

## ARTÍCULO ORIGINAL

## Miositis osificante progresiva con buena respuesta a tratamiento con esteroide intravenoso

Dra. Diana Leticia Coronel-Martínez, Dra. Rocío Maldonado-Velázquez,  
Dr. Roberto Carreño-Manjarrez, Dr. José Domingo Gamboa-Marrufo.

---

*Departamento de Medicina Interna y Reumatología Pediátrica, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D. F., México.*

### Resumen

**Introducción.** La miositis osificante progresiva es una causa rara de miositis en la infancia, se trata de una alteración que se hereda de forma autosómica dominante, caracterizada por inflamación muscular seguida de fibrosis y calcificación.

**Material y métodos.** Dos pacientes con diagnóstico de miositis osificante cuyas manifestaciones fueron: acortamiento de pulgares y primeros orfejos, así como endurecimiento de tejidos blandos y calcificaciones en cuello y tórax. Recibieron tratamiento convencional con difosfonatos e isotretinoína, con pobre respuesta. Se decidió el empleo de metilprednisolona, se aplicaron tres dosis iniciales a 30 mg por kg de peso por dosis por vía intravenosa, y posteriormente cada mes.

**Resultados.** Los pacientes presentaron mejoría clínica tanto en la clase funcional como en la sintomatología, la cual se ha mantenido a largo plazo.

**Conclusión.** Se propone como alternativa de tratamiento la utilización de metilprednisolona por sus efectos inmunosupresores y antiinflamatorios, sobre todo en aquellos pacientes que no han tenido respuesta al manejo farmacológico convencional.

**Palabras clave.** Miositis osificante progresiva; calcificaciones; metilprednisolona.

---

Solicitud de sobretiros: Dr. José D. Gamboa Marrufo, Depto. de Medicina Interna y Reumatología Pediátrica, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Dr. Márquez 162, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, C.P. 06720, México, D. F., México.

Fecha de recepción: 17-06-2004.

Fecha de aprobación: 14-07-2005.

## Introducción

La miositis osificante progresiva también conocida como fibrodisplasia osificante progresiva, es una causa rara de miositis en la infancia. Se trata de una alteración inflamatoria autosómica dominante que se caracteriza por inflamación del músculo y de su fascia, muy dolorosa, seguida de fibrosis y calcificación.<sup>1-7</sup>

A menudo se manifiesta como contracturas articulares espontáneas, y el diagnóstico suele realizarse cuando los pacientes presentan calcificaciones y posteriormente osificación de tejidos blandos, la cual se hace evidente en los estudios radiográficos. Los episodios de inflamación pueden ocurrir después de un traumatismo menor,<sup>1,5</sup> pero se presentan más frecuentemente de forma espontánea. A este respecto, Yazici y col.,<sup>8</sup> reportaron el caso de un niño de ocho años que desarrolló miositis osificante no traumática circunscrita al músculo paravertebral izquierdo, en este caso la masa muscular osificada fue extirpada quirúrgicamente con buenos resultados.<sup>9</sup> Cabe mencionar que la miositis osificante también se ha reportado como complicación en tétanos.<sup>10</sup>

Durante la evolución, la enfermedad se caracteriza inicialmente por exacerbaciones y remisiones y progresa lentamente a debilidad grave; Moratis y col.,<sup>10</sup> evaluaron 74 pacientes con la enfermedad y reportaron que la inflamación crónica de los miembros superiores ocurrió en 12% y todos los pacientes fueron menores de 12 años; mientras que la inflamación crónica de los miembros inferiores se presentó en 49% y todos los pacientes fueron mayores de nueve años.<sup>11</sup>

La cara posterior del cuello y la espalda son los sitios anatómicos más frecuentemente afectados al inicio, y son seguidas por los grupos musculares de las extremidades; las fascias plantares y palmares pueden ser afectadas también. Clásicamente, los primeros orfejos y los pulgares son cortos.<sup>1-5</sup> Las malformaciones congénitas de las manos y pies ocurren en 90% de los casos y se consideran un punto clave para el diagnóstico.<sup>12</sup>

La toma de biopsia del músculo afectado puede ser de utilidad cuando se interpreta adecuadamente, ya que al inicio de la enfermedad es frecuente que se reporten falsos negativos, e incluso puede confundirse con sarcoma maligno.<sup>1,13,14</sup>

No existe hasta el momento terapia efectiva conocida, los principales fármacos utilizados hasta ahora son los difosfonatos, más específicamente el etidronato disódico;<sup>6-8</sup> Jones y Roche<sup>14</sup> reportaron en el año de 2002 una serie de 21 pacientes, tratados con isotretinoína con aparente buen resultado, sin embargo, los reportes en la literatura con respecto al tratamiento de esta enfermedad siguen siendo controvertidos.<sup>6-8</sup> Se informa sobre dos pacientes cuyas manifestaciones clínicas, y en los cuales se corroboró la presencia de calcificaciones, principalmente en cuello y tórax, llevaron al diagnóstico de miositis osificante, se relata su evolución y tratamiento.

## Material y métodos

**Caso 1.** Niña de 12 años de edad, quien acudió por primera vez a esta institución a los ocho años, por un padecimiento de dos años de evolución, caracterizado por escoliosis toracolumbar y acortamiento de ambos pulgares, así como de los primeros orfejos, asociado a sensación de endurecimiento de tejidos blandos. Las deformaciones fueron corroboradas en la exploración física por medio de palpación de las mismas en región lateral derecha de cuello, cara anterosuperior derecha de tórax, en región de columna toracolumbar y en la cara anterior de ambos brazos; por este motivo se sospechó miositis osificante progresiva. En las radiografías de cuello, tórax, columna toracolumbar y extremidades superiores (Fig. 1) e inferiores se evidenciaron las calcificaciones en tejidos blandos. En el momento del diagnóstico se reportaron los siguientes exámenes de laboratorio: calcio 9.0 mg/dL, fósforo 4.3 mg/dL y fosfatasa alcalina 278 UI. Inició tratamiento con ácido retinoico durante un año y medio y rehabilitación con respuesta parcial, por este motivo se cambió a isotretinoína, con



**Figura 1.** Radiografía de hombro que muestra calcificación en banda de tejidos blandos.

la cual fue manejada durante un año sin respuesta. Se suspendió este último fármaco y se inició tratamiento con prednisona 1.0 mg/kg/día durante cuatro semanas, sin mejoría. Entonces se decidió administrar metilprednisolona intravenosa a dosis de 30 mg por kg de peso cada 24 horas en tres ocasiones, y posteriormente con aplicaciones mensuales. En el momento en que se comenzó a administrar este medicamento, la paciente tenía una clase funcional III (era capaz de realizar actividades de autocuidado, tales como el baño, alimentarse, etc., pero las actividades escolares y de recreo se encontraban limitadas), dada principalmente por contracturas en flexión de cuello, codos, columna toracolumbar y rodillas.

**Caso 2.** Adolescente de 17 años de edad, quien acudió por primera vez al hospital a los tres años por la aparición de masa en región interescapular con extensión a región posterior de cuello. A la exploración física se encontró con limitación grave de la flexo-extensión del cuello y adherencia de la masa a planos profundos, muy dolorosa a la palpación, de aproximadamente 5 x 5 cm, y *hallux valgus*

bilateral. En las radiografías de tórax se observaron múltiples bandas de calcificación (Fig. 2), la biopsia de la masa reveló fibrodisplasia osificante progresiva. Se le dio 10 mg de prednisona en días alternos durante ocho semanas, con lo cual desapareció la zona de induración en la región cervical. Debido a la mejoría se descendió la dosis de esteroide hasta 5 mg en días alternos y permaneció así durante dos meses sin presentar nuevas calcificaciones. Un mes después se apreció nuevamente aumento de volumen en región interescapular, por lo cual se incrementó la prednisona a 10 mg en días alternos durante seis semanas sin mejoría evidente. Continuó con este fármaco en dosis de reducción hasta llegar a 2.5 mg en días alternos y a pesar del trata-



**Figura 2.** Radiografía anteroposterior de tórax que muestra múltiples calcificaciones en banda.

miento la paciente desarrolló limitación importante de la flexo-extensión de la columna toracolumbar y hombros. Siguió recibiendo prednisona a dosis que variaron entre 2.5 g y 10 mg en días alternos con mala evolución, por lo cual se suspendió dicho tratamiento e inició isotretinoína con pobre respuesta durante dos años, al cabo de los cuales la paciente tenía una clase funcional IV (limitación grave de las actividades de autocuidado, escolares y de recreo). Finalmente se le administró metilprednisolona intravenosa a dosis de 30 mg/kg/dosis cada 24 horas en tres ocasiones, y posteriormente con aplicaciones mensuales.

## Resultados

**Caso 1.** Hasta el momento, la paciente ha recibido los tres pulsos diarios, y 10 pulsos mensuales. En la revisión posterior a esta última aplicación la paciente refirió mejoría clínica manifestada por disminución en la contractura muscular con incremento en los arcos de movilidad articular y con una clase funcional I (capaz de realizar tanto actividades de autocuidado como escolares y de recreo). El tratamiento actual consiste en aplicación mensual intravenosa de metilprednisolona (30 mg/kg/dosis) y prednisona vía oral 5 mg en días alternos.

**Caso 2.** Tuvo evolución satisfactoria después de la segunda aplicación mensual de metilprednisolona, manifestada por recuperación de la bipedestación y mejoría en actividades de autocuidado (clase funcional III), así como disminución de la contractura y recuperación paulatina de la movilidad articular en cuello, columna toracolumbar y hombros. Se le han aplicado 30 bolos mensuales de metilprednisolona con mejoría clínica importante (clase funcional II). La paciente ha recuperado la deambulación y puede llevar al cabo la mayor parte de sus actividades escolares y algunas de recreo.

## Discusión

La miositis osificante progresiva es una enfermedad rara con menos de 1 000 casos descritos.<sup>14</sup> En este documento se informa de dos pacientes pediátricos, quienes presentaron la evolución y las características clínicas clásicas del padecimiento.<sup>1,12,13</sup>

En ambos casos se dio inicialmente el tratamiento recomendado en la literatura a base de difosfonatos<sup>6</sup> e isotretinoína,<sup>3-6,14</sup> el cual no produjo resultados satisfactorios y con el empleo de prednisona oral,<sup>12</sup> tampoco los hubo.

Se decidió administrar metilprednisolona intravenosa en los dos pacientes a dosis de 30 mg por kg de peso cada 24 horas en tres ocasiones y

posteriormente se aplicaron pulsos mensuales a la misma dosis. Los resultados han sido buenos evidenciados por la disminución de las calcificaciones de tejidos blandos y mejoría según las clases funcionales para pacientes pediátricos de Hochberg y col.<sup>15</sup> Hasta el momento el empleo adicional de metilprednisolona intravenosa en el tratamiento de la miositis osificante progresiva no había sido descrito en la literatura científica.

En el caso 1, la mejoría pudiera corresponder a uno de los períodos de remisión propios de la enfermedad;<sup>1,5</sup> sin embargo, en el caso 2, con seguimiento durante 14 años, la mejoría ha sido sostenida. Se sabe que los esteroides son inmunosupresores y antiinflamatorios potentes con efectos tanto genómicos como no genómicos. Los esteroides a dosis bajas producen exclusivamente efectos genómicos mediados por el receptor nuclear de glucocorticoides, pero con dosis mayores se presentan efectos no genómicos adicionales, los cuales dependen de receptores de membrana específicos.<sup>16</sup> Los efectos genómicos se presentan en cualquier concentración terapéutica por lo menos aparecen hasta 30 min después de la unión del esteroide con el receptor (en el mejor de los casos), mientras que los efectos no genómicos ocurren únicamente a dosis mucho mayores y en forma inmediata (segundos o minutos) después de la aplicación. La metilprednisolona inhibe instantáneamente el paso de calcio y sodio a través de las membranas celulares;<sup>17</sup> por lo tanto, la administración de esteroide en dosis altas tiene una ventaja adicional debido a los efectos no genómicos. Los pulsos de metilprednisolona son muy eficaces en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, con efectos adversos leves o transitorios en los niños, como la interferencia con el crecimiento lineal.<sup>18</sup>

Se propone considerar a la metilprednisolona intravenosa como una alternativa terapéutica, sobre todo en aquellos pacientes con pobre respuesta al tratamiento farmacológico convencional. De igual manera, este informe puede dar la pauta para la realización de estudios controlados con metilprednisolona en casos de miositis osificante.

## PROGRESSIVE MYOSITIS OSSIFICANS WITH GOOD RESPONSE TO INTRAVENOUS STEROID TREATMENT

**Introduction.** Progressive myositis ossificans is a rare cause of myositis in childhood, is an autosomal dominant inflammatory disorder that results in swelling of muscle followed by fibrosis and calcification.

**Material and methods.** We present 2 cases in which, the main clinical manifestations were congenitally short great toes and thumbs; and hardening of the soft tissues; in both cases calcifications of the neck and the thorax were demonstrated by roentgenograms. The 2 patients received conventional management with diphosphonates and isotretinoin, with poor response to these therapies; because of this we decided to use 3 initial doses of intravenous methylprednisolone (30 mg/kg/doses), and after that, we continued the treatment with monthly applications of methylprednisolone.

**Results.** With this therapy our patients improved; and this was evidenced by diminishing of calcifications and by improvement in their functional status.

**Conclusion.** In this paper we propose an alternative pharmacological therapy with intravenous methylprednisolone, looking for its antiinflammatory and immunosuppressive effects of steroids; mainly in patients with poor response to conventional treatments.

**Key words.** Progressive myositis ossificans; calcified tissue; methylprednisolone.

## Referencias

1. Cassidy JT, Petty RE. Juvenile dermatomyositis. En: Cassidy JT, Petty RE, editores. Textbook of pediatric rheumatology. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 465-504.
2. Cook WE, Rosen FS, Banker BQ. Dermatomyositis and focal scleroderma. *Pediatr Clin North Am.* 1963; 10: 979.
3. Dua T, Kabra M, Kalra V. Myositis ossificans progressive. *Indian Pediatr.* 2001; 38: 1305-9.
4. Smith R, Russell RG, Woods CG. Myositis ossificans progressive: clinical features of eight patients and their response to treatment. *J Bone Joint Surg.* 1976; 58B: 48-53.
5. Hentzer B, Jacobsen HH, Asboe G. Fibrodysplasia ossificans progressive. *Scand J Rheumatol.* 1977; 6: 161-7.
6. Bruni L, Giammaria P, Tozzi MC, Camparola D, Scopinaro F, Imperato C. Fibrodysplasia ossificans progressive. An 11 year old boy treated with diphosphonate. *Acta Paediatr Scand.* 1990; 79: 994-8.
7. Brantus JF, Meunier PJ. Effects of intra-venous etidronate and oral corticosteroids in fibrodysplasia ossificans progressive. *Clin Orthop.* 1998; 346: 117-20.
8. Yazici M, Etensel B, Gursoy MH, Aydogdu A, Erkus M. Non-traumatic myositis ossificans with an unusual location: case report. *J Pediatr Surg.* 2002; 37: 1621-2.
9. Karapinar H, Yagdi S. A case of myositis ossificans as a complication of tetanus treated by surgical excision. *Acta Orthop Belg.* 2003; 69: 285-8.
10. Moratis JM, Gannon FH, Shore EM, Bilker W, Zasloff MA, Kaplan FS. Limb swelling in patients who have fibrodysplasia ossificans progressive. *Clin Orthop Rel Res.* 1997; 336: 247-53.
11. Brandao L, Liphaus B, Almeida da Silva C. Fibrodysplasia ossificans progressive. *Indian Pediatr.* 2003; 40: 786-8.
12. Blaszcyk M, Majewski S, Brzenzinska-Waislo L, Jablonska S. Fibrodysplasia ossificans progressive. *Eur J Dermatol.* 2003; 13: 234-7.
13. Palhares DB, Leme LM. A perspective on the control of myositis ossificans progressive. *J Pediatr (Rio J).* 2001; 77: 431-4.
14. Jones G, Rocke DM. Multivariate survival analysis with doubly-censored data: application to the assessment of acute treatment for fibrodysplasia ossificans progressive. *Stat Med.* 2002; 21: 2547-62.
15. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992; 35: 498.
16. Buttgerit F, Vehling M, Burmester G. A new hypothesis of modular glucocorticoid actions. *Arthritis Rheum.* 1998; 41: 761-7.
17. Buttgerit F, Brand MD, Müller M. Effects of methylprednisolone on the energy metabolism of quiescent and concanavalin-A-stimulated thymocytes of the rat. *Bioscience Rep.* 1993; 13: 41-52.
18. Andrae J, Tripmaches R, Weltrich R. Effect of glucocorticoid therapy on glucocorticoid receptors in children with autoimmune diseases. *Pediatr Res.* 2001; 49: 130-5.