

# Fibrodisplasia Osificante Progresiva: Reporte De Casos.

## *Progressive Ossifying Fibrodysplasia: Case Reports.*

Robert Salinas Suikouski<sup>1</sup>, Jack Saltos Arauz<sup>2</sup>, Melissa Espinosa Flores<sup>3</sup>, Lenin Solano Patiño<sup>3</sup>, Nuria Olazaval Miranda<sup>3</sup>

### Resumen

Presentamos 2 casos con diagnóstico de fibrodisplasia osificante progresiva (FOP) en el Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo.” La FOP es una enfermedad rara de transmisión autosómica dominante. En la mayoría de pacientes se debe a una mutación nueva en familias no afectadas previamente. Se caracteriza por osificación heterotópica progresiva del tejido conectivo, aponeurosis, fascia, ligamentos, tendones y músculo esquelético. El diagnóstico precoz mejora el pronóstico y la calidad de vida.

**Palabras clave:** Fibrodisplasia Osificante progresiva, Osificación heterotópica endocondral, Autosómica dominante.

### Abstract

We report two cases with diagnosis of progressive ossifying fibrodysplasia (FOP) at the “Eugenio Espejo” Specialty Hospital. The FOP is a rare autosomal dominant disease. In most of the patients is due to a mutation in families not affected previously. It's characterized by progressive ossification of connective tissue, aponeurosis, fascia, ligaments, tendons and skeletal muscle. The early diagnosis improves the prognosis and the quality of life.

**Keywords:** Progressive ossifying fibrodysplasia, Endochondral heterotopic ossification, Autosomal dominant.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, N° 2, 2018

### Introducción

La fibrodisplasia osificante progresiva (FOP) es una enfermedad rara, hereditaria, autosómica dominante se presenta en 1 de cada 2'000.000 de nacimientos. La reacción inflamatoria muscular producida por traumatismos como el uso de agujas hipodérmicas en tratamientos odontológicos, inyecciones intramusculares, vacunas, fracturas, contusiones, etc., lleva a un proceso de osificación del tejido conectivo y muscular que en casos graves produce insuficiencia respiratoria restrictiva. El diagnóstico tardío de esta enfermedad debido a su baja incidencia y la falta de conocimiento del personal de salud, empeora el pronóstico.

### Caso Clínico 1

Paciente masculino de 13 años de edad, acude por trastorno progresivo para la marcha y dolor muscular. A los 6 años presentó dolor e inflamación de miembro superior izquierdo posterior a caída. El dolor y la inflamación se presentaban en regiones que sufrían traumatismos, especialmente miembros superiores e inferiores. El dolor

en ocasiones era muy intenso, lo que le obligaba a permanecer en cama por varios días. El paciente limitó cada vez más su actividad física. Alrededor de los 10 años de edad tenía mucha dificultad para mover los 4 miembros y rigidez axial. La enfermedad ha tenido un curso lentamente progresivo. Al momento del ingreso el paciente estaba ambulatorio y caminaba con dificultad. No había sido diagnosticado de su enfermedad, no presentaba déficit cognitivo, ni tenía antecedentes familiares de FOP.

El examen neurológico mostró un paciente despierto, consciente, orientado, con respuestas adecuadas al interrogatorio. Hipoacusia derecha. Balance motor, sensibilidad y reflejos osteotendinosos normales. Respuesta plantar flexora bilateral. Deformidad por posición en flexión de los 4 miembros, especialmente codo izquierdo y rodilla derecha, además de flexión plantar de pie derecho.

En las placas de Rx se observó acortamiento de la segunda falange de dedo gordo del pie y extensas bandas de tejido óseo en muslos. (Figura 1).

<sup>1</sup>Servicio de Neurología, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito, Ecuador

<sup>2</sup>Servicio de Imagenología, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito, Ecuador.

<sup>3</sup>Posgrado Medicina Interna, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador

Correspondencia:

Dr. Robert Salinas Suikouski

Teléfono: 0992412555

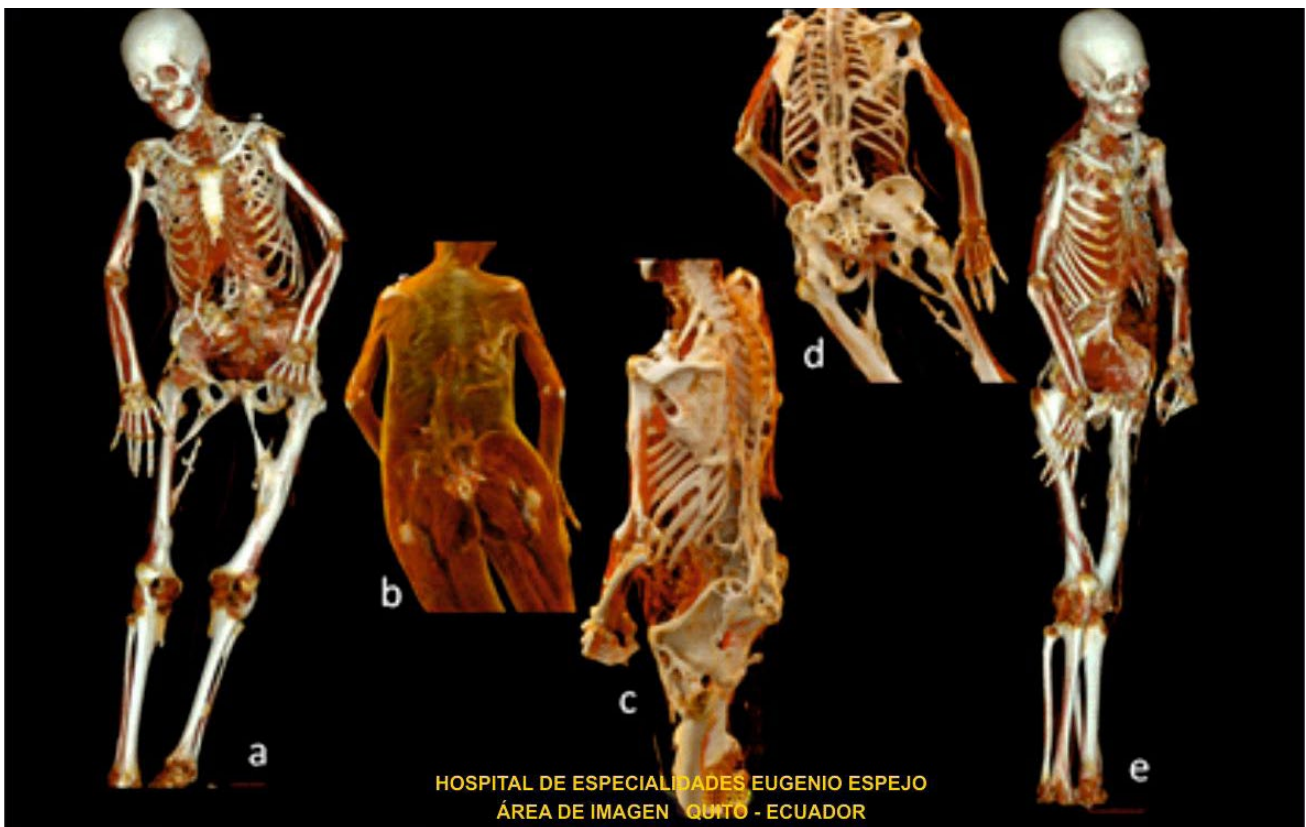
E-mail: ebellius\_suikouski@yahoo.es



**Figura 1.** a) Fotografía de los pies, b, c y d) Radiología convencional y digital de los pies, se observa acortamiento de las falanges distal y proximal del primer dedo de ambos pies con fusión de las mismas, signos de subluxación metatarso-falángica del primer dedo (hallux valgus). e) Rx AP pelvis, imagen radiopaca de densidad ósea correspondiente a banda ósea proyectado a nivel de iliaco y fémur derecho.



**Figura 2.** Reconstrucciones volumétricas; a, b y c) Bandas óseas a nivel tórax, iliacos, fémures, húmero, tibia y peroné izquierdo, rotoescoliosis dorso-lumbar. d y e) Bandas óseas dorsales borde inferior de la escápula hacia el iliaco izquierdo, arcos costales dorsales izquierdos de T9 a T12, apófisis espinosas T11-T12 hacia las apófisis transversas derechas de L1- L2. Y a nivel de los glúteos.



**Figura 3.** Reconstrucciones volumétricas; a y e) Bandas óseas a nivel tórax, iliacos, fémures, húmero derecho, b) Bandas óseas proyectadas a nivel de los glúteos, c y d) Bandas óseas dorsales borde inferior de la escápula con los arcos costales dorsales de la 7ma a la 11va izquierda, otras a nivel paraespinal bilateral desde el nivel T4 hasta los sacros y prolongaciones hacia los iliacos.

En la imagen por tomografía axial computarizada con reconstrucción 3D se observó cifoescoliosis severa y tejido óseo en amplias zonas musculares de tórax, abdomen y extremidades (Figura 2).

### Caso Clínico 2

Paciente femenina, 41 años de edad fue evaluada por rigidez generalizada. A los 5 años, posterior a vacunación en hombro izquierdo presentó dolor e inflamación. En las semanas siguientes perdió en forma progresiva la movilidad del hombro. La paciente ingreso a varios centros hospitalarios, le realizaron biopsia muscular y otros procedimientos sin determinar el diagnóstico. Durante su desarrollo presentó caídas, intervenciones médicas y odontológicas invasivas. Un trauma en la mandíbula a los 20 años provocó osificación de la articulación temporo-mandibular. Desde entonces la paciente no pudo abrir la boca, por lo que se alimenta con dieta licuada. A los 21 años caminaba apoyada en un bastón y desde los 30 años permanece en cama con incapacidad para moverse.

Al examen neurológico estaba despierta, consciente, orientada, con dificultad para hablar por imposibilidad para abrir la boca. Hipoacusia derecha, incapacidad para moverse por rigidez de articulaciones de los 4 miem-

bros y de la columna vertebral. Escoliosis severa, acortamiento de segunda falange de dedo gordo del pie bilateralmente. (Figura 3)

### Discusión

La fibrodiplosia osificante progresiva (FOP) es una enfermedad genética, rara, caracterizada por osificación heterotópica endocondral. No hay preferencia por ninguna raza y afecta por igual a hombres y mujeres.<sup>1,2</sup> La enfermedad generalmente inicia en la primera década de vida con episodios acumulativos de dolor, edema e inflamación de músculos, aponeurosis, fascia, ligamentos y tendones, desencadenados por traumas como inyecciones intramusculares, caídas, biopsias y procedimientos odontológicos entre otros.<sup>1</sup>

EL acortamiento del dedo gordo del pie en forma bilateral por hipoplasia de la segunda falange es característico y puede ser observado desde el nacimiento. Este fenotipo podría permitir un diagnóstico temprano, aun antes de la aparición de focos de inflamación, dolor muscular y osificación endocondral heterópica.<sup>2</sup> El 90% de pacientes con FOP no han sido diagnosticados adecuadamente sino hasta un período avanzado de la enfermedad.<sup>3</sup> Esto lleva a realización de exámenes invasivos, aplicación de inyecciones

intramusculares, toma de muestras de laboratorio, procedimientos odontológicos, biopsias y otros procedimientos que causan lesión tisular y el empeoramiento del cuadro.<sup>3,4</sup> En nuestros pacientes el diagnóstico tuvo un retraso de 13 y 41 años. El conocimiento adecuado de esta enfermedad pudo haber permitido un diagnóstico temprano y así evitado algunos procedimientos invasivos y caídas que les provocaron episodios de inflamación aguda y osificación progresiva con la consecuente discapacidad acumulada.

La osificación heterotópica con frecuencia inicia a nivel dorsal, craneal, axial y regiones proximales. Posteriormente la enfermedad compromete regiones ventrales, apendiculares y distales. No hay compromiso de diafragma, lengua y músculos extra oculares.<sup>1</sup> Los episodios, que son acumulativos, le llevan al paciente a silla de ruedas alrededor de la tercera década. El promedio de vida es alrededor de 40 años.<sup>1,5</sup> Uno de nuestros pacientes mostró dificultad para la marcha sobre todo por deformidad apendicular por cifoescoliosis severa, posición en flexión de codo izquierdo y rodilla derecha. La otra paciente dejó de caminar a los 30 años con incapacidad para realizar movimientos de flexión y extensión de múltiples articulaciones por lo que ha permanecido en cama desde hace 10 años.

El tratamiento es preventivo. Se debe evitar caídas, biopsias e inyecciones intramusculares. Es recomendable realizar profilaxis de caries para evitar tratamientos odontológicos agresivos.<sup>6</sup>

La FOP se caracteriza por varias etapas hasta la neoformación de hueso. La primera etapa, de inflamación destructiva con infiltración de células mastoideas, linfocitos y macrófagos. Una segunda etapa fibroproliferativa, muy parecida a la fibromatosis juvenil agresiva, se caracteriza por una angiogénesis y neovascularización. Los tejidos linfoproliferativos evolucionan a una condensación avascular de cartílago y finalmente un estado de revascularización con osteogénesis. El hueso heterotópico aparece histológicamente normal y a menudo contiene elementos medulares.<sup>7</sup>

La complicación más importante es el síndrome de insuficiencia respiratoria restrictiva por rigidez del tórax que puede complicarse con neumonía y falla cardíaca derecha. Otras complicaciones son la anquilosis de la articulación temporo - mandibular desencadenado por manipulación odontológica y sordera por osificación del oído medio como ocurrió en nuestros pacientes.<sup>8,9</sup>

La mayoría de pacientes con FOP resultan de una mutación espontánea. Cuando se observa transmisión genética es autosómica dominante. La patología molecular primaria compromete la proteína morfogénica del hueso.<sup>10,11</sup>

Las complicaciones pueden ser prevenidas, por lo que es importante la educación médica para el diagnóstico temprano de esta enfermedad.

## Referencias

1. Pignolo, R. J., Shore, E. M. & Kaplan, F.S. Rev (2013). Fibrodysplasia ossificans progressiva: diagnosis, management, and therapeutic horizons. *Pediatr Endocrinol* . 10 Suppl 2:437-48. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23858627>
2. Morales-Piga, A., Kaplan, F.S. *Adv Exp Med Biol* (2010). Osteochondral diseases and fibrodysplasia ossificans progressiva. 686:335-48. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20824454>
3. Kitterman, J. A., Kantanie, S., Rocke, D. M. & Kaplan, F. S. (2005). Iatrogenic harm caused by diagnostic errors in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatrics*. 116:e654-61. Obtenido de <http://pediatrics.aappublications.org/content/116/5/e654>
4. Kaplan, F. S., Le Merrer, M. & Glaser, D. L., et al. (2008). Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 22:191-205.
5. Rocke, D. M., Zasloff, M., Peeper, J., Cohen, R.B. & Kaplan, F. S. (1994). Age- and joint-specific risk of initial heterotopic ossification in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop Relat Res*. 243-8. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8156682>
6. Nussbaum, B. L., O'Hara, I. & Kaplan, F. S. (1996). Fibrodysplasia ossificans progressiva: report of a case with guidelines for pediatric dental and anesthetic management. *ASDC J Dent Child*. 63:448-50. Obtenido de <http://europepmc.org/abstract/med/9017181>
7. Hegyi L, Gannon FH, Glaser DL, Shore EM, Kaplan FS, Shanahan CM. Stromal cells of fibrodysplasia ossificans progressiva lesions express smooth muscle lineage markers and the osteogenic transcription factor Runx2/Cbfa-1: clues to a vascular origin of heterotopic ossification? *J Pathol* 2003;201:141-8.
8. Kaplan FS, Zasloff MA, Kitterman JA, Shore EM, Hong CC, Rocke DM. Early mortality and cardiorespiratory failure in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92:686-91.
9. Kussmaul WG, Esmail AN, Sagar Y, Ross J, Gregory S, Kaplan FS. Pulmonary and cardiac function in advanced fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop Relat Res* 1998:104-9.
10. Rogers JG, Chase GA. Paternal age effect in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Med Genet* 1979;16:147-8.
11. Kaplan FS, Tabas JA, Zasloff MA. Fibrodysplasia ossificans progressiva: a clue from the fly? *Calcif Tissue Int* 1990;47:117-25.