

Fibrodisplasia osificante progresiva (FOP): Informe de un caso

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): Case report

Dr. Alejandro Damián Ángel Rossi^a

RESUMEN

La fibrodisplasia osificante progresiva es una rara entidad genética caracterizada por la proliferación de tejido fibrótico y con tendencia a la calcificación que afecta los tejidos blandos del organismo, principalmente tras traumatismos, incluso mínimos. La anquilosis articular y la insuficiencia respiratoria restrictiva pueden observarse en los casos más extremos de la enfermedad. Dada su rareza, el diagnóstico suele ser tardío y, en muchas ocasiones, acciones iatrogénicas, como la toma de biopsias, empeoran el cuadro clínico. Existen pocos informes mundiales de niños en los cuales se diagnostique la enfermedad en el período neonatal. El presente caso hace referencia a un niño nacido de una madre con fibrodisplasia osificante progresiva con estigmas de la enfermedad al nacimiento. La presencia de hallux bilaterales inusualmente grandes y deformes, acompañados generalmente de un cuello corto y rígido, pueden orientar al diagnóstico.

Palabras clave: fibrodisplasia osificante progresiva, recién nacido, trastornos genéticos.

SUMMARY

Fibrodysplasia ossificans progressiva is a rare genetic disorder characterized by fibrotic tissue proliferation and calcification that affect body soft tissues, especially after minor traumas. Joint ankylosis and restrictive respiratory failure can be observed in the most extreme cases of the disease. Because of its rarity, diagnosis is often late and many medical actions, such as biopsy, can result iatrogenic and worsen the prognosis. Diagnosis in the neonatal period may be difficult. There is a little number of cases diagnosed at early ages. The following case concerns a child born from a mother with fibrodysplasia ossificans progressiva who had signs of the disease at birth. The presence of bilateral deformed and unusually large hallux, generally accompanied by a short and stiff neck, may help in the diagnostic process.

Keywords: fibrodysplasia ossificans progressiva, newborn, genetic disorders.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2012.e129>

a. Hospital Español de Rosario. Servicio de Pediatría.
Rosario. Santa Fe. Argentina

Correspondencia:

Dr. Alejandro Damián Ángel Rossi: arossif@intramed.net

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 10-4-2012

Aceptado: 1-8-2012

INTRODUCCIÓN

La fibrodisplasia osificante progresiva (FOP), también conocida como miositis osificante o fibrosis osificante constituye un trastorno genético extremadamente raro (incidencia de 1/2 000 000), caracterizado principalmente por la calcificación progresiva del tejido conectivo, incluidos articulaciones y músculos, con la consiguiente disminución de la capacidad motora. La progresión tiene un alto grado de variabilidad interpersonal, pero la mayoría de los afectados presenta hacia el final de la segunda década de su vida un avance tal de la afección que las actividades cotidianas se ven gravemente comprometidas. Existen pocos informes a nivel mundial de niños en los cuales se haya diagnosticado FOP al momento del nacimiento.^{1,2}

CASO CLÍNICO

Describiremos el caso de un niño nacido a las 31 semanas de edad gestacional atendido en el Servicio de Neonatología del Hospital Español de Rosario. Su madre, de veinte años, tenía desde los quince el diagnóstico de FOP tras el estudio de masas fibróticas postraumáticas. No existía registro familiar de la enfermedad. La detección de la mutación materna en el gen receptor activina IA/activina similar quinasa 2 (ACVR1/ALK2), obtenida mediante técnicas de biología molecular, fue confirmatoria del diagnóstico. La madre fue convenientemente informada sobre los riesgos que suponía un futuro embarazo. Sin embargo, la gestación se desarrolló sin mayores contratiempos hasta la semana 31 de edad gestacional, cuando el inicio de la dinámica uterina exigió la internación y maduración pulmonar fetal. Ante el fracaso de la uteroinhibición y por el elevado riesgo materno que representaba un parto por vía vaginal, se decidió realizar una cesárea por sección transversa, previa administración de corticoides endovenosos para minimizar el riesgo de calcificación heterotópica en la cicatriz uterina. El neonato presentó un peso levemente inferior al esperado para la edad gestacional (PN 1350 g) y fue internado en la UCIN de nuestra institución.

En el examen neonatal inmediato se observó

un cuello corto y rígido, hipospadias grave (*Figura 1*) y dos llamativos hallux grandes y deformes (*Figura 2*). El cariotipo de alta resolución arrojó un resultado 46,XY normal.

Se realizó un examen radiológico detallado, en el que se objetivó la presencia de fusiones vertebrales cervicales. Los dedos de los pies presentaban háluces formados por dos falanges prominentes, sin fusión ni lesiones osteofíticas. El aspecto radiológico de los otros dedos del pie, así como de las manos y las epífisis y metáfisis de los huesos largos era de características normales. La ecografía transfontanelar, ecocardiograma y ecografía abdominorrenal fueron normales, así como la pesquisa metabólica neonatal, las otoemisiones acústicas y el fondo de ojos.

Debido a los hallazgos encontrados y dado el antecedente materno se realizaron interconsultas con los servicios de Traumatología y Urología Pediátrica, y, ante la sospecha de Fibrosis Osificante Progresiva, el caso se puso a consideración con el Dr. Frederic Kaplan del *Center for Research of FOP and Related Disorders*, de la Universidad de Pennsylvania en Filadelfia, Estados Unidos, quien encontró los datos clínicos muy sugestivos de FOP. Diversas estrategias de prevención de secuelas fueron tenidas en cuenta en el recién nacido. Se evitó la administración de vacunas y otras medicaciones por vía intramuscular, utilizándose la vía subcutánea, que no se asocia a calcificación heterotópica. Se fomentó la lactancia materna y la vacunación antigripal materna, ya que las infecciones virales se asocian fuertemente con el empeoramiento de las lesiones preexistentes. Se remarcó la importancia de evitar las caídas y los golpes en este tipo de pacientes.

FIGURA 1. Detalle de la hipospadias



Debido al alto riesgo que representan los procedimientos anestésicos en los pacientes con FOP se retrasó la cirugía de corrección del hipospadias hasta el año de vida. Un ciclo con hidrocortisona a altas dosis fue diagramado antes del procedimiento quirúrgico. El resultado final de la corrección de la malformación fue bueno.

COMENTARIOS

La fibrodisplasia osificante constituye el cuadro clínico de osificación heterotópica más catastrófico en los seres humanos. Recientemente, una mutación en el receptor activina IA/activina similar quinasa 2 (ACVR1/ALK2), un receptor de tipo 1 de la proteína morfogénica ósea, ha sido identificado en todos los casos esporádicos y familiares de FOP. Este hallazgo constituye la piedra angular en el entendimiento fisiopatológico y terapéutico de esta entidad.³

La FOP presenta dos características clínicas distintivas: por un lado, la malformación típica de los háluces (cortos y grandes) y por el otro, una osificación heterotópica errática evolutiva e irreversible. Durante la primera década de la vida, la enfermedad suele evolucionar a través de cambios inflamatorios localizados y dolorosos de los tejidos blandos, que luego llevan a una progresiva calcificación. Estos cambios inflamatorios pueden darse en forma espontánea o generalmente inducidos por traumatismos menores, intervenciones quirúrgicas (incluidos procedimientos odontológicos) e infecciones virales, especialmente cuadros gripales. Los intentos de remover quirúrgicamente el hueso heterotópico desencadenan un nuevo crecimiento explosivo y doloroso.

FIGURA 2. Paciente RN en CPAP. Se observan ambos hallux grandes, cortos y desviados en relación a los otros dedos del pie.



La osificación heterotópica progresa en forma temporal y anatómicamente similar al desarrollo óseo embrionario; comienza por la región axial, dorsal y craneal y evoluciona en forma apendicular y centrífuga.⁴⁻⁶

Fusiones vertebrales, anquilosis articular a nivel tèmoro-mandibular y una progresiva insuficiencia ventilatoria por osificación de la pared torácica son manifestaciones más avanzadas de la enfermedad.⁷

Los estudios analíticos de laboratorio no arrojan habitualmente resultados patológicos y los estudios radiológicos demuestran la presencia de trastornos articulares, deformaciones y masas óseas heterotópicas.⁸

Histológicamente se encuentra un intenso infiltrado de células inflamatorias, especialmente monocitos, macrófagos y linfocitos B y T en regiones perivasculares, que son progresivamente reemplazados con fibroblastos, vasos de neoformación y osteogénesis a través de una osificación endocondral. Los hallazgos tempranos son indistinguibles de la fibromatosis juvenil agresiva.⁹

El diagnóstico definitivo se lleva a cabo a través de la determinación del gen afectado.

Las malformaciones a nivel del tracto urogenital no han sido descriptas con una frecuencia mayor en los pacientes enfermos de FOP que en la población general, por lo que en este caso el hallazgo en el caso descrito podría tener sólo una relación de tipo casual. Sin embargo, es importante destacar que en todo tipo de procedimiento quirúrgico, tanto el riesgo anestésico (asociado a rigidez del cuello y anquilosis mandibular), como el riesgo de calcificación "explosiva" por lesión tisular es significativamente alto.

Dado la rareza de la fibrodysplasia osificante progresiva, la entidad es comúnmente pasada por alto, o confundida con otras, como sarcomas, linfedema o fibromatosis juvenil agresiva, con las subsecuentes intervenciones biópsicas que agravan aún más el cuadro.¹⁰ Ya que la determinación genética puede realizarse antes de la aparición de lesiones heterotópicas, es necesario contar con un alto grado de sospecha de esta entidad, con el fin de lograr un diagnóstico temprano, minimizar el impacto de la enfermedad, a través de intervenciones terapéuticas oportunas y especialmente evitar acciones potencialmente iatrogénicas. Es importante que los médicos generales conozcan esta enfermedad. Si bien el diagnóstico suele ser evolutivo, el alto grado de sospecha ante la pre-

sencia de malformaciones comunes de la enfermedad, como halluces grandes y prominentes, puede ser de ayuda. La aparición de áreas de calcificación heterotópica exige un vigoroso tratamiento con corticoides. La prevención con vacuna antigripal debe ser reforzada tanto en los enfermos como en sus convivientes. Por último, la toma de biopsias debe ser concienzudamente meditada, ya que si bien permite descartar otro tipo de enfermedades, resulta altamente agresiva en los pacientes con FOP. En la actualidad existen técnicas de biología molecular que permiten detectar el gen afectado; no se encuentran ampliamente difundidas y su acceso es costoso, pero su utilización en caso de dudas constituye una herramienta útil que puede ayudar al diagnóstico de pacientes sospechosos con el fin de encarar las medidas de prevención secundaria y terciaria pertinentes.¹¹ ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Connor JM, Evans, DA. Fibrodysplasia ossificans progresiva (FOP): the clinical features and natural history of 34 patients. *J Bone Joint Surg Br* 1982;64:76-83.
2. Kaplan FS, Glaser DL. Thoracic insufficiency syndrome in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2005;3:213-16.
3. Kaplan FS, Glaser DL, Pignolo RJ, Shore EM. Introduction. Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2005;3:175-7.
4. Kaplan FS, Glaser DL, Shore EM. Fibrodysplasia (myositis) ossificans progressiva. En: Favus MJ (ed). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism - Sixth Edition*. Washington: Am Soc Bone Min Res; 2006. Págs.450-3.
5. Kaplan FS, Shore EM, Connor JM. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). En: Royce PM, Steinmann B (eds). *Connective Tissue and Its Heritable Disorders*. New York: Wiley-Liss; 2002. Págs.827-40.
6. Cohen RB, Hahn GV, Tabas J, Peeper J, et al. The natural history of heterotopic ossification in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Bone Joint Surg Am* 1993;75:215-9.
7. Kaplan FS, Glaser DL, Shore EM, Deirmengian GK, et al. The phenotype of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2005;3:183-8.
8. Rocke DM, Zasloff M, Peeper J, Cohen RB, Kaplan FS. Age and joint-specific risk of initial heterotopic ossification in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop* 1994;301:243-8.
9. Gannon FH, Glaser D, Caron R, Thompson LDR, et al. Mast cell involvement in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *Hum Pathol* 2001;32:842-8.
10. Kitterman JA, Kantanie S, Rocke DM, Kaplan FS. Iatrogenic harm caused by diagnostic errors in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatrics* 2005;116:654-61.
11. Zaghoul KA, Heuer GG, Guttenberg MD, Shore EM, et al. Lumbar puncture and surgical intervention in a child with undiagnosed fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Neurosurg Pediatrics* 2008;1:91-4.