



Extraskkeletal Ossifications – shedding new light on an old problem

Skostnienia pozaszkieletowe – stary problem w nowym świetle

© J ORTHOP TRAUMA SURG REL RES 4 (8) 2007

Original article/Artykuł oryginalny

TOMASZ CHIBOWSKI, IWONA SYROKA*, ANDRZEJ DZIDUSZKO, MARCIN PENCUŁA,
SŁAWOMIR ZABOREK, MIROSŁAW JABŁOŃSKI

Klinika Ortopedii i Rehabilitacji AM w Lublinie

Kierownik: dr hab. n. med. prof. AM Mirosław Jabłoński

*Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej AM w Lublinie

Kierownik: prof. dr hab. Elżbieta Korobowicz

Address for correspondence / Adres do korespondencji:

Klinika Ortopedii i Rehabilitacji AM w Lublinie

ul. Jaczewskiego 8, 20-950 Lublin, Poland

tel. (081) 7244184, email: furjab@rubikon.pl

Statistic/Statystyka

Word count/Liczba słów 2940/2308

Tables/Tabele 0

Figures/Ryciny 9

References/Piśmiennictwo 11

Received: 15.10.2007

Accepted: 08.11.2007

Published: 14.11.2007

Summary

Heterotopic ossifications vary in their etiology. They can be characterized by heterotopic appearance of bone tissue, as a result of metaplastic changes in connective tissue.

In this article we aimed to stress harmful influence of chronic inflammatory process, which can trigger heterotopic ossification. In the opinion of authors such pathology could result from over-treatment with passive motion exercises particularly in the vicinity of large joints.

The conclusions are based on observation of 129 male patients hospitalized in Rehabilitation and Orthopedic Clinic Medical Academy in Lublin in the period of 1999-2004 and detailed follow-up of the last three patients.

Key words: heterotopic periarticular ossification, passive motion exercise, rehabilitation

Streszczenie

Skostnienia pozaszkieletowe są jedną z jednostek chorobowych o wieloczynnikowej, złożonej etiologii charakteryzującą się heterotopowym powstawaniem tkanki kostnej, jako skutku końcowego przemian mataplastycznych tkanki łącznej. W pracy staramy się zwrócić uwagę na szkodliwy wpływ przewlekłego miejscowego stanu zapalnego wywołanego uporczywymi ćwiczeniami biernymi i jego miejsca wśród innych czynników ryzyka rozwoju skostnień.

Rozważania nad przyczynami powstawania skostnień oparto na obserwacjach zespołu i dokumentacji Kliniki z lat 1999-2004 (129 mężczyzn w wieku 25-75 lat) oraz na ostatnich trzech przypadkach hospitalizowanych pacjentów, a wyciągnięte wnioski wskazują na potrzebę ostrożności podczas leczenia ruchem biernym.

Słowa kluczowe: skostnienia, skostnienia okołostawowe, metaplazja, ćwiczenia bierne

INTRODUCTION

Clinical observations indicate that extraskeletal ossifications occur in people with central nervous system damage, particularly originating from injury, and their pathology is frequently defined as one of its complications.

The discussion over the causes of the occurrence of ossifications is based upon the observations of the team and the Clinic's documentation of 1999-2004 (129 men aged 25-75 years) as well as the course of the underlying disease and the formation of ossifications in three, recently hospitalized, patients.

The heterotrophic formation of bone tissue, spatially disorganized yet possessing all of its structural elements, is characteristic of the following diseases:

1. **Fibrodysplasia ossificans progressiva, a rare inherited autosomal disorder** (15 such patients registered in Poland), constituting a model of the known tissue processes, which, in a way, can be applied to the development analysis of periaricular ossifications, frequently observed in clinical practice. The etiopathogenesis of fibrodysplasia is a complex process and the development of this disease is affected by the hyperactivity of lymphoblasts in their expression of BMP4, a bone morphogenic protein number 4, as well as a decreased expression of the protein's antagonists, noggin and gremlin, in response to BMP administration. The BMP4 protein attracts single-nuclei cells, stimulates the formation of blood vessels, growth of connective tissue as well as endochondral osteogenesis processes. Mastocytes also play a significant role. They possess granularities filled with such chemical compounds as: histamin, heparyn, angiogenic proteins (basic fibroblast growth factor, endothelial growth factor, transforming growth factor beta), enzymes that degrade the intercellular matrix, inflammatory factors: TNF-alpha, leukotrienes and prostaglandins. Mastocytes are stimulated by various stimuli, both external, such as tissue damage, as well as internal, including immune system reactions. Prostaglandins significantly enhance the ossification process (1,2)

One of the first symptoms of the disease are congenital finger defects in newborns. The progressive process of soft tissue ossification continues throughout life. The focal points of extraskeletal ossifications occur during the first ten years of life and are the result of disease intensification, usually provoked by injury. The disease progresses in waves, consequently leading to loss of mobility, permanent handicap and total dependence upon caregivers already at the start of the third decade of life (3).

2. **Fibrodysplasia ossificans** – a disease caused by chronic muscular damage, leading to a chronic inflammation and, through retrograde lesions of the myocytes, to their death. During the repair process, the myocytes are replaced by connective tissue, and ossification foci form on its substratum. The group at risk includes patients chronically receiving intramuscular injections, combat sports contestants (consequence of re-

WSTĘP

Obserwacje kliniczne wskazują, że skostnienia pozaszkieletowe występują u osób z uszkodzeniami centralnego układu nerwowego, głównie pochodzenia urazowego i patologia ta jest często określana jako jedno z ich powikłań. Rozważania nad przyczynami powstawania skostnień oparto na obserwacjach zespołu i dokumentacji Kliniki z lat 1999-2004 (129 mężczyzn w wieku 25-75 lat) oraz na analizie przebiegu choroby podstawowej i powstawania skostnień u ostatnio hospitalizowanych trzech pacjentów.

Heterotopowe tworzenie niezorganizowanej przestrzenniej tkanki kostnej, ale ze wszystkimi elementami jej budowy jest charakterystyczne dla następujących znanych jednostek chorobowych:

1. **Postępującego kostniejącego zapalenia mięśni** (fibrodysplazji) rzadkiej choroby dziedziczonej autosomalnie (w Polsce zarejestrowanych jest 15 osób) i stanowiącej model zbadanych procesów tkankowych, które można w pewnym stopniu odnieść do analizy rozwoju stosunkowo często spotykanych w praktyce klinicznej skostnień okołostawowych. Etiopatogeneza fibrodysplazji jest procesem złożonym, a na rozwój tego schorzenia wpływa nadmierna reaktywność linii limfoblastów w ekspresji białka morfogenetycznego kości nr 4 (BMP4) oraz obniżona ekspresja jego antagonistów noginy i gremliny w odpowiedzi na podanie białka BMP. Białko BMP4 przyciąga komórki jednojądrzaste, pobudza powstawanie naczyń krwionośnych, rozrost tkanki łącznej oraz procesy kościotworzenia szlakiem śródchrzęstnym. Znaczenie ma również funkcja komórek tłuszcznych (mastocytów) zawierających ziarnistości wypełnione związkami chemicznymi takimi jak: histamina, heparyna, białka angiogenne (podstawowy czynnik wzrostu fibroblastów, czynnik wzrostu śródbłonka naczyń, transformujący czynnik wzrostu beta), enzymy rozkładające substancje międzykomórkową, związki wywołujące zapalenie: TNF-alfa, leukotrieny i prostaglandyny. Komórki tłuszczne są pobudzane przez różne bodźce zarówno zewnętrzne np. uszkodzenie tkanek jak i wewnętrzne w tym reakcje układu odpornościowego. Prostaglandyny znacznie wspomagają proces kostnienia [1, 2]. Jednym z pierwszych objawów choroby są wrodzone wady paluchów u noworodków. Postępujący proces kostnienia tkanek miękkich zachodzi w ciągu dalszego życia. Ogniska kostnienia pozaszkieletowego pojawiają się w pierwszej dekadzie i są wynikiem zaostżenia choroby z reguły prowokowanego urazem. Choroba przebiega rzutami, w efekcie prowadząc do unieruchomienia, trwałego kalectwa i stałego uzależnienia od opieki osób innych na początku trzeciej dekady życia [3].
2. **Kostniejącego zapalenia mięśni** – choroby spowodowanej przewlekłym uszkodzaniem mięśni, prowadzącym do przewlekłego stanu zapalnego i poprzez zmiany wsteczne komórek mięśniowych do ich obumierania. W drodze naprawy komórki mięśniowe

peated direct injuries to the quadriceps muscle of thigh (so called low kick) as well as other persons subjected to repeated muscle injuries.(4)

3. **Periarticular ossifications** – often with delayed complications, occurring in people with paresis of the extremities as well as patients bedridden for extensive time periods due to central nervous system damage. The factors conducive to the disorder include autonomic system dysfunctions, urinary and respiratory tract infections, anemia, hypoproteinemia, incorrectly performed passive exercises.

The analysis of the Clinic's material from 1999-2004 turns attention to the typical localizations of the ossifications in the area of large joints, mainly of the hips, less so of the knees, while in two cases the ossification pertained to multiple joints, both of the upper and lower extremities. All of these patients were regularly and intensively subjected to passive rehabilitation. The time to diagnosis of the ossifications varied between 8 weeks and two years from the experienced CNS injury.

Surgical treatment, as the only effective treatment at the stage of progression of joint movement-limiting ossification, was made dependent upon the degree of limitation as well as "ossification maturity". The patients qualified for the surgical procedure were devoid of inflammatory symptoms were post normalization of blood serum alkaline phosphatase. Due to ossifications in the hip area, effectively disabling sitting, was operated in 16 patients, including 2 bilaterally. After 5 years, a relapse of the hip bending limitation was observed in one of the previously operated patients.

Case I

In January 2007 during a car ride the patient, age 30, has suffered a sudden stop of circulation (ventricular tachycardia progressing into articular fibrillation in the course of the preexcitation syndrome). The patient lost consciousness, the car turned off the road. A passerby called for an ambulance. Fifteen minutes have elapsed from the start of the incident to resuscitation and, despite a persistent reanimation efforts the patient did not regain consciousness. The respiratory failure patient was transported into an Intensive Therapy Unit where, for two weeks, he had not regained consciousness. The patient was ventilated mechanically, initial intubation followed by tracheotomy on the 10th day. Without pharmacological agents the patient's blood pressure was about 130/80 mmHg. Additionally, during the first days of the treatment a convulsive state persisted. Head imaging scans showed extensive brain damage due to ischemia as well as cerebral atrophy. Laboratory test results showed the characteristics of recent heart muscle ischemia. During the physical exam a paresis of all four extremities was noted along with a growing muscular hypertrophy and cognitive dysfunctions. During his stay on the ICU the patient experienced urinary tract infections. In March he was transferred to the Neurological Unit, where he suf-

zostają zastąpione tkanką łączną, a na jej podłożu dochodzi do powstania ognisk kostnienia. W grupie ryzyka znajdują się osoby przewlekłe otrzymujące zastrzyki domięśniowe, zawodnicy sztuk i sportów walki (następstwo powtarzanych urazów bezpośrednich mięśnia czworogłowego uda tzw. low kick) oraz inne osoby podlegające przewlekłym urazom mięśni [4].

3. **Skostnień okołostawowych** – częstego późnego powikłania występującego u osób z niedowładami kończyn oraz długotrwale leżących w następstwie uszkodzenia centralnego układu nerwowego. Wśród czynników sprzyjających wymienia się zaburzenia funkcji układu autonomicznego, infekcje układu moczowego i oddechowego, anemię, hipoproteinemię, nieumiejętnie prowadzone ćwiczenia bierne.

Analiza materiału Kliniki z lat 1999-2004 zwraca uwagę na typowe lokalizacje skostnień w okolicy dużych stawów, głównie biodrowych, rzadziej kolanowych, a w dwóch przypadkach skostnienia dotyczyły wielu stawów zarówno kończyn górnych jak i dolnych. Wszystkie te osoby były regularnie i intensywnie poddawane procesowi biernego usprawniania. Czas rozpoznania wystąpienia skostnień wahał się od 8 tygodni do dwu lat od doznanego uszkodzenia CUN.

Leczenie operacyjne, jako jedyne skuteczne w stadium rozwoju skostnień ograniczającym ruchomość w stawie, uzależniano od stopnia ograniczenia oraz „dojrzałości skostnień”. Do zabiegu kwalifikowano pacjentów bez objawów zapalnych i po normalizacji poziomu fosfatazy zasadowej we krwi. Z powodu skostnień okolicy bioder uniemożliwiających siadanie skutecznie operowano 16 osób, w tym 2 obustronnie. Po okresie 5 lat zaobserwowano nawrót ograniczenia ruchu zginania biodra u jednej operowanej uprzednio osoby.

Przypadek I

W styczniu 2007 podczas jazdy samochodem u pacjenta w wieku 30 lat doszło do nagłego zatrzymania krążenia (częstoskurcz komorowy przechodzący w migotanie komór w przebiegu zespołu preekscytacji). Pacjent stracił przytomność, samochód zjechał na pobocze. Przypadkowy przechodzień wezwał karetkę. Od początku zdarzenia do resuscytacji minęło około 15 minut i mimo uporczywej akcji reanimacyjnej chory nie odzyskał świadomości. Niewydolny oddechowco został przewieziony do Oddziału Intensywnej Terapii gdzie przez dwa tygodnie nie odzyskiwał świadomości. Wentylowany mechanicznie, początkowo zaintubowany, następnie w dziesiątej dobie wykonano tracheotomię. Ciśnienie tętnicze krwi bez środków presyjnych wynosiło ok. 130/80 mmHg. Dodatkowo w pierwszych dniach leczenia utrzymywał się stan drgawkowy. W badaniach obrazowych głowy stwierdzono rozlane uszkodzenie mózgu w przebiegu niedotlenienia oraz zaniki korowe. W badaniach laboratoryjnych były obecne cechy świeżej martwicy mięśnia sercowego. W badaniu przedmiotowym stwierdzono niedowład czterokończynowy z narastającą hipertonią mięśniową

ferred a bilateral arthritis of the knee joints with inflammatory exudate as well as damage to the left shoulder blade. The continuing generalized massive hypertony of the muscle lead to joint contracture. In June, the patient was admitted into the Orthopaedics and Rehabilitation

oraz zaburzenia poznawcze. W trakcie pobytu na OIT pacjent przeżył infekcje dróg moczowych. W marcu został przeniesiony do Oddziału Neurologicznego, gdzie podczas pobytu doznał obustronnego zapalenia stawów kolanowych z wysiękiem oraz uszkodzenia lewego barku.

Fig. 1. Massive heterotopic periarticular ossifications of the both hips with the prevalence at the medial aspects of the upper thighs (medial compartments) as seen on the plain a-p radiogram of the pelvis (case 1)

Ryc. 1. Rozległe heterotopowe okołostawowe skostnienia obu stawów biodrowych, widoczne zwłaszcza po stronie przyśrodkowej (przedział przywodzicieli) (przypadek 1)

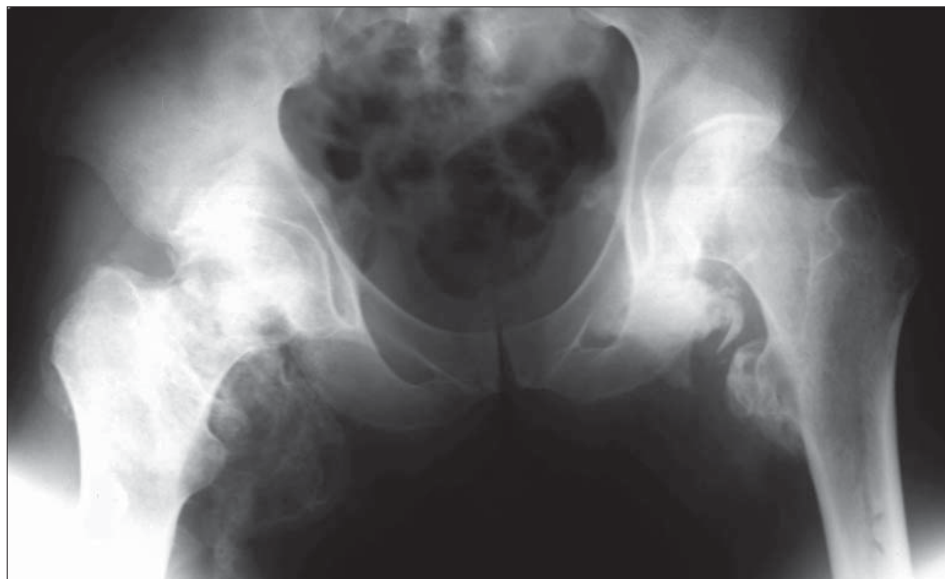


Fig. 2. Discrete ossifications in the region of the anterior aspect of the right distal femur (case 1)

Ryc. 2. Wyraźne skostnienia łączące się z przednią dalszą częścią prawej kości udowej (przypadek 1)



Fig. 3. Massive ossifications at the anterior aspect of the distal left femur reaching the base of the patella (case 1)

Ryc. 3. Rozległe skostnienia posadowione na przedniej dalszej części prawej kości udowej sięgające podstawy rzepki (przypadek 1)

Clinic in an overall average state, lying down, without respiratory dysfunction, reacting with a scream to every movement attempt, with muscle hypertony manifested as muscle rigidity, with talipes equinovarus (club foot), characteristics of injury to the left shoulder blade. The patient had changes to the contours of the knee joints without exudate. Only the range of motion in the joints of the upper right extremity could be considered as functional. The joints of the remaining extremities had very painful motion limited to barely a few degrees. Furthermore, a conversational contact with the patients was very difficult. The results of laboratory tests carried out on the 5th day post-admission were as follows: hemoglobin 13.5 g/dl, OB 7 mm/h, alkaline phosphatase 452 U/L, total calcium 9.16mg/dl. Radiological tests demonstrated massive ossifications in the areas of the hip joints (fig. 1), knee joints (fig. 2, 3), ankle joints, left elbow joint as well as within the quadriceps muscles of both thighs. Patient history, collected from his wife, indicated intensive passive exercises performed by a your physical therapist from the beginning of hospitalization at the Neurological Unit.

Case II

Patient, 56 years old, was hospitalized since April, initially at the Unit of Neurology, followed, after a few days to the Neurosurgery Unit with a diagnosis of epidural bleeding from a broken aneurism in the left central artery of the brain. He was operated and the aneurism was sugically clipped. Directly following the surgery the patient, still asleep, was taken to the Intensive Care Unit and kept for a week in a pharmacologically-induced sleep, while mechanically ventilated. The CT scan showed ischemia of the left cerebral hemeisphere. A tracheoto-

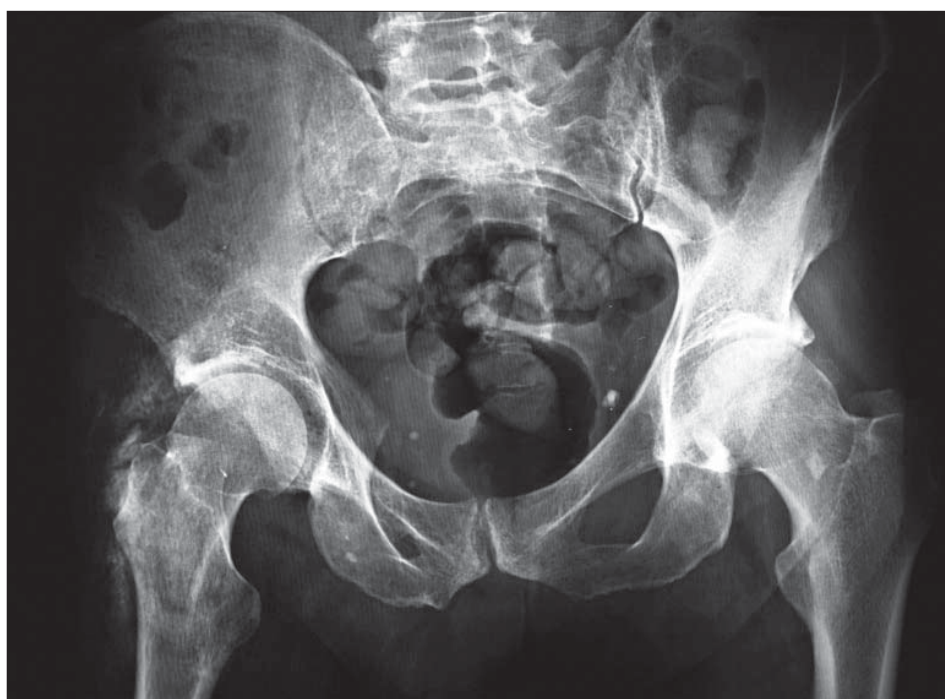
Nadal utrzymywała się uogólniona masywna hipertonia mięśniowa doprowadzająca do przykurczów stawowych. W czerwcu pacjent został przyjęty do Kliniki Ortopedii i rehabilitacji w stanie ogólnym średnim, leżący, wydolny oddechowo, reagujący krzykiem na każdy ruch, z hipertonią mięśniową o charakterze sztywności, stopy w ustawieniu końsko-szpotawym, cechy urazu lewego barku. U pacjenta obecne były zmienione obrysy stawów kolanowych bez cech wysięku. Jedynie zakres ruchów w stawach kończyny górnej prawej można było uznać za funkcjonalny. W pozostałych stawach kończyn ruch odbywał się w zakresie kilku stopni z dużą bolesnością. Dodatkowo kontakt słowny z chorym był znacznie utrudniony. W badaniach laboratoryjnych wykonanych w piątym dniu po przyjęciu -hemoglobina 13,5 g/dl, OB 7 mm/h, fosfataza alkaliczna 452 U/L, wapń całkowity 9,16mg/dl. Badania radiologiczne wykazały masywne skostnienia w okolicy stawów biodrowych (ryc. 1), kolanowych (ryc. 2, 3), skokowych, stawu łokciowego lewego oraz w obrębie mięśni czworogłowych obydwu ud. Wywiad zebrany od żony wskazywał na intensywnie prowadzone ćwiczenia bierne przez młodego terapeutę od początku hospitalizacji w ramach Oddziału Neurologicznego.

Przypadek II

Pacjent lat 56 był hospitalizowany od kwietnia, początkowo w Oddziale Neurologii, następnie po kilku dniach przeniesiony do Oddziału Neurochirurgii z rozpoznaniem krwawienia podpajęczynówkowego z pękniętym tętniakiem lewej tętnicy środkowej mózgu. Przebył leczenie operacyjne, podczas którego zaklipsowano szypułę tętniaka. Bezpośrednio po zabiegu pacjent jako niewybudzony został przekazany do Oddziału Intensywnej Terapii i prowadzony we śnie farmakologicznym przez tydzień,

Fig. 4. Plain a-p radiogram of the pelvis showing discrete ossifications of the lateral aspect of the right hip joint with less pronounced pathology of the left (case 2)

Ryc. 4. Radiogram miednicy przedstawia wyraźne skostnienie bocznej części prawego stawu biodrowego oraz mniej nasilone zmiany w okolicy lewego (przypadek 2)



my was carried out due to the prolonged coma. The patient's stay at the ICU was further complicated by respiratory tract infections. The patient was again admitted into the Neurosurgery Unit in mid-May. After a month, the patient was admitted into the Orthopedics and Rehabilitation Clinic. The patient was conscious, making visual contact, carrying out simple commands, with aphasia and a severe right-sided palsy. Physical exam demonstrated an insufficiency of flexion in the right elbow joint by about 90°, as well as flexion contracture in the right knee joint with an extension deficit of 15°. Laboratory tests results showed characteristics of urinary tract infection, without clinical symptoms, while the x-rays showed ossification of the right hip area. (fig. 4, 5, 6). Results of alkaline phosphatase tests performed during hospitalization were 210 U/L at the end of June, after a week - 265 U/L, and two days later an intramuscular preparation of bioalkaline was administered. Following two weeks post-injection the result of the alkaline phosphatase test was 168 U/L, and 78 U/L (normal) after 6 weeks.

Case III

In November, a patient aged 36, in an overall serious condition, with severe abdominal pains arrived at the Intensive Care Unit, and then at the Surgery Unit, diagnosed with acute pancreatitis. Subjected to a surgical procedure on day 2 – necrotized tissue was removed and peritoneal drainage was put in place. Based on a mid-surgery test Balser's necrosis was diagnosed. Three weeks later, the patient underwent a second operation. The clinical course of the disease was serious. The patient had a 40° C fever of sepsis origin, not responsive to targeted antibiotic therapy. Patient's respiratory system

wentylowany mechanicznie. Badanie KT wykazało niedokrwienie lewej półkuli mózgu. Z powodu przedłużającej się śpiączki wykonano tracheotomię. Pobyt w OIT był powikłany infekcją dróg oddechowych. Pacjent został ponownie przyjęty do Oddziału Neurochirurgii w połowie maja. Miesiąc później został przyjęty do Kliniki Ortopedii i Rehabilitacji. Chory był przytomny, w kontakcie wzrokowym, spełniający proste polecenia, z afazją i głębokim niedowładem połowicznym prawostronnym. W badaniu przedmiotowym stwierdzono niedostatek prostowania prawego stawu łokciowego o ok. 90°, a także przykurcz zgięciowy w stawie kolanowym prawym z deficytem wyprostów ok. 15°. Badania laboratoryjne wykazały cechy infekcji w drogach moczowych przy braku objawów klinicznych, a na zdjęciach rentgenowskich stwierdzono skostnienia okolicy prawego biodra (ryc. 4, 5, 6). Wyniki badań fosfatazy alkalicznej w trakcie hospitalizacji wynosiły pod koniec czerwca 210 U/L, po tygodniu 265 U/L, dwa dni później podano preparat bisfosfonianów dożylnie. Po dwóch tygodniach od iniekcji wynik badania fosfatazy alkalicznej wynosił 168 U/L, a po sześciu tygodniach 78 U/L (norma).

Przypadek III

W listopadzie pacjent lat 36 w stanie ogólnym ciężkim z silnymi dolegliwościami bólowymi brzucha trafił do Oddziału Intensywnej Terapii, a następnie Oddziału Chirurgii z rozpoznaniem ostrego zapalenia trzustki. W drugiej dobie leczony operacyjnie – usunięto masy martwicze i założono drenaż otrzewnowy. Na podstawie badania śródoperacyjnego rozpoznano martwicę balsewską. Po trzech tygodniach pacjent przebył drugą operację. Klinicznie przebieg choroby był ciężki. Pacjent gorączkował septycznie do 40° C bez odpowiedzi na

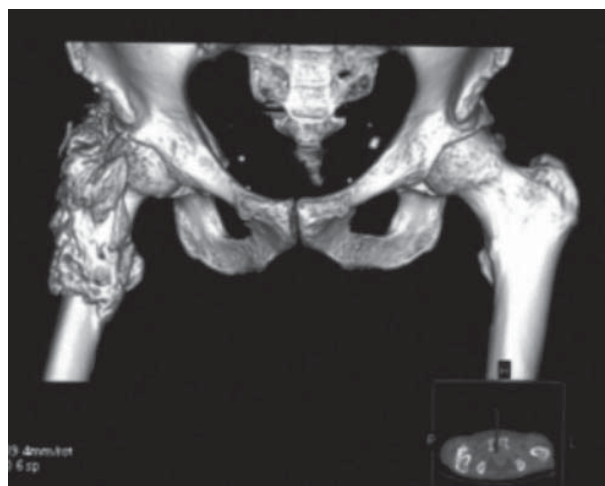


Fig. 5. CT 3-D reconstruction of the ossifications from the Fig. 4 demonstrates the extension of bony bridges at the right hip joint
Ryc. 5. Rekonstrukcja KT zmian z ryc. 4 ujawnia ich rozległość pod postacią mostu kostnego w okolicy prawego biodra

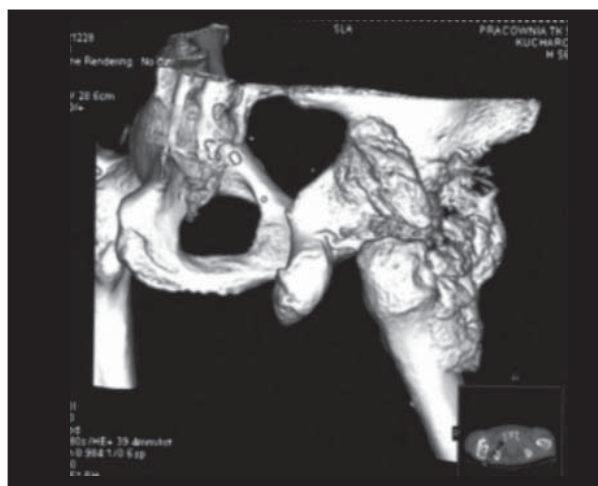


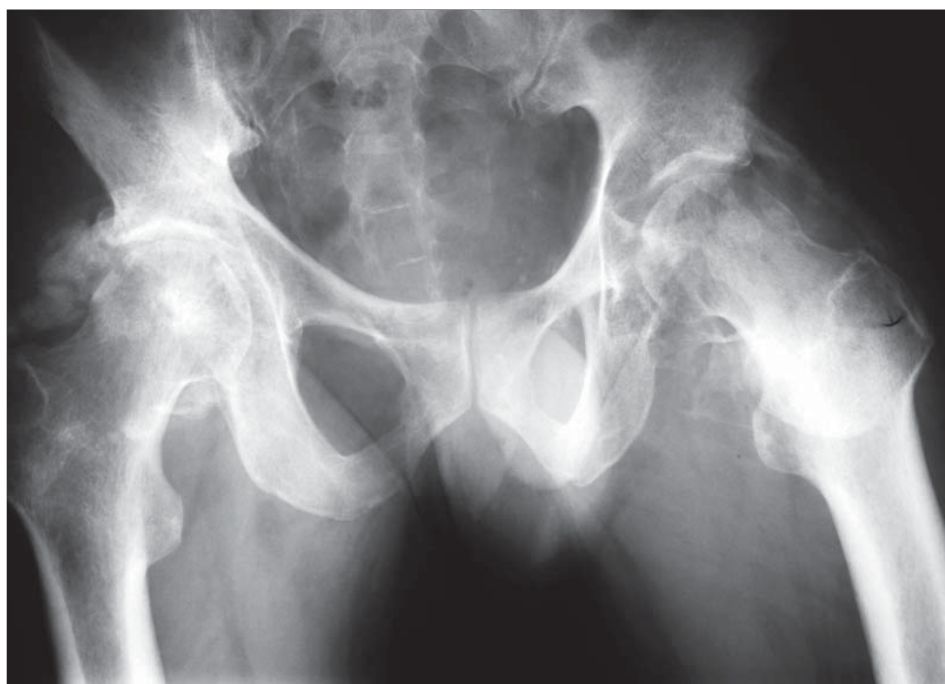
Fig. 6. Postero-lateral aspect of the heterotopic bone as shown by CT 3-D reconstruction from Fig. 4 reveals the massive ossification at the both acetabular and anterior inferior iliac spine bridging to the anterior aspect of proximal femur
Ryc. 6. Rozległość masywnych skostnień po stronie tylno-bocznej prawego stawu biodrowego (z ryc. 4) jest doskonale widoczna w obrazie przestrzennym KT

was functional, circulatory system - tachycardia, without a drop in blood pressure. The patient was fed intravenously for four weeks, followed by tube feeding through an intestinal intubation. Laboratory test results demonstrated significant anemia - HGB 7.4 g/dl, erythrocytes 2.24 mln/ul, thrombocytopenia as well as Disseminated Intravascular Coagulation (DIC). The vascular bed was repeatably supplemented with blood preparations. After five weeks, due to the overall patient status as well as gasometric tests the patient was connected to a respirator. At the end of December, the patient, in a severe condition, with respiratory dysfunction, mechanically ventilated was transferred to the Surgery Clinic, where a relaparotomy, drainage of the pancreatic area and tracheotomy were performed and extraintestinal feeding was restored. The overall status of the patient gradually improved and in an average state, in February, the patient was released into the Surgery Unit for further treatment. The patient was discharged home in May. At the beginning of July the patient was admitted into Orthopaedics and Rehabilitation Clinic, in a generally good condition, demonstrating a complete logical verbal contact. The patient was immobilized in a wheelchair, weakened, with muscle atrophy of the lower extremities as well as knee joint contractures – growth deficit of about 60°. In the hip joints a restricted extension of about 10° as well as a limited abduction and adduction, ankle joints painful during a loading. Laboratory test results: h HGB-4.9 g/dl, OB-12 mm/h, alkaline phosphatase -102 U/L, total calcium 9.90mg/dl. Radiological tests showed ossification of both hip joints (fig. 7, 8, 9). After two weeks a preparation of bisphosphonates was administered intravenously, when a month after the injection the alkaline phosphatase level was 54 U/L. During a hospitalization

celowaną antybiotykoterapię. Oddechowo był wydolny, krążeniowo – tachykardia, bez spadków ciśnienia tętniczego krwi. Przez cztery tygodnie był żywiony dożylnie, następnie założono sondę dojelitową i rozpoczęto żywienie dojelitowe. W badaniach laboratoryjnych znaczna anemizacja – HGB 7,4 g/dl, erytrocyty 2,24 mln/ul, małopłytkowość oraz wykładniki rozsianego śródnaczyniowego wykrzepiania (DIC). Wielokrotnie uzupełniano łożysko naczyniowe preparatami krwi. Po pięciu tygodniach ze względu na stan ogólny i badania gazometryczne podłączono pacjenta do respiratora. Pod koniec grudnia chory w stanie ciężkim, niewydolny oddechowo, wentylowany mechanicznie został przeniesiony do Kliniki Chirurgii, gdzie w trakcie hospitalizacji wykonano relaparotomię, drenaż okolicy trzustki, tracheotomię, powrócono do żywienia pozajelitowego. Stan ogólny chorego stopniowo się poprawiał i w stanie średnim został wypisany pod koniec lutego do Oddziału Chirurgii celem dalszego leczenia. Chory został wypisany do domu w maju. Do Kliniki Ortopedii i Rehabilitacji został przyjęty na początku lipca w stanie ogólnym dość dobrym, w pełnym logicznym kontakcie słownym, poruszający się na wózku inwalidzkim, osłabiony, z zanikami mięśniowymi kończyn dolnych oraz przykurczami zgięciowymi stawów kolanowych - deficyt wyprostów ok. 60°. W stawach biodrowych deficyt wyprostów ok. 10° oraz ograniczone odwiedzenie i przywiedzenie, stawy skokowo-goleniowe bolesne podczas obciążania. W badaniach laboratoryjnych HGB-4,9 g/dl, OB-12 mm/h, fosfataza alkaliczna-102 U/L, wapń całkowity 9,90mg/dl. W badaniach radiologicznych stwierdzono skostnienia obydwu stawów biodrowych (ryc. 7, 8, 9). Po dwóch tygodniach podano preparat bisfosfonianów dożylnie, po miesiącu od iniekcji poziom fosfatazy alkalicznej wynosił 54 U/L.

Fig. 7. Extensive periarticular ossifications of the both hip joints as seen on the plain a-p radiogram (case 3)

Ryc. 7. Przypadek 3. Radiogram miednicy ujawniający skostnienia w okolicy obu stawów biodrowych



an intense redression of the contractured ischio-crural joints using elevation slings, belts as well as changable plaster casts. The contracted muscles were also injected with botulin toxin. At the beginning of September the patient was discharged to continue the treatment at the Out-patient Department. At the discharge day the patient actively stretched his knee's with a 5% deficit and, following intense redression, with analgesic medication, the ossifications did not form in the knee joints.

DISCUSSION

Following the above presented cases, a thought arises to discuss the factors benefiting the occurrence of the ossifications. Each of the patients, either for a shorter or a longer period of time, was at a very serious overall health status. The first two patients suffered primary damage to the central nervous system (one patient during the circulation pause followed by ischemia, the other during a process resembling the injury). The primary disease of the third patient was not related to the central nervous system, but complications following a septic shock, the Intravascular Coagulation Symptom, as well as respiratory insufficiency may have lead to its damage, despite a lack of any atrophies in the neurological test. The clinical status of the motor organ of the herein presented patients attested to lack of appropriate care (joint contractures).

The physical therapy of the first patient was carried out by a starting physical therapist, who concentrated heavily on muscle hypertonia. He worked very intensively, which resulted in inflammation of both knee joints, with exudate, as well as damage to the left shoulder blade (sprain). From the wife's relation of the events, the exercises were painful to the patient. In this way, massive

Podczas hospitalizacji prowadzono intensywną redresję przykurczonych mięśni kulszowo-goleniowych przy pomocy podwieszek, pasów oraz zmienianych opatrunków gipsowych w tym komorowych. Ostrzyknięto także przykurczone mięśnie toksyną botulinową. Pacjent na początku września wypisany celem kontynuacji leczenia do Oddziału Dziennego. W dniu wypisu czynnie prostował kolana z deficytem ok. 5° i pomimo intensywnej redresji prowadzonej przy działaniu leków przeciwbólowych do skostnień w obrębie stawów kolanowych nie doszło.

OMÓWIENIE ZAGADNIENIA

Rozpatrując przedstawione powyżej przypadki można rozważać nad czynnikami sprzyjającymi powstawaniu skostnień. Każdy z pacjentów przez dłuższy lub krótszy okres czasu był w stanie ogólnym bardzo ciężkim. Dwoch pierwszych doznało pierwotnie uszkodzenia centralnego układu nerwowego (pierwszy w drodze zatrzymania krążenia z następczym niedotlenieniem, drugi w procesie podobnym jak podczas urazu). Pierwotne schorzenie trzeciego chorego nie dotyczyło układu nerwowego, ale powikłania w postaci sepsy, zespołu wewnątrznaczyniowego wykrzepiania oraz niewydolności oddechowej mogły doprowadzić do jego uszkodzeń mimo braku ubytków w badaniu neurologicznym. Stan kliniczny narządu ruchu przedstawionych pacjentów świadczył o zaniedbaniach (przykurcze stawowe).

Usprawnianie pierwszego pacjenta prowadził początkujący fizjoterapeuta, który starał się forsować hipertonię mięśniową. Ćwiczył bardzo intensywnie, czego dowodem było zapalenie obu stawów kolanowych z wysiękiem oraz uszkodzenie lewego barku (podwichnięcie). Z relacji żony ćwiczenia odbywały się z silną reakcją bólową pacjenta. W ten sposób doszło do powstania

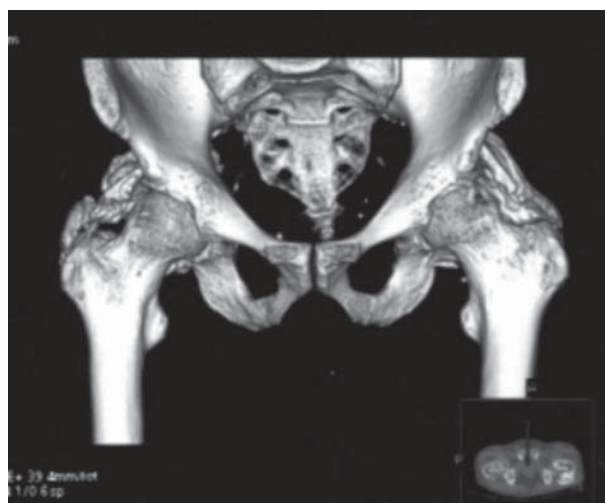


Fig. 8. Anterior view of the 3-D CT reconstruction of heterotopic bone of the Fig. 7 demonstrates involvement of the lateral aspect of both hips, predominantly of the articular capsule

Ryc. 8. Przestrzenne KT (widok od przodu) odpowiadające obrazom z ryc. 7 informuje o zajęciu skostnieniami bocznych części obu stawów biodrowych, zwłaszcza w obrębie torby stawowej



Fig. 9. Posterior view of the 3-D CT reconstruction of heterotopic bone of the Fig. 7 shows the extension of heterotopic periarticular ossifications virtually bridging from ilium to the greater trochanter over postero-superior aspects of both hip joints

Ryc. 9. Przestrzenne KT (widok od tyłu) odpowiadające obrazom z ryc. 7 przedstawia rozległość mostów kostnych, łączących okolice nadpanewkową kości biodrowych z krętarzami wielkimi

ossifications formed in the hip, knee, and ankle joints as well as in the area of the quadriceps muscle of the thigh and the left elbow. Observing the disease course of the second patient, with a right-sided partial palsy, it should be noted that the ossification pertained only to the hip joint of the immobile extremity and not the other joints of the right side's extremity. The clinical image showed a contracture of the flexors of the right elbow and the right ischio-crural muscles, with a 15° restricted extension in the knee. The left hip, with which the patient made active movements within his physiological range was not affected by the ossifications. In the case of the third patient, without any neurological deficits, however with a significant reduction of the muscle mass and massive contractures of the ischio-crural muscles of the lower extremities, ossifications of both hips are present.

Therefore, the etiopathogenesis of non-genetically conditioned ossifications the following events scenario may be considered: a mechanical stimulus leads to tissue rheumatization and to a local inflammation, the intensiveness of which is adequate to the strength of the stimulus, and therefore, also to the degree of the damage. The damage itself is also dependent upon the reactivity of the inflammatory cells and the release of mediator molecules. At the normal conditions the inflammatory reaction is adequate and controlled by the body. Therefore, the mechanical stimulus must act for an extensive period of time, leading to a change of the acute inflammation into a chronic one and maintenance of the level of inflammatory mediators on a continuously aggravated level. This favors a phenomenon of metaplasia, which is a certain form of adaptation and leads to the appearance of cells morphologically and functionally different from their progenitors, yet better surviving at the conditions of the chronic action of the stimulus. (5,6).

The elimination of the inflammatory process is initiated with the removal of the damaged cells and their substitution by cells of the same morphology and function (a renewal based on tissue reconstruction, is associated with cell proliferation followed by their differentiation) or substitution of the site damaged during the inflammatory process with connective tissue (this takes place in tissues with a low ability for regeneration). The ability for a regeneration of a given tissue is tightly associated with the life cycle of its constituent cells. Highly differentiated cells of the given tissue do have the ability to divide, and the renewal process depends on the presence of extra cells. These cells are just slightly differentiated and distributed within the highly differentiated tissue, eg. satellite cells in the skeletal muscles, osteogenic cells in the bone, fibroblasts of the connective tissue. These are the starting cells in the regeneration process, as well as a starting point for the metaplasia process (5,7).

Assuming, that the factor favoring metaplasia may be the chronic traumatization of tissue, it may be concluded that an incorrectly performed muscle therapy, particularly persistent passive exercises may be the cause of the

masywnych skostnień stawów biodrowych, kolanowych, skokowych oraz w obrębie mięśni czworogłowych ud i łokcia lewego. Patrząc na obraz choroby drugiego pacjenta z niedowładem połowicznym prawostronnym należy zwrócić uwagę, iż skostnienia dotyczyły tylko okolicy stawu biodrowego kończyny niedowładnej, a nie innych stawów kończyn strony prawej. W obrazie klinicznym obecny był przykurcz zginaczy łokcia prawego i mięśni kulszowo-goleniowych prawych z deficytem wyprostu kolana 15°. Biodro lewe, w którym chory wykonywał ruchy czynne w fizjologicznym dla niego zakresie nie było dotknięte skostnieniami. W przypadku trzeciego pacjenta, bez deficytów neurologicznych, natomiast ze znacznym zmniejszeniem masy mięśniowej i masywnymi przykurczami mięśni kulszowo-goleniowych kończyn dolnych, w obrazie mamy skostnienia obu bioder.

W związku z tym w etiopatogenezie skostnień nie uwarunkowanych genetycznie można rozważyć następujący scenariusz zdarzeń: bodziec mechaniczny prowadzi do traumatyzacji tkanek i miejscowego stanu zapalnego, którego nasilenie jest adekwatne do siły bodźca, a co za tym idzie stopnia uszkodzenia, które również jest zależne od reaktywności komórek zapalnych i uwalnianych mediatorów. W warunkach normalnych reakcja zapalna jest adekwatna i kontrolowana przez organizm. W związku z tym bodziec mechaniczny musi działać długotrwale, prowadząc do przejścia zapalenia ostrego w przewlekłe i utrzymania stężenia mediatorów zapalnych na poziomie stale drażniącym. Sprzyja to zjawisku metaplastji, która jest pewną formą adaptacji i prowadzi do pojawienia się komórek odmiennych morfologicznie i czynnościowo od swej macierzy, ale przeżywających lepiej w warunkach przewlekłego działania bodźca [5, 6].

Zejściem procesu zapalnego jest usunięcie uszkodzonych komórek i zastąpienie ich komórkami o tej samej morfologii i funkcji (odnowa polegająca na odtwarzaniu tkanek i związana jest z rozmnażaniem komórek i ich następczym różnicowaniem) lub też zastąpienie miejsca uszkodzonego w trakcie procesu zapalnego tkanką łączną (ma to miejsce w tkankach o małej zdolności odnowy). Zdolność do regeneracji danej tkanki jest ściśle związana z cyklem życiowym tworzących ją komórek. Wysoce zróżnicowane komórki danej tkanki nie mają zdolności podziału, a proces odnowy uzależniony jest od obecności komórek rezerwowych. Są to komórki mało zróżnicowane i rozmieszczone w tkankach wysoko zróżnicowanych np. komórki satelitarne w mięśniach szkieletowych, komórki osteogenne w kości, fibroblasty w tkance łącznej. Są one komórkami wyjściowymi w procesie odnowy, a także wyjściem dla rozpoczęcia procesu metaplastji [5, 7].

Przyjmując, że czynnikiem sprzyjającym metaplastji może być przewlekła traumatyzacja tkanek można stwierdzić, że niewłaściwie prowadzona kinezyterapia, głównie uporczywe ćwiczenia bierne mogą być przyczyną powstawania skostnień.

Szybkość narastania mas kostnych jest ściśle związana z dostępnością budulca w postaci jonów wapniowo-

formation of ossifications. The speed of the growth of the bone masses is tightly associated with the availability of the building material, i.e. calcium and phosphate ions. This availability increases with physiological significance in bedridden people, in whom, due to a lack of loading of the extremities, bone metabolism shifts towards catabolism, leading to an increase in the blood serum levels of calcium and phosphates. This is the reason for administering bisphosphonates in an intravenous fashion, which, through inhibiting the release of calcium and phosphates from the bone, indirectly affect ossification formation.

SUMMARY

In light of the described cases as well as the clinical material from 1999-2004 it is worthy of consideration to determine how significant, in the face of other mentioned factors that affect metaplasia formation, is the chronic inflammation, provoked by tissue trauma during passive exercises. However, it is difficult not to note, that very often passive exercises are performed incorrectly, particularly in patients with lower extremity dysfunction or those with limited consciousness, who's pain sensation and defense mechanisms are dysfunctional. Listed below are other factors favoring joint ossifications:

- a) damage to the CNS that leads to autonomic system dysfunction, and the associated blood flow dysfunctions, resulting from vessel dilation, which may lead to perfusion dysfunction and an increase in cellular metabolites concentration as well as pH changes (8, 9),
- b) infections of the urinary and the respiratory systems, which lead to an increase in the number as well as the activity of the leukocytes system that participate in defense reactions, as well as inflammatory mediators. (10),
- c) anemias that lead to tissue ischemia and pH changes.

The mentioned factors exert a general effect, while ossification most often pertain to the hip joint of the dysfunctional extremities, therefore, at least one or several other factors are needed to provoke metaplasia.

Passive exercises are to be the "medicine" that maintains the correct mobility range of the joint. This counteracts the formation of contractures as well as atrophies of joint cartilage and, as any other medicine, require an appropriate dose and route of administration. It is obvious that increasing the dose over the therapeutic values increases incidence of adverse events. Therefore, the conduct of passive exercises requires careful attention, more so since the patients from a standard group risk are covered by anticoagulant prophylaxis.

Another attempt to combat ossifications is to eliminate the metaplasia-favoring factors, because already at the moment when the metaplastic cells start to form bone tissue we may only attempt to slow down the process through pharmacological and physical therapy means, while ineffectiveness of such actions requires surgical intervention (11). Therefore, it is very necessary to make the therapists aware and to educate them appropriately.

fosforanowych. Dostępność ta fizjologicznie znacznie się zwiększa u osób leżących, u których z powodu braku obciążania kończyn metabolizm kostny przesuwają się w kierunku katabolizmu, prowadząc do zwiększenia poziomu wapnia i fosforanów we krwi. Stąd zasadność podawania bisfosfonianów w formie dożylniej, które hamując uwalnianie wapnia i fosforanów z kości, pośrednio wpływają na rozwój skostnień.

PODSUMOWANIE

W świetle opisanych przypadków oraz materiału klinicznego z lat 1999-2004 należy zastanowić się, jak duże znaczenie w obliczu innych wymienianych czynników sprzyjających w powstaniu metaplazji ma przewlekły stan zapalny prowokowany podczas ćwiczeń biernych traumatyzacją tkanek. Niestety, trudno oprzeć się wrażeniu, iż często ćwiczenia bierne wykonywane są niewłaściwie, szczególnie u chorych z niedowładami kończyn oraz u chorych o ograniczonym stanie świadomości, u których czucie bólu i reakcje obronne są zaburzone. Wśród innych czynników sprzyjających skostnieniom stawowym wymienić należy:

- a) uszkodzenie CUN prowadzące do zaburzeń funkcji układu autonomicznego, i związane z tym zaburzenia przepływu krwi, wynikające z rozszerzenia naczyń, co może prowadzić do zaburzeń perfuzji i zwiększenia stężenia metabolitów komórkowych oraz zmian pH [8, 9],
- b) infekcje układu moczowego i oddechowego, które prowadzą do zwiększenia liczby i aktywności komórek układu białokrwinkowego biorących udział w reakcjach obronnych, a także mediatorów zapalnych [10],
- c) anemie prowadzące do niedotlenienia tkanek i zmian pH.

Wymienione czynniki mają działanie ogólne natomiast skostnienia dotyczą najczęściej stawu biodrowego w kończynach niedowładnych, w związku z czym konieczny jest jeszcze jeden lub kilka czynników, które spowodują zjawisko metaplazji.

Ćwiczenia bierne mają być „lekiem” utrzymującym prawidłowy zakres ruchu w stawie, przeciwdziałającym powstawaniu przykurczom oraz zanikom chrząstki stawowej i jak każdy lek wymagają odpowiedniej dawki i formy podania. Oczywiście jest, że zwiększenie dawki ponad wartości terapeutyczne nasila działania niepożądane. W związku z tym prowadzenie ćwiczeń biernych wymaga szczególnej staranności, tym bardziej, że chory z grup ryzyka standardowo objęci są profilaktyką przeciwzakrzepową.

Próbą walki ze skostnieniami jest eliminowanie czynników sprzyjających metaplazji, gdyż w momencie, w którym komórki metaplastyczne zaczną wytwarzać tkankę kostną, możemy tylko próbować spowolnić proces farmakologicznie i zabiegami fizykalnymi a nieskuteczność takiego postępowania wymaga interwencji chirurgicznej [11]. W związku z czym konieczne jest zwrócenie uwagi terapeutów i odpowiednia edukacja.

References/Piśmiennictwo:

1. Schurch B, Capaulm, Vallotton MB i wsp: Prostaglandin E measurements : their value in the early diagnosis of heterotopic ossification in spinal cord injury patients. *Arch of Phys Med and Reh* 1997; 78(7):687-691.
2. Friedenstein AY, Lalykina KS : Lymphoid cell populations are competent systems for induced osteogenesis. *Calc Tiss Res (supplement)* 1970;4:105-106.
3. Kaplan FS, Glaser DL, Shore EM i wsp: The medical management of fibrodysplasia ossificans progresiva: current treatment considerations. *Clin Proc Third Intl Symp FOP* 2001;1(1):1-52.
4. Jagiasi J, Argekar H, Samant PD i wsp: Post traumatic myositis ossificans of the iliacus muscle. *Bombay Hosp J* 2003 Apr; 45(02).
5. Groniowski J, Kruś S: Podstawy Patomorfologii PZWL Warszawa 1984; s.168.
6. Stachura J, Domagała W: Patologia tom I, Polska Akademia Umiejętności Kraków 2005; s. 58, 401.
7. Słynarski K: Osteoindukcyjne właściwości wielopotencjalnych komórek szpiku. *Ortop Traum Reh* 2000;3:8-10.
8. Hendricks HT, Geurts AC, van Ginneken BC i wsp: Brain injury severity and autonomic dysregulation accurately predict heterotopic ossification in patients with traumatic brain injury. *Clin Rehabil*, 2007 Jun; 21(6):545-53.
9. Bossche LV, Vanderstraeten G: Heterotopic ossification: A review. *J of Reh Med* 2005; 37 (3): 129-136.
10. Lal S, Hamilton BB, Heinemann A i wsp: Risk factors for heterotopic ossification in spinal cord injury. *Arch of Phys Med and Reh* 1989;70(5):387-390.
11. Pape HC, Lemann U, van Griensven M i wsp: Heterotopic ossifications in patients after severe blunt trauma with and without head trauma: incidence and patterns of distribution. *J Ortop Trauma*. 2001 May;15(4):229-37.