



Pediatría

http://www.revistapediatria.org/
DOI: <https://doi.org/10.14295/rp.v54iSuplemento.1.348>



Reporte de caso

De hallux valgus a rigidez espinal: Importancia de una sospecha clínica temprana de Fibrodisplasia osificante progresiva

Julián Rincón^a, Martha Santos-Barros^a, Rafael Martínez^b, María Fernanda García^c, Sergio Nossa^c, Fernando Alvarado-Gómez^d

^a Médico-médica rural de investigación, Instituto Roosevelt, Bogotá, Colombia. judrinconlo@unal.edu.co - marthasantosb@gmail.com

^b Fellow de Ortopedia infantil, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. betryrina@gmail.com

^c Ortopedista infantil, Instituto Roosevelt, Bogotá, Colombia. mafegr15@gmail.com. sergionossa@gmail.com

^d Cirujano de columna, Instituto Roosevelt, Bogotá, Colombia. falvaradogomez@gmail.com

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 31 de diciembre de 2021

Aceptado: 02 de mayo de 2022

Editor

Fernando Suárez-Obando

Palabras clave:

Miositis osificante

Escoliosis

Hallux valgus bilateral

Tratamiento conservador

Keywords:

Myositis Ossificans

Scoliosis

Hallux valgus

Conservative Treatment

R E S U M E N

Antecedentes: La fibrodisplasia osificante progresiva (FOP) es una enfermedad caracterizada por osificación heterotópica endocondral progresiva del sistema músculo esquelético y el tejido conectivo, lo que conlleva a deformidades esqueléticas, dolor crónico, alteración del crecimiento y rigidez. La FOP afecta la calidad de vida de los pacientes, que además no cuentan con un tratamiento efectivo. La sospecha clínica temprana y el diagnóstico precoz, permite evitar situaciones que propicien la progresión de la enfermedad y mitiga el daño iatrogénico generado al intervenir a los pacientes con esta condición. **Reporte de caso:** Paciente masculino de catorce años quien presentó una deformidad en hallux valgus bilateral a los dos años, la cual fue intervenida quirúrgicamente un año después. Adicionalmente, por episodios de otitis media a repetición, a los 7 años, fue intervenido con timpanoplastia derecha con tubos de ventilación. A los 10 años, presentó un trauma dorsal con posterior aparición de una masa con crecimiento progresivo que limitaba la movilidad cervical, por lo que se tomaron estudios imagenológicos que evidenciaron fusiones vertebrales cervicales. Debido a los antecedentes, se realizó el estudio genético del gen ACVR1 que confirmó el diagnóstico de FOP. **Conclusiones:** La sospecha diagnóstica precoz de FOP basada en los hallazgos clínicos, principalmente en las deformidades de los grandes artejos de los pies, se convierte en el punto inicial de la estrategia de prevención en FOP, junto con la limitación de las intervenciones invasivas, lo cual impacta significativamente en la calidad y pronóstico de vida de estos pacientes.

*Autor para correspondencia. María Fernanda García
Correo electrónico: mafegr15@gmail.com

From hallux valgus to spinal rigidity: Importance of an early clinical suspicion of Fibrodysplasia ossificans progressiva

A B S T R A C T

Background: Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) is a disease characterized by endochondral-progressive heterotopic ossification of skeletal muscle and connective tissue, leading to skeletal deformities, chronic pain, impaired growth, and stiffness. FOP affects patients' quality of life who also do not have effective treatment. Early clinical suspicion and early diagnosis make it possible to avoid situations that favor the progression of the disease and mitigate the iatrogenic damage generated by intervening in patients with this condition.

Case report: Fourteen-year-old male patient presented a bilateral hallux valgus deformity at two years, which was operated on one year later. Additionally, due to recurrent episodes of otitis media, at age 7, he was operated on with a right tympanoplasty with ventilation tubes. At ten years old, he presented a dorsal trauma with subsequent appearance of a mass with progressive growth that limited cervical mobility, for which imaging studies were taken that showed cervical vertebral fusions. Due to the history, a genetic study of the ACVR1 gene was performed, confirming the FOP diagnosis. **Conclusions:** The early diagnostic suspicion of FOP based on clinical findings, mainly in the deformities of the great toes of the feet, becomes the starting point of the prevention strategy in FOP, together with the limitation of invasive interventions, which significantly impacts the quality and prognosis of life of these patients

Introducción

La fibrodysplasia osificante progresiva (FOP; *Online Mendelian Inheritance in Man* OMIM #135100) también conocida como enfermedad de Münchmeyer, es una enfermedad caracterizada por osificación heterotópica endocondral progresiva del sistema músculo esquelético y el tejido conectivo. Fue reportada inicialmente por Patin en 1692 y Freke en 1739 (1) y es el resultado de una mutación espontánea *de novo* con herencia genética autosómica dominante (2). La prevalencia mundial estimada es de 1 en 2 000 000 (3) y ha sido reportada en todos los grupos étnicos (4). Debido a su compromiso característico, progresivo y acumulativo, conlleva a deformidades esqueléticas, dolor crónico, alteración del crecimiento y rigidez. (5). Lo anterior, hace que la FOP se convierta en una enfermedad severamente discapacitante que afecta la calidad de vida de los pacientes y en la que no se cuenta con un tratamiento efectivo (6).

Una sospecha clínica temprana y un diagnóstico precoz, permite evitar situaciones que propicien la progresión de la enfermedad y mitiga el daño iatrogénico generado al intervenir quirúrgicamente a los pacientes. Se presenta el caso de un paciente con *hallux valgus* bilateral congénito como signo clínico temprano de FOP.

Reporte de caso

Paciente masculino de catorce años, con padres no consanguíneos y sin antecedentes familiares de patología osteomuscular. A los dos años fue diagnosticado con una deformidad en *hallux valgus* bilateral, la cual fue intervenida quirúrgicamente un año después. Por episodios de otitis media a repetición, a

los 7 años, fue intervenido con timpanoplastia derecha y colocación tubos de ventilación.

A la edad de diez años, presentó un trauma en región dorsal con aparición de una masa de crecimiento progresivo que limitaba la movilidad cervical y de las extremidades superiores. Por lo que se realizaron estudios imagenológicos que revelaron una fusión de los cuerpos vertebrales de C2-C3 y C5-C6-C7 (Ver figura 2).

El estudio genético reportó una variante patogénica del gen ACVR1 c.617G>A (p. Arg206His). Por los hallazgos clínicos clásicos y la confirmación genética se hizo el diagnóstico de FOP.

A los 14 años, el paciente presentó recidiva de la deformidad en *hallux valgus* bilateral simétrica, con acortamiento del primer rayo (Ver figura 1). En los miembros superiores se apreció una disminución del rango de movilidad en el hombro con flexión de 90° bilateral y con abducción derecha de 120° e izquierda de 90°. Sin compromiso en otras articulaciones.

En la columna, presentó cifoescoliosis torácica con concavidad izquierda. Test de Adams positivo, con limitación de la movilidad en la unión cervico-torácica y columna lumbar. Se apreció anteriorización de los hombros y a la palpación se identificaron tumefacciones dorsales bien delimitadas no dolorosas (Ver figura 2). Actualmente el paciente presenta marcha independiente sin cojera sin alteración a sensibilidad y fuerza muscular preservada en las extremidades.

Discusión

La FOP es producida por una variante patogénica de ganancia de función, en el receptor de activina similar a quinasa 2, ACVR en este caso la variante patogénica es c.617G>A (p. Arg206His) (7). Esta mutación altera el dominio GS (glicina por serina) del ACVR1, lo que genera una vía señalización aberrante y la activación exagerada de la vía de señalización BMP-SMAD 1/5/8



Figura 1: Deformidad en hallux valgus con ángulo articular metafisario distal aumentado del primer metatarsiano, con osificación heterotópica alrededor del primer rayo.

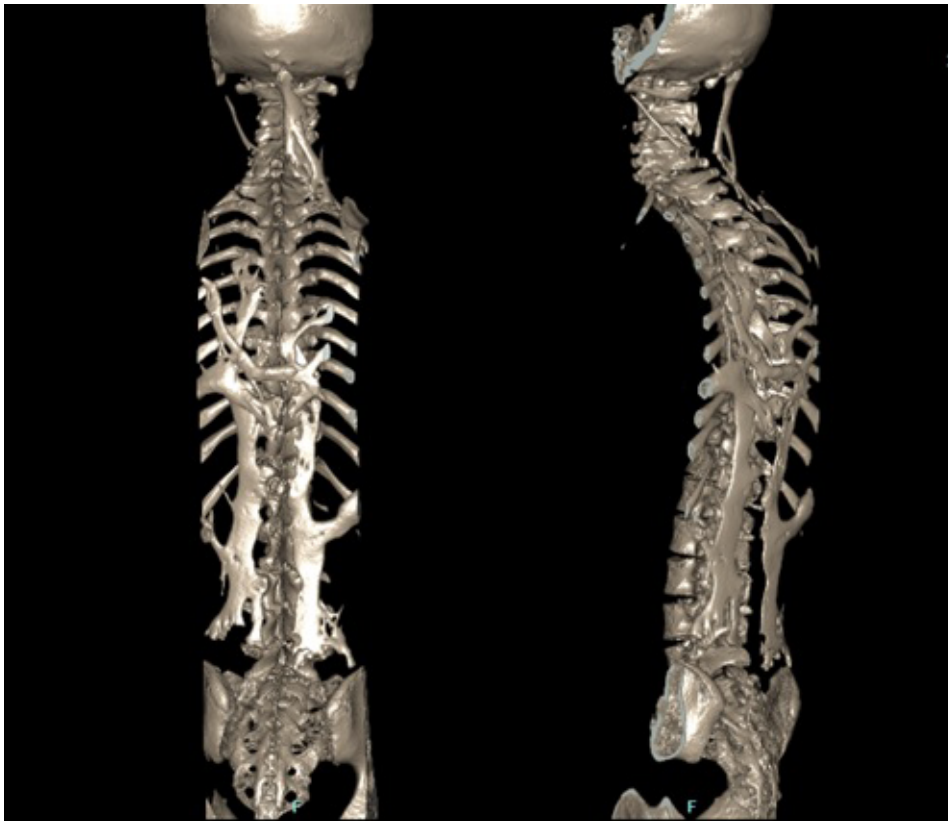


Figura 2. Reconstrucción tridimensional de tomografía computarizada de columna. Láminas de osificación heterotópica a nivel cervical y toracolumbar-lumbar con cifoescoliosis torácica secundaria estructurada de concavidad izquierda.

(8). El ACVR1 es un receptor tipo I de la BMP que está ampliamente distribuido y tiene un papel en la condrogénesis axial y apendicular (7). Esta mutación confiere hiperactividad ante los

ligandos del BMP e incluso actividad en ausencia de ligando en el receptor (9).

A nivel celular, la hipoxia, los macrófagos y los mastocitos juegan un papel importante en la generación de las lesiones

pre óseas en el tejido edematoso muscular en la FOP (10). Se presenta una fase anabólica dada por las células progenitoras fibroadipogénicas que se diferencian por la vía endocondral, lo que conlleva a la formación de hueso heterotópico (11). Esta secuencia puede ser desencadenada en su mayoría por traumatismos e infecciones virales (7).

Una vez iniciada la osificación heterotópica, las manifestaciones de la FOP son variadas, y dependen directamente de la región anatómica afectada. El espectro fenotípico puede comprometer distintos sistemas, pero característicamente se encuentran alteraciones en la articulación temporomandibular, deformidades en la columna, restricción cardiopulmonar e hipoacusia mixta por osificación del sistema auditivo (12). En el caso presentado, esta condición fue favorecida por episodios de otitis media a repetición y la realización de una timpanoplastia derecha.

En este caso, el compromiso principal de osificación heterotópica ocurrió a nivel de la columna vertebral, lo cual condicionó la aparición de una cifoescoliosis torácica secundaria estructurada de concavidad izquierda, además de la disminución en los arcos de movilidad de esta.

El fenotipo de la FOP abarca una serie de alteraciones en el esqueleto normotópico dentro de las que figuran, esclerosis, disminución de espacio articular en rodilla y caderas, displasia de cadera, clinodactilia, pulgares cortos, anquilosis tibio-peronea y osteocondromas (9), ninguna de las cuales no se encontraron en el paciente presentado en este reporte.

Aun cuando los episodios de osificación heterotópica debutan en la adolescencia, existen alteraciones congénitas que orientan a una sospecha clínica temprana. Los hallazgos más frecuentes en esta etapa de la enfermedad son las alteraciones del primer arto del pie, como: hallux valgus bilateral, microdactilia, hipoplasia o sinostosis de las falanges (6). En este caso, el hallux valgus bilateral presente desde temprana edad fue el signo clínico temprano que orientó el diagnóstico de FOP.

El diagnóstico clínico de FOP se configura con la identificación de malformaciones del hallux bilateralmente y episodios inflamatorios con formación de osificaciones con patrón característico. El abordaje diagnóstico se debe complementar con estudios citogenéticos para identificar la mutación del receptor ACRV1, con lo cual se confirma el diagnóstico de FOP (11). El diagnóstico tiende a ser errado inicialmente y suele confundirse con patologías como heteroplasia osificante progresiva, secundaria a mutaciones en el gen GNAS, la fibromatosis juvenil, sarcoma, tumor óseo y linfedema (13). Algunos de estos diagnósticos requieren estudios invasivos que conllevan mayor progresión de la osificación heterotópica. De igual forma, se suele realizar un abordaje aislado de las alteraciones en los pies, como en este caso, el cual fue sometido a intervenciones correctivas en los hallux previo al inicio de los episodios de osificación heterotópica.

El tratamiento no es curativo y tiene un enfoque netamente preventivo. El uso de corticosteroides y antiinflamatorios en las primeras 24 a 48 horas posterior a un trauma buscan controlar la cascada inflamatoria (11), pero no detienen la formación heterotópica y su uso crónico se acompaña de efectos adversos considerables (14). En pacientes con presencia de múltiples brotes se han empleado inhibidores de leucotrienos de forma crónica y bifosfonatos en un intento de mitigar la

respuesta inflamatoria, sin embargo, la evidencia aún no es concluyente (11). La prevención y mitigación de presentación de las crisis se realiza incentivando la movilidad activa y restringiendo el estiramiento muscular, las actividades lesivas (cirugías no vitales, biopsias, vacunación intramuscular y deportes de contacto) e incentivando las actividades como el canto y la natación para mantener una adecuada función pulmonar (11).

La severidad de la enfermedad depende de la variabilidad fenotípica y el grado de influencia de los factores ambientales (11). El carácter acumulativo y progresivo de la FOP condiciona que la mayoría de los pacientes que la padecen tengan una movilidad restringida y estén confinados a una silla de ruedas en la tercera década de la vida (15). De igual forma, la anquilosis mandibular se considera un determinante de la calidad de vida y el estado nutricional de los pacientes (11). La esperanza de vida promedio de los pacientes con FOP se extiende hasta los 40 años, momento en el que la afectación de la caja torácica conduce a complicaciones cardiovasculares secundarias potencialmente mortales como la enfermedad pulmonar restrictiva y la falla cardíaca (6).

Conclusión

La prevalencia de FOP no es alta a nivel poblacional, pero las consecuencias de no hacer un diagnóstico temprano son severas para el paciente e intratables para el equipo médico. Por lo cual, la sospecha diagnóstica precoz basada en los hallazgos clínicos, principalmente en las deformidades de los grandes artoes de los pies, se convierte en el punto inicial de la estrategia de prevención en FOP y la limitación de las intervenciones invasivas, lo cual impacta significativamente en la calidad y pronóstico de vida de estos pacientes.

Conflicto de interés

Ninguno de los autores expresa conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Kamal AF, Novriansyah R, Rahyussalim, Prabowo Y, Siregar NC. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Difficulty in Diagnosis and Management A case report and literature review. *J Orthop Case Rep.* 2015;5(1):26-30.
2. Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: clinical and genetic aspects. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:80.
3. Miao J, Zhang C, Wu S, Peng Z, Tania M. Genetic abnormalities in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Genes Genet Syst.* 2012;87(4):213-9.
4. The genetics of fibrodysplasia ossificans progressiva | SpringerLink [Internet]. [citado 14 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1385/BMM:3-3-4:201>
5. Qi Z, Luan J, Zhou X, Cui Y, Han J. Fibrodysplasia ossificans progressiva: Basic understanding and experimental models. *Intractable Rare Dis Res.* 2017;6(4):242-8.
6. 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(3):686-91.
7. Lin H, Shi F, Gao J, Hua P. The role of Activin A in fibrodysplasia ossificans progressiva: a prominent mediator. *Biosci Rep.* 2019;39(8):BSR20190377.
 8. Shore EM, Xu M, Feldman GJ, Fenstermacher DA, Cho T-J, Choi IH, et al. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nat Genet.* 2006;38(5):525-7.
 9. Hino K, Ikeya M, Horigome K, Matsumoto Y, Ebise H, Nishio M, et al. Neofunction of ACVR1 in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Proc Natl Acad Sci.* 2015;112(50):15438-43.
 10. Gannon FH, Glaser D, Caron R, Thompson LDR, Shore EM, Kaplan FS. Mast cell involvement in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *Hum Pathol.* 2001;32:842-8.
 11. Kaplan FS, Mukaddam MA, Baujat G, Brown M, Cali A, Cho T-J, et al. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. *Proc Intl Clin Council FOP.* 2019; 1:1-111.
 12. Levy CE, Lash AT, Janoff HB, Kaplan FS. Conductive hearing loss in individuals with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Am J Audiol.* junio de 1999;8(1):29-33.
 13. Kaplan FS, Le Merrer M, Glaser DL, Pignolo RJ, Goldsby RE, Kitterman JA, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(1):191-205.
 14. 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.
 15. Cohen RB, Hahn GV, Tabas JA, Peeper J, Levitz CL, Sando A, et al. The natural history of heterotopic ossification in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. A study of forty-four patients. *J Bone Joint Surg Am.* 1993;75(2):215-9.