

Comunicación breve

Fibrodisplasia osificante progresiva: pautas para su reconocimiento

Dres. Ariel Sferco*, Celeste Naser*, Hugo Robledo*, Teresita Fili* y Bibiana Tramunt*

Resumen

La fibrodisplasia osificante progresiva (FOP) es una enfermedad del tejido conectivo, caracterizada por malformaciones bilaterales de los pies (hallux valgus) y osificaciones progresivas de los tejidos blandos que produce inmovilidad permanente de las articulaciones. Presentamos un niño de cuatro años con tumoraciones induradas en pared del tórax, región lumbar y cuello, con rigidez y escoliosis. Estos hallazgos y la observación del hallux valgus característico, nos condujeron al diagnóstico de FOP. El objetivo de esta comunicación es alertar al pediatra y al neonatólogo para que, ante signos como el hallux valgus bilateral, se proteja a estos niños de injurias traumáticas, lo que constituye el pilar del manejo de esta enfermedad.

Palabras clave: fibrodisplasia osificante progresiva, osificación heterotópica, hallux valgus.

Summary

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) is a connective tissue disorder. The main findings are bilateral great toes deformities (hallux valgus) and progressive ossifications in soft tissues that causes permanent joint stiffness. We report a 4-year old male patient who suffered from hard recurrent soft tissues tumors. They were localized on the chest wall, lumbar area and neck region. These findings and bilateral hallux valgus oriented us to establish the diagnosis of FOP. The objective of this communication was to alert pediatricians and neonatologists about the value of the congenital hallux valgus to detect this entity and protect these patients from traumatic injuries, the primary measure to handle this disorder.

Key words: fibrodysplasia ossificans progressiva, heterotopic ossification, hallux valgus.

INTRODUCCION

La fibrodisplasia osificante progresiva (FOP) es una enfermedad muy poco frecuente del tejido conectivo caracterizada por malformaciones congénitas bilaterales del dedo grande del pie (hallux valgus) y osificaciones progresivas de los tejidos blandos (músculos, tendones, fascias, etc.) que produce una inmovilidad permanente de las articulaciones. La FOP es también conocida como miositis osificante progresiva, pero este

nombre se cambió en la década del 70 a fibrodisplasia, denominación que abarca la afección de más tejidos blandos, además del músculo.¹ La FOP fue descrita por primera vez por Patin en 1648 en una paciente a la que denominó "la mujer que se convirtió en madera".² Otros casos, en la bibliografía, fueron denominados "hombres de piedra".³ Para comprender mejor esta patología presentamos nuestra experiencia con un paciente con FOP y revisamos la bibliografía.

CASO CLINICO

Paciente de cuatro años de edad, varón, procedente de Bolivia, sin antecedentes familiares, que comenzó a los 3 años con nódulos indurados, dolorosos, con características inflamatorias, en axila derecha, manos y rodillas, relacionados con un traumatismo previo. El nódulo de axila fue resecado parcialmente en su país y fue derivado a nuestro hospital, acompañado de preparados histológicos, con diagnóstico de tumor desmoide. Tres meses después de la intervención, el niño presentó una evolución importante en su patología, con tumores duros, pétreos, en la axila, invadiendo escápula, hombro, cuello y pared del tórax homolateral. En el dedo mayor de ambos pies se detectó microdactilia, monofalange y hallux valgus (*Fotografías 1 y 2*). El brazo derecho tenía la abducción restringida y el hemitórax derecho se presentaba rígido y con escoliosis.

En las radiografías y la TAC se observó calcificación de los tejidos blandos en las cicatrices operatorias (*Fotografías 3 y 4*) y en el resto de los nódulos del cuerpo. En los preparados histológicos revisados por nuestro anatomopatólogo, se observó que el tumor estaba compuesto de tejido fibroso y áreas de osificación y

* Hospital de Niños de la Santísima Trinidad. Córdoba.
Correspondencia: Dr. Ariel Sferco. Vieytes 2175. (5000) Córdoba.

condroide (*Fotografía 5*). El estudio inmunohistoquímico demostró la presencia de células proteína S 100 positivas, compatibles con condroblastos entremezclados con fibroblastos.

DISCUSION

No se conoce aún la etiopatogenia de la fibrodisplasia osificante progresiva. Es un síndrome genético de transmisión autosómica dominante que ocurre a partir de una mutación en el cromosoma 4q2-31. La baja frecuencia de mutaciones espontáneas y el hecho de que los afectados generalmente no tienen hijos, explica los casos tan esporádicos.⁴ La Asociación Internacional de FOP informa que menos de 200 personas en el mundo padecen esta enfermedad.

Al parecer habría un disturbio en la osificación endocondral. En estos pacientes se han encontrado concentraciones elevadas de proteína morfogenética ósea (BMP4) producida por las células linfoblásticas y cuyo gen no ha demostrado una mutación. Al parecer habría una mutación en otro factor que interactuaría con la BMP4, la proteína inductora de la osificación.⁵ Esta base genética dispone de un ambiente propicio (tejidos blandos) para que un estímulo externo (injurias, traumas quirúrgicos, inyecciones intramusculares, etc.) desencadene tumores, en forma de nódulos inflamatorios, dolorosos o no, que luego de varias semanas se osifican. Esta osificación puede comenzar espontáneamente, antes de los cuatro años (edad media), en la espalda, cuello, hombros, codos, caderas, tórax, rodillas, cabeza, muñecas, manos y pies. La progresión es craneocaudal y proximal-distal.⁶ Algunos pacientes presentan asimetría facial, estrabismo y disminución de la audición.¹

La restricción a los movimientos aparece a los siete años (edad media). Con el tiempo, la parte superior del cuerpo se vuelve rígida, con escoliosis severa y, por último, se afectan la cintura pélvica y los miembros inferiores. A los treinta años aproximadamente, los pacientes quedan postrados en una silla de ruedas o en la cama.^{7,8} La muerte llega por la restricción del tórax, que causaría insuficiencia respiratoria y cor pulmonale.⁹

Nuestro paciente comenzó a los cuatro años de edad con sus nódulos en axila

derecha. En la cicatriz quirúrgica se observaron áreas de osificación más extensas. La rigidez del hemitórax y la escoliosis eran signos de enfermedad muy avanzada para su edad.

El diagnóstico de FOP debe ser hecho en el período neonatal con la malformación del dedo mayor de los pies, hallux valgus, microdactilia y monofalange.^{1,9} La microdactilia se puede presentar en los pulgares de las manos en un 50% de los pacientes.¹ Los errores diagnósticos suelen ocurrir durante la fase aguda cuando aparecen los nódulos. En ese momento generalmente se indica la biopsia por sospecha de malignidad. Aun con la biopsia, estos nódulos suelen interpretarse como fibromas, neurofibromas, condromas, sarcomas, etc.

En la fase de osificación el diagnóstico puede ser más fácil. La radiografía y la TAC son útiles para observar las calcificaciones y el diagnóstico diferencial debe ser hecho con otros tipos de calcificaciones heterotópicas como en la dermatomiositis. La fosfatasa alcalina se eleva en suero durante los brotes de osificación.⁷

No existe tratamiento efectivo para la FOP. 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. Produce osteopenia, amenorrea, petequias y sangre en heces, pérdida del gusto o sabor metálico transitorio cuando se lo utiliza a largo plazo.^{10,11} También se han usado berilio (que inhibe el efecto de la fosfatasa alcalina), vitamina B, vitamina E, corticosteroides, antiinflamatorios y penicilamina.¹¹ Ninguno de estos medicamentos fue efectivo. La asociación del etidronato con altas dosis de corticoides es una alternativa terapéutica para los episodios agudos, para disminuir el edema, la flogosis y las calcificaciones.¹²

El manejo de pacientes con FOP, debe ser dirigido fundamentalmente a la protección del niño, evitando cirugías, biopsias, anestésicos locales y las inyecciones intramusculares. 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.^{11,13,14}

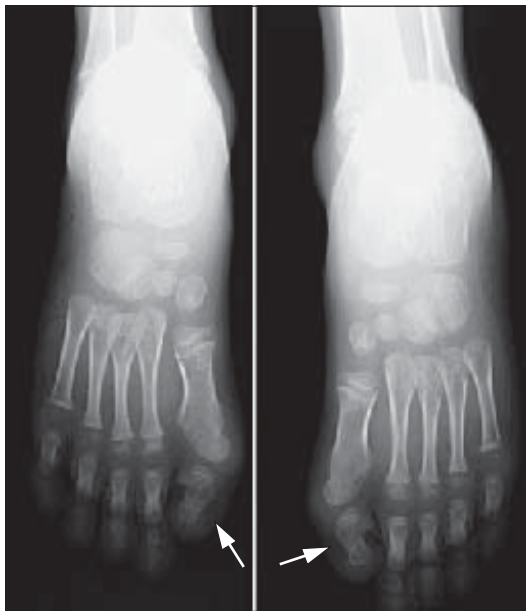
La incoordinación de la marcha de estos niños, causada por la malformación de los pies y la rigidez progresiva, los predispone a caídas y traumatismos, más frecuentes y más severos, que la población de niños normales. Se deben evitar las actividades de alto riesgo y asegurar los movimientos en el ambiente familiar y de rutina.¹⁵

CONCLUSIONES

La FOP es una enfermedad genética poco frecuente. Su diagnóstico es difícil en

las primeras etapas. La malformación del dedo mayor de los pies es un signo importante y debe ser reconocido en el período neonatal. La biopsia no es necesaria para su diagnóstico y debe ser evitada para no desencadenar nuevos focos de osificación. Si bien no existe un tratamiento efectivo, la asociación del etidronato con corticoides para los episodios agudos es una propuesta que el clínico debe conocer y la protección del paciente contra todo tipo de injurias debe ser el pilar del manejo pediátrico. ■

FOTOGRAFÍA 1

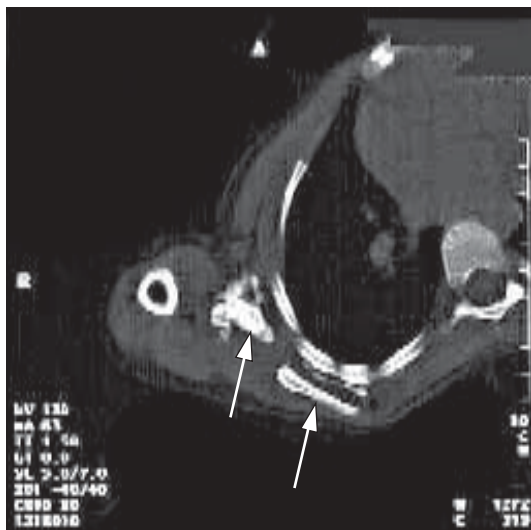


FOTOGRAFÍA 2



Fotografías 1 y 2: Hallux valgus bilateral con microdactilia y monofalange.

FOTOGRAFÍA 3

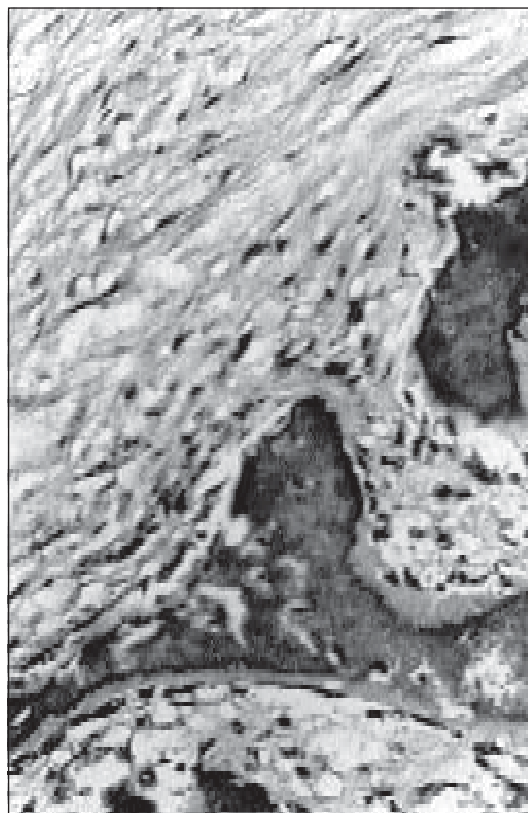


FOTOGRAFÍA 4



Fotografías 3 y 4: Imágenes de TAC en las que se aprecian las calcificaciones de tejidos blandos.

FOTOGRAFÍA 5



Microfotografía de una lesión calcificada en la que se observa el predominio de tejido fibroso con áreas entremezcladas de osificación y condioide.

BIBLIOGRAFIA

1. Goodman RY, Gorling R. Malformaciones en el lactante y en el niño. 1ª ed. España: Salvat, 1986: 142-143.
2. Buyse G, Silberstein J, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva: Still turning into wood after 300 years. Eur J Pediatr 1995; 154 (9):694-9.
3. Baysal T, Elmali N, et al. The Stone Man: Myositis (fibrodysplasia) ossificans progressiva. Eur Radiol 1998; 8 (3):479-81.
4. Feldman G, Li M, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva, a heritable disorder o severe heterotopic ossifications, maps to human chromosome 4q27-31. Am J Hum Genet 2000; 66 (1):128-35.
5. Xu MQ, Feldman G, Le Merrer M, Shugart YY et al. Linkage exclusion and mutational analysis of the noggin gene in patient with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). Clin Genet 2000; 58(4):291-298.
6. Kaplan F, Tabas J, et al. The histopathology of fibrodysplasia ossificans progressiva. J Bone Joint Surg Am 1993; 75 (2):220-30.
7. Cohn RB, Hahn GV, 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 (2):215-9.
8. Levy C, Berner TF, et al. Mobility challenges and solutions for fibrodysplasia ossificans progressiva. Arch Phys Med Rehabil 1999; 80:1349-53.
9. Kusmaul WG, Esmail AN, et al. Pulmonary and cardiac function in advanced fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin Orthop 1998; 346 :104-9.
10. Brantus JF, Meunier PJ. Effects of intravenous etidronate and oral corticosteroids in fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin Orthop 1998; 346: 117-20.
11. Dubowitz V. Muscle disorders in childhood. 2ª ed. London: WB Saunders Co L, 1995: 492-496.
12. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. 4ª ed. 2000:171-173.
13. Nussbaum BL, O'Hara I, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: report of a case with guidelines for pediatric dental and anesthetic management. ASDC J Dent Child 1996; 63 (6): 448-50.
14. Lanchoney TF, Cohen RB, et al. Permanent heterotopic ossification at the injection site after diphtheria-tetanus-pertussis immunizations in children who have fibrodysplasia ossificans progressiva. J Pediatr 1995; 126 (5 Pt 1): 726-4.
15. Glaser DL, Rocke DM, Kaplan FS. Catastrophic falls in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin Orthop 1998; 346: 110-6.