

# Fibrodiasplasia osificante progresiva: Reporte de primer caso guatemalteco

Marcela Elizabeth Orozco Orozco<sup>1</sup>, Anna Yurrita Pocasangre<sup>2</sup>,  
María Antonieta Sandoval Vargas<sup>2</sup>, Julio Rafael Cabrera Valverde<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Neurología y Neurociencias, Hospital General San Juan de Dios

<sup>2</sup>Unidad de Genética, Departamento de Pediatría, Hospital Roosevelt

Fecha de envío: 31/03/2023

Fecha de aceptación: 28/05/2023

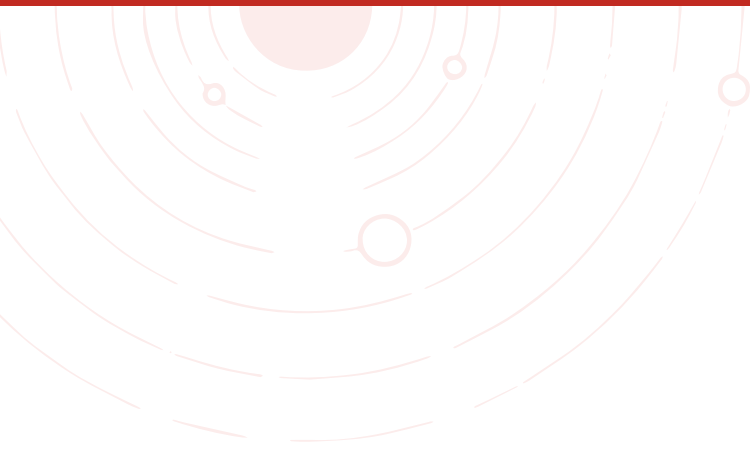
Fecha de publicación: 28/08/2023

**Citación:** Orozco Orozco, M.E., Yurrita Pocasangre, A., Sandoval Vargas, M.A., Cabrera Valverde, J.R. Fibrodiasplasia progresiva : reporte de primer caso guatemalteco. *Rev. Fac. Med*, 2023, Agosto; 1(34), II Época, Enero-Junio pp. 86-93

DOI: <https://doi.org/10.37345/23045329.v1i34.92>

Correo electrónico: [annayurra@ufm.edu](mailto:annayurra@ufm.edu)

ISSN: 2304-5329 | 2304-5353



## RESUMEN

La fibrodysplasia osificante progresiva (FOP) es una enfermedad rara, compleja, de herencia autosómica dominante causada por una mutación heterocigota del gen *ACVR1* en el cromosoma 2q24 (OMIM 135100), con una prevalencia de 1 en 2 millones en todo el mundo. Se caracteriza por osificaciones heterotópicas progresivas que involucran músculo esquelético, fascias, tendones y ligamentos. El diagnóstico se basa en la historia clínica y lesiones en los tejidos blandos, y los estudios de imágenes respaldan la identificación de dichas osificaciones. Se confirma mediante el análisis de ADN del gen *ACVR1* por medio de secuenciación. Actualmente no existe una terapia definitiva y curativa. El objetivo de este artículo es presentar un caso clínico de una niña de 3 años con el diagnóstico clínico y radiológico de FOP.

## **Fibrodysplasia ossificans progressiva: Report of the first Guatemalan case**

### ABSTRACT

*Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) is a rare, complex, autosomal dominant inherited disease caused by a heterozygous mutation of the ACVR1 gene on chromosome 2q24 (OMIM 135100), with a prevalence of 1 in 2 million worldwide. It is characterized by progressive heterotopic ossifications involving skeletal muscle, fasciae, tendons, and ligaments. Diagnosis is based on clinical history and soft-tissue injuries, with imaging studies supporting the identification of such ossifications. It is confirmed by DNA analysis of the ACVR1 gene via sequencing. Currently there is no definitive and curative therapy. The objective of this article is to present a clinical case of a 3-year-old girl with the clinical and radiological diagnosis of FOP.*

## INTRODUCCIÓN

La fibrodysplasia osificante progresiva (FOP, OMIM 135100) es una enfermedad caracterizada por la osificación heterotópica, una formación de hueso extraesquelético en el músculo y en los tejidos blandos. No tiene asociación con la raza, el género ni la distribución geográfica, y tiene una prevalencia de 1 en 2 millones en todo el mundo. Es causada por una mutación heterocigota del gen *ACVR1* en el cromosoma 2q24 que produce el receptor de activina A tipo 1 (*ACVR1*) de la proteína monogénica ósea (BMP).<sup>(2,8)</sup>

El gen *ACVR1*, también conocido como *ALK2*, está ubicado en el cromosoma 2q23-q24 y codifica a una proteína de 506 aminoácidos conocida como *ACVR1* que se expresa en varios tejidos y en diferentes líneas celulares.<sup>(4,5)</sup> La mutación en este gen hiperactiva la señalización de BMP en estado activado y hace que el receptor *ALK2* responda aberrantemente a la activina A, lo que induce la fosforilación de SMAD 1/5/8, lo que conlleva a la formación de hueso en lugar donde normalmente no debe ocurrir.<sup>(14,15)</sup>

La FOP se presenta con osificaciones heterotópicas progresivas que involucran músculo esquelético, fascias, tendones y ligamentos. Esta osificación es progresiva y afecta primero al esqueleto axial. Tiene como característica la malformación ósea del primer artejo de ambos pies (*hallux valgus*), el cual se considera que es uno de los primeros focos de osificación, su identificación es difícil y muchas veces pasa desapercibido.<sup>(13)</sup>

Otras de las características clínicas observadas son pulgares cortos, clinodactilia del 5.º dedo, malformaciones de las vértebras cervicales, cuello del fémur corto y ancho,

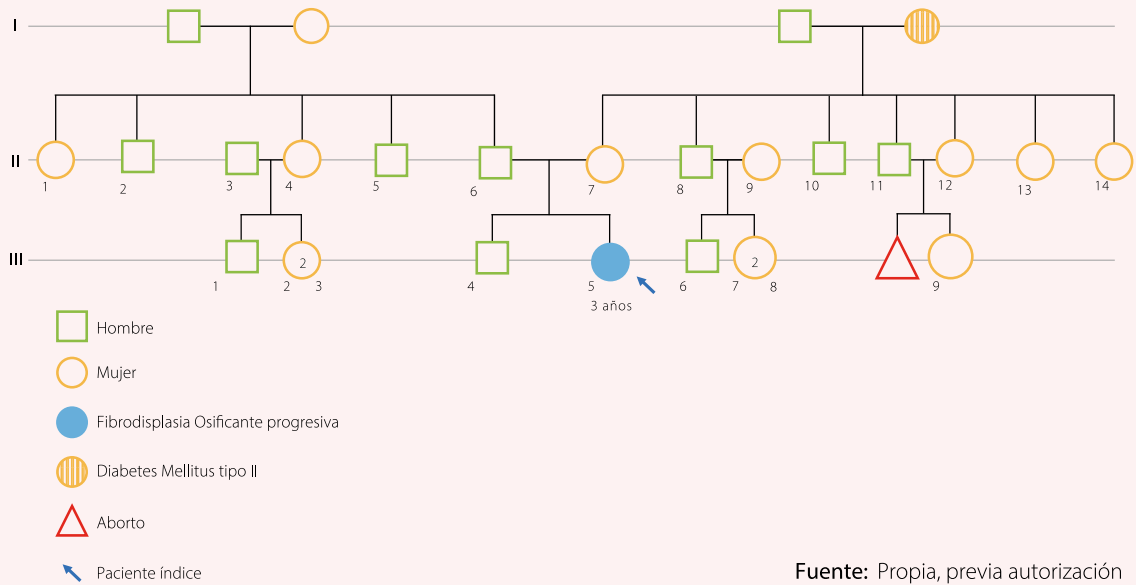
calvicie, hipoacusia de conducción y retraso intelectual leve. También presentan contracturas y discapacidad severa que causa una muerte prematura.<sup>(10)</sup> Por ser una enfermedad rara, muchas veces pasa desapercibida o mal diagnosticada, y suele confundirse con la fibromatosis juvenil agresiva, osteodistrofia hereditaria de Albright o sarcomas de tejidos blandos.<sup>(6,10)</sup>

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

Paciente femenina de 3 años y 5 meses de edad, originaria y residente de Pueblo Nuevo, Palencia, Guatemala, quien fue producto del 2.º embarazo a término resuelto por cesárea por anhidramios. No hubo complicaciones perinatales y presentó llanto espontáneo al nacer. Pesó al nacer 7 lb y 14 onzas, y egresó a los 2 días junto con la madre. No indican antecedentes prenatales de importancia. Sus hitos del desarrollo fueron sostén cefálico a los 4 meses, sedestación a los 6 meses, al año daba pasos con ayuda que posteriormente inició con debilidad muscular de miembros inferiores y actualmente no camina.

La madre observa que la paciente presenta debilidad en miembros inferiores desde que intenta caminar y nota unas masas sólidas de 0.5 a 1 cm en ambos glúteos. Consulta al Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), donde realizan una biopsia de las masas y un cariotipo de alto bandeado. Dichas masas fueron creciendo y esparciéndose, aparecieron en brazos y piernas, limitando el movimiento. Por su rápida progresión, decide consultar al área de genética. No refiere antecedentes familiares similares (vea la Figura 1).

Figura 1: Árbol genealógico



Al examen físico se observan múltiples protuberancias sólidas de diferente tamaño y forma, sin bordes definidos, no móviles, en los músculos rectos abdominales, brazos, codos, antebrazos, ingle, piernas, rodillas y glúteos (Figura 2). Presenta dolor a la palpación de dichas protuberancias. Hay *hallux valgus* bilateral. No se puede valorar su marcha, su fuerza

muscular es 3/5 en los músculos proximales, 4/5 en los músculos distales, y sus reflejos osteotendinosos son +/4 generalizado.

**Estudios complementarios:**

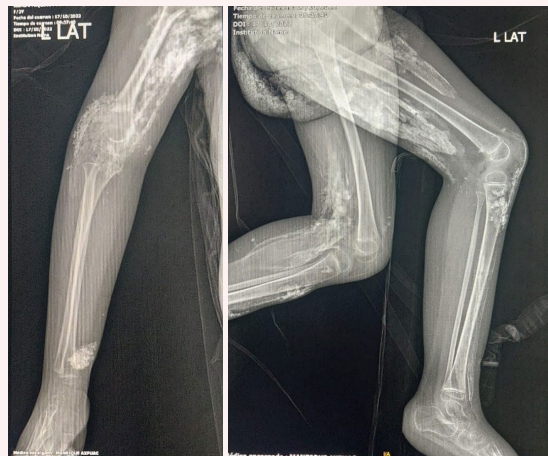
Rayos X que evidencian lesiones osificantes en miembro superior e inferior (Figura 2), cintura pélvica y músculos rectos del abdomen.

Figura 2: A. Protuberancias en antebrazo y muñeca.



A

B. Osificación heterotópica



B

**Fuente de datos:** Propia, previa autorización

## DISCUSIÓN

Durante la embriogénesis, el tejido óseo se desarrolla a través de 2 vías: endocondrial (cartilaginosa) e intraparenquimatosa (no cartilaginosa). Sin embargo, puede haber formación ósea extraesquelética conocida como osificación heterotópica que ocurre cuando existe una alteración en la diferenciación celular a cartílago y hueso en tejidos conectivos blandos.<sup>(7)</sup>

La osificación heterotópica puede tener causas genéticas y no genéticas. Entre las causas genéticas se encuentra la heteroplasia ósea progresiva (POH) y la fibrodisplasia osificante progresiva (FOP). La POH, también llamada osteodistrofia hereditaria de Albright, se caracteriza por la formación intramembranosa ósea en piel y tejido subcutáneo. En la FOP, la mayoría de los casos son provocados por una mutación *de novo*.<sup>(6,12)</sup>

Histológicamente, esta osificación heterotópica está rodeada de tejido fibroproliferativo. Este proceso inicia con una etapa catabólica que se asocia con lesión y muerte de las células musculares, que se caracteriza por infiltrado inflamatorio. Posteriormente, comienza una fase anabólica caracterizada por tejido fibroproliferativo que, a través de un proceso endocondral, se forma hueso heterotópico.<sup>(9)</sup> Towler et al.<sup>(13)</sup> menciona que el hueso heterotópico se convierte en un tejido vascularizado que puede fusionarse con el hueso esquelético. Este hallazgo puede ser visto en los estudios de imágenes, como se observa en las imágenes de rayos X del caso índice (Figura 2).

Pignolo et al.<sup>(11)</sup> menciona que las osificaciones inician generalmente en una edad promedio de los 5 años, pero existe una variación en la edad de inicio de la osificación. La vida media de estos pacientes es de aproximadamente 40 años, pero a los 20 años están en silla de ruedas. En el caso de la paciente, ella inició a los 3 años con las osificaciones heterotópicas con una progresión rápida que en menos de un año de evolución le incapacita la deambulacion. Es importante preguntarnos si diferentes variantes genéticas podrían explicar la variabilidad fenotípica, como lo es la edad de inicio de osificación, los patrones anatómicos de osificación, la frecuencia e intensidad de los brotes, así como la progresión y la esperanza de vida de los pacientes.

Los focos de osificación no tienen una progresión y aparición específica, pero siguen una distribución de proximal a distal y craneocaudal.<sup>(12)</sup> El caso índice presentó las primeras osificaciones en la región glútea, y mayor osificación después de la toma de muestra sanguínea y traumatismos leves. Esto concuerda con lo reportado de brotes que se desencadenan por traumatismos leves o insignificantes, procedimientos invasivos e incluso infecciones.<sup>(1,5)</sup>

Otro hallazgo encontrado en la paciente fue la presencia de osificación en los músculos rectos abdominales y músculos torácicos, lo cual incrementa el riesgo de presentar un síndrome de insuficiencia torácica, la cual es la principal causa de muerte en estos pacientes. Bauer et al.<sup>(3)</sup> mencionan que esto es debido a la osificación heterotópica progresiva de los músculos paravertebrales e intercostales que deforman la pared torácica y provoca una restricción pulmonar hasta desarrollar un síndrome de insuficiencia torácica. También estos pacientes son susceptibles a infecciones respiratorias que aumentan más la mortalidad.<sup>(12)</sup>

Comúnmente, el diagnóstico se basa en la historia clínica y en lesiones en los tejidos blandos, con los estudios de imágenes adyuvantes. Se confirma el diagnóstico mediante el análisis por secuenciación del ADN del gen *ACVR1*.<sup>(7)</sup> En el caso índice, se encuentra pendiente la confirmación genética.

El manejo, seguimiento y evaluación de estos pacientes es complicado, por lo que esta paciente tiene su seguimiento multidisciplinario. Pignolo et al.<sup>(11)</sup> mencionan que el uso de la escala de afectación articular para evaluar y controlar la disminución de la movilidad funcional (CJIS) es de ayuda, así como los estudios de imágenes (TAC, RMN, USG). Aunque una de las desventajas de los estudios de imágenes es que solo dan información del hueso completamente formado, no del hueso en formación.<sup>(12)</sup>

Respecto al tratamiento, actualmente no existe una terapia definitiva y curativa. En las pautas de manejo están los corticoesteroides, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, estabilizadores de mastocitos y los inhibidores de leucotrienos pueden controlar el dolor crónico y la progresión.<sup>(16)</sup> Entre los enfoques terapéuticos innovadores está el uso de fármacos dirigidos contra *ACVR1* como el imatinib. También se encuentran los tratamientos en desarrollo como el palovaroteno, un antagonista del ácido gamma-retinoico con el objetivo de bloquear la señalización de retinoides necesaria para la diferenciación condrogénica; y el garetosmab, que bloquea la estimulación de *ACVR1*.<sup>(14,15)</sup>

---

#### Conflicto de intereses:

No existen conflictos de intereses con terceros. Los autores declaran no tener vínculo alguno con compañías farmacéuticas productoras o comercializadoras. No hubo patrocinio alguno para efectuar el presente estudio.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- <sup>1</sup> Akyuz, G., Gencer-Atalay, K., Ata, P. Fibrodysplasia ossificans progressiva : lessons learned from a rare disease. *Current Opinion in Pediatrics*. 2019, December; 31(6): 716–722. <https://doi.org/10.1097/mop.0000000000000802>
- <sup>2</sup> Akesson, L.S., & Savarirayan, R. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. 2020, June11, [Updated 2023 May 11]. In: Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., *et al.* editors. *GeneReviews*®. Seattle (WA); University of Washington, Seattle; 1993-2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558090/>
- <sup>3</sup> Bauer, A.H., Bonham, J., Gutierrez, L., Hsiao, E.C., & Motamedi, D. Fibrodysplasia ossificans progressiva: a current review of imaging findings. *Skeletal Radiology*. 2018, Aug.; 47: 1043–1050. <https://doi.org/10.1007/s00256-018-2889-5>
- <sup>4</sup> Carvalho, D.R., Navarro, M.M., Martins, B.J., Coelho, K.E., Mello, W.D., Takata, R. Mutational screening of ACVR1 gene in Brazilian fibrodysplasia ossificans progressiva patients. *Clinical Genetics*, 2010, Feb.; 77(2): 171–176. DOI: [10.1111/j.1399-0004.2009.01256.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2009.01256.x)
- <sup>5</sup> De Brasi, D., Orlando, F., Gaeta, V., De Liso, M., Acquaviva, F., Martemucci, *et al.* Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: A Challenging Diagnosis. *Genes*, 2021, July; 12(8): 1187. <https://doi.org/10.3390/genes12081187>
- <sup>6</sup> Eekhoff, E.M., de Rooter, R.D., Smilde, B.J., Schoenmaker, T., de Vries, T.J., Netelenbos, C., *et al.* Gene Therapy for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Feasibility and Obstacles. *Human Gene Therapy*, 2022, August; 33(15-16): 782–788. <https://doi.org/10.1089/hum.2022.023>
- <sup>7</sup> Elamin, M., Almutasim Ibrahim, A., & Omer, A. Fibrodisplasia Osificante Progressiva: Reporte De Cuatro Casos. *Cureus*, 2022, 14 (3), e23392. <https://doi.org/10.7759/cureus.23392>
- <sup>8</sup> Kaplan, FS, Chakkalakal, SA & Shore, EM. Fibrodisplasia osificante progresiva: mecanismos y modelos de metamorfosis esquelética. Modelos y mecanismos de enfermedad, 2012, 5 (6), 756–762. <https://doi.org/10.1242/dmm.010280>
- <sup>9</sup> Kaplan, F. S., Al Mukaddam, M., & Pignolo, R. J. Longitudinal patient-reported mobility assessment in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *Bone*, 2018, 109, 158–161. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.06.005>
- <sup>10</sup> Pignolo, R. J., Shore, E. M., & Kaplan, F. S. Fibrodysplasia ossificans progressiva: clinical and genetic aspects. *Orphanet journal of rare diseases*, 2011, 6, 80. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-80>
- <sup>11</sup> Pignolo, R. J., Baujat, G., Brown, M. A., De Cunto, C., Di Rocco, M., Hsiao, E. C., Keen, R., Al Mukaddam, M., Sang, K. L. Q., Wilson, A., White, B., Grogan, D. R., & Kaplan, F. S. Natural history of fibrodysplasia ossificans progressiva: cross-sectional analysis of

annotated baseline phenotypes. Orphanet journal of rare diseases, 2019, 14(1), 98. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1068-7>

<sup>12</sup> Smilde, B. J., Botman, E., de Ruyter, R. D., Smit, J. M., Teunissen, B. P., Lubbers, W. D., Schwarte, L. A., Schober, P., & Eekhoff, E. M. W. Monitoring and Management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Current Perspectives. Orthopedic research and reviews, 2022, 14, 113–120. <https://doi.org/10.2147/ORR.S337491>

<sup>13</sup> Towler, OW & Shore, EM Señalización de BMP y desarrollo esquelético en fibrodysplasia osificante progresiva (FOP). Dinámica del desarrollo: una publicación oficial de la Asociación Estadounidense de Anatomistas, 2022, 251 (1), 164–177. <https://doi.org/10.1002/dvdy.387>

<sup>14</sup> Valer, Sánchez-de-Diego, Pimenta-Lopes, Rosa & Ventura. Función ACVR1 en Salud y Enfermedad. Cells, 2019, 8 (11), 1366. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/cells8111366>

<sup>15</sup> Yang, Y. S., Kim, J. M., Xie, J., Chaugule, S., Lin, C., Ma, H., Hsiao, E., Hong, J., Chun, H., Shore, E. M., Kaplan, F. S., Gao, G., & Shim, J. H. Suppression of heterotopic ossification in fibrodysplasia ossificans progressiva using AAV gene delivery. Nature communications, 2022, 13(1), 6175. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33956-9>

<sup>16</sup> Meyers, C., Lisiecki, J., Miller, S., Levin, A., Fayad, L., Ding, C., Sono, T., McCarthy, E., Levi, B., & James, A. W. Heterotopic Ossification: A Comprehensive Review. JBMR plus, 2019, 3(4), e10172. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10172>



Copyright © 2023 Marcela Elizabeth Orozco Orozco, Anna Yurrita Pocasangre, María Antonieta Sandoval Vargas y Julio Rafael Cabrera Valverde

Esta obra se encuentra protegida por una licencia internacional [Creative Commons 4.0 \(CC BY-NC-SA 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/). Usted es libre de: **Compartir** – copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. **Adaptar** – remezclar, transformar y construir a partir del material. La licenciente no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia. Bajo los siguientes términos: **Atribución** – Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios. Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciente. **No comercial** – Usted no puede hacer uso del material con propósitos comerciales. **Compartir igual** – Si remezcla, transforma o crea a partir del material, debe distribuir su contribución bajo la misma licencia del original. **No hay restricciones adicionales** – No puede aplicar términos legales ni medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia. [Texto completo de la licencia](#)