

Caso clínico

Síndrome de fibrodisplasia osificante progresiva (FOP). Informe de tres casos

Macías-Hernández G,* Campos-Macías JL*

Hospital Aranda de la Parra, León Gto.

RESUMEN. El síndrome de fibrodisplasia osificante progresiva (FOP) es una enfermedad muy rara del tejido conectivo, clínicamente caracterizada por osificación progresiva de tejidos blandos y habitualmente con malformación del primer orjejo (dedo de los pies). *Material y métodos:* se revisaron clínica, radiológica y tomográficamente a tres pacientes con diagnóstico de FOP durante el año de 2006. *Resultados:* Tres pacientes del sexo femenino de 4, 6 y 12 años de edad con deformidad a nivel del primer dedo de pies y presencia de tumoraciones induradas a nivel de tronco, cuello y hombros. *Conclusión:* La FOP es una enfermedad genética autosómica dominante, rara, que se manifiesta por osificación de tejidos blandos, la cual limita progresivamente la movilidad de las articulaciones y del tronco.

Palabras clave: miositis osificante, pie, articulaciones.

ABSTRACT. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) syndrome is a very rare connective tissue disease characterized clinically by the progressive ossification of the soft tissues, usually with hallux malformation. *Material and methods:* Three patients diagnosed with FOP during 2006 were clinically, radiographically and tomographically assessed. *Results:* Three female patients ages 4, 6 and 12 years old with hallux deformity and indurated tumors of the trunk, neck and shoulders. *Conclusion:* FOP is a rare autosomal dominant genetic disease that manifests itself with ossification of the soft tissues, which progressively limits joint and trunk mobility.

Key words: myositis ossificans, tooth, joint.

Introducción

La fibrodisplasia osificante progresiva (FOP) es una de las enfermedades más raras del mundo. Afecta a una de cada 2 millones de personas. Muy pocos médicos se encuentran con ella en sus años de formación o en su práctica profesional. Sus síntomas son desconcertantes y ello explica la muy elevada tasa de diagnósticos erróneos reportados, lo cual causa mucho dolor y sufrimiento a estos pacientes y sus familiares alrededor del mundo.¹

Nivel de evidencia: V (Act Ortop Mex, 2011)

* Médico Adscrito al Hospital Aranda de la Parra. Servicio de Ortopedia.

Dirección para correspondencia:
Dr. Gerardo Macías Hernández
Hidalgo # 321-B, Zona Centro CP 3700, León, Gto. Tel: (477) 714-3453
E-mail: joselcamposmacias@hotmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actaortopedica>

La FOP tiene una base genética autosómica dominante; dado que los padres suelen ser normales, la mayoría de las veces se trata de una mutación *de novo* en un gen. Afecta tanto a hombres como a mujeres.² Es una esqueleto-génesis asociada con una desregulación de las señales de la proteína morfogenética ósea (PMO).³ Las células hematopoyéticas han sido implicadas en esta alteración; sin embargo, su contribución definitiva permanece oscura.

La transformación de tejido conectivo blando en tejido óseo heterotópico es una característica común de por lo menos tres desórdenes genéticos comunes de la osteogénesis en humanos: La fibrodisplasia osificante progresiva, la heteroplasia ósea progresiva y la osteodistrofia hereditaria de Albright.⁴

Con mucha frecuencia se le confunde con cáncer. Las lesiones de la FOP pueden aparecer repentinamente y causar inflamación severa en horas. Si se toma una biopsia de la lesión temprana, puede ser confundida con varios tipos de cáncer, dependiendo del estado de maduración de la lesión. La razón es que se está formando hueso nuevo a través de un proceso endocondral con proliferación celular masiva. Pero

cabe aclarar que si nosotros tomáramos una biopsia de una fractura en reparación, cosa que casi nunca se hace, veríamos las mismas imágenes que nos harían pensar en cáncer si no supiéramos lo que estamos observando. Una historia cuidadosa en retrospectiva, nos revelaría que las lesiones por FOP crecen mucho más rápidamente que lo que cualquier cáncer podría crecer.⁵ También se le puede confundir con calcicosis universal.⁶

La FOP se caracteriza por malformación congénita de los primeros dedos de los pies y por una progresiva e incapacitante osteogénesis heterotópica en patrones anatómicos predecibles. La malformación congénita de los *hallux* es la característica fenotípica más temprana y se presenta prácticamente en todos los pacientes. La osificación heterotópica progresiva inicia pronto en la vida, con la primera y típica afectación ocurriendo a lo largo del cuello y de la espalda alta. La inminente osificación heterotópica es anunciada por la aparición de grandes y dolorosos tumores de tejido fibroproliferativo altamente vascularizado que implica tendones, ligamentos y músculo-esquelético. La afectación es típicamente vista en forma más temprana en las regiones dorsal, axial, craneal y zonas proximales del cuerpo; más tarde se afectan las regiones ventrales, apendiculares, caudales y distales. Estos patrones de avance son similares a la progresión del esqueleto del embrión en formación aunque se desconoce la naturaleza exacta de este patrón.⁷

Cuadro clínico

Por lo general el paciente con FOP es hijo de padres normales y sanos. El niño también es aparentemente sano y apenas se aprecia que el primer dedo de ambos pies es inusualmente pequeño, curvado hacia adentro, como si fuera un *hallux valgus*, hallazgo que suele ser tomado como un defecto irrelevante de los pies del niño. Alrededor de los 10 años inicia a presentar brotes de la enfermedad, «hinchazones» dolorosas que suelen durar varias semanas y que al ir desinflamando dejan una masa dura de características óseas. A lo largo de meses y años, estos huesos se van formando en diversas zonas, generalmente siguiendo el patrón descrito de progresión: primero se forman en el cuello y hombros; después sigue hacia los brazos y las piernas. Los hombros y codos son afectados antes que la cadera y las rodillas; hombros antes que los codos y puños, las caderas antes que las rodillas y tobillos. Los huesos que se forman van creando puentes entre las articulaciones e inmovilizando al individuo afectado por la enfermedad. Es como si el cuerpo formara otro esqueleto, con huesos fuera del lugar en que se forman habitualmente. Como, según mencionamos, muchos médicos desconocen la FOP, al encontrarse con un niño que presenta masas duras por el cuerpo, quedan intrigados y la primera cosa que hacen es tomar una biopsia para descartar la posibilidad de cáncer. En otras ocasiones, al ver que el niño está perdiendo la movilidad se intenta corregir el problema a través de cirugías para retirar los huesos que se forman. Pero estos procedimientos, razonables y bien intencio-

nados, acaban por perjudicar aún más al paciente con FOP. Para estas personas, cualquier tipo de trauma en el músculo, sea una inyección, vacuna, anestesia dental, biopsia, cirugía o hasta contusiones sufridas en una caída puede ser desastroso, pues desencadena nuevas y explosivas formaciones de huesos en el cuerpo del paciente.⁸

Casos clínicos

Durante el año de 2006 se estudiaron tres pacientes con las características clínicas de fibrodysplasia osificante progresiva, además se revisó su historial clínico y sus estudios de rayos X (Rx) y tomografía computarizada (TC).

Pacientes femeninos, de 4, 6 y 12 años de edad fueron estudiados, ninguno con antecedente familiar de enfermedad. La evolución fue similar en los tres casos. Al nacimiento con malformación del primer dedo de ambos pies y tendencia al acortamiento (*Figura 1*); en promedio a los dos años de edad inician con la presencia de tumoraciones induradas en partes blandas de predominio a nivel axial (*Figura 2*), en ocasiones relacionadas con un traumatismo, aunque otras aparentemente de aparición espontáneas, dolorosas que con el tiempo fueron cada vez más en número y que fueron limitando progresivamente la movilidad, principalmente del



Figura 1. Deformidad característica de los *hallux*.



Figura 2. Niña de 6 años con tumoraciones óseas en escápula y espalda.



Figura 3. Imagen tomográfica mostrando «hueso» en el sitio de las tumoraciones.

cuello, tronco y hombros. A la exploración física encontramos a las pacientes en buenas condiciones generales, con deformidad en el primer dedo de ambos pies, presencia de tumoraciones a nivel cervical, dorsal, lumbar y de hombros, dolorosas, con limitación de la movilidad de tronco y extremidades, de intensidad mayor a mayor edad. Las tres pacientes presentaban huellas de cicatrices quirúrgicas practicadas para la toma de biopsia, sitios en donde aumentó la formación de tejido óseo. Se les tomaron estudios de Rx y TC en los cuales se pudo observar presencia de «hueso» en sitio de tumoraciones (*Figura 3*).

Discusión

Gay Patin en 1962 describió el primer caso de FOP como una mujer que se había «convertido en un tronco de madera».¹ La FOP es una enfermedad del tejido mesodérmico, caracterizada por la inflamación inicial seguida de proliferación del tejido fibroso y formación de tejido óseo ectópico. El fenotipo y la historia natural de FOP están por ahora

tan bien definidos que el diagnóstico diferencial es limitado. Otros trastornos de osificación ectópica pueden considerarse, tales como la osteodistrofia hereditaria de Albright, la osificación heterotópica pseudomaligna, la heteroplasia ósea progresiva e incluso el osteosarcoma. La radiografía esquelética simple es el examen preferencial para su diagnóstico y seguimiento. La gammagrafía ósea con ^{99m}Tc-MDP puede demostrar tempranamente la osificación heterotópica y ayudar en la evaluación de la magnitud y la progresión de la enfermedad. Hasta la fecha, no hay ningún tratamiento eficaz para impedir la progresión de la enfermedad. Sin embargo, se han sugerido varios medicamentos para el tratamiento de FOP como ácido retinoico,⁹ warfarina y difosfonatos.¹⁰ Los corticosteroides pueden ser útiles para el proceso agudo, pero no impiden la calcificación ectópica. Algunos autores han demostrado que el uso de bifosfonato oral o intravenoso parece ser una alternativa terapéutica para reducir calcificaciones ectópicas.¹¹

Bibliografía

1. University of Pennsylvania Orthopaedic Journal. *Spring* 1998; 11: 59-66.
2. Kaplan FS, McCluskey W, Hahn G, et al: Genetic transmission of fibrodysplasia ossificans progressiva. Report of a family. *J Bone Jt Surg (Am)* 75: 1214-20.
3. Shafritz AB, Shore EM, Gannon FH, et al: Overexpression of an osteogenic morphogen in fibrodysplasia ossificans progressiva. *N Engl J Med* 1996; 335: 555-61.
4. Kaplan FS, Hahn GV, Zasloff MA: Heterotopic ossification: two rare forms and what they can teach us. *J Am Acad Orthop Surg* 1994; 2: 288-96.
5. Kaplan FS, Tabas JA, Gannon FH, et al: The histopathology of fibrodysplasia ossificans progressiva. An endochondral process. *J Bone Jt Surg* 1993; 75(A) 75: 220-30.
6. Santili CA, Akkari MA, Waisberg GA, Kessler CA, De Alcantara TA, Delai PL. *Journal of Pediatric Orthopaedics B* 2005; 14(4): 294-8.
7. Smith R, Athanasou NA, Vipond SE: Fibrodysplasia (myositis) ossificans progressiva: clinicopathological features and natural history. *Q J Med* 1996; 89: 445-6.
8. Cohen RB, Hahn GV, Tabas JA, et al: The natural history of heterotopic ossification in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. A study of forty-four patients. *J Bone Jt Surg (Am)* 1993; 75: 215-9.
9. Zasloff MA, Rocke OM, Crofford LJ, Hahn GV, Kaplan FS: Treatment of patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva with isotretinoin. *Clin Orthop Rel Res* 1998; 346: 121-9.
10. Rogers JG, Geho WB: Use and complications of high dose disodium etidronate therapy in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Pediatr* 1977; 91: 1011-4.
11. Brantus JF, Meunier PJ: Effects of intravenous etidronate and oral corticosteroids in fibrodysplasia. 2006; 64(2): 183-5.