



## FIBRODISPLASIA OSIFICANTE PROGRESIVA

Otras denominaciones: miositis osificante progresiva, enfermedad de Münchmeyer, enfermedad del hombre de piedra, FOP.

### ¿Cuáles son las últimas novedades sobre la fibrodisplasia osificante progresiva?

Una encuesta a la que han respondido 123 personas con FOP presenta serios indicios de que la gripe puede dar lugar a un brote de esta enfermedad. Los autores de este estudio aconsejan protegerse de la gripe evitando el contacto con personas con dicha enfermedad y vacunándose (por vía subcutánea) tanto ellos como las personas de su entorno.

Se ha descubierto una nueva proteína que interacciona con Smad1 (señal intracelular) y el receptor de las BMP de tipo 1. La modulación de la actividad de esta proteína de naturaleza transmembranosa denominada SANE (*Smad1 antagonist effector 1*) podría bloquear la formación de huesos dependiente de las BMP.

En Estados Unidos se ha iniciado un ensayo de fase 1 (tolerancia) con escualamina (molécula conocida por sus efectos antiangiogénicos, es decir, que impide el desarrollo de los vasos sanguíneos) cuyo objetivo es:

- 1- asegurar que una inyección IV de este producto no tiene riesgo.
- 2- saber si es realmente capaz de inhibir el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos en las lesiones recientes de FOP.

El «Simposio internacional sobre la osificación ectópica en especial en la FOP» ha reunido en Oxford, del 20 al 22 de junio de 2002, a todos los especialistas mundiales sobre esta poco conocida enfermedad.

### ¿Qué es la fibrodisplasia osificante progresiva?

La fibrodisplasia osificante progresiva o miositis osificante es una enfermedad en la que los músculos se hacen «duros como piedras», de ahí el nombre de «enfermedad del hombre de piedra».

Es muy poco frecuente, afecta a 6 personas de cada 10 millones. En Francia se han registrado 43 casos, 2 de los cuales son familiares. Se trata de una enfermedad para la cual se ha establecido una localización genética a principios del año 2000.

### ¿Cómo se manifiesta?

La fibrodisplasia osificante progresiva se inicia habitualmente en la infancia. Se manifiesta mediante accesos (brotos) de dolor e inflamación muscular que acaba en una «transformación» del músculo en hueso (osificación).

Las masas musculares osificadas originan limitaciones articulares y deformaciones.

Se presentan malformaciones congénitas del dedo gordo del pie o del pulgar (microdactilia, hallux valgo).

### ¿Cómo evoluciona?

La evolución de la fibrodisplasia osificante progresiva es imprevisible. Los brotes se suceden con intervalos variables. Pueden aparecer de modo espontáneo y, con mucha frecuencia, aparecen tras un traumatismo, incluso mínimo.

La fibrodisplasia osificante progresiva es una enfermedad progresiva. Las osificaciones acaban por afectar a la mayoría de los músculos.

En las formas más graves es muy invalidante porque conlleva una rigidez articular múltiple que limita la actividad de la vida diaria.

### **¿Cómo se realiza el diagnóstico?**

La radiografía de los pies muestra las deformaciones características de la miositis osificante.

La osificación muscular derivada de un brote puede detectarse también mediante un examen radiográfico.

### **¿Qué se puede hacer?**

En primer lugar, evitar cualquier traumatismo, incluso mínimo, del músculo. Las intervenciones quirúrgicas (incluida una biopsia muscular) y las inyecciones intramusculares (las vacunas deben administrarse por vía subcutánea) son algunas de las acciones que se deben evitar.

La fisioterapia debe ser suave y debe ser dirigida por el paciente.

Los medicamentos (corticoides en dosis altas), recurrir al frío (crioterapia) o, a veces, el calor suave pueden suavizar los dolores de los brotes.

### **¿Cuál es su causa y cuál es el estado actual de la investigación? (1/2)**

Las causas de la enfermedad se desconocen.

A principios del año 2000 se localizó un gen en el cromosoma 4. En estos momentos los investigadores siguen con los trabajos para la identificación de la anomalía genética. Van a estudiar de modo especial varios genes posibles candidatos que se sitúan en el intervalo localizado, y que son conocidos por estar implicados en el proceso de formación del hueso. La principal dificultad es la escasez de familias con varias generaciones afectadas por la enfermedad. Gracias a las nuevas técnicas, se han comparado los perfiles de expresión de miles de genes de células FOP con los de células no afectadas.

En las células FOP existe una sobreexpresión de un factor morfogenético del hueso, el BMP4, cuya causa se desconoce. Los investigadores estudian si no falta en las células un factor inhibidor de la producción BMP4.

Se ha demostrado en ratones, que el receptor de la BMP4 tiene una función importante en la formación del esqueleto, particularmente en los dedos de las manos y los pies. Se siguen estudiando las relaciones entre BMP4, sus receptores y las moléculas SMADs que transmiten la señal BMP al interior de la célula. Se han iniciado estudios para conocer mejor el papel desempeñado por los mastocitos, células implicadas en las reacciones inflamatorias, en los brotes de FOP.

### **¿Cuál es su causa y cuál es el estado actual de la investigación? (2/2)**

La investigación de tratamientos actuales tiene como finalidad esencial retrasar los fenómenos de osificación. Se está llevando a cabo un ensayo clínico con Didronel®, un medicamento que impide la calcificación de los tejidos. Parece que, utilizado en perfusión, al inicio de los brotes podría prevenir la osificación.

Los resultados de ensayos de fases 1 y 2 con talidomida, un inhibidor de la formación de los vasos sanguíneos, necesitan ser clarificados antes de iniciar un posible ensayo contra placebo.

Se han iniciado una serie de estudios en animales para estudiar la posibilidad de una terapia para modificar la expresión del gen *noggina*, proteína inhibidora de BMP4.