



FIBRODISPLASIA OSIFICANTE PROGRESIVA: REPORTE DE UN CASO

Doi: <http://dx.doi.org/10.35954/SM2015.34.2.7>

Tte.2º(M) Carla Pérez^a, Alf.(M) Mauricio Rodríguez^b, Alf.(M) María Eugenia Saráchaga^b

a) Médico Internista, Geriatra, Hospital Central de las Fuerzas Armadas (HCFFAA). Ex asistente de Clínica Médica 3 Hospital Maciel

b) Médico Internista del HCFFAA.

RESUMEN

Se describe el caso clínico de una paciente de 15 años de edad portadora de malformaciones congénitas de manos y pies (braquidactilia), hiperlaxitud. Se le diagnostica fibrodiasplasia osificante progresiva: se acompaña de anomalías óseas características: acortamiento del primer dedo de ambos pies debido a alteraciones de las falanges, la proximal puede estar suprimida o puede existir sinostosis de las mismas resultando hallux valgus que se hace más evidente que el acortamiento. La enfermedad presenta un curso implacablemente progresivo.

PALABRAS CLAVE: FIBRODISPLASIA OSIFICANTE PROGRESIVA
MIOSITIS OSIFICANTE

INTRODUCCIÓN

Ernest Munchmeyer en 1869 realizó una descripción individualizada y definitiva de la fibrodiasplasia osificante progresiva (FOP), hecho por el cual se le ha dado su nombre (1).

Constituye una enfermedad rara, genética, autosómica dominante, la mayoría de los pacientes corresponden a mutaciones de novo; que se caracteriza por formación de tejido óseo heterópico en el tejido conjuntivo de músculos, tendones, cápsula articular asociando malformación del primer dedo de ambos pies.

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos y radiológicos. Las medidas terapéuticas son limitadas, están destinadas a prevenir el trauma, caídas y la iatrogenia.

HISTORIA CLÍNICA

A.M. 15 años. Sexo Femenino. Procedente de San José. Vive con padre y hermanos menores.

AP: portadora de malformaciones congénitas de manos y pies (braquidactilia), hiperlaxitud. Nunca fue estudiada.

Comienza luego de traumatismo (1 mes aproximadamente), caída desde escalera, crecimiento de partes blandas de cuello, dolorosas, con aumento de consistencia, hasta hacerse pétreas. Nota progresivamente induraciones de toda la región cervical, miembros superiores, cara anterior de abdomen, con impotencia funcional y actitudes viciosas, pérdida de rangos articulares a predominio cefálico.

Refiere alteraciones en la marcha de evolución desconocida por parte de la paciente y el padre.

Examen Físico: lúcida, buen estado general, bien hidratada. Masas musculares y partes blandas: múltiples tumoraciones de diferentes consistencias y tamaños, algunas pétreas, de cuello, tronco, abdomen en la mitad inferior, brazos y ambas piernas.

Cuello: aumento de consistencia y tamaño de masas musculares cervicales anteriores, pétreas, indoloras. PP: tórax simétrico, buena entrada bilateral de aire, sin estertores.

CV: RR 70 ciclos por minuto.

Marcha: en flexión anterior de tronco, flexo de cadera y rodilla con pasos cortos y antepulsión cefálica.

Osteoarticular: braquidactilia de primeros dedos de pie y manos. Cifosis dorsal. Disminución del rango articular fijo de ambas articulaciones de codo. Con aumento de consistencia de masas musculares de los 4 miembros.

Paraclínica:

- RX DE MANOS Y PIES:

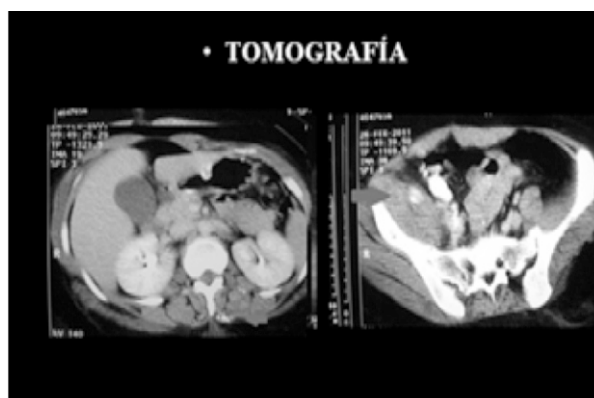
Braquimetacarpianos, Braquimetatarsianos, sinostosis de últimas falanges de primeros dedos.



- ESTUDIO CITOGENÉTICO: estudio cromosómico con bandas G normal.

- TC CUELLO: aumento de la densidad de la grasa de los planos subcutáneos a nivel de la región anterior de cuello. Los músculos masetero y esternocleidomastoideos derechos se encuentran aumentados de tamaño de forma difusa respecto a los contralaterales, este último es de densidad heterogénea a expensas de áreas hipodensas que corresponden a calcificaciones.

-TC ABD-Pelvis: hígado, vías biliares, páncreas, bazo y ambos riñones normales. Asimetría en cuanto a los músculos íliaco-psoas siendo el de la derecha de mayor tamaño que el contralateral, presentando áreas irregulares de mayor densidad que podría corresponder a calcificaciones. Calcificaciones intramusculares en los músculos para espinales bilateralmente.



PLANTEO DIAGNÓSTICO:

Por las características de las tumoraciones de partes blandas, su inicio post traumático, y post maniobras de palpación o técnicas diagnósticas, con severa limitación de las regiones articulares próximas y consistencia firme en tronco y miembros inferiores (más antiguas) a pétreo en cuello (más reciente) se plantea: FIBRODISPLASIA OSIFICANTE PROGRESIVA (FOP) y se asocia a malformaciones de primeros dedos.

DISCUSIÓN

La fibrodисплазия осифициante primaria es una enfermedad que se trasmite en forma genética autosómica dominante que conduce a una osificación heterotópica en el tejido conjuntivo de músculos los cuales "se hacen duros como piedras", de ahí la denominación de «enfermedad del hombre de piedra» junto con la malformación ósea del primer dedo de ambos pies (2).

La edad de inicio es entre los 3 a 5 años generalmente el diagnóstico se realiza antes de los 15 años. Existe una probabilidad de un caso cada 2,5 millones en el mundo; la incidencia se estima en 1 portador por cada 2 millones de nacidos vivos (3).

En Uruguay a la fecha hay descritos tres casos.

PATOGENESIS:

Existe una alteración de las proteínas osteomorfogénicas (proteínas productoras de hueso BMP) que se encuentran sobre expresadas siendo la principal 4m RNA BMP4 (la alteración genética se encuentra en el cromosoma 4 en las regiones 4q 27-31 y 14 q 21) que intervienen en la organización del desarrollo de hueso. Además, existe una escasa producción de los antagonistas de BMP4.

Las BMP4 atraen células mononucleares (células con un núcleo, particularmente células sanguíneas), comienza el proceso de angiogénesis (proceso de formación de vasos sanguíneos que alimentan el crecimiento de hueso extra), estimulan la fibroproliferación (formación de tejido fibroso a partir de supuestas células madre mesenquimáticas) y apoptosis (proceso a través del cual las células desempeñan un rol en su propia muerte) provocando un proceso que resulta en la formación de trozos maduros de hueso heterotópico que reemplaza al tejido músculo esquelético y demás tejido conectivo (4,5,6).

CLÍNICA

La enfermedad presenta un curso implacablemente progresivo comprometiendo desde los hombros y la nuca excéntricamente y descendente los músculos del dorso, tórax, brazos, antebrazos, abdomen, sin compromiso de músculos de la mímica, oculares externos, lengua faringe, laringe, diafragma, periné, esfínter anal y todos los músculos lisos como también el corazón (1,7).

Cursando en tres etapas:

a) Etapa de tumefacción muscular, se inicia en forma aguda, subaguda empastamiento muscular febril ó insidiosa la más frecuente con tumefacción de partes blandas con mayor consistencia .Puede evolucionar a la reabsorción, evolucionar a la fibrosis ú osificarse adquiriendo en un término promedio de 3 meses consistencia pétreo, constituyendo el osteoma.

b) Etapa de osteoma: constituyen tumores duros que asientan en el cuerpo muscular ó en forma de exostosis a nivel de inserciones musculares.

c) Etapa de actitudes viciosas la osificación lleva a la inmovilización. La cabeza se inmoviliza generalmente en

flexión ó lateralización, si hay compromiso de masticadores se produce la fijación del maxilar inferior con dificultad en la masticación, la afección del tórax limita los movimientos respiratorios, aparecen alteraciones en columna vertebral: lordosis, cifosis, escoliosis. El compromiso de los brazos en flexión por osificación de la inserción del humeral, del dorsal ancho y pectoral mayor con antebrazos en flexión. A nivel de miembros inferiores predomina el compromiso de flexores sobre extensores (1).

La enfermedad se acompaña de anomalías óseas características: acortamiento del primer dedo de ambos pies debido a alteraciones de las falanges, la proximal puede estar suprimida ó puede existir sinostosis de las mismas resultando hallux valgus que se hace más evidente que el acortamiento. Este hallazgo constituye el sello de la enfermedad. En las manos se asocia acortamiento del primer metacarpiano; de la falange media del quinto dedo con clinodactilia (6).

DIAGNÓSTICO

Es básicamente clínico; la combinación del acortamiento del primer dedo de ambos pies, y la afección muscular es característica con hallazgos radiológicos: depósito de tejido óseo en partes blandas tórax miembros superiores, Hallux valgo, falange de primera mano corta y puntiaguda. Los exámenes de laboratorio no presentan alteraciones.

TRATAMIENTO

No existe tratamiento para esta enfermedad. Las intervenciones terapéuticas son hasta ahora de apoyo y prevención. Esto se debe a que no se han podido desarrollar estudios objetivos como aleatorios, doble ciego controlados por placebo para definir las pautas terapéuticas. Evitar actos quirúrgicos siempre que sea posible, uso frecuente de enjuagues con flúor y anestésicos locales en la cirugía odontológica. Control estricto con Odontólogo, y evaluación de rutina de la audición. Está contraindicado la administración de inyectables por vía intramuscular inclusive las vacunas, las mismas se deben administrar por vía sub cutánea. Además deben inmunizarse los que conviven con el paciente (8). La biopsia de músculo y extirpación quirúrgica de hueso heterotópico está contraindicada.

Múltiples fármacos se han probado para el tratamiento de la FOP sin éxito: ACTH, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de cox-2, Etinodrato, Interferón, Montelukast, Talidomida, esqualamida estos últimos con objetivo de inhibir la angiogénesis. En la fase aguda de la enfermedad se puede administrar por 48 horas corticoides como Prednisona con el objetivo de disminuir la inflamación, no en forma prolongada ya que es nocivo (9). La dosis de prednisona es de 2 mg/kg/día, administrada en una única toma diaria por no más de 4 días. Datos preliminares del laboratorio sugieren además que el uso crónico de corticosteroides puede incrementar el efecto de las BMP4 en los linfocitos, en otras palabras pueden posiblemente estimular aún más la formación de hueso heterotópico (10).

Esta siendo estudiada una versión manufacturada de la proteína Noggin que parece ser una proteína clave para el bloqueo de la formación de hueso (antagonistas de BMP), no disponible aún para uso clínico. Se piensa que será el tratamiento más promisorio a largo plazo basado en el conocimiento genético de la enfermedad (10).

PRONÓSTICO

Malo, existe una declinación funcional por limitación progresiva. La esperanza de vida promedio es de 45 años. Presentan una mala calidad de vida por la limitación funcional. Las causas de muerte habituales son las infecciones respiratorias y la falla cardiaca derecha.

CONCLUSIÓN

La FOP es una enfermedad muy rara, por lo que es difícil diagnosticarla, debería hacerse en la infancia, y sospecharse en todo paciente nacido con malformaciones de los primeros dedos de los pies; es limitante e incapacitante. Es necesario el conocimiento en el personal de salud y personas en contacto con los pacientes, dado que es imprescindible para evitar situaciones iatrogénicas. Produce una importante limitación funcional progresiva.

El 23 de abril es el día Internacional Contra el FOP. Dado que ese día en que se descubrió el gen de FOP.

Existen varias asociaciones nacionales he interna-

cionales que informan, apoyan y educan a la población general, a familiares y pacientes que padecen esta rara enfermedad (11).



SUMMARY

It is described the clinical case of a 15 year old female patient, with hands and feet congenital malformations (brachydactily) and hyper laxity.

She was diagnosed with progressive ossifying fibrodysplasia: it is accompanied with characteristic bone anomalies: shortening of the first finger in both feet, due to alterations of phalanges, where the proximal phalanx might be missing or there might be a synostosis of the same, resulting in hallux valgus, which becomes more evident than their shortening. The disorder shows an inexorable and progressive course.

KEY WORDS: FIBRODYSPLASIA OSSIFICANS
PROGRESSIVA
MYOSITIS OSSIFICANS

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Jaeger Helmut W. Miositis osificante múltiple progresiva o enfermedad de Munchmeyer. *Rev Chil Ped* 1942; 13(9):785-803.
- (2) Federación ASEM. Fibrodisplasia Osificante Progresiva. Disponible en: <http://www.asem-esp.org/index.php/tipos-de-enm#mop8> [Consulta 31/07/2015].
- (3) Feldman G, Li M, Martin S, Urbanek M, Urtizberea A, Fardeau M, et al. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva, a heritable disorder of severe heterotopic ossification, maps to human chromosome 4q27-31. *Am J Human Genet* 2000; 66(1):128-135.
- (4) Kaplan F, Shore E, Connor J. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). In: Royce P, Steinmann B (eds). *Connective Tissue and Its Heritable Disorders*. New York: Wiley-Liss, 2002, 827-840.
- (5) Shafritz A, Shore E, Gannon F, Zasloff M, Taub R, Muenke M, et al. Overexpression of an osteogenic morphogen in fibrodysplasia ossificans progressive. *N Engl J Med* 1996; 335(8):555-61.
- (6) Shore E, Xu M, Shah P, Janoff H, Hahn G, Deardorff M, et al. The human bone morphogenetic protein (BMP-4) gene: molecular structure and transcriptional regulation. *Calcif Tissue Int* 1998; 63(3):221-9.
- (7) Cleaves Fransisco Rivera Medina M, Alvarenga Colidomio R. Fibrodisplasia Osificante Progresiva. A propósito de un caso. *Honduras Pediátrica* 2001; XXII (1):18-21.
- (8) Kaplan F. Immunization in children with FOP. Do's, don't's and dilemas. Online guidebook. IFOPA University of Pennsylvania Health System. Disponible en: <http://www.med.upenn.edu> [Consulta 31/06/2015]
- (9) Brantus J, Meunier P. Effects of intravenous etidornate and oral corticosteroids in fibrodysplasia ossificans progresiva. *Clin Orthop Relat Res* 1998; 346:117-20.
- (10) Kaplan F, Shore E, Glaser D, Emerson S. The Medical Management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: current treatment considerations. *Clin Proc intl clin consort FOP* 2011; 4:1-100.
- (11) International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Associations. Disponible en: <http://www.ifopa.org> [Consulta 31/06/2015]