

FIBRODISPLASIA OSIFICANTE PROGRESIVA “LA MUJER QUE SE CONVIRTIÓ EN MADERA”

FIBRODYSPLASIA OSSIFICANS PROGRESSIVA “THE WOMAN THAT TURNED INTO WOOD”

Gloria M. O’Neill*, José Olmedo*

**Estudiantes de Medicina de IX semestre Carrera de Doctor en Medicina. Universidad de Panamá.*

Asesor: Dr. Galen López Cerrud

*Médico Internista-Reumatólogo
Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid*

Resumen

La fibrodysplasia osificante progresiva es una enfermedad poco frecuente del tejido conectivo caracterizada por malformaciones congénitas bilaterales del primer dedo de los pies y osificaciones progresivas de los tejidos blandos que produce una inmovilidad permanente de las articulaciones.

Presentamos el caso de una paciente femenina de 21 años que acudió por historia de dolor e inflamación en miembro inferior derecho, como complicación de una enfermedad que la paciente refiere comenzó desde su niñez. Relata que a la edad de dos años, aparece una masa en región cervical izquierda, dolorosa e indurada. Se le realizó una biopsia de dicha masa, a partir de este momento presentó gran limitación para movilizar extremidad superior y región cervical izquierda. A los doce años se confirma diagnóstico de fibrodysplasia osificante progresiva o miositis osificante.

Al examen físico se detectó en el primer dedo de ambos pies, microdactilia; brazo izquierdo con abducción restringida y el hemitórax izquierdo se presentaba rígido y con escoliosis. Presentaba osificación heterotópica en región lumbar derecha.

Palabras Clave: Fibrodysplasia Osificante Progresiva, Miositis Osificante, Microdactilia, Osificación Heterotópica.

Abstract

Fibrodysplasia Ossificans Progressiva is a rare illness of the connective tissue, characterized by bilateral congenital malformations of the big toe and progressive ossifications of soft tissue that produces permanent immobilizations of the joints.

We present a case of a 21 years old feminine patient that came with pain and inflammation history on right lower limb, as an illness complication that the patient refers began since childhood. She recounts that when she was two years old, a painful and indurate mass appeared in left cervical region. A biopsy of the mass was performed, from this moment she presented major constraint to mobilize left upper limb and left cervical region. At age of twelve myositis ossificans diagnosis was confirmed.

At physical examination we detected in big toes, microdactilia. The left arm had restricted abduction and left hemitorax was rigid and with scoliosis.

Key Words: *Fibrodysplasia Ossificans Progressiva, Myositis Ossificans, Microdactilia, Heterotopic Ossification*

INTRODUCCIÓN

La fibrodysplasia osificante progresiva (FOP) es un trastorno autosómico dominante del tejido conectivo caracterizado por malformaciones congénitas bilaterales de las manos y los pies (microdactilia, hallux valgus) y tumefacciones episódicas de los tejidos blandos que después se osifican.^{1, 2} La induración dolorosa se desarrolla en fascias, tendones, ligamentos y el tejido conectivo dentro de músculos voluntarios. Los traumatismos, resección de hueso heterotópico, inyecciones intramusculares, trabajos dentales e infecciones virales son los desencadenantes de nuevos episodios o aceleración de osificación heterotópica.³ FOP es una de las enfermedades menos frecuentes en el mundo. Sus síntomas son desconcertantes y no es de extrañar

que sea comúnmente mal diagnosticada. Los índices de diagnóstico equivocado para FOP son de más de 80 %.³ Es de suma importancia tratar de alertar a los médicos en general y especialmente al pediatra y al neonatólogo para que ante signos como el hallux valgus y la microdactilia bilateral se proteja a estos niños de injurias traumáticas, lo que constituye el pilar del manejo de esta enfermedad, ya que actualmente no hay un tratamiento médico eficaz una vez la enfermedad se desencadena.

La FOP es también conocida como enfermedad de Münchmeyer y miositis osificante progresiva, este último se cambió en la década de 1970 a fibrodysplasia, denominación que abarca la afección de más tejidos blandos, además del músculo. La FOP se denominó por primera vez como “la mujer que se convirtió en

madera". Algunos casos, en la bibliografía, fueron denominados "hombres de piedra".^{4, 5, 6}

ENFERMEDAD ACTUAL

Paciente femenina de 21 años que acude el 3 de mayo del 2007 al cuarto de urgencias (CU) del Complejo Hospitalario Arnulfo Arias Madrid, con historia aproximadamente de dos meses de evolución caracterizada por dolorimiento de miembro inferior derecho. Refiere que comenzó a presentar molestias desde que asiste a un curso, debido a que tenía que permanecer largas horas de pie y caminar largas distancias para asistir a las clases. Actualmente acude al CU por inflamación y dolor intenso de miembro inferior derecho, asociada a dificultad para caminar. El dolor es más intenso a nivel del muslo derecho y se irradia a la pierna derecha. El mismo ha aumentado en intensidad; clasificado en una escala del 1 al 10, como 10; acompañándose de incapacidad para moverse. Refiere que el dolor es constante y no se alivia con la ingesta de acetaminofén.

HISTORIA ANTERIOR

Antecedentes Personales No Patológicos: niega alcoholismo, tabaquismo y uso de drogas ilegales. Escolaridad: VI año. Estaba atendiendo a un curso, hace un mes no asiste a clases, en relación a la enfermedad actual.

Antecedentes Personales Patológicos: refiere ser portadora de anemia falciforme.

Antecedentes Heredo Familiares: asma bronquial en hermana, cardiopatía en un tío. No hay otras enfermedades en la familia.

Antecedentes Quirúrgicos: a los dos años de edad, en 1987, refiere una biopsia de masa de la región cervical izquierda en el Hospital Nicolás Solano. Luxación de miembro superior derecho, no recuerda que edad tenía, ni donde recibió atención médica. Niega transfusiones.

Hospitalizaciones Anteriores: 1987, Hospital Nicolás Solano para extirpación de masa en borde anterior de esternocleidomastoideo izquierdo. En 1993 por infección en oído.

Inmunizaciones: Refiere vacuna contra tétano, sarampión, tuberculosis.

REVISIÓN POR APARATOS Y SISTEMAS

1. Síntomas Generales: refiere astenia, anorexia y pérdida de peso no cuantificado, de dos meses de evolución.
2. Cuello: refiere dolor por rigidez, limitación de movimientos.
3. Gineco-Obstétrico: menarquia 12 años, fecha de última menstruación: 25-abril-07. Duración de menstruación 4 días. G₀P₀A₀C₀.
4. Músculo-esquelético: refiere artralgias y mialgias en miembros inferiores. Refiere dolor constante en intenso en muslo derecho que se irradia a pierna derecha. Refiere masa indolora en el hombro derecho. Refiere deformidad en el primer dedo de ambos pies.
5. Sistema Hematopoyético y Linfático: portadora de hemoglobina S.

EXAMEN FÍSICO

Pa 100/60 mmHg Pulso: 93 cpm Fr: 17 cpm Temperatura: 36.8 °C

1. Aspecto General: **atrofia de cintura escapular izquierda**
2. Cabeza: sin lesiones, implantación normal del cabello, no cicatrices, ni masas calcificadas. **Limitación de la lateralización y rotación cefálica, girando "en bloque" (cabeza y hombros).**
3. Cuello: **rígido, cicatriz en región cervical izquierda, se palpa induración de músculo esternocleidomastoideo izquierdo.**
4. Ojos: no exoftalmos, pupilas isocóricas, normoreactivas, reflejos conservados, campo visuales normales.
5. Oídos: conducto auditivo externo permeable sin secreciones evidentes, hipoacusia de oído izquierdo, implantaciones de orejas normales.
6. Nariz: fosas nasales permeables, sin rinorrea, tabique nasal central.
7. Boca: dentadura completa, mucosa oral hidratada, higiene oral adecuada.
8. Tórax: **asimetría, escoliosis, ligera disminución de la expansión, masa en región lumbar derecha dolorosa, indurada, 3 cms;** tipo de respiración es torácica, sin tirajes. (Ver Figura N° 1)
9. Mamas: simétricas, no hay masas anormales
10. Corazón: ruidos cardíacos rítmicos, sin soplos, ni galopes
11. Pulmones: ruidos respiratorios normales, sin ruidos agregados
12. Abdomen: plano, sin cicatrices. A la palpación depresible, no doloroso, no hay masas detectables. No hay visceromegalias. Ruidos hidroaéreos normales.
13. Genitales: diferido
14. Tacto Rectal: diferido



Figura N° 1 Tórax asimétrico con escoliosis, Nódulos indurados en hombro derecho de aproximadamente 3 cm de diámetro.

15. Articulaciones-Extremidades-Músculos: **deformidades a nivel de cintura escapular con atrofia de músculos a este nivel. Nódulos indurados en hombro derecho, dolorosos, aproximadamente 3 cms de diámetro. Dolor a la palpación de extremidad inferior derecha con edema de muslo derecho. Microdactilia del primer dedo de los pies.** (Ver Figura N° 2 y Figura N° 3)
16. Neurológico: conservado



Figura N° 2 Microdactilia del primer dedo de los pies.

INTERCONSULTAS Y ESTUDIOS

1. Duplex Venoso de miembro inferior derecho: negativo por trombosis profunda proximal.
2. Interconsulta (IC) a Reumatología:
Se recomienda inicio de tratamiento con bifosfonatos. (no se inicia por no tener en la institución).



Figura N° 3 Microdactilia del primer dedo del pie.

- evitar cualquier acto quirúrgico que sea de riesgo para la vida.
 - realizar RM de cadera, muslo derecho y rodilla derecha.
3. RM de cadera, muslo derecho y rodilla derecha: masa hiperintensa que compromete músculo obturador interno.
 4. IC a Fisioterapia

TRATAMIENTO

- Tramadol tab 50 mg VO c/12 h
- Ibuprofeno tab 400 mg VO c/8 h
- Ranitidina tab 150 mg VO c/8 h

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

1. **Cáncer:** las lesiones de la FOP pueden aparecer repentinamente y producen inflamaciones severas en pocas horas. Los médicos se desconciertan por la expansión y crecimiento repentino de un tumor, sin saber su origen. Para diagnosticarlo se sugiere una biopsia. Una biopsia de una lesión FOP temprana se puede confundir con diferentes tipos de cáncer dependiendo del estado de maduración de la lesión. La razón para esto es que cuando se forma un nuevo hueso a través de un proceso endocondral pasa por varias etapas de proliferación celular masiva incluyendo células que están involucradas en tejido conectivo, cartílago y hueso. Las lesiones en la FOP son similares a los tumores y la apariencia microscópica en la biopsia conduce a los médicos al diagnóstico equivocado y peligroso del cáncer. Por lo general sería fácil realizar un diagnóstico de FOP, si al tener la sospecha de FOP se correlacionara con las características

anatómicas de los dedos del paciente. Un estudio cuidadoso revelaría claramente que las lesiones FOP crecen más rápido que cualquier cáncer.¹⁵

2. **Fibromatosis infantil agresiva:** esta condición es benigna, pero altamente agresiva donde células de tejido conectivo llamadas fibroblastos proliferan en varios tejidos, incluyendo músculo, tendón, ligamento. Estas lesiones pueden invadir los tejidos suaves adyacentes y causan mucho dolor e incapacidad. Por lo general, son difíciles de remover. A menudo, crecen lentamente y no están asociadas con el tipo de inflamación que uno ve en las lesiones de FOP, además los médicos no prestan atención a las lesiones de la fibromatosis infantil progresiva hasta que estas sean bastante grandes. Si se realiza una biopsia de una lesión de FOP, se podría confundir con fibromatosis infantil agresiva. Sin embargo en la fibromatosis agresiva, las lesiones no progresan más allá de la fase de crecimiento del tejido conectivo, mientras que en FOP, estas lesiones maduran a través de un proceso endocondral para formar cartílago y hueso. Una vez que se observan los cartílagos o células óseas en una lesión, ya no se pueden confundir con fibromatosis infantil agresiva. Además, los pacientes con esta enfermedad no tienen sus dedos deformados, por lo tanto, una vez más esta es la clave.¹⁵
3. **Displasia fibrosa:** la displasia fibrosa es una condición donde las células óseas primitivas proliferan dentro del hueso, debilitando su estructura y causando dolor e incapacidad. La displasia fibrosa puede afectar cualquier hueso en el cuerpo. Los pacientes con displasia fibrosa tienen con frecuencia problemas severos con la expansión del hueso en las regiones faciales y craneales, áreas que raras veces se ven afectadas en FOP.¹⁵
4. **Heteroplasia ósea progresiva (HOP):** la heteroplasia ósea progresiva es un desorden dominante autosomal invalidante caracterizado por una osificación dérmica durante la infancia y osificación heterotópica progresiva de la grasa subcutánea, músculo esquelético y tejido conectivo profundo. La primera señal ocurre durante la infancia con la aparición de islas de hueso heterotópico en la dermis. Con el tiempo, las islas de hueso heterotópico se combinan dentro de placas con la participación posterior de la grasa subcutánea, músculo esquelético y tejido conectivo profundo.^{11,12} La osificación extensiva de los tejidos conectivos profundos resulta en anquilosis de las articulaciones afectadas y en el retardo del crecimiento focal

de los miembros involucrados. Las espículas del hueso dérmico pueden sobresalir a través de la epidermis, aunque la formación del hueso no se origina en la epidermis. Se puede distinguir de FOP por la presencia de osificación cutánea, la ausencia de malformaciones congénitas del esqueleto, la ausencia de inflamaciones parecidas al tumor, la distribución en forma de mosaico asimétrico de las lesiones, la ausencia de patrones regionales predecibles de osificación heterotópica y el predominio de osificación intramembranosa más que endocondral.^{7,8}

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Epidemiología: se estima que FOP afecta a unas 2 500 personas en todo el mundo, o aproximadamente una de cada dos millones de personas. En este momento, los investigadores saben de menos de 400 personas que tienen FOP en todo el mundo.^{3, 4,15}

Etiología: la FOP es causada por una mutación de un gen que codifica para un receptor denominado ACVR1, ubicado en el brazo largo del cromosoma 2, en la vía de señalización de la proteína morfogénica ósea (BMP).^{13,20}

Mecanismo: la FOP no es un desorden de la estructura esquelética ni de la composición ósea, sino de la regulación ósea. El receptor del BMP4, ACVR1, se expresa en diversos tejidos incluyendo el músculo esquelético y condrocitos. Una alteración en la posición 617 guanina→adenina produce una activación constitutiva que induce la actividad de la fosfatasa alcalina en células, que aumenta el BMP4 y disminuye los antagonistas de BMP4, manteniendo entonces niveles altos de BMP4. Produciendo proliferación de cartílago que induce condrogénesis ectópica y estimulando la fusión de las articulaciones.^{17, 20}

La sobreexpresión postnatal del receptor de BMP puede causar osificación heterotópica y la subexpresión embrionaria de otro receptor de BMP puede causar malformaciones en los dedos gordos del pie⁷.

Presentación Clínica los niños con FOP parecen normales al nacer, excepto por la malformación congénita del primer dedo de los pies. Durante la primera o segunda década de vida, a los niños se les forman dolorosos nódulos fibrosos en el cuello, espalda y hombros, los cuales crecen como hueso, en un proceso conocido como osificación heterotópica. FOP luego progresa a lo largo del tronco y las extremidades. Estas lesiones lentamente reemplazan los músculos del cuerpo con hueso aparentemente normal. Cualquier

intento de remover los huesos adicionales da como resultado una formación ósea aún más robusta. Las personas con FOP experimentan diferentes grados de formación de nuevos huesos

El compromiso de las regiones superiores del cuerpo, tales como espalda y hombros, casi siempre precede al desarrollo de FOP en la región inferior del cuerpo, por ejemplo las caderas y rodillas.

Como característica, los músculos del diafragma, lengua, ojos, cara y corazón no son dañados. A menudo, el primer signo es un aumento de volumen de la región afectada, duro, eritematoso y caliente, con sensibilidad variable en los músculos de la nuca o perirraquídeos, pero cuya inflamación cesa en días o semanas y deja una zona residual.

Aunque es posible para las mujeres con FOP concebir y tener hijos, es peligroso y atenta contra su vida. El hueso heterotópico en el tórax, abdomen y la pelvis limita severamente la capacidad del cuerpo a adaptarse al crecimiento del feto en el útero. Como resultado, sólo unas cuantas personas deciden concebir hijos. Debido a la naturaleza genética de FOP, existe un 50 % de probabilidad que los hijos de un afectado desarrollen la condición.¹⁹

DIAGNÓSTICO

La malformación del primer dedo de los pies es el signo más importante para realizar el diagnóstico y debe ser reconocido en el período neonatal. Por lo general el primer artejo de los pies presenta una sola falange y microdactilia, pero con frecuencia se aprecian *hallux valgus*.¹⁵ Aunque se trata de una combinación única de anomalías esqueléticas y osificaciones ectópicas, el diagnóstico inicial es a menudo erróneo. Las imágenes radiográficas suelen no mostrar alteraciones hasta después de 6 a 12 meses de diagnosticada la enfermedad, momento en que aparecen depósitos de calcio y comienza la afectación, generalmente por el omóplato. La biopsia no es necesaria para su diagnóstico y debe ser evitada para no desencadenar nuevos focos de osificación. En períodos avanzados se observan columnas y capas de sustancia ósea típicas, situadas en los músculos paraespinales, cervicales, cinturón escapular y pélvico. En el raquis, sobre todo en la región cervical, pueden fusionarse las articulaciones, lo cual conduce a la anquilosis.

Los bifosfonatos y los esteroides pueden frenar la evolución pero no logran su regresión. El etan-1-hidroxi-1-difosfonato (etidronato) es un inhibidor de la mineralización ósea y actúa disminuyendo la osificación

de nuevos nódulos, pero no influye sobre las lesiones osificadas antiguas.^{14, 17,18} Las neumonías deben ser tratadas agresivamente pues son una amenaza de vida y estos pacientes deben ser vacunados contra el virus influenza y el *Haemophilus* por vía intradérmica.¹⁴

Pronóstico: la FOP no mejora con el tiempo. La FOP progresará o empeorará mientras envejezca el paciente. La mayoría de los pacientes terminan en silla de ruedas, sucumbiendo a complicaciones pulmonares en la 5ª década de la vida.^{7, 8,15}

CONCLUSIÓN

La baja frecuencia de mutaciones espontáneas y el hecho de que los afectados generalmente no tienen hijos, explica los casos tan esporádicos. A partir de estudios de familias generacionales se ha logrado establecer la posible mutación en el gen que predispone a FOP, siendo esto un gran logro para toda la comunidad médica, que desde años lucha por encontrar un tratamiento adecuado para estos pacientes.

No existe actualmente tratamiento efectivo para la FOP, pero se está trabajando arduamente por encontrar uno, a partir de la descripción de la mutación en el gen que codifica para el receptor ACVR1.

El manejo de pacientes con FOP, debe ser dirigido fundamentalmente a la protección del niño, evitando cirugías, biopsias, anestias locales y las inyecciones intramusculares.

AGRADECIMIENTOS

Sea nuestro más sincero y especial agradecimiento a:

- ❑ Dr. Galen López Ruiz, Médico Internista-Reumatólogo del Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid.
- ❑ A la paciente, que a pesar de su limitante condición cooperó con nosotros en todo momento.

REFERENCIAS

1. Smith R. Fibrodysplasia (myositis) ossificans progressiva. Clinical lessons from a rare disease. Clin Orthop 1998; (346):7-14.
2. Goncalves A, Masruha M, De Campos C, Delai P, Vilanova L. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. Case report. Arq Neuropsiquiatr 2005;63:1090-1093
3. Kitterman J, Kantanie S, Rocke D, Kaplan F, Iatrogenic Harm Caused by Diagnostic Errors in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. Pediatrics, Nov 2005; 116: 654 - 661.
4. Sferco A, Naser C, Robledo H, Fili T, Tramunt B. Fibrodysplasia osificante progresiva: pautas para su reconocimiento. Arch. argent.pediatr 2001. 99- 249.

5. Márquez E, Paz E, Pérez G, Sánchez G. Miositis osificante progresiva. Presentación de un caso. MEDISAN 2001; 5:73-77
6. Buyse G, Silberstein J, Goemans N, Casaer P. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: still turning into wood after 300 years? Eur J Pediatr 1995. 154: 694-9.
7. Kaplan F, Glaser D, Shore E. Decimotercer informe anual del proyecto colaborativo sobre fibrodysplasia osificante progresiva. 2004
8. Kapan F; Glaser D; Pignolo R. Decimocuarto Informe Anual del Proyecto de Investigación Colaborativo en Fibrodysplasia Osificante Progresiva, 2005
9. Kaplan F; Glaser D; Pignolo R. Decimosexto Informe Anual del Proyecto de Investigación Colaborativo en Fibrodysplasia Osificante Progresiva, 2007
10. Kaplan F, Shore E, Glaser D. The Medical Management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Current Treatment Considerations. 2005.
11. Kaplan F, Shore E. Heteroplasia ósea progresiva. J Bone Mineral Res. 2000.15:2084-2094.
12. Kaplan F, Craver R, MacEwen G. Heteroplasia ósea progresiva: un desorden de desarrollo distintivo de la osificación heterotópica. Bone Joint Surg. 1994.76:425-436
13. De la Pena L, Billings P, Fiori, J, Ahn, J, Kaplan F, Shore E. Fibrodysplasia ossificans progressiva, a disorder of ectopic osteogenesis, misregulates cell surface expression and trafficking of BMPRIA. J. Bone Miner. Res. 2005 20: 1168-1176.
14. Kaplan F, Shore E, Glaser D. The Medical Management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Current Treatment Considerations. 2005
15. Rodriguez A, Cock P. Fibrodysplasia osificante progresiva. Revista Colombiana de Ortopedia y Traumatología. 2003
16. Shore E, Xu, M, Feldman G, Brown M, Kaplan F. The FOP International Research Consortium. Nature Genetics, advance on line publications. 2006.
17. Brantus JF, Meunier PJ. Effects of intravenous etidronate and oral corticosteroids in fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin Orthop 1998; 346: 117-20.
18. Dubowitz V. Muscle disorders in childhood. 2ª ed. London: WB Saunders Co L, 1995: 492-496.
19. Wagman RB, Kaplan F, Kantanie SL. Qué es FOP, una guía para la familia. 2004
20. de la Pena LS, Billings PC, Fiori JL, Ahn J, Kaplan FS, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP), a disorder of ectopic osteogenesis, misregulates cell surface expression and trafficking of BMPRIA. J. Bone Miner. Res. 2005. 20: 1168-1176.



Foto cortesía de Flavio Maruyama.