

# Fibrodisplasia Osificante Progresiva en Pediatría: a Propósito de un Caso Clínico

MABEL LADINO R <sup>(1)</sup>, ANGELINA GASITULLI O <sup>(2)</sup>, VEROCHKANA VÁSQUEZ V <sup>(3)</sup>

<sup>1</sup>. Reumatóloga Pediátrica. Hospital San Juan de Dios de Santiago. Prof. Asociado, Universidad de Chile

<sup>2</sup>. Pediatra. Hospital Hernán Henríquez Aravena de Temuco.

<sup>3</sup>. Residente de Pediatría, Universidad de Chile.

## Palabras clave:

Fibrodisplasia osificante progresiva

Diagnóstico

Tratamiento

## RESUMEN

**Introducción:** La Fibrodisplasia osificante progresiva es una enfermedad congénita autosómica dominante poco frecuente, caracterizada por malformaciones esqueléticas y osificación heterotópica progresiva e invalidante.

**Caso clínico:** Niño de 11 años consulta por múltiples lesiones osificadas en tronco y región cervical con importante limitación en su movilidad. En el examen físico destaca un ortejo mayor corto. Estudio genético muestra mutación del gen ACVR1. Recibe tratamiento con periodos cortos de corticosteroides posterior a traumas y previo a procedimientos, asociado a un manejo multidisciplinario.

**Revisión de la literatura:** A la fecha el principal tratamiento es la prevención de los brotes de osificación y el uso de corticosteroides o antiinflamatorios cuando los brotes ya se iniciaron. Están en curso ensayos clínicos con bifosfonatos y anticuerpos anti-activina A.

**Conclusión:** En la actualidad no existe un tratamiento específico, sin embargo, un diagnóstico precoz, la prevención de brotes y nuevas terapias podrían mejorar el pronóstico de los pacientes.

## ***Fibrodysplasia Ossificans Progressiva in Pediatrics: A Case Report***

### SUMMARY

**Introduction:** *Fibrodysplasia ossificans progressiva is a rare autosomal dominant congenital disease characterized by skeletal malformations and progressive disabling heterotopic ossification.*

**Clinical case:** *An 11-year-old boy consulted with multiple ossified lesions in the trunk and cervical regions associated with significant limitation in mobility. On physical examination, the big toe is short. Genetic study shows ACVR1 gene mutation. He received treatment with short corticosteroid periods after traumas and prior to clinical procedures, as well as a multidisciplinary management.*

**Literature review:** *To date the main treatment is the prevention of ossification flare-ups and the use of corticosteroids or anti-inflammatories when they have already started. Clinical trials are ongoing with bisphosphonates and anti-activin A antibodies.*

**Conclusion:** *There is currently no specific treatment, however, early diagnosis, prevention of flare-ups and new therapies could improve the prognosis of patients.*

## Keywords:

*Fibrodysplasia ossificans progressiva*

*Diagnosis*

*Treatment*

## Correspondencia:

Dra. Mabel Ladino R.

Chacabuco 419, Santiago de Chile

Mail: mladinor@hotmail.com

## Introducción

La Fibrodisplasia osificante progresiva (FOP), anteriormente conocida como miositis osificante progresiva, es una enfermedad congénita autosómica dominante poco frecuente, incapacitante, caracterizada por malformaciones esqueléticas y osificación heterotópica (OH) progresiva. Esta enfermedad va produciendo limitación de los movimientos en forma gradual a partir del nacimiento, generando una pérdida progresiva de la función articular<sup>1,2</sup>. Fue descrita por primera vez por Guy Patin en 1648, pero Munchmeyer informó de la primera serie de casos en 1869, conservando el epónimo enfermedad de Munchmeyer<sup>3</sup>.

Su incidencia estimada es de 1 en 2 millones de habitantes/año independiente de la raza, edad o género<sup>1</sup>.

Una mutación en el receptor de activina IA/quinasa (ACVR1 / ALK2), es la causa de la mayoría de los casos familiares de FOP clásica<sup>4</sup>. Sin embargo, existen variantes fenotípicas de FOP, sin la clásica mutación ACVR1.

Las osificaciones heterotópicas ocurren en músculos, tendones, ligamentos, fascia y aponeurosis, a menudo precedidas por episodios de aumento de volumen o brotes dolorosos recurrentes en los tejidos blandos. Estos pueden aparecer espontáneamente o ser provocados por un traumatismo o infecciones virales<sup>5,6</sup>. Cada brote provoca la restricción de la articulación relacionada, y la sumatoria de ellos van conduciendo a la inmovilidad progresiva<sup>6</sup>.

La muerte se produce como resultado del síndrome de insuficiencia respiratoria o complicaciones relacionadas con infecciones respiratorias recurrentes<sup>4</sup>. La edad media de muerte se estima en 40 años<sup>6</sup>. Nuevos estudios han reportado una mediana de esperanza de vida de 56 años<sup>7,8</sup>.

Es fundamental una sospecha diagnóstica precoz para retardar la progresión natural de la enfermedad.

Se presenta el caso clínico de un paciente que fue derivado a nuestra Unidad de Reumatología Pediátrica con la sospecha diagnóstica de FOP y en el que se logra confirmar el diagnóstico.

Consideramos que dado que esta patología es de baja frecuencia en la población pediátrica y que en nuestro país existen pocos casos publicados, es de utilidad dar a conocer esta enfermedad a los médicos generales, pediatras y reumatólogos tanto de adultos como niños para sospechar esta entidad y derivarla en forma oportuna, mejorando así la calidad de vida y el pronóstico de estos niños.

## Caso Clínico

Paciente de 11 años, sexo masculino, en febrero 2014, tras caída en bicicleta, presenta aumento de volumen que sigue el trayecto de costilla derecha, dolorosa, sin cambio de coloración de la piel, ni calor local. Consulta en el servicio de urgencia donde se realiza radiografía de tórax la que resulta normal. Se diagnostica contractura muscular, se indica AINES y calor local, con buena respuesta. Después de dos meses, sin mediar trauma, presenta dos nuevas lesiones redondeadas en el dorso del tórax, no dolorosas, sin signos inflamatorios, de consistencia blanda que posteriormente se induran. Se realiza nueva radiografía que describe leve inclinación de columna hacia izquierda y aumento de volumen localizado de partes blandas que se interpreta como lipoma dorsal sin compromiso óseo subyacente. Por lo anterior, es derivado a dermatología del hospital San Juan de Dios de Santiago, siendo evaluado en junio de 2014, destacando al examen físico la presencia de cinco nódulos en el dorso de tórax y cuero cabelludo de consistencia pétreo, no móviles, sin cambio de coloración de piel. Además, se observa hipoplasia del orjejo mayor izquierdo (Figura 1) y desviación cubital de la mano izquierda. Se plantean los diagnósticos de: calcificaciones patológicas en dorso e hipoplasia/agenesia de falange. Reevaluado en julio de 2014, se sospecha fibrodisplasia osificante progresiva y se deriva a reumatología pediátrica y genética.



**Figura 1.** Se observa la hipoplasia de orjejo mayor del pie izquierdo que es una de las características típicas de la FOP.

Durante el mismo mes es evaluado por primera vez en reumatología. No presenta antecedentes personales ni familiares de importancia. El paciente refiere que realizó vida normal sin limitación hasta el inicio de las lesiones en el tórax. Trae radiografía de columna cervical AP y lateral que muestra bloque cervical con fusión de arcos posteriores desde C2 hasta D2, espacios discales normales, prominencia ósea en el borde inferior de la clavícula izquierda sugerente de osificación parcial del ligamento coracoclavicular (Figura 2). Al examen físico destaca: peso y talla normal, se observan cuatro masas de forma redondeadas de 1 a 3 cm en cuero cabelludo y tórax, y otra en forma de semiluna de 2 por 5 cm en hemitórax izquierdo, todas de consistencia pétreo, indoloras, sin signos inflamatorios (Figura 3). Se objetiva importante limitación de columna cervical, con extensión 0 grados, y de columna lumbar, con un test de Schober modificado de 2 cm (valor normal mayor o igual a 6 cm), leve limitación rotación externa de hombro izquierdo, desviación cubital de muñeca izquierda sin dolor ni aumento de volumen, hipoplasia del orjejo mayor izquierdo. Se mantiene sospecha diagnóstica y se solicitan exámenes para completar estudio.



**Figura 3.** Las fotografías muestran las osificaciones heterotópicas en partes blandas en el dorso del tórax. En la fotografía de la izquierda el paciente tiene 11 años de edad y en la fotografía de la derecha tiene 15 años de edad. Cabe destacar la progresión del tamaño de las lesiones y la tendencia a la inclinación de la columna a izquierda.



**Figura 2.** Las radiografías muestran un bloque cervical con fusión de arcos posteriores desde C2 hasta D2 y osificación de la musculatura cervical posterior con una progresión de la flexión cervical al comparar la imagen del año 2017 a izquierda con la del año 2020 a derecha.

En control de agosto 2014, el laboratorio general es normal, la radiografía de ambos pies evidencia primera y segunda falange del arto mayor izquierdo hipoplásicas (Figura 4) y radiografía de manos muestra epífisis distal cubital izquierda hipoplásica. Cintigrama óseo revela hiperfijación de trazador que compromete parrilla costal a izquierda en múltiples arcos posteriores laterales y regiones costovertebrales derechas, partes blandas de región cervical izquierda, hemitórax izquierdo en línea vertical irregular y vecino a cuerpos vertebrales de D9, D10 y D11. Se contacta a especialistas en FOP en USA y Argentina quienes dan sugerencias en relación al manejo de esta patología. Se deriva al instituto de rehabilitación infantil Teletón con el objetivo de mejorar la movilidad articular especialmente a nivel cervical, se solicita evaluación por otorrinolaringología para descartar hipoacusia de conducción y se realiza interconsulta a asistente social con intervención en colegio y casa para disminuir el riesgo de eventos traumáticos.



**Figura 4.** La radiografía de ambos pies AP muestra la hipoplasia de falanges media y distal del pie izquierdo características de la FOP.

En control de septiembre del 2014, evoluciona en forma favorable sin nuevas lesiones. Se realiza TAC de columna cervical que evidencia extenso compromiso cervical con bloques vertebrales y fusión de articulaciones interapofisarias, con barras articulares laterales en los segmentos C2-C3 y C6-T2, alteración de la altura de discos intervertebrales en estos niveles, y cuerpos vertebrales de menor diámetro y morfología alargada. Además, se aprecian extensas osificaciones de musculatura paravertebral posterior bilateral.

En octubre de 2014 es evaluado por broncopulmonar, constatándose asintomático respiratorio, con examen pulmonar sin alteraciones, sólo destaca pectus excavatum. Se controla radiografía de tórax con campos pulmonares normales, solo destacan extensas calcificaciones en partes blandas extratorácicas y a nivel cervical. Espirometría no presenta patrón restrictivo sólo FEF 25-75 levemente disminuido.

En febrero de 2015, tras siete meses de seguimiento, padre informa que paciente presentó nueva lesión en dorso, sin claro antecedente de trauma, por lo que no emplearon curso de corticoides en la dosis indicada. Al examen físico se observan similares lesiones previas y se evidencia importante limitación en columna cervical con extensión 0°, flexión 10°, rotación izquierda 45°. Se indica prednisona 20 mg cada 12 horas por 4 días.

En abril de 2015, los padres notan una nueva lesión supraescapular derecha de 1 semana de evolución. Al examen físico destaca aumento de tamaño de las le-

siones previas y una nueva lesión en región escapular derecha que limita la abducción y rotación del hombro derecho. Además, se observa limitación de la flexión de cadera derecha. Se realiza nuevo control radiográfico, sin nuevas lesiones osificadas. Durante este periodo mantiene terapia de rehabilitación y es evaluado por otorrinolaringólogo quien descarta hipoacusia.

En mayo de 2016 se realiza PAN-TAC donde se observa: osificaciones en la región de la nuca desde la base occipital del lado izquierdo hasta el dorso, otras lesiones que se extienden desde la primera vértebra dorsal bilaterales sobre los trapecios, alcanzando la región lumbar donde se lateraliza hacia la derecha y una osificación más pequeña en la región distal de la diáfisis femoral izquierda. También fue evaluado por cardiología sin alteraciones. Se realiza estudio genético cuyo resultado muestra que paciente es heterocigoto para una mutación de la línea germinal, es decir, una sustitución de una sola base, c.617G> A en la secuencia codificante del gen ACVR1, lo que confirma el diagnóstico de FOP.

En marzo de 2017, a los 14 años de edad, refiere realizar las actividades de la vida diaria con leve limitación, sin embargo, necesita ayuda para atarse los cordones de los zapatos y ponerse los calcetines. No refiere nuevos traumas en este período y se mantiene en rehabilitación. Radiografía de columna total de pie AP y lateral muestra desnivel pélvico con cadera izquierda 17 mm más alta que cadera derecha, ligera escoliosis lumbar de convexidad derecha, placa ósea en región de la nuca.

En octubre de 2018, tras 4 años de seguimiento, refiere odontalgia importante, por lo cual, se solicita evaluación por odontología en nuestro hospital y asesoramiento por parte de especialista dental en FOP internacional, quien indica que está contraindicado el uso de anestesia local para estos procedimientos por lo cual debe realizarse bajo anestesia general. Además, sugiere, uso de corticoterapia pre y post procedimiento.

En diciembre de 2020, con 17 años de edad, refiere que hace un mes presentó un trauma menor en tobillo derecho por lo que utilizó protocolo preventivo de corticoterapia. Al examen físico destacan ambos tobillos gruesos con dolor en tobillo derecho, prominencia ósea en borde inferior del maléolo externo, importante limitación en flexoextensión y tarso derecho rígido. Resto de lesiones sin cambios. Se realiza TAC de tobillo derecho que informa margen articular tibio astragalina con epífisis distal de tibia en forma de “punta de lanza” y astrá-

galo con proliferación cortical marginal articular a modo osteofítico y estrechamiento de interlínea articular. Se indica repetir tratamiento corticoidal asociado a antiinflamatorio no esterooidal y kinesiterapia.

Durante todo el seguimiento el menor ha presentado una buena curva pondoestatural, con un peso 81 kilos y una talla de 167 cm, IMC 29 kg/m<sup>2</sup>, sin embargo, se ha ido evidenciando cómo su movilidad y sus actividades de la vida diaria se han ido limitando progresivamente. Estamos a la espera de que pronto tengamos disponibles nuevas terapias para utilizar en nuestro paciente.

## Revisión de la Literatura

La FOP es una enfermedad genética, autosómica dominante, muy infrecuente. Su incidencia estimada es de 1 en 2 millones de habitantes/año. En Chile, contamos con una población de alrededor de 18.500.000 habitantes, por lo que se puede estimar que el número de portadores de FOP debiese corresponder a 9 pacientes en el país. Sin embargo, a la fecha existen solo 3 casos publicados de FOP a nivel nacional, en las décadas de los 40, 70 y en el año 2019, siendo este último, el único que cuenta con confirmación genética<sup>9-10-11</sup>. Recientemente, se han informado cifras de prevalencia más altas de FOP en Francia, 2,72 por 2 millón de habitantes, probablemente por el reconocimiento creciente de esta enfermedad entre los médicos<sup>8,12</sup>.

En la literatura se indica que existen dos características típicas en esta entidad: 1) deformidad congénita del primer orjejo y 2) osificaciones heterotópicas progresivas que ocurren con un patrón anatómico y temporal en el eje central como: la región cervical en un 84,6%, en tronco en el 77% y en cabeza 50%<sup>6,13</sup>. La osificación progresa de dorsal a ventral, de axial a apendicular y de cráneo a caudal<sup>14</sup>.

Durante la primera década de vida, se desarrollan episodios esporádicos de aumento de volumen, dolorosos, los cuales pueden ser secundarios a trauma o pueden ocurrir en forma espontánea<sup>8,15</sup>. La OH puede afectar los músculos esqueléticos, fascia, tendones y ligamentos, mientras que los músculos lisos, músculos cardíacos, el diafragma, la lengua y los músculos extraoculares no son afectados<sup>8,13</sup>.

Algunas investigaciones indican que el inicio de las manifestaciones clínicas tiene una mediana de edad de

5- 8 años<sup>6</sup>. Los pacientes pueden presentar malformaciones variables del orjejo mayor, incluidas hipoplasia y falanges displásicas. En el caso de nuestro paciente tuvo una presentación un poco más tardía, pero sí con las regiones clásicas afectadas, e hipoplasia de algunas falanges. Otros signos clínicos incluyen: *hallux valgus*, clinodactilia, apertura bucal restringida e hipoacusia<sup>8</sup>. La hipoacusia se presenta en hasta un 50% de los pacientes con FOP y puede ser de conducción secundaria a la osificación del oído medio o puede ser de origen neurossensorial<sup>13,14,16</sup>. La escoliosis afecta hasta el 65% de los individuos y puede progresar rápidamente debido a lesiones paravertebrales contribuyendo al síndrome de insuficiencia respiratoria<sup>6</sup>.

*Pignolo* propone 5 estadios de la enfermedad: una etapa temprana/leve, moderada, grave, profunda y tardía. Estos se definieron en base a 7 características del FOP: actividad de exacerbación, regiones corporales afectadas, insuficiencia torácica, otras complicaciones, actividades de la vida diaria, estado ambulatorio y la puntuación de la escala de afectación articular acumulativa (CAJIS)<sup>17</sup>.

En el pasado, la FOP se diagnosticaba después del desarrollo de un brote o después de evidencia de OH. En ocasiones, los brotes se confundían con tumores y la biopsia quirúrgica aceleraba la OH. En la actualidad, con los primeros signos clínicos de FOP conocidos (deformidad del orjejo mayor del pie), los pacientes se podrían diagnosticar antes de desarrollar OH. Incluso se ha reportado un caso de diagnóstico prenatal, tras la identificación de *hallux valgus* bilateral en una imagen de ultrasonido, confirmado por análisis genético<sup>8,18</sup>.

El diagnóstico de FOP es fundamentalmente clínico, ninguno de los hallazgos de laboratorio ni radiológicos son esenciales para el diagnóstico. Sin embargo, se recomienda realizar el análisis genético para diferenciarlo de otras enfermedades similares, lo que se resume en la Tabla 1<sup>6</sup>. En el año 2017, la FOP fue ingresada a las más de 300 patologías japonesas designadas como enfermedades intratables y en el año 2020, un grupo de investigación japonés, redactó criterios diagnósticos de FOP, los que se presentan en la Tabla 2<sup>8</sup>.

La mutación del gen ACVR1/ALK2 se ha asociado a FOP y su identificación ha permitido estudiar los mecanismos moleculares de OH en varios sistemas in vitro e in vivo<sup>5</sup>. El gen ACVR1/ALK2 codifica un receptor trans-

membrana de serina/treonina quinasa de tipo I de las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP), que pertenecen a la familia del factor de crecimiento transformante- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) y se ha demostrado que inducen OH en el músculo esquelético<sup>8</sup>. La estimulación con un ligando de BMP o la sobreexpresión del gen mutado ACVR1/ALK2 induce a la diferenciación osteoblástica de células miogénicas y células endoteliales in vitro<sup>19</sup>.

En pacientes con FOP, se describen 13 tipos diferentes de mutaciones del gen ACVR1/ALK2 que pueden ser activados por receptores de BMP tipo II e inducir la señalización de BMP de una manera dependiente de la actividad quinasa, lo que sugiere que son receptores de tipo II hipersensibles a la quinasa con ganancia de función en lugar de mutaciones activadas constitutivamente<sup>8, 18, 20</sup>.

Los diversos síntomas clínicos de FOP, especialmente OH, conducen a múltiples discapacidades. En la mandíbula y el cuello, la OH puede afectar el movimiento y la apertura bucal y, cuando se combina con deformidades en el tórax y de la columna cervical, puede provocar dificultades para respirar, comer y tragar. Los problemas de movilidad en pacientes con FOP también pueden causar litiasis renales a través de un alto recambio óseo o por otros mecanismos<sup>19</sup>. Se describe que, en etapas tan tempranas como los son los 12 años de edad, puede observarse una deambulación deteriorada<sup>8</sup>.

En relación al estudio de imágenes, la gammagrafía ósea es el estudio más sensible para detectar la OH y tanto ésta como la tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodesoxiglucosa (FDG) pueden mostrar una formación activa de hueso. Pero debemos recordar que ni las radiografías simples ni la tomografía computada (TC) son esenciales para el diagnóstico de FOP<sup>21,22</sup>.

**Tabla 1.**

Diagnóstico diferencial de FOP	Gen implicado
Fibrodisplasia osificante progresiva	ACVR1/ALK2
Osteocondromas múltiples hereditarios.	EXT1 EXT2
Heteroplasia ósea progresiva	GNAS
Metacondromatosis	PTPN11
Braquidactilia tipo B1	ROR2

**Tabla 2. Criterios diagnósticos FOP**

**A. Hallazgos clínicos y radiológicos**

**1) Osificación heterotópica progresiva**

- I. Primer brote durante la infancia o en período de estudios, seguido de osificación de tejidos blandos en músculos, tendones, fascias o ligamentos.
- II. El primer brote generalmente se desarrolla en la cabeza o la espalda, y la osificación progresa de dorsal a ventral, de axial a perpendicular y de cráneo a caudal.
- III. Se conservan el diafragma, la lengua, los músculos extraoculares, los músculos cardíacos y los músculos lisos.

**2) Deformidad y acortamiento del primer orjejo**

- I. La deformidad y el acortamiento existen al nacer.
- II. La deformidad más frecuente es el hallux valgus con inclinación de la superficie articular distal del primer metatarso.
- III. Acortamiento en la falange proximal y/o primer metatarso.
- IV. Con la edad avanzada, se produce la fusión entre la falange distal y proximal.

**3) Otros hallazgos**

- I. Rango de movimiento reducido del cuello observado desde el nacimiento, con hallazgos radiológicos de apófisis espinosas agrandadas, altura vertebral alta y fusión de las articulaciones facetarias.
- II. Pulgar acortado, clinodactilia, hallazgos radiológicos de cuello femoral ancho y / o prominencia ósea en la tibia medial proximal

**B. Diagnóstico diferencial**

- 1) Miositis osificante postraumática.
- 2) Heteroplasia ósea progresiva.
- 3) Osteodistrofia hereditaria de Albright.

**C. Análisis de genético**

- 1) ACVR1

**Categorías de diagnóstico**

- **Definitivo:** Cumple (1, 2 y/o 3) en A, confirma la mutación en C y excluye cualquiera de B.
- **Probable:** Cumple (1 y 2) en A, y excluye cualquiera de B.
- **Posible:** Cumple (1, 2 y/o 3) en A.

Criterios propuestos por el grupo de investigación en 2020, perteneciente a la agrupación de enfermedades intratables de Japón.

La TC proporciona un detalle superior al grado de osificación heterotópica, con evaluaciones volumétricas y cuantitativas de la carga de la enfermedad, pero las dificultades logísticas y la dosis de radiación impiden la utilización rutinaria de la TC para seguir la progresión de la enfermedad. Por ello se prefieren las radiografías para la evaluación de la progresión de la enfermedad<sup>22</sup>. La resonancia magnética tiene poco papel en la evaluación de la osificación heterotópica, pero es muy sensible para la detección del edema en los brotes de FOP que pueden preceder al desarrollo de la osificación heterotópica. La evaluación ecográfica no se indica de rutina, pero puede proporcionar una evaluación complementaria de la afectación de los tejidos blandos cuando no se dispone de RM<sup>14</sup>.

En cuanto a la terapia, aún no se ha encontrado un tratamiento definitivo. La parte más crucial de la terapia, es preventiva, evitando el daño a tejidos blandos. Las situaciones que desencadenan brotes pueden ser: desde un trauma menor como fatiga muscular, estiramiento de los tejidos blandos y articulaciones; lesiones físicas debido a actividades de alta energía; infecciones virales e inyecciones intramusculares. En relación a este último punto, se recomienda usar solo vacunas subcutáneas e inyecciones endovenosas superficiales. Además, se debe prevenir infecciones virales, como la influenza con vacunación de influenza anual y mantener una higiene bucal adecuada. Se sugiere no utilizar vacunas de virus vivos atenuados<sup>8, 6, 23</sup>.

Hasta la fecha, no se ha establecido la seguridad de la fisioterapia, pero sí se sabe que se deben evitar los ejercicios de rango de movimiento pasivo porque pueden dañar los músculos y provocar brotes. Los ejercicios activos para mantener un rango de movimiento pueden ser aceptables pero su seguridad es incierta. Por lo tanto, el manejo de la rehabilitación para pacientes con FOP se limita a enfoques compensatorios, que incluyen mejorar las actividades de la vida diaria, prescribir ayudas para la movilidad, y otorgar métodos vocacionales y educativos. La hidroterapia permite a los pacientes realizar ejercicios cardiopulmonares de manera segura<sup>24</sup>.

En relación a la terapia farmacológica, hasta el momento no existen medicamentos que puedan prevenir los brotes u OH, sin embargo, los corticosteroides y los

inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 por su efecto antiinflamatorio, son sugeridos dentro de las primeras 24 hr del inicio del brote, por ejemplo, posterior a traumas para evitar la evolución hacia la osificación. La dosis recomendada de prednisona es 2 mg/kg/día (máximo 100 mg/día) por 4 días asociado a frío local. Además, se sugiere su uso previo a procedimientos dentales y quirúrgicos, 3 días antes y 3 días después de éstos<sup>25,26</sup>.

Inhibidores de mastocitos y leucotrienos podrían modular la inflamación en la etapa crónica previniendo los efectos secundarios a largo plazo de los corticosteroides<sup>25</sup>. El inhibidor de mastocitos, como lo es el cromoglicato, se ha visto que tendría un impacto en la reducción de la osificación heterotópica pero se requieren dosis mayores a las utilizadas habitualmente en modelos de ratón. La mejora en la biodisponibilidad del cromoglicato, ya sea por cambio en la formulación o vía de administración, podría ofrecer mayores beneficios terapéuticos<sup>27</sup>.

Otros tratamientos, como los bifosfonatos, se han utilizado ocasionalmente para los brotes refractarios que no responden a los glucocorticoides. Existen ensayos clínicos en curso con palovaroteno de formulación oral, que es un agonista gamma del receptor del ácido retinoico que indican que podría ser efectivo en la inhibición de la osificación heterotópica, ya que actuaría tanto en etapas tempranas como tardías de la condrogénesis<sup>28</sup>. Actualmente está en fase 3 de investigación<sup>29</sup>. Lamentablemente, su uso en niños pequeños podría afectar potencialmente las placas de crecimiento, audición y visión<sup>6</sup>. Otros riesgos potenciales incluyen pancreatitis, hipertrigliceridemia y pseudotumor cerebral cuando son co administrados con derivados de tetraciclina<sup>29</sup>.

Otras nuevas terapias para FOP, actualmente en estudio, se basan en intervenciones que bloquean la señalización ACVR1/ALK2<sup>2</sup>. Estas investigaciones han concluido que el bloqueo de la activina podría prevenir la formación de hueso heterotópico. Un anticuerpo anti-activina A (REGN2477) se encuentra en un ensayo clínico fase 2 para estudiar la seguridad, tolerabilidad y eficacia sobre la formación ósea anormal en adultos con FOP<sup>30,31</sup>.

En relación a cirugías y procedimientos, no se recomienda la resección quirúrgica de las lesiones por ser causal de mayor osificación heterotópica<sup>32</sup>. Sin embar-

go, se han reportado 6 casos donde se ha realizado la resección de las lesiones a causa del importante dolor y limitación en las actividades de la vida diaria, los cuales evolucionaron en forma variable<sup>33</sup>.

En los procedimientos en que se requiere anestesia, la sedación debe realizarse con extrema precaución y se recomienda anestesia general con tubo endotraqueal. Las maniobras tradicionales de vía aérea, es decir, sublucción de la mandíbula, para liberar la vía aérea o ventilación con mascarilla facial pueden fracasar<sup>34</sup>.

El detalle de las recomendaciones médicas para manejo de estos pacientes se encuentra disponible en la página web de la Asociación Internacional de Fibrodysplasia Osificante Progresiva (IFOPA) contenida en "Información médica de emergencia y pautas de tratamiento para profesionales médicos"<sup>32</sup>.

## Conclusiones

La FOP es una enfermedad genética autosómica dominante poco conocida y que para su diagnóstico se requiere un alto índice de sospecha. Hasta la fecha no existe un tratamiento específico, sin embargo, un diagnóstico precoz podría mejorar el pronóstico, sobrevida y calidad de vida de estos pacientes.

Dentro de las acciones que podemos realizar están las medidas no farmacológicas: que incluyen la prevención de los brotes, educación y evaluación multidisciplinaria; y las medidas farmacológicas, como el uso de corticoides por períodos cortos, que si bien no detienen la progresión de enfermedad sí ayudan a evitar la evolución a la osificación heterotópica. A pesar de que aún no existe un tratamiento definitivo, en la actualidad existen ensayos clínicos con nuevas terapias, las que podrían mejorar sustancialmente el pronóstico de estos pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Takenobu Katagiri. A Door Opens for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Trends Biochem Sci* 2016; 41 (2):119-21.
2. Kaplan F., Merrer M., Glaser D., Pignolo R. Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008 Mar;22(1):191-205.
3. Salomon Daniel, Wakjira Iyasu. Fibroplasia Ossificans Progressiva: A Case Report of a Rare Disease Entity. *Ethiop J Health Sci* 2018; 28 (4):513-16.
4. Pignolo R., Kaplan F. Clinical staging of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP). *Bone* 2018; 109: 111-4.
5. Shore EM, Xu Meiqi, Feldman George, Fenstermacher David, Cho Tae-Joon, Connor Michael, et al. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nat. Genet* 2006; 38, 525-7.
6. Akyuz G, Gencer K, Ata P. Fibrodysplasia ossificans progressiva: lessons learned from a rare disease. *Curr Opin pediatr* 2019; 31(6) 716-22.
7. 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.
8. Haga Nobuhiko, Nakashima Yasuharu. Fibrodysplasia ossificans progressiva: Review and research activities in Japan. *Pediatr Int* 2020; 62: 3-13.
9. Jaeger H. Miositis osificante múltiple progresiva o enfermedad de Munchmeyer. *Rev Chil Pediatr* 1942; 13 (9): 785-803.
10. Parada F, Mirkin D. Miositis osificante generalizada progresiva congénita. *Rev Chil Pediatr* 1974; 45 (4): 4.
11. Contreras Oscar, Goecke-Hochberger Carola. Fibrodysplasia osificante progresiva plus por una variante patogénica del gen ACVR1: Caso clínico. *Rev Med Chile* 2019; 147(3): 384-9.
12. Baujat G, Choquet R, Bouee S, Jeanbat V, Courouve L, Ruel A, et al. Prevalence of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in France: An estimate based on a record linkage of two national databases. *Orphanet J. Rare Dis.* 2017; 12: 123.
13. Zhang J, Li Cai-Feng, Ke Shuang-Ying, Piao Yu-Rong, Han Tong-Xin, Kuang Wei-Ying, et al. Analysis of clinical manifestations and treatment in 26 children with fibrodysplasia ossificans progressiva in China. *World J Pediatr* 2020; 16(1): 82-88.
14. Bauer Adam H, Bonham Jeff, Gutierrez Luis. Fibrodysplasia ossificans progressiva: a current review of imaging findings. *Skeletal Radiol* 2018; 47(8): 1043-50.
15. Pignolo RJ, Bedford-Gay C, Liljestrom M, Durbin-Johnson Blythe, Shore Eilen, Rocke David, Kaplan Frederick. The natural history of flare-ups in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): A comprehensive global Assessment. *J. Bone Miner. Res.* 2016; 31: 650-6.
16. Opel D, Kramer ON, Chevalier M, Bigby M, Albrecht J. Not every patient needs a triglyceride check, but all can get pancreatitis: a systematic review and clinical characterization of isotretinoin-associated pancreatitis. *Br J Dermatol* 2017; 177: 960-6.
17. Pignolo RJ, Kaplan FS. Clinical staging of fibrodysplasia ossificans progressive (FOP). *Bone* 2018; 109:111-4.



18. Towler OW, Shore EM, Xu M, Bamford A, Anderson I, Pignolo R, Kaplan F. The congenital great toe malformation of fibrodysplasia ossificans progressiva? - A close call. *Eur J Med Genet.* 2017; 60:399-402.
19. Gupta RR, Delai PLR, Glaser DL, Rocke DM, Mukaddam M, Pignolo R, Kaplan F. Prevalence and risk factors for kidney stones in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Bone* 2018; 109: 120-3.
20. Machiya A, Tsukamoto S, Ohte S, Kuratani Mai, Fujimoto Mai, Kumagai Keigo, et al. Effects of FKBP12 and type II BMP receptors on signal transduction by ALK2 activating mutations associated with genetic disorders. *Bone* 2018; 111: 101-8.
21. Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressive. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(1):191-205.
22. Rajapakse CS, Lindborg C, Wang H, Newman BT, Kobe EA, Chang G, et al. Analog method for radiographic assessment of heterotopic bone in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Acad Radiol.* 2017;24(3):321-7.
23. Di Rocco M, Baujat G, Bertamino M, Brown M, De cunto C, Delai P, et al. International physician survey on management of FOP: a modified Delphi study. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12:110.
24. Levy CE, Berner TF, Bendixen R. Rehabilitation for individuals with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin. Rev. Bone Miner. Metab.* 2005; 3: 251-6.
25. Wentworth KL, Masharani U, Hsiao EC. Therapeutic advances for blocking heterotopic ossification in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Br J Clin Pharmacol* 2019; 85:1180-7.
26. Akesson L. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. 2020 Jun 11.
27. Brennan TA, Lindborg CM, Bergbauer CR, Wang H, Kaplan F, Pignolo R. Mast cell inhibition as a therapeutic approach in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *Bone* 2018; 109:259-66.
28. Wentworth KL, Masharani U, Hsiao EC. Therapeutic advances for blocking heterotopic ossification in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Br J Clin Pharmacol* 2019 ;85(6):1180-7.
29. An Efficacy and Safety Study of Palovarotene for the Treatment of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: [Cited March].2021. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002541-29/ES>
30. Eekhoff EMW, Netelenbos JC, de Graaf P, Hoebink M, Bravenboer N, Micha D, et al. Flare-up after maxillofacial surgery in a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva: an [(18)F]-NaF PET/CT study and a systematic review. *JBMR Plus* 2018; 2: 55–8.
31. A Study to Examine the Safety, Tolerability and Effects on Abnormal Bone Formation of REGN2477 in Patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (LUMINA-1): [Cited March].2021. Available from:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03188666>
32. International Fibrodysplasia Ossificans Association: [Cited Dec 20].2020. Available from: <https://www.ifopa.org/>.
33. Gencer-Atalay K, Ozturk EC, Yagci A. Challenges in the treatment of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Rheumatology international.* 2019; 39:569-76.
34. Anaesthesia recommendations for patients suffering from Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: [Cited March].2021. Available from: [www.orphananesthesia.eu](http://www.orphananesthesia.eu)