

REPORTE DE UN CASO DE FIBRODISPLASIA OSIFICANTE PROGRESIVA

Carlos Pérez (*), José Aleta (*), Dhayanna Patiño (*), Pedro Estrada (*) (**)

(*) Decanato de Ciencias de la Salud, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado", UCLA. Barquisimeto, Venezuela. 2- Asociación de Investigación y Desarrollo Científico, Tecnológico y Humano "Lisandro Alvarado" –AIDECITH. 3- Grupo Organizado y encargado de investigaciones en Genética Clínica y Medica GENOMA XIII. (**) Unidad de Genética, Decanato de Ciencias de la Salud, UCLA.

RESUMEN

La Fibrodisplasia Osificante Progresiva es una enfermedad congénita del tejido conectivo con una frecuencia de 1 por cada 2 millones de nacidos vivos, originado por mutación en el gen ACVR1 ubicado en el brazo largo del cromosoma 2 con un patrón de Herencia Autosómica Dominante, aunque esporádicamente puede ocurrir por mutación de novo. Se reporta un caso de adolescente femenina de 13 años; quien es referida a la consulta de Genética Médica de Ciencias de la Salud de la Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" por presentar dolor muscular, rigidez cervical, hallux valgus, microdactilia y monofalanges en el I dedo de los pies, microdactilia en pulgares, osificación en el músculo bíceps braquial izquierdo, en TAC se evidencia osificación de columna vertebral cervical y dorsal. Se discuten hallazgos, se revisa literatura y se comparan las características de este paciente con las encontradas en otros casos, se llega al diagnóstico de Fibrodisplasia Osificante Progresiva por mutación de novo, ya que ningún otro integrante de la familia ha sido afectado.

Palabras Claves: Osificación heterotópica, hallux valgus.

FIBRODYSPLASIA OSSIFICANS PROGRESSIVE: A CASE REPORT

ABSTRACT

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) is a congenital disease of connective tissue. The estimate incidence of FOP is one in two million of living births. It is caused by mutation in ACVR1 located in the long arm of chromosome 2 with an autosomal dominant pattern, but occasionally it can occur by DE novo mutation. A case report of a 13-year-old girl was referred to the office of Medical Genetics in the Faculty of Health Sciences at the University Centroccidental "Lisandro Alvarado". The girl presented muscle pain, stiff neck, hallux valgus, and mono phalanges and microdactyly in the first toe, microdactyly in her thumbs, ossification in the left biceps, the TAC showed ossification of the cervical and thoracic spine. The findings are discussed, the literature is reviewed, and patient's characteristics are compared with those found in other cases. The diagnosis of Fibrodysplasia Ossificans Progressive DE novo mutation is made since no other family member has been affected.

Keywords: heterotopic ossification, hallux valgus

La revista de Enfermería y Otras Ciencias de la Salud
injurias traumáticas, lo que constituye el pilar fundamental en el manejo de esta enfermedad; ya que actualmente no hay un tratamiento médico eficaz.

INTRODUCCIÓN

La Fibrodisplasia Osificante Progresiva (FOP), es un trastorno genético poco frecuente del tejido conectivo, se estima que afecta unas 2500 personas en todo el mundo ⁽¹⁾, se debe a una mutación en el gen ACVR1 ubicado en el cromosoma 2 con un patrón de Herencia Autosómica Dominante, aunque esporádicamente puede ocurrir por una mutación de novo, caracterizada por presentar al nacimiento: hallux valgus, microdactilia y monofalanges en el I dedo de los pies, que se puede acompañar de microdactilia en los pulgares, posteriormente osificación heterotópica, que restringe progresivamente el movimiento de las articulaciones, también puede aparecer de manera espontánea en cualquier momento de la vida, siendo más frecuente antes de los 10 años ⁽²⁾.

Ocasionalmente se puede acompañar de calvicie, hipoacusia, osteocromatosis y retraso mental leve. Conocida también como Miositis Osificante Progresiva que se cambio en el año 1970 a Fibrodisplasia, denominación que abarca la afección de más tejidos blandos además del músculo⁽³⁾. Debido a su baja incidencia y sus síntomas desconcertantes comúnmente es mal diagnosticada. Los índices de diagnóstico errado para FOP son de más de 85% ⁽⁴⁾.

Es importante alertar a médicos generales, pediatras y neonatólogos para que ante signos como: el hallux valgus en I dedo de los pies y la microdactilia bilateral se proteja a estos niños de

PRESENTACION DEL CASO

Una vez hecho el consentimiento informado, autorizado por la representante, se procedió al estudio de paciente femenina de 13 años de edad, quien es referida a la consulta de Genética Médica de la Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" por presentar una patología con evolución de tres meses, caracterizada por mialgia generalizada de moderada intensidad que aparece de manera espontánea sin desencadenante aparente el cual se ha hecho más intenso en región cervical donde se le asocio limitación de movimientos de la misma.

Es producto de III gesta, embarazo controlado, a término, no complicado, parto eutócico simple, peso al nacer: 4.400 kg. Talla al nacer: 54 cm. Respiró al nacer, buen desarrollo psicomotor. Padre y Madre sanos, niegan consanguinidad e isonimia o caso similar en la familia. Menarquía 12 años, 28/3 días, eumenorreica. Mialgia generalizada, artralgia en columna cervical. Refiere masa indolora en bíceps braquial izquierdo. Deformidad en I dedo de ambos pies y manos. Examen físico: **PA:** 110/70 mmHg; **Pulso:** 85 p/min; **Fr:** 15 r/min; implantación normal del cabello sin lesiones ni masas calcificadas. Ojos intraorbitarios, pupilas normoreactivas e isocóricas. Implantación de oreja normal, conducto auditivo

externo permeable sin secreciones ni hipoacusia. Fosas nasales permeables, mucosa oral hidratada, sin lesiones, dentadura completa. Cuello rígido, dolor a la movilidad activa y pasiva. Tórax simétrico, expansión y flexibilidad conservada. Mamas simétricas, no se palpan masas anormales. Ruidos cardiacos rítmicos, sin soplos. Ruidos respiratorios presentes, sin ruidos agregados. Abdomen plano, ruidos hidroaéreos presentes, no se palpan masas ni visceromegalias.

En extremidades se evidencia hallux valgus, microdactilia y monofalanges en el I dedo de los pies (Imagen 1), microdactilia de pulgares (Imagen 1), se palpa masa firme e indolora de aproximadamente 2.5 centímetros en músculo bíceps braquial izquierdo. Se realiza TAC en columna vertebral donde se evidencia fusión y osificación de las vértebras cervicales y primeras vértebras dorsales (Imagen 2). Valoración por traumatología y ortopedia.

Estos hallazgos permitieron realizar el diagnostico de FOP, no se realiza estudio genético o histopatológico para evitar la formación de una nueva lesión; debido a que el sometimiento a actos quirúrgicos o tomas de muestras de las lesiones preexistente ocasionaría su crecimiento o la formación de nuevas lesiones fibrosas en los tejidos lesionados. Bajo este diagnostico los representantes del menor aprueban la publicación de dichos hallazgos y se anexa al presente el consentimiento informado como comprobante del mismo.

Los diagnósticos diferenciales para FOP son el cáncer, fibromatosis infantil agresiva, heteroplasia ósea progresiva y displasia fibrosa. La paciente se le indica de tratamiento. Ibuprofeno tableta 400 miligramos VO c/8 h y omeprazol tableta 20 miligramos VO. OD.

DISCUSION

La FOP es causada por una mutación del gen ACVR1 que codifica para un receptor denominado ACVR1 en la vía de señalización de la proteína morfogénica ósea (BMP) ⁽²⁾, que se expresa en diversos tejidos incluyendo el músculo esquelético y condrocitos ⁽⁹⁾. La sobreexpresión postnatal de BMP puede causar osificación heterotópica y la subexpresión embrionica de otro receptor de BMP puede causar malformaciones en los dedos gordos del pie ⁽⁷⁾. Los niños con FOP parecen normales al nacer, excepto por la malformación del I 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 son precedidos de edema duro con signos de flogosis, dichos nódulos crecen como hueso, en un proceso conocido como osificación heterotópica. Luego progresa a lo largo del tronco y las extremidades.

Estas lesiones lentamente reemplazan los músculos del cuerpo con hueso aparentemente normal, como característica los músculos del diafragma, lengua, ojos, cara y corazón no son afectados. Cualquier intento de remover los

huesos adicionales da como resultado una formación ósea aún más robusta ⁽⁶⁾.

Entre los diagnósticos diferenciales para la FOP se tiene el cáncer, las lesiones FOP pueden aparecer repentinamente y producen inflamaciones severas en pocas horas. Esto desconcierta a los oncólogos por la expansión y crecimiento repentino de un tumor, sin saber su origen. Para averiguarlo se sugiere una biopsia de diagnóstico. 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 (como lo hace el hueso FOP), pasa por varias etapas de proliferación celular incluyendo células que están involucradas en el tejido conectivo, cartílago y hueso. Sería más fácil realizar un diagnóstico de FOP, si al tener sospecha de ésta se correlaciona con las características anatómicas de los dedos del paciente; así como el crecimiento más rápido de las lesiones que cualquier tipo de cáncer⁽⁵⁾.

En segundo lugar la Fibromatosis Infantil Agresiva (FIA) donde los fibroblastos proliferan en varios tejidos, incluyendo músculo, tendón, ligamento. Esta podría confundirse si se realiza una biopsia de una lesión de FOP debido a que en fases tempranas ambas lesiones lucen idénticas, sin embargo las lesiones de FIA no progresan más allá de la fase de crecimiento del tejido conectivo,

La revista de Enfermería y Otras Ciencias de la Salud mientras que en FOP maduran para formar cartílago y hueso. Una vez que se observan los cartílagos o células óseas en una lesión, ya no se deberían confundir, además, los pacientes con esta enfermedad tienen sus dedos deformados, lo cual serviría para descartar dicho diagnóstico ⁽⁵⁾.

Debido a la naturaleza genética de la FOP existe un 50 % de probabilidad que los hijos de un afectado herede la mutación ⁽³⁾. Aunque es posible para las mujeres con FOP concebir y tener hijos, es peligroso y atenta contra su vida. El caso anteriormente reportado se debe a una mutación de novo; ya que ningún otro integrante de la familia ha sido afectado.

La FOP no mejora con el tiempo, sino que empeora mientras envejezca el paciente. La mayoría de los pacientes terminan postrados en silla de ruedas a los 30 años aproximadamente y la muerte llega por la restricción del tórax, que causaría insuficiencia respiratoria y COR pulmonar ^(5, 7, 8).

Aunque se trata de una combinación única de anomalías esqueléticas y osificaciones ectópicas, el diagnóstico inicial es a menudo erróneo hasta en un 90% ⁽⁴⁾. Las imágenes radiográficas suelen no mostrar alteraciones hasta después de 6 a 12 meses que aparece el edema, momento en que se observan depósitos de calcio y comienza la afectación, generalmente por el omóplato y columna cervical. La biopsia no es necesaria para su diagnóstico y debe ser evitada para no desencadenar nuevos focos de osificación

(4). Siendo de esta forma el diagnóstico eminentemente clínico e imagenológico a partir del primer año de vida, antes de este periodo es casi imposible realizarlo.

No existe tratamiento efectivo para la FOP. El etidronato disminuye la osificación de nuevos nódulos, pero no influye sobre las lesiones antiguas osificadas (4). También se ha usado berilio, vitamina B, vitamina E, corticosteroides, antiinflamatorios y penicilamina. Ninguno de estos medicamentos fue efectivo (3). El manejo de pacientes con FOP, debe ser dirigido fundamentalmente a la protección del niño, evitando traumatismos, cirugías, biopsias e inyecciones intramusculares.



Imagen 1

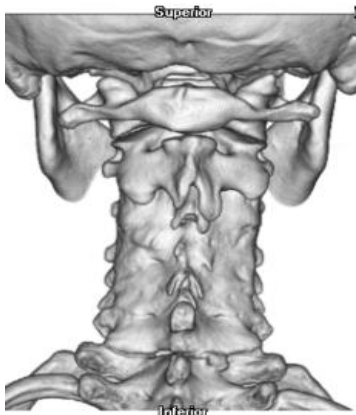


Imagen 2

REFERENCIAS

1. Kitterman, J; Kantanie, S; Rocke, D; Kaplan, F. Iatrogenic Harm Caused by Diagnostic Errors in Fibrodysplasia Osiicants Progressiva. *Pediatrics*. 2005; 116: 654 - 661.
2. Sferco, A; Naser, C; Robledo, H; Fili, T; Tramunt, B. Fibrodysplasia osiicante progresiva: pautas para su reconocimiento. *Arch. argent.pediatr*. 2001; 99- 249.
3. Wagman, RB; Kaplan, F; Kantanie, SL. Qué es FOP, Una guía para la familia. 2004; 6: 88.
4. Kaplan, F; Shore, E; Glaser, D. Current Treatmet Considerations. *The Medical Management of Fibrodysplasia Osiicants Progressiva*. 2005; 77: 225-228.
5. Rodriguez, A; Cock, P. Fibrodysplasia osiicante progresiva. *Revista Colombiana de Ortopedia y Traumatología*. 2003; 19: 237.
6. Buyse, G; Silberstein, J; Goemans, N; Casaer, P. Fibrodysplasia Osiicants Progressiva: still turning into wood after 300years? *Eur J Pediatr*. 1995; 154:694-9.
7. Kaplan, F; Glaser, D; Shore, E. Decimotercer informe anual del proyecto colaborativo sobre ibrodysplasia osiicante progresiva. 2004; 13: 60-90.
8. Kapan, F; Glaser, D; Pignolo, R. Decimocuarto Informe Anual del Proyecto de Investigación Colaborativo en Fibrodysplasia Osiicante Progressiva. 2005; 14:55-65.
9. La-Pena, L; Billings, P; Fiori, J; Ahn, J; Kaplan, F. Fibrodysplasia ossiicans progressiva (FOP), a disorder of ectopic osteogenesis, misregulates cell surface expresión and trafficking of BMPRIA. *J. Bone Miner. Res*. 2005; 20: 1168-1176.