

Chiunque ha la POH dovrebbe evitare le attività in cui c'è un'alta probabilità di caduta. I malati di POH possono avere una marcata tendenza a cadere a causa del deterioramento dell'equilibrio per la rigidità articolare. Se una persona con POH sta per cadere, è più difficile che riesca a interrompere la caduta (a riacquistare un equilibrio) stessa. Comunque, data la natura della POH, lasciate che il vostro bambino sfrutti le cose che è fisicamente capace di fare. È importante non isolare il vostro bambino dalle gioie della vita o dal socializzare con gli amici. In altre parole, non abbiate, voi e vostro figlio, così paura da dimenticare di cercare cose nuove e di divertirvi: è parte importante della vita!

### **Con la POH posso praticare sport?**

#### **I soggetti con POH hanno qualche restrizione negli hobbies o nelle varie attività?**

L'esercizio fisico è una buona cosa per tutti, e i soggetti con POH dovrebbero usare il loro miglior giudizio su come e quali attività trovano più agevoli. Diversamente dalla FOP, i traumi bruschi non sembrano peggiorare gravemente il decorso o la progressione della malattia, ciononostante, i soggetti con POH dovrebbero stare attenti a non sovrastendere i muscoli interessati e a non farsi stirare le articolazioni da nessuno. La partecipazione ad attività fisiche moderate dovrebbe basarsi sul proprio livello di confort e sicurezza.

## **Come posso aiutare il mio bambino a superare ostacoli che da solo non è in grado di superare?**

Il vostro bambino può aver bisogno di aiuti speciali in molte attività in cui i soggetti normali riescono a fare da soli. Ciò sarà in rapporto alle zone interessate dalla POH e dall'estensione del coinvolgimento. Comunque il vostro bambino può anche essere capace di fare certe cose che gli altri senza POH non riescono a fare. Mettete a fuoco le cose che lo rendono speciale. Sarete sorpresi – probabilmente più del vostro bambino – di quali cose è capace di fare con una motilità limitata. I bambini con POH spesso trovano un modo di fare le cose che vogliono fare a tutti i costi, incuranti delle loro limitazioni.

Poiché ci possono essere certe cose che il vostro bambino non è capace di fare, assicuratevi che il vostro bambino sappia che chiedere aiuto è una cosa giusta, se necessario. Assicuratevi che capisca che tutte le persone hanno sia talenti speciali che limitazioni personali.

## **La POH incide sul modo di camminare di mio figlio?**

Le aree del corpo colpite dalla POH possono variare in maniera sensazionale da un individuo all'altro. La probabilità che un soggetto con POH abbia problemi con il camminare dipende in prima istanza dall'estensione, gravità e localizzazione del coinvolgimento articolare. Inoltre, la eventuale postura dell'articolazione può fare moltissima differenza nella facilità o difficoltà che il paziente ha nel camminare. Alcuni non hanno per niente interessamento degli arti inferiori, perciò non hanno difficoltà a camminare. Altri hanno un esteso coinvolgimento degli arti inferiori e hanno grandi difficoltà con il camminare. Altri ancora possono avere una POH più mite o più lentamente progressiva e quindi avere qualche minima difficoltà nella mobilità.

## **C'è qualche dispositivo che un soggetto affetto da POH può utilizzare per diventare più indipendente?**

Il tipo di dispositivo ausiliario di cui un bimbo con la POH può aver bisogno dipende unicamente dalle zone coinvolte dalla malattia. Per i malati che hanno interessamento degli arti superiori che limita i movimenti articolari, c'è un dispositivo chiamato "acchiappatore" che aiuta a prendere le cose, essenzialmente aumentando il campo d'azione del braccio dell'ammalato. Molta gente che ha problemi della flessione lo usano. Il vostro medico può anche inviare il vostro bambino ad un terapeuta occupazionale, un professionista che può procurarvi un progetto su misura o farvi ottenere dispositivi che possono aiutare ad eseguire con più facilità le attività della vita quotidiana.

## **Che tipo di lavoro fanno i malati di POH?**

La maggior parte delle nostre conoscenze sulla POH riguarda il come la malattia interessa i bambini. Ci sono adulti che hanno la POH, ma noi abbiamo poche informazioni su di loro al momento. Nei casi colpiti in maniera lieve, ci possono essere poche o nessuna limitazione. Non c'è nulla nella malattia che limita lo sviluppo intellettuale in alcuna maniera. I soggetti che hanno la POH dovrebbero imparare tutto quello che li interessa e adattare la loro carriera al loro stile di vita.



## **Una lista pratica di cose da evitare nei bambini che hanno la POH.**

- 1.** la manipolazione passiva delle articolazioni
- 2.** terapie fisiche aggressive
- 3.** cadute e traumi
- 4.** sport da contatto
- 5.** agenti disidratanti, come l'alcol o le polveri, che irriterebbero la cute interessata dalla POH e potrebbero causare erosioni della cute ed infezioni.
- 6.** vestiti stretti, fibbie dure, bottoni, elastici stretti, cinghie, sostegni per il corpo (ad esempio per migliorare la postura), scarpe strette o allacciate e qualsiasi pressione prolungata sul corpo, specialmente sulla pelle delle zone affette da POH
- 7.** interventi chirurgici per rimuovere le ossificazioni, specialmente se le ossificazioni sono reticolate all'esame radiologico ed infiltranti le strutture profonde come i muscoli scheletrici.

## **Sensazioni e opinioni sulla POH.**

### **Che cosa dovrei dire ai miei amici e alle famiglie quando mi chiedono della POH?**

Dovresti essere sincero ed istruirli sulla POH. La POH è una malattia progressiva in cui l'organismo forma ossificazioni ectopiche ad iniziare dalla cute e che progrediscono nei tessuti più profondi inclusi il tessuto adiposo sottocutaneo, i muscoli, i tendini e i legamenti. Queste ossificazioni talvolta bloccano le articolazioni, perciò riducono la mobilità. Sebbene la malattia non è in genere aggravata da piccoli traumi, la pelle che ricopre le zone affette, può erodersi ed infettarsi quando danneggiata a causa della formazione in essa delle stesse ossificazioni. Il grado di invalidità di ciascun soggetto affetto da POH dipende essenzialmente da quali zone vengono interessate e dalla velocità di progressione della malattia nei tessuti più profondi.

I vostri amici e le loro e vostre famiglie probabilmente non hanno mai sentito parlare di POH e possono voler imparare qualcosa. Voi giocherete un ruolo importante nella loro istruzione sulla malattia e potreste condividere una copia di questo manualetto con loro.

### **Che cosa ha bisogno di sapere sulla POH l'insegnante di mio figlio?**

L'insegnante di vostro figlio ha bisogno di conoscere questa malattia. Poiché ogni bambino con POH ha zone diverse colpite dalla malattia e quindi limitazioni differenti, è importante che l'insegnante capisca come la malattia ha interessato specificamente il vostro bambino. Assicuratevi che l'insegnante inoltre comprenda che il vostro bambino può non essere capace di alzare le braccia per ottenere attenzione, specialmente se gli arti superiori sono interessati dalla malattia. Alcuni bambini possono non avere interessamento degli arti superiori e questo può non essere un problema. In altre parole, assicuratevi che l'insegnante sia consapevole delle limitazioni fisiche del vostro bambino e dei suoi bisogni particolari. Questa consapevolezza aiuterà ad alleviare molte frustrazioni. A parte le notizie pratiche, l'insegnante potrà avere delle domande sulla POH, poiché è inverosimile che abbia mai visto un altro soggetto con la malattia. Potrebbe essere utile stabilire un incontro privato con l'insegnante per rispondere alle sue domande sulla POH.

### **La POH colpisce solo le bambine?**

Le prime osservazioni sulla POH furono fatte su bambine. Ma, più recentemente, numerosi maschietti sono stati trovati affetti dalla malattia. Quindi la POH colpisce anche i maschietti e non sembrano esserci differenze nei due sessi.

### **Come reagirà mio figlio alla POH? Come si comporterà la famiglia?**

Può sorprendervi, ma i bambini che hanno la POH reagiscono meglio e più efficacemente dei loro genitori sani. Sebbene le manifestazioni della POH possono essere sconvolgenti sia per i bambini che per i genitori, i bambini in genere trovano la maniera di adattarsi e cavarsela anche con l'aumentata immobilità delle zone interessate. Mentre è difficile per i genitori attestare la progressiva perdita di motilità di un figlio, un approccio costruttivo e positivo sembra essere quello che reca più giovamento a tutti. Al momento, i medici non sono a conoscenza di molti

pazienti adulti che hanno la POH, ma quante più informazioni vengono diffuse nella comunità scientifica sulla POH, più adulti ammalati saranno verosimilmente identificati.

Un atteggiamento familiare costruttivo sulla POH può aiutare a diminuire i sentimenti di ostilità e frustrazione che accompagnano naturalmente le limitazioni fisiche causate dalla progressione di questa come di tutte le altre malattie croniche.

Ci sono ulteriori tensioni nelle famiglie quando un membro ha una invalidità. È molto importante per rendere consapevoli i fratelli e le sorelle, parlare sulle loro sensazioni sul membro della famiglia disabile e lasciarli esprimere le loro considerazioni. Può essere utile parlare con un consulente preparato. È dura per i genitori essere obiettivi su una situazione che li interessa così da vicino, particolarmente quando le necessità dei diversi componenti della famiglia sembrano essere in conflitto. Una guida professionale, una consulenza familiare e l'incontro con altri soggetti facenti parte della "comunità della POH" sono altre risorse aggiuntive che possono essere utili.

### **Quali informazioni dovrei lasciare alla mia babysitter?**

Tutti coloro che si prendono cura dei bambini con POH dovrebbero conoscere la malattia. La lista delle cose pratiche da evitare è probabilmente la cosa più importante di una breve guida delle regole per una babysitter che si sta prendendo cura di un bimbo con POH. Come con qualsiasi altro bimbo, una lista di numeri telefonici appropriati per chiamare quando insorgono problemi o emergenze dovrebbe essere sempre disponibile per la babysitter in qualsiasi momento.

### **I malati di POH possono vivere in maniera indipendente e autonoma?**

A dispetto della natura progressiva della POH, è probabile che i soggetti che hanno la POH saranno capaci di prendersi cura di se stessi con variabili possibilità di autosufficienza che sono richiesti per vivere da soli. Comunque, così come per qualsiasi altra malattia, qualcuno sarà più gravemente colpito di altri. Quelli che sono gravemente colpiti dalla POH (quelli nei quali sono interessate numerose articolazioni degli arti superiori e inferiori o nei quali la progressione continua pesantemente durante la vita) hanno probabilmente più bisogno di assistenza a lungo termine e possono avere qualche difficoltà con la vita indipendente. Non ci sono, comunque, risposte facili a questa problematica, poiché il livello di indipendenza che può essere ottenuto può variare drammaticamente da un individuo ad un altro in rapporto all'estensione e alla gravità dell'interessamento da parte della POH.

### **Posso aiutare il mio bambino a superare le cose che non è capace da solo di superare? Come posso prepararlo ad affrontare la POH?**

Il vostro bambino può avere bisogno di aiuti speciali per molte attività che gli altri bimbi possono eseguire da soli. Comunque, il vostro bambino potrebbe essere capace di fare determinate cose che gli altri non sanno fare. Vi sorprenderete – probabilmente più del vostro bambino – quali cose è capace di fare nonostante la sua limitata mobilità. I bambini con POH spesso trovano la maniera di fare le cose che realmente vogliono fare, noncuranti delle loro limitazioni, sia che interessino abilità di base che la maggior parte della gente dà per scontate, come vestirsi, sia qualcosa di piacevole, come suonare uno strumento musicale. Mettete a fuoco quelle cose che lo rendono speciale.

Poiché ci possono essere certe cose che il vostro bambino non è capace di fare, assicuratevi che egli sappia che è giusto chiedere aiuto se necessario. Assicuratevi che il bambino capisca che tutte le persone hanno talenti speciali e limitazioni personali.

## **Che cosa fare se la gente si accorge della POH e ride?**

Un approccio realistico diretto sarà educativo, disarmante e costruttivo. Se tutto va bene, nel tempo la vostra famiglia e i vostri amici vedranno aldilà del vostro bambino con la POH e si accorgeranno che la POH fa proprio parte integrante del vostro bambino. Una bimba con la FOP fu avvicinata da un giovane ragazzino che gli disse:” questi gonfiori sulle tue spalle sono un maleficio “. La bimba con un sorriso rispose a tono: “Non sono un maleficio, sono osso”.

## **Quanto devo essere impegnato nella POHA?**

Avere un figlio affetto da POH può essere opprimente. A causa del fatto che i pazienti con POH e le loro famiglie non hanno una grande rete di supporto su cui contare, diventa necessario per ogni persona condividere nella maniera più ampia possibile ciò che la situazione familiare concede e necessita. Qualsiasi coinvolgimento, non importa se grande o piccolo, sarà molto significativo in relazione al tutto. A questo punto la POHA non è un esercito ma piuttosto una squadra di basket, dove ciascun soggetto è un membro criticamente importante. Come disse qualcuno: ”il fatto che siamo così pochi certamente rende il lavoro più duro, ma la soddisfazione di trovare un trattamento o una cura definitiva sarà molto più grande”.

## **Quando ci saranno risposte?**

Proprio come la POH causa limitazioni fisiche nelle persone affette, la natura di questa malattia procura limitazioni ai ricercatori che stanno cercando di capire la sua causa e sviluppare trattamenti efficaci. La difficoltà di ottenere biopsie tissutali e l’attuale mancanza di modelli animali (che sarebbero valutabili per studiare la progressione della malattia e per provare trattamenti farmacologici ed altre terapie) hanno frustrato la ricerca sulla POH. La recente identificazione del gene che causa la POH, può ora rendere possibile lo sviluppo di modelli animali validi per la POH. Stiamo lavorando costantemente per mettere a punto una deviazione intorno a questi formidabili ostacoli per trovare migliori risposte per i malati che hanno la POH.

## **Come posso rimanere in contatto con gli aggiornamenti della ricerca?**

La prof.ssa Eileen M. Shore e il prof. Frederick S. Kaplan della Scuola di Medicina dell’Università della Pennsylvania stanno portando avanti il Progetto di Ricerca Collaborativo sulla POH. I loro indirizzi sono annotati nelle pagine seguenti di questa guida. Essi saranno felici di rispondere alle domande sul progresso della ricerca. Inoltre, il progresso della ricerca sulla POH viene riportato sulla rivista “The FOP Connection”, una newsletter dedicata agli interessi dei pazienti con FOP e POH, e sulla pagina dedicata alla Ricerca del sito web della IFOPA su [www.ifopa.org](http://www.ifopa.org) e del sito della POHA su [www.pohdisease.org](http://www.pohdisease.org).

## Indirizzi e numeri di telefono utili.

### **Cathy Jacobs (President)**

### **Fred Gardner (Treasurer)**

Progressive Osseous Heteroplasia Association (POHA)

14031 S. Tamarack Drive

Plainfield, IL 60544-6356

Telephone: 815-524-5847

Email: [poha@comcast.net](mailto:poha@comcast.net)

### **Sandra Roth (Vice President)**

Progressive Osseous Heteroplasia Association (POHA)

384 Creek Road

Frenchtown, NJ 08825

Telephone: 9089960527

Email: [Sroth@cscus.jnj.com](mailto:Sroth@cscus.jnj.com)

### **Roberto Bufo (President)**

Italian Progressive Osseous Heteroplasia Association (IPOHA)

Via XXV Aprile 17, pal. B1

71042 Cerignola (FG) Italy

Telephone +39.0885.429375

Email: [ro.bufo@alice.it](mailto:ro.bufo@alice.it)

### **Frederick Kaplan, M.D.**

Isaac & Rose Nassau Professor of

Orthopaedic Molecular Medicine

And Chief, Division of Metabolic Bone Diseases

And Molecular Medicine

Department of Orthopaedic Surgery

Hospital of the University of Pennsylvania

3400 Spruce Street, 2 Silverstein

Philadelphia, PA 191044283

Office Telephone: 2153498727/

8726

Fax Telephone: 2153495928

**51**

Email: [Frederick.Kaplan@uphs.upenn.edu](mailto:Frederick.Kaplan@uphs.upenn.edu)

### **Eileen M. Shore, Ph.D.**

Scientific Advisor, POHA

Associate Professor of Orthopaedics and Genetics

The University of Pennsylvania Medical Center

424 Stemmler Hall

36th & Hamilton Walk

Philadelphia, PA 191046081

Office Telephone: 2158982330

or 2331

Lab Telephone: 2158985610

or 2158988654

(also POH Fellows)

Fax Telephone: 2155732133

Home Telephone: 2156288211

Email: [shore@mail.med.upenn.edu](mailto:shore@mail.med.upenn.edu)

**David Glaser, M.D.**

Assistant Professor of Orthopaedic Surgery  
The University of Pennsylvania Medical Center  
Department of Orthopaedic Surgery  
Silverstein Pavilion Second  
Floor  
3400 Spruce Street  
Philadelphia, PA 19104  
Tel: 2153498726/  
8727  
Pager: 2153128953  
Fax: 2153495928

Email: [david.glaser@uphs.upenn.edu](mailto:david.glaser@uphs.upenn.edu)

**Michael A. Zasloff, M.D., Ph.D.**

Scientific Advisor, POHA  
Home Telephone: 6106173488

Email: [mzasloff@aol.com](mailto:mzasloff@aol.com)

**Francis H. Gannon, M.D.**

Medical Advisor (Pathologist), POHA  
Staff Pathologist  
Department of Orthopaedic Pathology  
Armed Forces Institute of Pathology

**52**

14 th and Alaska Avenue NW  
Washington D.C., 203066000

Email: [gannon@afip.osd.mil](mailto:gannon@afip.osd.mil)

## Appendice

### Come ottenere biopsie tissutali in corso di emergenze

Campioni tissutali da biopsie e da interventi ci hanno già enormemente avvantaggiato nella nostra comprensione delle basi molecolari e cellulari della POH. I campioni di tessuto ottenuti durante procedure di emergenza o interventi permette l'esame delle cellule viventi del tessuto che altrimenti non sarebbe possibile. Se un soggetto con POH deve sottostare ad una procedura chirurgica, allora il campione di tessuto può essere ottenuto senza ulteriori rischi per il paziente. Le cellule di questo tessuto possono essere conservate vive in un appropriato mezzo di cultura e quindi può essere utilizzabile per studi a lungo termine.

Nelle pagine successive ci sono linee guida su come raccogliere i campioni tissutali, come conservarli, come informare i dottori Shore e Kaplan e come mandarli al laboratorio di Philadelphia.

Se c'è bisogno di qualsiasi procedura chirurgica di emergenza, chiedi al tuo medico di contattare una delle seguenti persone per istruzioni su come ottenere i campioni di tessuto.

Frederick Kaplan, M.D.

2153498726 (Office)

2155450758 (Home)

Email: [Frederick.Kaplan@uphs.upenn.edu](mailto:Frederick.Kaplan@uphs.upenn.edu)

Eileen Shore, Ph.D.

2158982330 or 2331 (Office)

2158988653 or 5610 (Lab)

2156288211 (Home)

Email: [shore@mail.med.upenn.edu](mailto:shore@mail.med.upenn.edu)

David Glaser, M.D.

2153498726/8727 (Office)

2153128953 (Pager)

Email: [david.glaser@uphs.upenn.edu](mailto:david.glaser@uphs.upenn.edu)

Orthopaedic Offices **54**

2153498726 (Kay Rai)

2158982330 (Susan Lippo)

Se non c'è tempo per fare una telefonata, ma i campioni di tessuto sono disponibili:

- I campioni dovrebbero essere affettati in pezzi piccoli, non più grossi di un pezzo d'unghia tagliata, e posti direttamente in una provetta sterile con targhetta identificativa e fisiologica sterile.
- La provetta dovrebbe essere ben sigillata in modo che non perda, e impacchettata in modo che non si rompa durante il trasporto e inviata a temperatura ambiente tramite Federal Express (FedEx) a:

Drs. Shore and Kaplan  
University of Pennsylvania  
Department of Orthopaedics  
424 Stemmler Hall  
36th & Hamilton Walk  
Philadelphia, PA 19104-6081  
Phone: 215-898-2330

- includere anche le seguenti informazioni con il campione:
  - nome del paziente
  - data del prelievo
  - ora del prelievo
  - parte del corpo da dove il tessuto è stato prelevato
  - tipo di tessuto (pelle, muscolo, etc.)
  - nome del medico
  - numero di telefono del medico
  - e-mail del medico
- chiamare uno di quelli della lista telefonica per avvisarci che il tessuto è stato inviato. (segreterie telefoniche sono connesse con lo studio e l'abitazione della d.ssa Eileen Shore e con la segreteria della Ortopedia).



## **Direttive per inviarci un campione bioptico**

1. cellule da far crescere in coltura
  - a. il tessuto deve essere tagliuzzato in piccolissimi pezzi (2 – 4 mm).
  - b. Porre il campione in un mezzo di cultura idoneo o in fisiologica sterile in una provetta sterile o in una boccetta
  - c. Spedire con FedEx a temperatura ambiente
2. tessuto fissato per ibridizzazione in situ
  - a. il tessuto deve essere tagliuzzato in piccolissimi pezzi (2 – 4 mm).
  - b. Fissare in paraformaldeide al 4% o in glutaraldeide
  - c. Spedire con FedEx a temperatura ambiente
3. tessuto fissato per istologia generale e per immunohistochimica
  - a. il tessuto deve essere tagliuzzato in piccoli pezzi (da 2 – 4 mm fino a 2 cm).
  - b. Fissarlo in formalina tamponata al 10%
  - c. Spedire con FedEx a temperatura ambiente
4. tessuto congelato per immunohistochimica
  - a. il tessuto deve essere tagliuzzato in piccolissimi pezzi (2 – 4 mm).
  - b. Porre il tessuto in una boccetta congelata
  - c. Congelare rapidamente il tessuto
  - d. Spedire con FedEx con ghiaccio secco
5. sangue
  - a. mettere il sangue in una provetta col tappo verde (eparinata)
    - i. se possibile, ottenere 15 – 20 ml (due provette) da un adulto e dal bambino più grande, 3 -5 ml da un lattante, dagli altri bambini è sufficiente 5 – 15 ml
  - b. impacchettare le provette in maniera da prevenire che si rompano
    - i. conservare il sangue a temperatura ambiente per tutto il tempo, non refrigerare
  - c. Spedire con FedEx a temperatura ambiente

## Bibliografia

1. **Progressive Osseous Heteroplasia: a distinct developmental disorder of heterotopic ossification.** Kaplan FS, Craver R, MacEwen GD et al. *J Bone Joint Surg Am* 76: 425436, 1994.
2. **Hemimelic Progressive Osseous Heteroplasia: a case report.** Schmidt AH, Vincent KA, Aiona MD. *J Bone Joint Surg Am* 76: 907912, 1994.
3. **Progressive Osseous Heteroplasia: a case report.** Athanasou NA, Benson MKD'A, Brenton DP, Smith R. *Bone* 15: 47 1475, 1994.
4. **Heterotopic Ossification: two rare forms and what they can teach us.** Kaplan FS, Hahn GV, Zasloff MA. *J Am Acad Orthop Surg* 2:288296, 1994.
5. **Progressive Osseous Heteroplasia in Males: two new case reports.** Rosenfeld SR, Kaplan FS. *Clin Orthop* 317: 234245, 1995.
6. **Progressive Osseous Heteroplasia: Uncommon cause of soft tissue ossification: a case report and review of the literature.** RodriguezJurado R, GonzalezCrussi F, Poznanski AK. *Pediatric Pathology & Lab Med* 15: 813827, 1995.
7. **Progressive Osseous Heteroplasia.** Miller ES, Esterly NB, Fairley JA. *Arch Dermatol* 132: 787791, 1996.
8. **Skin and Bones.** Kaplan FS. *Arch Dermatol* (Editorial) 132: 815818, 1996.
9. **Progressive Osseous Heteroplasia.** Urtizberea JA, Testart H, Cartault F, BocconGibod, L, LeMerrer M, Kaplan FS. *J. Bone Joint Surg* 80B: 768771, 1998.
10. **Illustrative disorders of ectopic skeletal morphogenesis: A childhood parallax for studies in gravitational and space biology.** Kaplan FS, Shore, EM. *Gravitational and Space Biology Bulletin* 12(2) 2738, 1999. **57**
11. **Progressive Osseous Heteroplasia: a case report.** Jang KA, Choi JH, Sung KJ, Kohn JK, Moon KC. *Pediat Dermatol* 16 (1): 745, 1999.
12. **Osteogenic induction in hereditary disorders of heterotopic ossification.** Shore EM, Glaser DM, and Gannon FH. *Clin Ortho Re. Res* 374,30316,2000.
13. **Progressive Osseous Heteroplasia: an uncommon cause of ossification of soft tissues.** Stoll C, Javier MR, Bellocq JP. *Ann Genet* 43(2): 7580, 2000
14. **Progressive Osseous Heteroplasia: a perspective.** Kaplan, FS and Shore, EM. *J Bone Min Res* 15, 208494,2000.
15. **GNAS1 mutation and Cbfa1 misexpression in a child with severe congenital platelike osteoma cutis.** Yeh G, Mathur S, Wivel A, Li M, Gannon FH, Ulied A, Audi L, Olmstead EA, Kaplan FS, and Shore EM. *J Bone Min Res* 15,206373, 2000.
16. **Deficiency of the alpha subunit of the stimulatory G protein and severe extraskelatal ossification.** Eddy MC, Jan de Beur SM, Yandow, SM, McAlister WH, Shore EM, d'Amato C, MeyersSeifert CH, Kaplan FS, Whyte MP and Levine MA. *J Bone Min Res* 15, 207483, 2000.
17. **Paternally inherited inactivating mutations of the GNAS1 gene in Progressive Osseous Heteroplasia (POH).** Shore EM, Ahn J, Jan de Beur S, Ming L, Xu M, Gardner RJ, Zasloff MA, Whyte MP, Levine MA, and Kaplan FS. *New Engl J Med* 346(2), 99106, 2002.
18. **The Genetic Basis of Progressive Osseous Heteroplasia.** Juppner H. *New Engl J Med* 346(2): 128340, Jan 10, 2002.
19. **GNAS1 Mutations and Progressive Osseous Heteroplasia.** Shore EM, Kaplan FS, and Levine MA (2002). *NEngl J Med* 346(21), 16701671.