

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO. FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD
DE VALENCIA

SERVICIO DE CIRUGÍA, ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGÍA

Director: Prof. F. GOMAR

Fibrodisplasia osificante progresiva: Aportación de un caso y resultado del tratamiento con Difosfonatos

DEL PINO ORTIZ, GASCO GOMEZ DE MEMBRILLERA y M. LAGUIA GARZARAN

RESUMEN

Aportamos un caso de Fibrodisplasia Osificante Progresiva señalando aquellas deformidades clínicas asociadas que permiten hacer un diagnóstico precoz de la afección.

El tratamiento prolongado con Difosfonatos no modificó las tumorações calcificadas, pero sí se obtuvo una ligera mejoría en la movilidad articular y de las pruebas funcionales respiratorias.

Descriptores: Fibrodisplasia Osificante Progresiva.

SUMMARY

A case of Fibrodysplasia Ossificans Progressive on a 13-year old girl is reported. The clinical deformities which made the diagnosis possible, are emphasized.

The treatment with Diphosphonatus did not modify the calcic mass, but improved the respiratory functional tests.

Key words: Fibrodysplasia Ossificans Progressive.

La Fibrodisplasia Osificante Progresiva (F.O.P.), también conocida como Miositis Osificante Progresiva, es una enfermedad hereditaria transmisible de forma autosómica dominante y que se caracteriza fundamentalmente por la formación de masas de calcificación ectópica en el seno del tejido conectivo de músculos esqueléticos, tendones, cápsulas articulares y ligamentos, fascias y aponeurosis.

Tiene su comienzo en la infancia, por lo general antes de los 5 años, aunque han sido descritos casos sin aparente manifestación clínica hasta la tercera década de la vida.

Las lesiones más precoces se localizan en la vecindad del cuello y sobre la espalda, siendo por lo general pequeñas y múltiples aunque posteriormente pueden coalescer en masas más grandes. Su aparición suele acompañarse de dolor y fiebre y de fenómenos inflamatorios locales, hecho este que puede hacer confundir esta enfermedad con otras. Las osificaciones más incapacitantes como las que afectan a caderas y hombros pueden ocurrir al final de la infancia o al comenzar la adolescencia. Es muy frecuente la afectación mandibular, así como la de las fascias palmar y plantar, mientras que es

muy rara la afectación de músculos pequeños. La pared abdominal, periné y vísceras no se afectan.

La osificación progresa provocando en el paciente una pérdida de movilidad y le conduce a la aparición de una serie de complicaciones. En ausencia de serios problemas los pacientes pueden tener una supervivencia normal, aunque esto es más la excepción que la regla. La disminución de la capacidad pulmonar debida a la fijación de la pared torácica parece ser el factor predisponente a la aparición de neumonías que es la causa principal de muerte de estos enfermos. Otro problema es el derivado de la afectación temporomandibular, que va impidiendo progresivamente la apertura de la boca, siendo causa de deficiencias nutricio-

nales graves que pueden llevar en algún caso a la emancipación extrema.

Las deformidades esqueléticas asociadas a la F.D.P. son muy características y permiten diferenciarla de otros procesos que cursan con osificación ectópica. Destaca la presencia de un hallux valgus congénito asociado a un primer dedo corto, debido a la existencia de un sinfalangismo y acortamiento del primer metatarsiano el cual también presenta una epífisis distal irregular. Otras malformaciones asociadas incluyen:

- Acortamiento del primer metacarpiano que origina un pulgar corto.
- Sinfalangismo.
- Clinodactilia del quinto dedo.
- Cuellos femorales cortos y anchos.

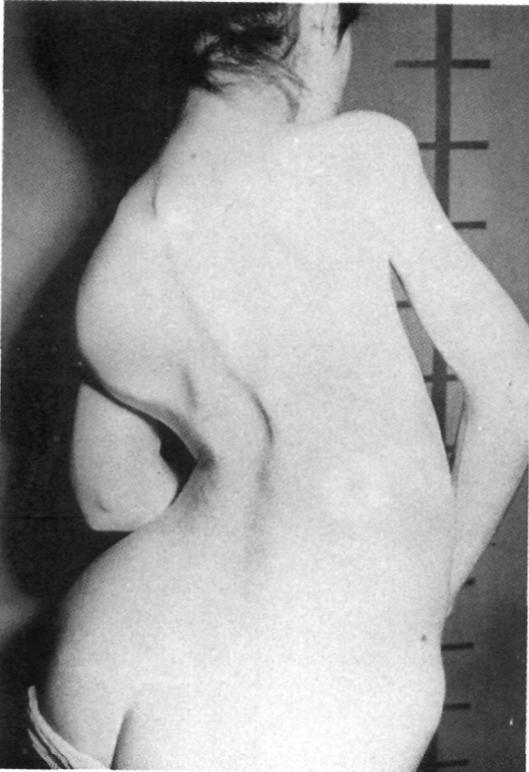


FIG. 1.- Aspecto de la deformidad cifoescoliotica de la paciente.



FIG. 2.- Radiografía anteroposterior del raquis en la que se observa una masa calcificada que a modo de barra fija las últimas costillas a la pelvis originando una curva escoliotica grave y rígida.

— Anomalías de las vértebras cervicales con cuerpos vertebrales pequeños. Pedículos y apófisis espinosas grandes.

— Exóstosis, especialmente en la extremidad superior de la tibia.

— Sordera y calvicie, afectando esta última sobre todo a mujeres.

A continuación describiremos el caso motivo de la presente publicación y el resultado obtenido mediante tratamiento prolongado con Difosfonatos.

Caso clínico.— Paciente de 13 años y 10 meses de edad que acude a nuestra consulta en junio de 1984. No se recoge ningún antecedente de interés, exceptuando los de la propia enfermedad.

Nacida de parto normal a término, no se informa de ninguna alteración en el examen pediátrico postnatal. Edad de la madre en el momento del parto, 28 años y edad del padre, 40 años.

A los dos años de edad, comienzan a aparecer-

le unas tumoraciones en la espalda de aspecto inflamatorio y que se acompañaron de fiebre. Por este motivo, acude a un centro hospitalario donde tras practicarle una biopsia le diagnostican de Neurofibromatosis. Le tratan con corticosteroides y es seguida por varios especialistas sin variar la apreciación diagnóstica.

Hacia los 8 años de edad comienza a ser evidente una deformidad cifoescoliótica que fue haciéndose progresivamente más acentuada y al mismo tiempo se va instaurando una rigidez progresiva de hombros y codos. Tres meses antes de acudir a nuestra consulta, notó la aparición de una tumoración en la pierna derecha a nivel del tercio superior de la tibia. Así mismo, comienza a referir disnea de esfuerzo.

La exploración revela una gran deformidad cifoescoliótica toracolumbar de doble curva con gran componente de rotación que coloca las escápulas a distinto nivel en el plano anteroposterior (Fig. 1 y 2). En ambos pies destaca un primer dedo corto con un hallux valgus bilateral aunque más acentuado en el pie izquierdo (Fig. 3). Igualmente en ambas manos se aprecia un pulgar corto



FIG. 3.— Aspecto de ambos pies en los que se aprecia un primer dedo corto por sinfalangismo y deformidad en hallux valgus, más intenso en el pie izquierdo.

debido a la existencia de un primer metacarpiano anormalmente corto (Fig. 4). Tanto el raquis como los hombros presentan, respecto a movilidad, una anquilosis absoluta; los codos se mantenían en una actitud de flexión (en 40° el derecho y 90° el izquierdo) y permitían ambos un arco de movilidad de 40°-50°. Las caderas no presentaban afectación importante aunque la movilidad en ambas estaba disminuida de forma apreciable. Las rodillas presentaban una movilidad casi completa exceptuando en la derecha una limitación de los últimos 20-30° de extensión. Radiográficamente aparecía una masa calcificada en la parte superior de la pierna que se proyectaba en sentido posterior (Fig. 5).

Múltiples masas de consistencia pétreo, contorno irregular y de distinto tamaño, se palpan por todo el dorso, base del cuello, hombros y cara interna de brazos.

La analítica mostraba unos valores de calcio y fósforo normales si bien las fosfatasa alcalinas estaban discretamente aumentadas (140 mU/ml). La eliminación de calcio en 24 horas era de 44'6 mgr. (7'2 mgr por 100) y la hidroxiprolina era normal.

Las pruebas funcionales respiratorias mostraron un síndrome restrictivo de mediana a severa intensidad. La exploración electrocardiográfica no reveló signos de insuficiencia cardíaca derecha.

En octubre de 1984 se comienza el tratamiento con Difosfonatos (EHDP) a dosis de 5 mgr/Kgr/día (200 mgr) en una sola toma, no presentando ninguna intolerancia. A la semana se aumentó la dosis a 10 mgr/Kgr/día (400 mgr) además de una dieta hipocalcica. Los sucesivos controles analíti-

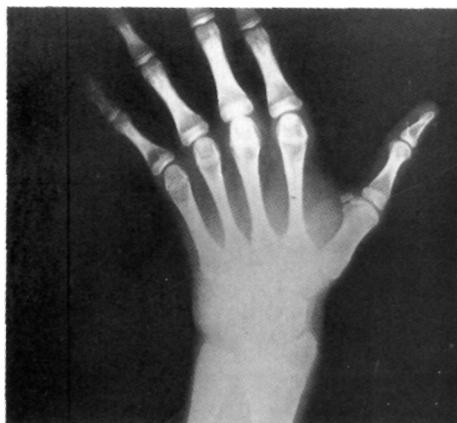


FIG. 4.— Radiografía anteroposterior de mano en la que se aprecia el acortamiento típico del primer metacarpiano.

cos mostraron normalidad de cifras de calcio y fósforo en sangre, si bien las fosfatasa alcalinas permanecieron en los mismos valores de discreta elevación. Durante todo el tiempo que lleva dicho tratamiento no se ha presentado ningún brote de la enfermedad, aún habiendo sufrido un fuerte traumatismo sobre la rodilla derecha en enero de 1986. Las pruebas funcionales respiratorias revelan tras un año de tratamiento, dentro del síndrome restrictivo, una apreciable mejoría en las cifras globales de los distintos test. Respecto a la situación articular no se ha apreciado mejoría objetiva, salvo una muy ligera en la articulación temporomandibular.

Discusión

Se afirma que la fibrodysplasia progresiva es una enfermedad hereditaria autosómica dominante, aunque la mayor parte de casos son de aparición esporádica. Un hecho destacable es que la mayoría de estos pacientes son hijos de padres añosos, como así ocurre en nuestro caso. Esto sugiere que la enfermedad podría ser el resultado de una mutación (ROGERS y CHASE, 1979; CONNOR y EVANS, 1982).

En cuanto a su patogenia, parece tratarse de un trastorno en el período embriogénico por el que se produciría una migración de células mesenquimales de origen perióstico. En las lesiones iniciales, aparecen unas células semejantes a los fibroblastos «Fibroblastos-like» con diferenciación osteogénica (MAXWELL y cols., 1977; CRAMER y cols., 1981) existiendo varios hechos en favor de esta teoría:

- La edad de comienzo sugiere una alteración del desarrollo.
- Algunas alteraciones debidas a migración celular embriogénica en otros órganos y tejidos, pueden asociarse a osificación ectópica.
- Las lesiones tienden a estar próximas a los huesos planos los cuales se forman por osificación membranosa.
- La no afectación de la pared abdomi-

nal, periné y vísceras sugiere que no se trata de una *afección sistémica sino multifocal*.

— La hipoplasia de estructuras óseas muy localizadas (metacarpianos, metatarsianos y falanges) apoya la idea de que se trata de una *reducción en el «pool» de células precursoras que lleva a la disminución del tamaño del hueso pero manteniéndose su forma y localización*.

— Finalmente los estudios histoquímicos y ultraestructurales muestran clara evidencia de que las células pseudo-fibroblásticas poseen una *marcada diferenciación osteogénica (CRAMER y cols., 1981)*.

El comienzo de las osificaciones ocurre, salvo raras ocasiones, en la primera infancia; desde el nacimiento hasta los 10 años, con un promedio en la mayoría de casos de 3 años. La afección comienza por el cuello, con casi el 50 por 100 de los casos, o la región paraespinal dorsal (32 por 100), siendo ya menos frecuente su comienzo en la cadera (9 por 100) o los miembros (12 por 100) (CONNORS y EVANS, 1982). Las tumoraciones aparecen en el transcurso de horas para persistir durante días o semanas. En la mitad de los casos se acompañan de dolor, fiebre y enrojecimiento de la piel que las cubre. La imagen radiográfica de calcificación no se produce hasta pasados 4 a 6 meses desde la aparición de las mismas. Estas calcificaciones pueden ser precipitadas por una serie de factores como traumatismos, biopsias de las tumoraciones, intervenciones de resección de hueso ectópico o inyecciones intramusculares o intravenosas (ROGERS y GEHO, 1979).

Un hecho casi constante asociado a la F.D.P. es lo tardío que se realiza el diagnóstico (SMITH y cols., 1975; ROGERS y GEHO, 1979; CONNOR y EVANS, 1982) a pesar de estar ya presentes en el nacimiento las malformaciones típicas que caracterizan esta enfermedad. Nuestro caso, a pesar de su inicio típico, localización y evolución de las le-

siones y presentar las alteraciones displásicas que acompañan esta enfermedad, sufrió un retraso en el diagnóstico de 11 años.

En cuanto al tratamiento, el empleo de Corticosteroides se ha mostrado ineficaz (EATON y cols., 1957; ILLINGWORTH, 1971) así como la utilización de agentes quelantes del calcio, dietas calciprivas, vitamina D y exposición solar. Con los difosfonatos (EHDP) parece disponerse de la única arma terapéutica eficaz; sus propiedades han sido ampliamente analizadas por RUSELL y SMITH (1973). Actúan inhibiendo la formación y disolución de los cristales de apatita «in vitro», y experimentalmente previenen tanto la calcificación ectópica como un excesivo «turnover» del tejido óseo (FRANCIS y cols., 1969). El mecanismo exacto de su acción no es completamente conocido, siendo posible que tenga un efecto adicional importante sobre las células óseas reduciendo de forma importante, bien de forma directa o indirecta, su actividad puesto que la supresión de la actividad osteoblástica es un he-



FIG. 5.— Radiografía lateral de la pierna derecha apreciándose una masa calcificada que se proyecta en sentido posterior.

cho constatable en el hueso de los enfermos pagéticos tratados con difosfonatos.

Los resultados del tratamiento con EHDP no son uniformes en la respuesta. Mientras en algunos casos se han obtenido regresión de las masas sin posterior calcificación de las mismas y se comprueba una ostensible mejoría en la movilidad articular (BASSET y cols., 1969; WEISS y cols., 1971; GEHO y WHITSIDE, 1973; ROGERS y GEHO, 1979; OLMEDO y cols., 1984), en otros no se señala ningún efecto beneficioso (HALL y cols., 1979; ROGERS y GEHO, 1979; CONNOR y EVANS, 1982). De lo que no cabe duda y sí que hay acuerdo es de que mientras se mantiene el tratamiento con EHDP no se producen nuevos brotes de la enfermedad, cosa que sí ocurre al suprimir la droga.

La distinta respuesta podría explicarse, aparte de las diferencias en dosificación, a que la absorción del EHDP es lenta y variable (1 al 10 por 100 de la dosis administrada) siendo probablemente más alta si se toma en ayunas. También es posible que en estos pacientes la absorción sea inferior a lo normal. SMITH y cols. (1976) estudian la eliminación urinaria de EHDP en sujetos afectados de Fibrodysplasia Osificante Progresiva y encuentran que los casos que peor respondieron al tratamiento fueron los de más baja absorción. Por otro lado, a juzgar por los casos de BASSET y cols., parece evidente que los EHDP tienen un efecto máximo en los casos agudos, siendo inactivos en las fases quiescentes de la enfermedad. En nuestro caso tras 18 meses de tratamiento con HDP a la dosis máxima recomendada (20 mg/Kg/24 horas) no hemos evidenciado ninguna mejoría en la situación articular, exceptuando un ligero aumento de la movilidad en la articulación temporo-mandibular y una apreciable mejoría en la situación ventilatoria. Tanto WEISS y cols. (1971) como OLMEDO y cols. (1984) refieren haber obtenido beneficios similares tras el tratamiento a largo plazo.

En cuanto a la cirugía, la excisión de hueso ectópico en un intento de liberar las grandes articulaciones, raquis o pared torácica, va seguida en casi todos los casos por la rápida recidiva de las calcificaciones, aunque como señalan SMITH y cols. (1976) este fenómeno se produzca menos rápidamente y sea de menor intensidad tras la excisión de masas óseas inactivas que en las recientes. La utilización de EHDP tras la cirugía con el objeto de evitar la cirugía, no ha tenido resultados concluyentes, puesto que si en algunos casos no se ha producido, en otros sí lo ha hecho (RUSSELL y cols., 1972; SMITH y cols., 1976; OLMEDO y cols., 1984). Cabe destacar el caso de ROGERS y cols. (1977) que tras el fracaso de una primera intervención liberadora, se obtuvo un completo éxito tras una segunda intervención en la que casi se había duplicado la dosis máxima de difosfonatos. Esto pone, una vez más en consideración los factores de dosificación, absorción y duración del tratamiento. En cualquier caso, se puede afirmar que con el empleo de los EHDP se obtiene o retraso en la aparición de recidivas o bien que éstas sean de menor entidad que las previas e incluso que no lleguen a producirse, todo lo cual permitiría alcanzar los objetivos de una cirugía liberadora.

BIBLIOGRAFIA

- BASSETT, C.A.L. y cols. (1969): Diphosphonates in the treatment of Myositis Ossificans. *The Lancet*, 18: 845.
- CONNOR, J. M. y EVANS, D.A.P. (1982): Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. The clinical features and natural history of 34 patients. *J. Bone Joint Surg.*, 64-B, 76-83.
- CONNOR, J. M. y EVANS, D.A.P. (1982): Genetic aspects of Fibrodysplasia Ossificans progressiva. *J. Med. Gen.*, 19, 35-39.
- CRAMER, S. F. y cols. (1981): Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: A distinctive bone-forming lesion of the soft tissue. *Cancer*, 48, 1016-1021.

- EATON, W. L. y cols. (1957): Early Myositis Ossificans Progressiva occurring in homozygotic twins. A clinical and pathologic study. *J. Pediatr.*, 50, 591-598.
- FRANCIS, M. D. y cols. (1969): Diphosphonates inhibit formation of calcium phosphate crystals in vitro and pathological calcification in vivo. *Science*, 165: 1264-1266.
- GEHO, W. B. y WHITESIDE, J. A. (1973): Experience with disodium etidronate in diseases of ectopic calcification. En: Clinical aspects of metabolic bone diseases. Ed. por Frame B., Parfitt A. M. y Duncan H. Amsterdam: *Excerpta Medica*, 506-511. (International congress series n.º 270).
- HALL, J. G. y cols. (1979): Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (myositis ossificans progressiva) treatment with disodium etidronate. *J. Pediatr.*, 94, 679-680.
- ILLINGWORTH, R. S. (1971): Myositis Ossificans Progressiva (Munchmeyer's disease). Brief review with report of two cases treated with corticosteroids and observed for 16 years. *Arch. Dis. Childhood*, 46: 264-268.
- MAXWELL, W. A. y cols. (1977): Histochemical and ultrastructural studies in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (Myositis ossificans progressiva). *Am. J. Pathol.*, 87, 483-492.
- OLMEDO, F. J. y cols. (1984): Fibrodysplasia Osificante Progressiva. *Med. Clin.*, 83: 336-338.
- ROGERS, J. G. y cols. (1977): Use and complications of high-dose disodium etidronate therapy in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *J. Pediatr.*, 91, 1011-1014.
- ROGERS, J. G. y CHASE, G. A. (1979): Paternal age effect in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *J. Med. Genet.*, 16, 147-148.
- ROGERS, J. G. y GEHO, W. B. (1979): Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. A survey of forty-two cases. *J. Bone Joint Surg.*, 61-A, 909-914.
- RUSSELL, R.G.G. y cols. (1972): Treatment of Myositis Ossificans Progressiva with a Diphosphonate. *The Lancet*, 1, 10-11.
- RUSSELL, R.G.G. y SMITH, R. (1973): Diphosphonates. Experimental and clinical aspects. *J. Bone Joint Surg.*, 55-B, 66-86.
- SMITH, R. y cols. (1976): Myositis Ossificans Progressiva. Clinical features of eight patients and their response to treatment. *J. Bone Joint Surg.*, 58-B, 48-57.
- WEISS, I. W. y cols. (1971): Diphosphonate therapy in a patient with Myositis Ossificans Progressiva. *Ann. Intern. Med.*, 74: 933-936.