

Caso clínico

Fibrodisplasia osificante progresiva. Reporte de un caso

Díaz-de la Torre J*

Centro de Rehabilitación Infantil Teletón Aguascalientes, México

RESUMEN. La fibrodisplasia osificante progresiva (FOP) se caracteriza por osificación heterotópica progresiva del tejido conectivo. El caso que reportamos se trata de un paciente femenino de 10 años de edad con las características clínicas y radiológicas de FOP. Al nacer presenta deformidades en los dedos de los pies, en la infancia presenta limitación en la rotación del cuello y a los cuatro años comenzó con aumento de volumen en región escapular derecha, le toman biopsia de la región, evolucionando con induración y calcificación del sitio quirúrgico. Actualmente presenta rigidez de la columna cervical y múltiples masas óseas sobre las escápulas, pliegue axilar izquierdo, región vertebral y cresta ilíaca. Se realizó estudio molecular con secuencialización del gen ACVR1, encontrando la mutación p.Arg206His asociada al desarrollo de FOP, siendo la más frecuente mutación encontrada en esta patología. Los pocos conocimientos que tienen los médicos de esta enfermedad hacen que muchas veces no se diagnostique o se dé un manejo incorrecto. Se estima que aparece un caso por cada dos millones de nacimientos. El objetivo de este estudio es dar a conocer la existencia de un caso más, confirmado por clínica, radiología y estudio molecular.

Palabras clave: fibrodisplasia, inmovilidad, anomalías, calcificación, columna, hombro, cadera.

ABSTRACT. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) is characterized by the progressive heterotopic ossification of connective tissue. The case we report herein is a female, 10 year-old patient with the clinical and radiologic characteristics of FOP. Upon birth she had toe deformities; during childhood she had limitation of neck rotation, and at 4 years of age she had swelling of the right scapular region and a biopsy was taken. She then had induration and calcification of the surgical site. She currently has cervical spine stiffness and multiple bone masses on the scapulas, the left axillary fold, the vertebral region and the iliac crest. Molecular studies were done with sequencing of the ACVR1 gene. Mutation p.Arg206His, a mutation associated with FOP, was found; it is the most frequent mutation found in this condition. The little knowledge that physicians have about this condition lead to missed diagnoses or improper management. Estimates show that there is one case per 2 million live births. The purpose of this study is to publish one more case, confirmed clinically, radiologically, and with molecular tests.

Key words: fibrodysplasy, immobility, abnormalities, calcification, spine, shoulder, hip.

Nivel de evidencia: V (Act Ortop Mex, 2012)

*Médico Ortopedista Pediátrico. Médico Interconsultante en Ortopedia Pediátrica CRIT Aguascalientes, México.

Dirección para correspondencia:
Dr. Jesús Díaz de la Torre
Av. Heroico Colegio Militar Núm. 600,
Col. Ferronales, C.P. 20059 Aguascalientes, Ags.
Teléfono: (01449) 9102223, Ext. 2253.
E-mail: dr_diazdelatorre@yahoo.com.mx

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

Introducción

La fibrodisplasia osificante progresiva (FOP), también llamada «enfermedad del hombre de piedra»,¹⁻⁶ es el más catastrófico tipo de formación de hueso ectópico en los humanos.^{7,8} La enfermedad se caracteriza por una osificación heterotópica espontánea y grotesca secundaria a traumatismo mínimo llevando a la completa inmovilización del paciente.^{7,8}

Guy Patin fue el primero en describir la FOP en 1692 en un joven paciente que «se volvió madera». La inherencia autosómica dominante de la FOP fue descrita por primera vez por Simpson en un paciente de 7 años de edad con características clínicas de la FOP, cuyo padre presentaba la misma deformidad congénita en los dedos de las manos y de los pies, pero no otras características de la enfermedad.⁹

La FOP se transmite de forma autosómica dominante; Eileen M. Shore y Frederick S. Kaplan, ambos científicos del Departamento de Cirugía Ortopédica de la Universidad de Pensilvania, descubrieron el gen y la mutación que la causa. La mutación R206H en el gen ACVR1 induce la activación de la diferenciación de proteína morfogenética en el hueso.¹⁰

La mayoría de los casos de la FOP presentan al nacer anomalías anatómicas en los primeros orfejos, éstas pueden ser *hallux valgus* bilateral, microdactilia con hipoplasia y/o sinostosis de las falanges.¹¹

La osificación heterotópica comienza en promedio a los 5 años de vida, posterior a la aparición de brotes, los cuales pueden desarrollarse a consecuencia de trauma o sin una razón aparente.¹² Estos fenómenos se caracterizan por presentar edemas localizados y dolorosos de gran tamaño que comprometen tejidos blandos como tendones, ligamentos, fascia y musculoesquelético. Las áreas de edema pueden remitir en forma espontánea; sin embargo, la mayoría de ellas progresa a formación de cartílago y finalmente hueso.¹³ Este proceso sigue un patrón regular de axial a apendicular y de craneal a caudal. Los sitios iniciales de osificación son los músculos de las regiones dorsales y cervicales, lo cual lleva en etapas tardías a una anquilosis de casi todas las articulaciones del esqueleto axial y apendicular con severas restricciones de los movimientos y mucho dolor. Las complicaciones más frecuentes son hipoacusia de conducción por fusión de los huesecillos del oído interno, escoliosis severa y enfermedad pulmonar restrictiva por compromiso de la caja torácica, siendo esta última la más grave y causante de mortalidad.¹⁴ El pronóstico de esta enfermedad es malo, ya que al no existir un tratamiento curativo la mayoría de los pacientes se encuentran confinados a una silla de ruedas entre la segunda y tercera década de vida.

Estudios histopatológicos reportan: infiltración linfocítica y degeneración de células musculares. Posteriormente, existe una gran proliferación vascular, tejido fibroproliferativo y finalmente, osificación endocondral con hueso lamelar y elementos de médula ósea.¹⁵

Diagnóstico

Es clínico y basado en 3 criterios:¹⁶

- 1) Malformación congénita de los primeros orfejos de los pies.
- 2) Osificación endocondral heterotópica progresiva.
- 3) Progresión de la enfermedad de acuerdo a un patrón anatómico y temporal bien definido.

La biopsia está contraindicada ya que puede estimular la osificación, por lo que se recomienda una exhaustiva anamnesis y un completo examen físico, los cuales proporcionarán información suficiente para el diagnóstico.¹⁷

No existen alteraciones específicas en el laboratorio; en algunas ocasiones se puede ver aumento de la velocidad de sedimentación globular (VHS) durante los brotes.

En el diagnóstico diferencial se incluyen otras enfermedades genéticas como heteroplastia ósea progresiva (HOP), osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA), osteoma cutis, espondilitis anquilosante, enfermedad de Still y síndrome de Klippel Fiel. Los brotes se deben diferenciar de los procesos inflamatorios de tumores óseos y de la fibromatosis agresiva juvenil.¹⁸

Estudio de imágenes: Ofrecen información importante para el diagnóstico precoz y diferencial.

a) Radiología

En la radiografía simple y en la tomografía axial computarizada (TAC) se observan depósitos cálcicos y formaciones óseas heterotópicas.¹⁹ En la TAC se puede identificar, además, el edema de la fascia muscular previo al desarrollo de la osificación ectópica.^{16,20}

b) Medicina nuclear

La osificación se puede identificar a través de centigrafía ya que la captación de los isótopos (99mTc MDP y Talio 201) está marcadamente aumentada en estos casos y han sido usadas como parámetros de actividad lesional. Estos exámenes junto con la TAC poseen mayor sensibilidad para detectar etapas más tempranas de osificación que la radiografía simple.²⁰ También se ha planteado que la TAC sería útil para seguimiento de las calcificaciones con agentes terapéuticos como los bifosfonatos u otros.²⁰

La centigrafía también puede detectar lesiones metabólicamente activas. El Talio 201 no sirve para diferenciar la FOP de sarcoma osteogénico pues se acumulan de forma similar en ambas patologías.²¹

Tratamiento

En la actualidad se utiliza un enfoque multifactorial en el manejo de estos pacientes basado en la prevención

de lesiones de tejidos blandos y músculo, lo cual se logra evitando caídas, inyecciones por vía intramuscular, vacunas y apertura mandibular extrema en procedimientos dentales.

Existen diversos medicamentos utilizados como asintomáticos, pero hoy en día no hay tratamiento etiológico.

Pronóstico

La FOP no es únicamente una enfermedad extremadamente discapacitante, sino que también es una condición de considerable acortamiento en la esperanza de vida. Promedio 40 años. La causa de muerte más común en los pacientes con FOP es falla cardiorrespiratoria por síndrome de insuficiencia torácica.²²

Los datos clínicos y radiográficos así como la evolución de nuestro paciente coinciden con lo reportado en artículos ya publicados a nivel mundial por lo que consideramos interesante hacer un recordatorio general de dicha patología y reportarla.

Caso clínico

Femenino de 10 años de edad sin antecedentes heredo-familiares y patológicos de importancia. Etapas del desarrollo sicomotor normal con marcha independiente al año y 2 meses. Al nacer presentó deformidades en los dedos de los pies (*hallux valgus* bilateral), desde la infancia presentó limitación en la rotación del cuello y a los cuatro años comenzó con aumento de volumen en región escapular derecha. Le fue tomada biopsia de esta lesión, la cual evolucionó con induración y calcificación de las partes blandas del sitio quirúrgico (sin reporte de patología).

Exploración física

A la exploración física se encuentra paciente femenino, de edad aparente a la cronológica, con marcha independiente, presenta poca movilidad de la columna cervical, con lateralización izquierda del cuello, movimientos limitados

en ambos hombros, codos con flexión de 90°, extensión completa, muñecas con flexo extensión adecuada, múltiples masas sobre zonas escapulares, pliegue axila izquierda (*Figura 1*), vértebras y región de crestas ilíacas (*Figura 2*). Miembros pélvicos con abducción de caderas de 35°, rodillas neutra, pies con dorsiflexión adecuada y con presencia de primerortejo ancho y corto con deformidad en *hallux valgus* en forma bilateral (*Figura 3*). Reflejos y tonos musculares normales.

Radiografías

Radiografías laterales de columna cervical y cráneo con ausencia de espacio entre C1-C2 y rectificación de columna. Pérdida de espacio entre las apófisis espinosas de C4-C5-C6.

Imagen hiperdensa en barra, sobre la parte posterior de las vértebras cervicales y con extensión hacia el occipucio (*Figura 4*).

Radiografía anteroposterior de tórax con disminución de los espacios intervertebrales de C7-T1-T2-T3 (*Figura 5*),



Figura 2. Múltiples exostosis en región para vertebral, escapular y brazos y crestas ilíacas.

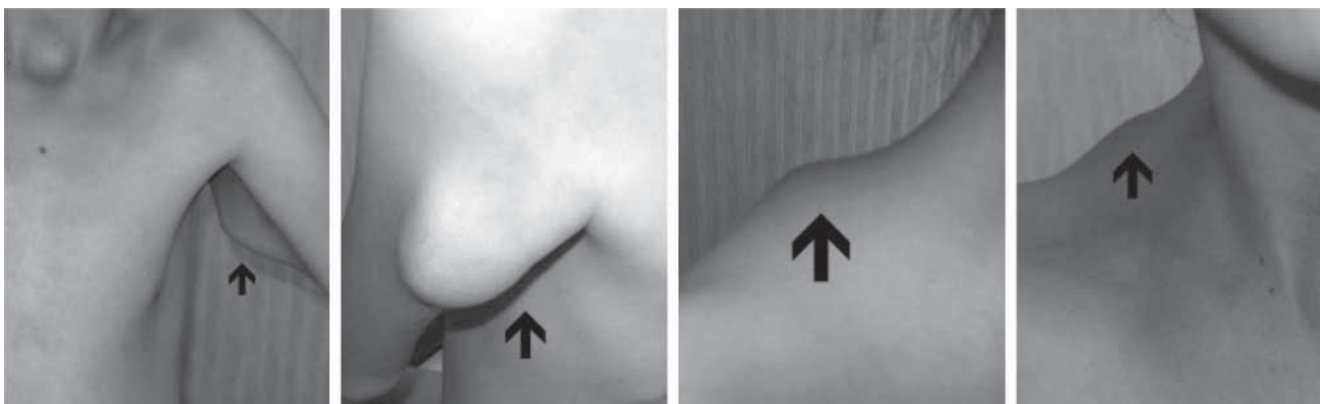


Figura 1. Masas óseas sobre deltoides y pliegue axilar izquierdo.



Figura 3. Primer ortejo ancho y corto con deformidad en *hallux valgus* en forma bilateral.



Figura 4. Imagen hiperdensa en barra, sobre la parte posterior de las vértebras cervicales y con extensión hacia el occipucio. Disminución en espacios intervertebrales.



Figura 5. Osificaciones de la séptima costilla derecha hacia región axilar, barras óseas de costillas flotantes a región ilíaca.

disminución en espacios glenohumerales, opacidades en barra de acromion a húmero izquierdo (*Figura 6*), opacidades de la séptima costilla derecha hacia región axilar, barras óseas de costillas flotantes a región ilíaca (*Figura 6*).

En miembros pélvicos con deformidad de cabeza femoral derecha hacia trocánter menor, deformidad en región de cóndilos mediales en ambos fémures, deformidades entre región lateral de la tibia izquierda hacia la cabeza del peroné.

Radiografía anteroposterior de ambos pies presentan desviación en valgo del primer dedo bilateral de predominio izquierdo, con primer ortejo corto y ancho con disminución del espacio interfalángico (*Figura 7*).

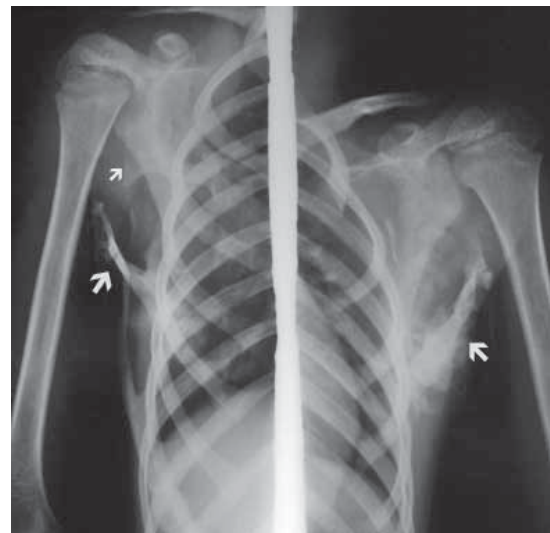


Figura 6. Osificaciones en barra de acromion a húmero izquierdo.



Figura 7. Disminución en espacio interfalángico y tendencia a la fusión, falange en valgo.

Estudio molecular

Se realizó estudio molecular con secuencialización del gen ACVR1, donde se encontró la mutación p.Arg206His.

Discusión

Presentamos un caso con las características clínicas y radiográficas referidas en publicaciones hechas por otros autores, así mismo confirmamos nuestro diagnóstico mediante un estudio molecular que demuestra la mutación del gen p.Arg206His causante de la fibrodysplasia osificante progresiva ósea.

Conclusiones

Esperamos que dar a conocer un caso más contribuya a identificar en una mejor forma las características clínicas de esta enfermedad, así como su evolución y pronóstico, de tal forma que desde pequeños se proteja de daños tisulares a los niños que la padecen; mientras mayor sea el número de casos reportados en la literatura mundial, conoceremos más de esta patología.

Bibliografía

- Kaplan FS, et al: The phenotype of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2005; 3: 183-8.
- Cohen RB, et al: The natural history of heterotopic ossification in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. A study of forty-four patients. *J Bone Joint Surg Am* 1993; 75: 215-9.
- Connor JM, Evans DA: Fibrodysplasia ossificans progressiva. The clinical features and natural history of 34 patients. *J Bone Joint Surg Br* 1982; 64: 76-83.
- Glaser DL, et al: *In vivo* somatic cell gene transfer of an engineered noggin mutein prevents BMP4-induced heterotopic ossification. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85-A: 2332-42.
- Kaplan FS, et al: The histopathology of fibrodysplasia ossificans progressiva. An endochondral process. *J Bone Joint Surg Am* 1993; 75: 220-30.
- Shore EM, et al: A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nat Genet* 2006; 38: 525-7.
- Kaplan FS, Glaser DL, Pignolo RJ, Shore EM: A new era for fibrodysplasia ossificans progressiva: A druggable target for the second skeleton. *Expert Opin Biol Ther* 2007; 7: 705-12.
- Kaplan FS, Le MM, Glaser DL, Pignolo RJ, Goldsby RE, Kitterman JA, Groppe J, Shore EM: Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 191-205.
- Delatycki M, Rogers JG: The genetics of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop* 1998; 346: 15-8.
- Qi Shen, Shawn CL: The fibrodysplasia ossificans progressive R206H ACVR1 mutation activates BMP-independent chondrogenesis and zebrafish embryo ventralization. *The Journal of Clinical Investigation* 2009; 119: 3462-72.
- Goncalves AL, Masruha MR, de Campos CC, Delai PL, Vilanova LC: Fibrodysplasia ossificans progressiva. Case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63: 1090-3.
- Alaani A, Hogg R, Warfield AT, Olliff J, Jennings C: Air bag injury as a cause of inflammatory myofibroblastic pseudotumour of the subglottic larynx progressing to myositis ossificans. *Acta Otolaryngol* 2005; 125: 674-7.
- Kaplan FS, Shore EM, Glaser DL, Emerson S and the International Clinical Consortium of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: Current treatment considerations. *Clin Proc Intl Clin Consort FOP* 2003; 2: 1-72.
- Feldman G, Li M, Martin S, Urbanek M, Urtizberea JA, Fardeau M, LeMerrer M, Connor JM, Triffitt J, Smith R, Muenke M, Kaplan FS, Shore EM: Fibrodysplasia ossificans progressiva, a heritable disorder of severe heterotopic ossification, maps to human chromosome 4q27-31. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 128-35.
- Shafritz AB, Shore EM, Gannon FH, Zasloff MA, Taub R, Muenke M, Kaplan FS: Overexpression of an osteogenic morphogen in fibrodysplasia ossificans progressiva. *N Engl J Med* 1996; 335: 555-61.
- Goncalves AL, Masruha MR, de Campos CC, Delai PL, Vilanova LC: Fibrodysplasia ossificans progressiva. Case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63: 1090-3.
- Magryta CJ, Kligora CJ, Temple HT, Malik RK: Clinical presentation of fibrodysplasia ossificans progressiva: pitfalls in diagnosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21: 539-43.
- Błaszczak M, Majewski S, Brzezinska-Wcislo L, Jablonska S: Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 234-7.
- Bridges AJ, Hsu KC, Singh A, Churchill R, Miles J: Fibrodysplasia (Myositis) ossificans progressive. *Semin Arthritis Rheumat* 1994; 24: 155-64.
- Lindhout D, Golding RP, Taets van Amerongen AHM: Fibrodysplasia ossificans progressiva: current concepts and the role of CT in acute changes. *Pediatric Radiol* 1985; 15: 211-3.
- Osmanagaoglu K, Kuyvenhoven J, Dierckx RA, Hamers J, Cuvelier C, Uyttendaele D, Simons M: Thallium-201 accumulation in myositis ossificans and in juxta-articular ossification. *J Nucl Med* 1995; 36: 2239-42.
- Kaplan FS, Zasloff MA, Kitterman JA, Shore EM, Hong CC, Rocke DM: Mortality and cardiorespiratory failure in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Bone Joint Surg Am* 2010; 92: 686-91.