

Т.П. Казубская¹, В.М. Козлова¹, Е.И. Трофимов³, С.Н. Михайлова¹, О.А. Щагина²,
И.В. Булычева¹, Л.В. Мехеда¹

Редкий вариант наследственной формы оссифицирующего миозита в клинической практике онколога

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»,
³ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» ФМБА,
г. Москва

Оссифицирующий миозит (ОМ) является характеризующимся гетеротопическим формированием кости в мышцах или мягких тканях редким заболеванием, которое часто принимают за неоплазию. Причины оссификации в этих тканях могут быть различными. В большинстве случаев это предшествующие заболеванию травмы, но этиология может быть генетически обусловленной. Наследственный оссифицирующий миозит или прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия (ПОФ) ассоциируется с мутациями в гене *ACVRI* и врожденными аномалиями, из которых постоянными являются аномалия больших пальцев ног, а также широкая шейка бедра. Описывается случай ПОФ у девочки 9 лет, поступившей в клинику с припухлостью в области лопатки и шеи с предположительным диагнозом мезенхимомы. Выявленная редкая герминальная мутация в гене *ACVRI* стала решающим фактором в дифференциальной диагностике начального проявления ПОФ до появления признаков оссификации, видимых при гистологическом исследовании. Случай представляет интерес из-за редкости патологии и трудности диагностики раннего проявления ПОФ. Для своевременной диагностики ПОФ необходим мультидисциплинарный подход с участием профильных специалистов.

Ключевые слова: прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия, генетическое дифференцирование, ген *ACVRI*

Введение

Оссифицирующий миозит (ОМ) является редким заболеванием, характеризующимся гетеротопическим формированием кости в мышцах или мягких тканях. В большинстве случаев заболевание возникает в юном или в подростковом возрасте, доброкачественное, но часто ошибочно диагностируется как злокачественная опухоль [1]. Распространенность ОМ в мире составляет приблизительно 1 : 2 000 000. Первые случаи этого заболевания зарегистрированы

в 1924 году и к настоящему времени описано более 100 наблюдений [2]. Однако описание людей с «каменеющими телами» встречалось ещё в 1648 г. Такое название заболевание получило из-за постепенного превращения в кость мышечного волокна, сухожилий и связок, что заканчивается инвалидизацией больного и преждевременной смертью. Причины оссификации в этих тканях могут быть различными: травма, местные инфекции, токсические химические вещества, лучевая терапия, наследственная предрасположенность [3]. Точный этиологический механизм развития оссифицирующего миозита неизвестен. Наиболее принятой причиной эктопического формирования кости, дистрофической кальцификации или кальцифицированного хондроида матрикса считается стимуляция остеобластов вследствие травмы [1]. Однако с предшествующей травмой возникновение заболевания не связывают 25% пациентов [4].

Оссифицирующий миозит встречается в популяции спорадически и его распределяют на две группы — травматический ОМ, который обычно возникает в группах мышц, часто подвергающимся прямым ударам, и составляет 60-75% всех случаев этого заболевания. Вторая группа — атравматический ОМ, который не связан с предшествующей травмой [5]. Третья группа ОМ имеет генетическую этиологию, это прогрессирующий оссифицирующий миозит или прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия (ПОФ). Симптомы заболевания проявляются эпизодами болезненных отеков мягких тканей (обострения), которые часто провоцируются падениями, внутримышечными инъекциями, вирусной инфекцией, растяжением мышц [6]. Наследственный ПОФ может проявляться в первую декаду жизни, начинаясь, чаще всего, с мягкотканых образований плече-лопаточной области, протекает волнообразно и заканчивается драматически. Цель этой работы описать случай наследственной формы оссифицирующего миозита, ассоциированного с редким вариантом мутации в гене *ACVRI*, начальные проявления которого вызвали затруднения в диагностике.

Описание случая

Девочка 9 лет поступила в НИИ ДООиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» с подозрением на злокачественное новообразование в области левой лопатки. Из истории заболевания известно, что около трех месяцев назад, после падения со скейта, стали беспокоить припухлость и уплотнение в области левой лопатки, что постепенно перешло на область шеи и вызывало болезненность при дотрагивании. Обратилась за врачебной помощью по месту жительства, онкологами для дифференцирования злокачественного процесса проведена биопсия. Получено гистологическое заключение — мезенхимомы и пациентка была направлена для дальнейшего обследования и лечения.

Status localis. Форма грудной клетки асимметричная, в области плечевого пояса (в основном области левой лопатки) визуально определяется мягкотканное образование с переходом на шею — слева и справа (рис.1). Также уплотнение мышц наблюдается в нижних отделах спины, болезненное при пальпации. Подвижность, вращение плеча, шейного отдела позвоночника и остальной части позвоночника не нарушены. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовой окраски, подкожно-жировой слой развит умеренно.

При обследовании: рост 130 см, вес — 24 кг, окружность головы — 51 см, сколиоз грудно-поясничного отдела позвоночника. Небольшое снижение слуха, дизартрия, психоэмоциональная сфера в норме, учится хорошо. Обращает на себя внимание аномалии развития скелета: лицо удлинненное, микроретрогнатия, наблюдается проксимальное положение 1-х пальцев кистей, вальгусное отклонение и укорочение первых пальцев стоп (рис. 2).



Рис. 1. Асимметрия в области левой лопатки из-за припухлости, распространяющейся на область шеи, сколиоз груднопоясничного отдела позвоночника



Рис. 2. Укорочение и вальгусная позиция 1-х пальцев стоп

Из анамнеза. Ребенок от первой беременности, которая протекала с токсикозом 1-го триместра. Роды в срок, ягодичное предлежание, вес -3050,0, рост 52 см. Закричала сразу. При рождении выявлена дисплазия тазобедренных суставов, получала консервативное лечение. Росла и развивалась в соответствии с возрастом. Ходит с 11 месячного возраста. Частые отиты. Дизартрия. С раннего детства отмечается некоторая скованность походки.



А



Б

Рис. 3. На рентгенограмме: а) искривление позвоночника: шейный отдел позвоночника соответствует возрасту, грудной отдел — боковое искривление в дорсальном направлении (S — образный сколиоз), поясничный лордоз; б) широкая шейка бедра с двух сторон.

При обследовании на простой рентгенограмме тела видны искривления позвоночника, широкая шейка бедра с двух сторон (рис. 3а, б). Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) органов грудной полости выявила увеличение в объеме мягких тканей левой половины спины с переходом на боковую поверхность грудной стенки и шеи от уровня С3 до уровня Th12 (менее плотные, по сравнению с окружающими мышцами, с максимальной толщиной до 4,6 см). Наблюдается утолщение и неоднородность подкожно-жировой клетчатки за счет множественных узловых образований. Структура костей на

исследованном уровне неоднородна. Изменений в легких не обнаружено.

Обследование сердца: эхокардиография — диагональные хорды левого желудочка, пролапс митрального клапана с регургитацией 1-й степени.

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства без патологии. Пересмотр биопсийного материала выявил доброкачественную миксоидную строму и веретенообразные клетки с овальными ядрами (рис. 4а, б) и высокой митотической активностью (рис. 4в, г), проведено иммуногистохимическое исследование (рис. 5) и сделано заключение: нодулярный фасцит.

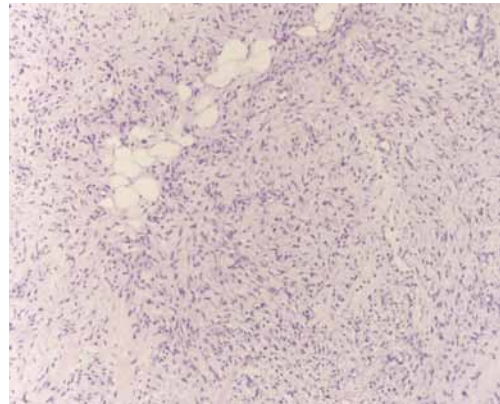
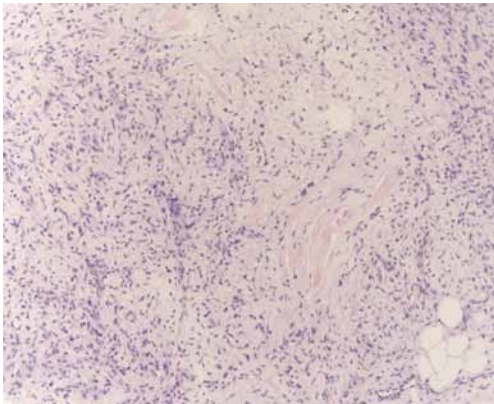


Рис. 4. Гистологическое исследование, показывающее веретенноклеточное новообразование с фокусами ксантоматоза и включениями в структуру групп липоцитов, волокнистые структуры стромы, капилляры. Окраска гематоксилином и эозином, а,б — $\times 100$

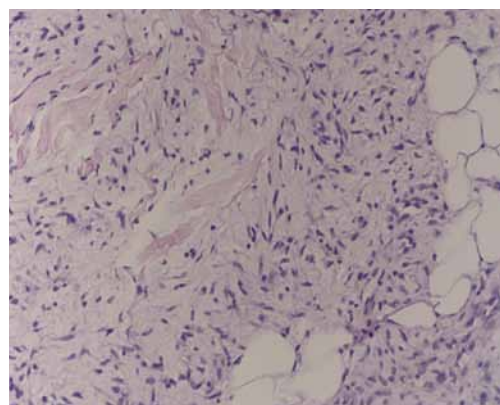
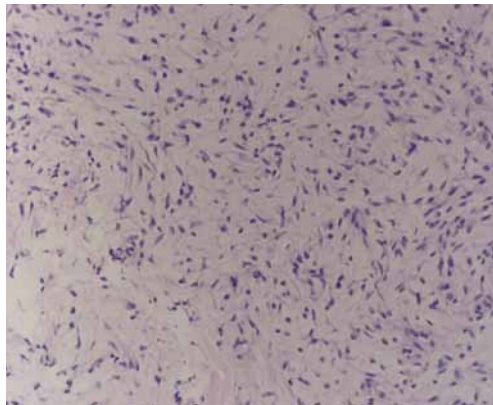
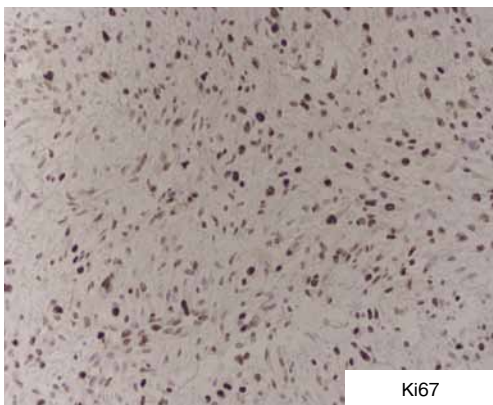
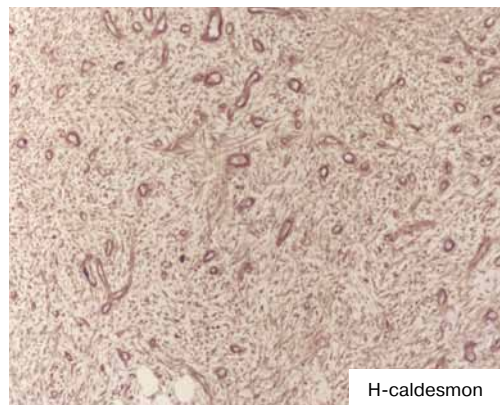


Рис. 4. Гистологическое исследование, демонстрирует отдельные физиологические митотические фигуры. Окраска гематоксилином и эозином, в,г — $\times 200$



Ki67



H-caldesmon

Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование с антителами к Ki 67 и H-caldesmon выявило а) интенсивное ядерное (Ki67); б) ядерно-цитоплазматическое (H-caldesmon) окрашивание клеточных структур. Заключение, нодулярный фасцит

Учитывая фенотип ребенка (наличие пороков развития), консультирована генетиком. С подозрением на прогрессирующую оссифицирующую фибродисплазию проведен молекулярно-генетический поиск мутаций в гене *ACVR1* (Activin Receptor IA).

Анализ кодирующих последовательностей и прилегающих интронных областей в «горячих» участках ДНК гена *ACVR1* выполнен с ДНК, полученной из лимфоцитов периферической крови, с использованием метода прямого автоматического секвенирования. Выявлена ранее описанная однонуклеотидная замена — с.1067G>A (p. Gly356Asp) в экзоне 9 гена *ACVR1*, в гетерозиготном состоянии. Обнаруженная герминальная мутация позволила подтвердить диагноз: прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия (болезнь Мюнхмайера), ассоциированная с миссенс-мутацией в гене *ACVR1*. Заболевание ассоциируется с врожденными аномалиями, наследуется по аутосомно-доминантному типу и, согласно литературным данным, с пенетрантностью 100%. К моменту рождения ребенка родителям было по 26 лет. Поскольку мутаций в гене *ACVR1* у родителей не выявлено, эта мутация у ребенка возникла “*de novo*”. За время наблюдения и обследования, в течение трех месяцев патологический процесс не прогрессировал, отмечалась положительная динамика в виде сокращения объема опухоли на спине и в области шеи.

Обсуждение

Для ПОФ характерно волнообразное течение, интервалы между обострениями могут быть продолжительными. Вместе с тем, заболевание неуклонно прогрессирует, распространяясь на скелетные мышцы и сухожилия, что приводит к нарушению функции опорно-двигательного аппарата. Обострения заболевания превращают больных в «окаменевших людей» [7-9].

У нашей пациентки припухлость в области лопатки появилась после травмы, которая увеличивалась и распространялась к области шеи в течение одного месяца. По данным литературы между травмой и первыми проявлениями заболевания проходит от 3-х до 6-и недель. У детей с ПОФ ранние изменения в мягких тканях развиваются в первый год жизни, или с 2-х до 5 лет с периодами медленного роста этих изменений [6,10]. Часто начальные (предкостные) изменения в мягких тканях пациентов с ПОФ ошибочно диагностируются как злокачественное образование (саркома, лимфома, агрессивный ювенильный фиброматоз или др. опухоли, нодулярный фасцит, остеомы и др.) [11]. Если отсутствует осведомленность

об особенностях проявления ПОФ на ранних стадиях, диагностические ошибки наиболее вероятны [11].

У нашей пациентки, в силу подозрения на неоплазию, была выполнена биопсия опухолевого образования. В гистологическом препарате не было выявлено пролиферирующих фибробластов и развивающихся остеоидных клеток, позволяющих диагностировать заболевание (рис. 4-5). Следует отметить, что признаки, характерные для ПОФ, появляются чаще во второй декаде жизни пациентов. Тем не менее, клиническое подозрение на ПОФ возможно в раннем возрасте на основании врожденных пороков развития, таких как широкая шейка бедра, вальгусное отклонение и укорочение первых пальцев стоп (рис. 2), которые являются постоянным, классическим признаком этого заболевания. Однако не все дети с деформациями пальцев ног могут быть больны ПОФ, но эти сведения всегда должны быть включены в дифференциальный диагноз [12]. Изменения в мягких тканях в плече-лопаточной области у таких детей могут быть причиной для диагностики ПОФ.

Генетической причиной большинства наследственных ПОФ является мутации в гене *ACVR1* (activin receptor IA), также известного как *ALK2* (activin-like kinase 2) (*ACVR1/ALK2*), локализованного на хромосоме 2q23-q24 [13, 14]. Ген *ACVR1* принадлежит суперсемейству рецепторов трансформирующего фактора роста (TGF- β superfamily). Как член семейства рецепторов BMP/TGF β , ген *ACVR1* кодирует костный морфогенетический белок (BMP-bone morphogenetic protein) [15]. Совсем недавно было показано, что ген *ACVR1* участвует в различных биологических процессах развития и регулирования костей, включая гетеротопическое окостенение хрящей, пороки развития сердца и репродуктивной системы. Считается, что передача сигналов через костные морфогенетические белки (BMPs) и их рецепторы является ключевым механизмом, регулирующим хондрогенез и эндохондральное образование кости [16]. К настоящему времени идентифицированы разные типы мутаций в гене *ACVR1*, ассоциированные с ПОФ, среди которых мутация с.617G>A (p.Arg206His) является наиболее распространенной в мировой популяции, обнаружена у 95% пациентов и «считается классической» [17, 18]. Мутации в других позициях гена *ACVR1* очень редкие и, как предполагается, являются причиной широкого разнообразия тяжести проявления заболевания. Изучение фенотипов ПОФ показало, что варианты фенотипов этих больных ассоциируются со специфическими мутациями в гене *ACVR1* [19]. Это относится к таким клиническим признакам,

как: возраст первых появлений заболевания, возраст оссификации и анатомической области оссификации. Кроме того, пороки развития пальцев ног (включая аплазию и гипоплазию), шейного отдела позвоночника, нарушения слуха, когнитивных расстройств, продолжительность жизни, отличаются у носителей разных атипичных мутаций в гене *ACVR1* [20, 21].

У нашей пациентки обнаружена редкая мутация с.1067G>A и, как уже упоминалось, первые признаки заболевания у нее появились в 9 лет. Единичный случай ПОФ с аналогичной гетерозиготной мутацией с.1067G>A(p.G356D) в гене *ACVR1* был обнаружен Furuya et al. в 2008 году. Они продемонстрировали пациента, у которого первые признаки заболевания (затруднения движения плеча) проявились в 10 лет, медленно прогрессировали и к 36 годам он не мог ходить. К 55 годам потерял слух и был прикован с аномальным эктопическим окостенением к постели [22].

Помимо гена *ACVR1*, включающегося в патогенез ПОФ, идентифицирован второй ген *NOG* (noggin gene). К настоящему времени известны несколько типов мутаций в разных позициях гена *NOG*. Следует отметить, что все найденные мутации (с.271G>T, с.274G>C, с.275G>A, с.276G>A, и с.283G>A) в гене *NOG* у больных с ПОФ были спонтанными и обнаружены как “*de novo*” [23].

Наиболее частой причиной смерти больных ПОФ является сердечно-легочная недостаточность; к такому выводу пришли Kaplan et al., которые изучили 371 больного с ПОФ. По данным этих авторов, средняя продолжительность жизни составляет 40 лет [24]. В настоящее время не существует эффективного лечения ПОФ, бисфосфонаты и кортикостероиды эффективны только во время приступов заболевания. На ранних стадиях болезни рекомендуется короткий 4-дневный курс высоких доз кортикостероидов, начатый в течение первых 24 часов после вспышки, что может помочь уменьшить интенсивность воспаления и отек тканей [7, 8].

Известно, что пациенты с ПОФ должны избегать травм, хирургических процедур. Иссечение появившегося образования, приводило к массивной воспалительной реакции и к дальнейшему прогрессированию гетеротопической оссификации. Даже диагностические процедуры, такие как инъекции, вакцинации, могут стать причиной обострения и прогрессирования заболевания [25-27].

Наша пациентка находится под наблюдением в специализированном лечебном учреждении, родители осведомлены о рациональном подходе к профилактике приступов заболевания.

Заключение

Для своевременной диагностики ПОФ врачевная осведомленность об особенностях проявления этого заболевания и мультидисциплинарный подход педиатра, онколога, патолога и генетика необходимы для ведения таких пациентов. Появление мягкотканного образования в плече лопаточной области и наличие врожденных аномалий у ребенка являются причиной для диагностики ПОФ. Генетическое тестирование становится подтверждающим методом в дифференциальной диагностике. Такой подход поможет избежать диагностических ошибок, неадекватных инвазивных медицинских процедур, определить тактику лечения и наблюдения за такими пациентами. Дальнейшие молекулярно-генетические исследования необходимы для определения будущей патогенетической терапии.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки и конфликта интересов, которые необходимо обнаружить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schiff MJ, Meara DJ. Myositis Ossificans of the Temporalis Muscle: Case Report and Review of the Literature // J Oral Maxillofac Surg. — 2013. — Vol. 71. — P. 1893-8.
2. Fite-Trepal L., Martos-Fernandez M., Alberola-Ferranti M. et al. Myositis ossificans of the masseter muscle: A rare location. Report of a case and review of literature // J Clin Exp Dent. — 2016. — Vol. 8. — P. 210-213.
3. Man S.C., Schnell C.N., Fufezan O. et al. Myositis ossificans traumatica of the neck — a pediatric case // Maedica (Buchar). — 2011. — Vol. 6. — P. 128-131.
4. Igrutinovic G., Mladenovic J., Jakovljevic A. et al. Non-traumatic myositis ossificans of the thigh. A case report // Ann Ital Chir. — 2019. — Vol. 8. — pii: S2239253X19030111.
5. Findlay I., Lakkireddi P.R., Gangone R., Marsh G. A case of myositis ossificans in the upper cervical spine of a young child // Spine (Phila Pa 1976). — 2010. — Vol. 35(25). — E1525-8. — doi: 10.1097/BRS.0b013e3181ec066b.
6. Pignolo R.J., Shore E.M., Kaplan F.S. Fibrodysplasia ossificans progressiva: clinical and genetic aspects // Orphanet J Rare Dis. — 2011. — Vol. 6(80). — doi:10.1186/1750-1172-6-80.
7. Dzukou T., Barbier C., Spyckerelle C. et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva in children. The interest of early diagnosis and treatment // Presse Med. — 2005. — Vol. 34(5). — P. 373-7.
8. Pignolo R.J., Shore E.M., Kaplan F.S. Fibrodysplasia ossificans progressiva: clinical and genetic aspects // Orphanet J Rare Dis. — 2011. — Vol. 6. — P. 80. — doi: 10.1186/1750-1172-6-80.
9. Shore E.M., Gannon F.H., Kaplan F.S. Fibrodysplasia ossificans progressiva why do some people have two skeletons? // J. Clin. Rheumatol. — 1997. — Vol. 3. — P. 84-89.

10. Kaplan F.S., Glaser D.L., Shore E.M. et al. The phenotype of fibrodysplasia ossificans progressiva // *Clin Rev Bone Miner Metab.* — 2005. — Vol. 3(3–4). — P. 183–188.
11. Kitterman J.A., Kantanie S., Rocke D.M., Kaplan F.S. Iatrogenic harm caused by diagnostic errors in fibrodysplasia ossificans progressiva // *Pediatrics.* — 2005. — Vol. 116 (5). — e654–61.
12. Kaplan F.S. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Clinical and Genetic Aspects // *J Rare Dis.* — 2011. — Vol. 6(80). — doi: 10.1186/1750-1172-6-80.
14. R ijer E., Miyazono K., Astr m A.K. et al. Chromosomal localization of three human genes encoding members of the TGF-beta superfamily of type I serine/threonine kinase receptors // *Mamm Genome.* — 1998. — Vol. 9(3). — P. 266–8.
15. Chakkalal S.A., Zhang D., Culbert A.L. et al. An ACVR1 R206H knock-in mouse has fibrodysplasia ossificans progressive // *J. Bone Miner. Res.* — 2012. — Vol. 27. — P. 1746–1756.
16. Song H., Wang Q., Wen J. et al. ACVR1, a therapeutic target of fibrodysplasia ossificans progressiva, is negatively regulated by miR-148a // *Int. J. Mol. Sci.* — 2012. — Vol. 13. —P. 2063–2077.
17. Valer J.A., Sanchez-de-Diego C., Pimenta-Lopes C. et al. ACVR1 Function in Health and Disease // *Cells.* — 2019. — Vol. 8(11). — pii: E1366. — doi: 10.3390/cells8111366.
18. Pacifici M., Shore E.M. Common mutations in ALK2/ACVR1, a multi-faceted receptor, have roles in distinct pediatric musculoskeletal and neural orphan disorders // *Cytokine Growth Factor Rev.* — 2016. — Vol. 27. — P. 93–104. — doi:10.1016/j.cytogfr.2015.12.007.
19. Kaplan F.S., Xu M., Seemann P. et al. Classic and atypical fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) phenotypes are caused by mutations in the bone morphogenetic protein (BMP) type I receptor ACVR1 // *Hum. Mutat.* — 2009. — Vol. 3. — P. 379–390. — doi:10.1002/humu.20868.
20. Carvalho D.R., Navarro M.M., Martins B.J. et al. Mutational screening of ACVR1 gene in Brazilian fibrodysplasia ossificans progressiva patients // *Clin. Genet.* — 2010. — Vol. 77(2). — P. 171–6. — doi:10.1111/j.1399-0004.2009.01256.x.
21. H ning I., Gillissen-Kaesbach G. Fibrodysplasia ossificans progressiva: Clinical course, genetic mutations and genotype-phenotype correlation // *Mol. Syndromol.* — 2014. — Vol. 5. — P. 201–211. — doi:10.1159/00036577024,52.
22. Nakahara Y., Suzuki R., Katagiri T. et al. Phenotypic differences of patients with fibrodysplasia ossificans progressive due to p.Arg258Ser variants of ACVR1 // *Hum. Genome Var.* — 2015. — doi: 10.1038/hgv.2015.55.
23. Furuya H., Ikezoe K., Wang L. et al. A unique case of fibrodysplasia ossificans progressiva with an ACVR1 mutation, G356D, other than the common mutation (R206H) // *Am. J. Med. Genet.* — 2008. — Vol. 14.6A. — P. 459–463.
24. Lucotte G., Houzet A., Hubans C. et al. Mutations of the noggin (NOG) and of the activin A type I receptor (ACVR1) genes in a series of twenty-seven French fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) patients // *Gene Couns.* — 2009. — Vol. 20(1). — P. 53–62.
25. Kaplan F.S., Zasloff M.A., Kitterman, J.A. et al. Early mortality and cardiorespiratory failure in patients with fibrodysplasia ossificans progressive // *J. Bone Joint Surg. Am.* — 2010. — Vol. 92. — P. 686–691.
26. Kaplan F.S., Tabas J.A., Gannon F.H. et al. The histopathology of fibrodysplasia ossificans progressiva. An endochondral process // *J. Bone Joint Surg. Am.* — 1993. — Vol. 75. —P. 220–230.
27. Ulusoy H. Fibrodysplasia ossificans progressiva without characteristic skeletal anomalies // *Rheumatol. Int.* — 2012. — Vol. 32. — P. 1379–1382.
28. Ravitsky V., Wilfond B.S. Disclosing individual genetic results to research participants // *Am J Bioethics.* — 2006. — Vol. 6(6). — P. 8–17.

Поступила в редакцию 11.03.2020 г.

*T.P. Kazubskaya¹, V.M. Kozlova¹, E.I. Trofimov³,
S.N. Mikhailova¹, O.A. Schagina²,
I.V. Bulycheva¹, L.V. Mekheda¹*

A rare variant of the hereditary form of myositis ossificans in clinical practice of oncologist

¹NN Blokhin's National Medical Research Center of Oncology,
²N.P.Bochkov's Research Center for Medical Genetics,
³Scientific Clinical Center of Otorhinolaryngology of FMBA, Moscow

Myositis ossificans is a rare disorder, characterized by heterotopic bone formation in muscles or soft tissues which is often mistaken for neoplasia. The reasons for ossification in these tissues may be different. In most cases there is a previous trauma, but etiology may be inheritable. Heritable myositis ossificans also called Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) is associated with mutations in the *ACVR1* gene and congenital abnormalities, of which malformations of the great toes is constant as well as wide femur neck. We report a case of FOP in the 9-year-old girl admitted to the clinic with swelling of the scapula and neck with a supposed diagnosis of mesenchymoma. The identified a rare germline mutation in the *ACVR1* gene was the decisive factor in confirming the diagnosis of the initial manifestation of FOP, before features of ossification can be were visible during histological examination. The case is of interest because of the rarity of the pathology and the difficulty of diagnosing the early manifestation of POF before the formation of the morphological picture and the need for a multidisciplinary approach in the management of these patients

Key words: Myositis ossificans progressive; genetic confirmation, *ACVR1* gene