

## Nota clínica

# Insuficiencia torácica precoz en un paciente con fibrodisplasia osificante progresiva

Isabel Mayordomo Morales<sup>1</sup>, David Gómez-Pastrana<sup>2</sup>, Antonio Esquinas Rodríguez<sup>3</sup>, Carmen Aragón Fernández<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen de Valme/ Centro de Salud Príncipe de Asturias. Sevilla. <sup>2</sup>Unidad de Neumología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Materno Infantil de Jerez. Jerez de la Frontera. <sup>3</sup>Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Morales Meseguer. Murcia.

Recibido: 31/03/2020 Aceptado: 20/06/2020

Mayordomo Morales I, Gómez-Pastrana D, Esquinas Rodríguez A, Aragón Fernández C. Insuficiencia torácica precoz en un paciente con fibrodisplasia osificante progresiva *Vox Paediatr* 2020; 27:31-33

### Introducción

La Fibrodisplasia Osificante Progresiva (FOP) es una rara enfermedad genética (1 /2.000.000) que afecta al tejido conectivo<sup>1</sup>. Aunque su transmisión es autosómica dominante, en la mayoría de los casos se debe a una nueva mutación, en familias no afectadas previamente, del gen *ACVR1*<sup>2,3</sup> localizado en el cromosoma 2q23-24, presentando con frecuencia la mutación p.Arg206His en heterocigosis. Actualmente están apareciendo publicaciones que describen nuevas mutaciones en el gen *ACVR1*.

Su fisiopatología no está todavía aclarada, aunque se ha descrito una sobreexpresión genética de la proteína morfogenética ósea tipo 4 (BMP-4) que podría actuar de señal para formación de hueso ectópico. La BMP-4 forma parte de la familia de las BMPs (proteínas formadoras de hueso) que se relacionan directamente con la condrogénesis, osteogénesis y la inducción de tejido conectivo. La BMP-4 tiene un papel fundamental en el desarrollo del esqueleto y formación ósea.

Se presenta en el período neonatal con hallux valgus congénito (95%) y osificación heterotópica progresiva del tejido conectivo<sup>4-7</sup>. Cursa con brotes de osificación espontáneos o secundarios a traumatismos evolucionando hacia anquilosis articular del esqueleto axial y extremidades<sup>8</sup> pudiendo asociar infecciones respiratorias, síndrome de apnea-hipopnea e insuficiencia torácica restrictiva<sup>9</sup>. Se estima una supervivencia alrededor de los 40 años debido al fallo cardiorrespiratorio por el síndrome de insuficiencia torácica. Existen pocas recomendaciones sobre el soporte ventilatorio<sup>10,11</sup> en estos pacientes.

En la actualidad, ningún tratamiento ha demostrado detener la enfermedad.

Se expone el caso de un paciente con FOP que presentó un síndrome de insuficiencia torácica muy precoz con insuficiencia respiratoria y síndrome de apneas-hipopneas

del sueño (SAHS) que precisó soporte ventilatorio nocturno mejorando claramente tanto la clínica como su calidad de vida.

### Caso clínico

Paciente varón, segundo hermano, con antecedentes de hallux valgus congénito, que presentó a los 9 meses, tras un traumatismo craneal, tumoración temporal derecha de consistencia pétreo de 5 mm aproximadamente que creció rápidamente en semanas produciendo deformidad local y extendiéndose de forma progresiva a frente, cuello, espalda y tórax. Se transformaron en múltiples lesiones nodulares de misma consistencia no dolorosas. Tras tres biopsias, se objetivó fibrosis alrededor de los lóbulos de grasa en piel y tejido celular subcutáneo y proliferación fibroblástica en el músculo estriado siendo diagnosticado con 13 meses de FOP. En la resonancia magnética destacaba infiltración difusa en zona cervical en el tejido celular subcutáneo y, en el mapa óseo, depósitos cálcicos en el tejido celular subcutáneo de ambos brazos, así como depósitos lineales paravertebrales a nivel de ambos hipocondrios. En estudio molecular se detectó mutación p.Arg206His en heterocigosis en el exón 4 del gen *ACVR1*.

A los 2 años se llevó a cabo tratamiento experimental con aprepitant, un inhibidor selectivo del receptor de la neuroquinina-1 de la sustancia P disminuyendo la osificación heterotópica<sup>12</sup>. La sustancia P es un factor neuroinflamatorio que aumenta dramáticamente en el tejido lesional de estos pacientes. Se trató durante una semana por dos nuevos brotes consistentes en nuevas lesiones nodulares de la misma consistencia que previas tras una caída accidental. Posteriormente, se suspendió por escasa mejoría.

A los 6 años fue remitido a Neumología Infantil por deformidad torácica progresiva (Fig. 1 y 2), ya con disminución de la movilidad, sobre todo en extremidades superiores, sensación disneica y varias infecciones respiratorias tratadas con antibioterapia oral.

La gasometría fue normal y la espirometría mostró una restricción grave (FEV1:36%, CVF:29%, FEV1/CVF:100%,

Autor para correspondencia: David Gómez-Pastrana  
dgpastranad@gmail.com

FEF50%:69%). El estudio de sueño no mostró un SAHS significativo ni hipoventilación (índice de apneas-hipopneas 2,4/hora). A los 8 años, en el estudio de control, se diagnosticó de SAHS con índice de apnea-hipopnea de 9,3/hora y una pCO<sub>2</sub> matutina de 41 mmHg presentando cefalea matutina leve. Se inició BiPAP con presiones iniciales bajas titulándolas hasta llegar finalmente a una IPAP 12 cmH<sub>2</sub>O y EPAP 7 cmH<sub>2</sub>O.

Actualmente, tiene 10 años y presenta ortopnea con sensación disneica sin tiraje y disnea con pequeños esfuerzos, habiendo mejorado la clínica respiratoria nocturna. Utiliza la BiPAP con oxígeno suplementario por la noche por desaturaciones nocturnas con flujo 1,5 lpm y, ocasionalmente, la misma durante el día. Usa casco protector durante el horario escolar y cama con barandilla para prevención de posibles traumatismos. Recibe tratamiento rehabilitador utilizando en los brotes antiinflamatorios y corticoides intravenosos.

### Comentarios

Los pacientes con FOP nacen sin evidencia de hueso ectópico, pero el diagnóstico puede sospecharse por hallux valgus congénito<sup>5-7</sup> que, junto con la progresiva osificación heterotópica, define el fenotipo FOP clásico. Cursa con brotes espontáneos de calcificación del tejido conectivo o secundarios a traumatismos<sup>13</sup>, procesos quirúrgicos, biopsias, inmunizaciones intramusculares, manipulación dental o infecciones por Influenza. Es fundamental el diagnóstico precoz de la enfermedad y la prevención de posibles brotes, evitando en lo posible los traumatismos (contra las caídas mejorando la seguridad del hogar, uso de casco protector, barandillas etc), punciones analíticas, extracciones dentales y biopsias. Como diagnóstico diferencial se incluye: heteroplasia ósea progresiva, osteosarcoma, linfedema, sarcoma de tejido blando, tumores dermoides,

En la evolución desarrollan insuficiencia respiratoria restrictiva<sup>9,10</sup> debido a las malformaciones costovertebrales y anquilosis precoz de las mismas, osificación de los músculos intercostales, paravertebrales y aponeurosis, así como deformación progresiva de la columna vertebral.

En nuestro paciente se usó como tratamiento experimental el aprepitant por ser inhibidor de los receptores (neurocininas) de la sustancia P que disminuye profundamente la osificación heterotópica en pacientes con FOP habiendo obtenido resultados prometedores en modelos de ratón transgénico con osificación heterotópica. Sin embargo, debido a presentar escasa mejoría, se retiró. En estudios posteriores no se encuentra beneficio en su uso<sup>14</sup>.

La FOP es extremadamente incapacitante mostrando una esperanza de vida en torno a 40 años de edad. La principal causa de morbimortalidad es la insuficiencia cardiorrespiratoria debido al desarrollo del síndrome de insuficiencia torácica.

La mayoría de los pacientes con FOP tienen una limitación variable (casi siempre intensa) para realizar movimientos básicos como sentarse, inclinarse o caminar. Así mismo la capacidad para realizar actividades básicas de la vida cotidiana como ducharse, vestirse o comer suelen estar dificultadas y pueden llegar a impedirse totalmente, comprometiendo seriamente la calidad de vida y la autonomía personal.

Para su desarrollo vital las personas con FOP casi siempre requieren de la asistencia de otras personas.

El apoyo familiar es fundamental para lograr un grado aceptable de autonomía y calidad de vida, en particular, durante los primeros años. Es por ello, que un apoyo y seguimiento por parte de Salud Mental tanto al paciente como a sus familiares es preciso en multitud de ocasiones.



**Figura 1.** La Fibrodiasplasia Osificante Progresiva afecta al tejido conectivo y otras zonas de las articulaciones.



**Figura 2.** Gran afectación de caja torácica por formación heterotópica ósea.

luar periódicamente la situación respiratoria. En los casos con insuficiencia respiratoria debe iniciarse precozmente soporte ventilatorio no invasivo (VNI), ya que evita de esta forma, posibles traumatismos debido a medidas más agresivas, como la traqueostomía, previniendo de futuras nuevas calcificaciones, aunque no existen publicaciones ni recomendaciones al respecto<sup>7</sup>. Se están desarrollando nuevos tratamientos basados en el uso de anticuerpos monoclonales inhibitorios de la BMP, que en un futuro podrían mejorar el curso de la enfermedad<sup>15,16</sup>.

En resumen, nuestro paciente con FOP con evolución rápidamente progresiva desarrolló un síndrome de insuficiencia torácica muy precoz. Cabe destacar que, gracias al uso de VNI domiciliaria con BiPAP durante dos años, mejoró claramente su sintomatología nocturna, diurna y su calidad de vida<sup>10,11,13</sup>.

### Bibliografía

- 1.- Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: clinical and genetic aspects. *Orphaned J Rare Dis*. 2011; 6:80.
- 2.- Shore EM, Xu M, Feldman GJ, Fenstermacher DA, Cho TJ, Choi IH, et al. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nat Genet*. 2006; 38:525-7.
- 3.- Shore EM, Feldman GJ, Xu M, Kaplan FS. The genetics of fibrodysplasia ossificans progressive. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2005; 3:201-204.
- 4.- Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: diagnosis, management, and therapeutic horizons. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013; 10:437-448.
- 5.- Al Kaissi A, Kenis V, Ben Ghachem M, Jochen Hofstaetter, Franz Grill, Rudolf Ganger et al. The diversity of the clinical phenotypes in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Clin Med Res*. 2016; 8:246-253.
- 6.- Towler OW, Shore EM, XUM, Bamford A, Anderson I, Pignolo R, et al. The congenital great toe malformation of fibrodysplasia ossificans progressive? A close call. *Eur J Med. Genet* 2017; 60:399-402.
- 7.- Hasegawa S, Victoria T, Kayserili H, Zackai E, Nishimura G, Haga N et al. Characteristic calcaneal ossification: an additional early radiographic finding in infants with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatr Radiol*. 2016; 46:1568-1572.
- 8.- Kaplan FS, Shen Q, Lounev V, Seeman P, Groppe J, Katagiri T, et al. Skeletal metamorphosis in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Bone Miner Metab*. 2008; 26: 521-530.
- 9.- Kaplan FS, Zasloff MA, Kutterman JA, Shore EM, Hong CC and Rocke DM. Early mortality and cardiorespiratory failure in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Bone Joint Surg Am*. 2010; 92: 686-91.
- 10.- The International Clinical Council on FOP (ICC) and Consultants. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: Current treatment considerations. March 2019. Available at: [https://www.ifopa.org/for\\_medical\\_professionals](https://www.ifopa.org/for_medical_professionals) (Accessed on May 27, 2019).
- 11.- Parekh UR, Read Selina, Vimal D, Budde AO. Emergent airway management in a case of fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2014; 30:565-7.
- 12.- Kan L, Lounev VY, Pignolo RJ, Duan L, Liu Y, Stock SR, et al. Substance P signaling mediates BMP-dependent heterotopic ossification. *J Cell Biochem*. 2011; 112:2759-2772.
- 13.- Kitterman JA, Kantanie S, Rocke DM, Kaplan FS. Iatrogenic harm caused by diagnostic errors in fibrodysplasia ossificans progressive. *Pediatrics*. 2005; 116:e654.
- 14.- Tracy A Brennan, Carter M Lindborg, Christian R Bergbauer, Haitao Wang, Frederick S Kaplan, Robert J Pignolo. Mast Cell Inhibition as a Therapeutic Approach in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP). *Bone*. 2018; 109:259-266.
- 15.- D.L Glaser, F.S. Kaplan. Treatment considerations for the management of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2005:243-250.
- 16.- EM. Shore, FS Kaplan. Insights from a rare genetic disorder of extra-skeletal bone formation: fibrodysplasia ossificans progressiva. *Bone*. 2008; 43:427-433.