



Revista Paulista de Pediatria

ISSN: 0103-0582

rpp@spsp.org.br

Sociedade de Pediatria de São Paulo  
Brasil

Garcia-Pinzas, Jesus; Wong, Jose Eduardo B.; Fernández, Miguel Angel P.; Rojas-Espinoza, María Angélica

Fibrodisplasia ossificante progressiva: diagnóstico em atenção primária

Revista Paulista de Pediatria, vol. 31, núm. 1, marzo-, 2013, pp. 124-128

Sociedade de Pediatria de São Paulo

São Paulo, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=406038977018>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal

Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

# Fibrodysplasia ossificante progressiva: diagnóstico em atenção primária

*Fibrodysplasia ossificans progressiva: diagnosis in primary care*

Jesús García-Pinzás<sup>1</sup>, José Eduardo B. Wong<sup>2</sup>, Miguel Ángel P. Fernández<sup>3</sup>, María Angélica Rojas-Espinoza<sup>4</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Buscou-se demonstrar ser possível diagnosticar a fibrodysplasia ossificante progressiva na atenção primária à saúde.

**Descrição do caso:** Paciente de dez anos que, desde os quatro anos, mostrava rigidez progressiva nas articulações e na coluna vertebral, além de ossificações de partes moles, muitas vezes associadas a traumatismos. Havia desvio de hálux valgo dos primeiros artelhos de ambos os pés, presente desde o nascimento. Por meio de radiografias, demonstrou-se a presença de ossificações heterotópicas.

**Comentários:** É possível realizar o diagnóstico desta doença com recursos disponíveis em atenção primária à saúde, uma vez que se baseia fundamentalmente em critérios clínicos. Atualmente, não existe cura para a doença, mas é possível limitar o desenvolvimento de novas calcificações, assim como mitigar a dor causada pelos recrudescimentos da doença, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Para isso, são utilizadas altas doses de corticoides e anti-inflamatórios não esteroides, disponíveis nos níveis primários de atenção.

**Palavras-chave:** miosite ossificante; ossificação heterotópica; atenção primária à saúde.

## ABSTRACT

**Objective:** To show that it is possible to diagnose fibrodysplasia ossificans progressiva in the primary health care.

**Case description:** A 10-year-old female patient that has developed, since the age of 4, progressive stiffness of the joints and spine and ossification of soft tissues, often associated with trauma. The hallux valgus deviation of both toes was present from birth. X-ray showed the presence of heterotopic ossification.

**Comments:** This disease is likely to be diagnosed with the resources available in primary health care, since it is based on clinical findings. Currently, there is no cure for this disease, but high doses of corticosteroids and the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, which are available in the primary care level, may limit the development of new calcifications and mitigate the pain, improving the quality of life of these patients.

**Key-words:** myositis ossificans; heterotopic ossification; primary health care.

## Introdução

No Peru e em toda a América Latina, muitos médicos atuam na atenção primária, ou seja, oferecem “assistência essencial, baseada em métodos e tecnologias práticas, cientificamente fundamentados e socialmente aceitáveis, posta ao alcance de todos os indivíduos e famílias da comunidade”<sup>(1)</sup>. Neste contexto, as habilidades clínicas são indispensáveis, pois não é possível contar com recursos tecnológicos que apoiem ou refutem tais suspeitas diagnósticas. São estas capacidades clínicas que deverão ser empregadas em doenças tão raras como a fibrodysplasia ossificante progressiva (FOP).

A FOP foi relatada pela primeira vez em 1693 por Guy Patin (“mulher de madeira”), mas só foi descrita

Instituição: Universidad Nacional Hermilio Valdizán de Huánuco, Huánuco, Peru  
<sup>1</sup>Cirurgião do Posto de Saúde Chinchao, Red de Salud Huanuco, Universidad Nacional Hermilio Valdizán de Huánuco, Huánuco, Peru  
<sup>2</sup>Pediatra do Centro de Salud Carlos Showing Ferrari, Huánuco, Peru  
<sup>3</sup>Epidemiologista do Hospital II Salud Huánuco, Huánuco, Peru  
<sup>4</sup>Estagiária de Medicina pela Universidad Nacional Hermilio Valdizán de Huánuco, Huánuco, Peru

Endereço para correspondência:  
Jesús García-Pinzás  
Jr. Mayro, 725  
Huánuco – Peru  
E-mail: jesgar2121@hotmail.com

Conflito de interesse: nada a declarar

Recebido em: 2/4/2012  
Aprovado em: 11/9/2012

cientificamente em 1736, pelo médico John Freke, em comunicação na Real Sociedade de Medicina de Londres. Tal médico relatou o caso de um menino de 14 anos com tumorações nas costas<sup>(2)</sup>. Em 1924, Noble propôs dividi-la em três categorias: miosite ossificante progressiva, miosite ossificante circunscrita progressiva e miosite ossificante circunscrita. Em 1969, Munchmeyer unificou a denominação como FOP, que abrange a afecção de tecidos moles, além do músculo<sup>(2,3)</sup>.

A FOP é uma condição rara de malformações esqueléticas como o hálux valgo bilateral e a ossificação heterotópica progressiva de tecidos moles, ou seja, produz-se osso novo não neoplásico em lugares onde este não deveria existir, levando, com o tempo, à imobilidade permanente<sup>(3,4)</sup>. É causada por uma mutação em uma das cópias do gene que codifica o receptor I da proteína morfogenética óssea, denominado Activin tipo 1, ou ACVR1<sup>(5)</sup>. Afeta igualmente homens e mulheres, sendo calculada atualmente uma prevalência global de aproximadamente um caso a cada 2 milhões de indivíduos<sup>(4,6)</sup>.

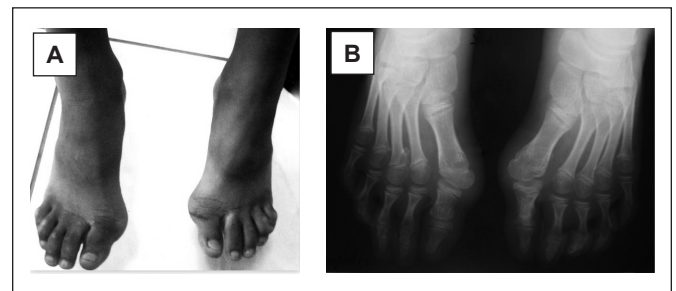
## Descrição do caso

Comparece à consulta, em um centro de saúde do primeiro nível de atenção da região de Huánuco, que se caracteriza por ter fundamentalmente população rural em pobreza e pobreza extrema, uma menina de dez anos afetada por múltiplas tumorações nas costas e acompanhada por rigidez progressiva no cotovelo esquerdo com aproximadamente seis meses de evolução. A paciente menciona dores intensas predominantemente articulares e nas costas, principalmente à noite. Entre os antecedentes, destaca-se o fato de que nenhum membro da família sofre de qualquer problema semelhante. A mãe relatou que sua filha nasceu de parto domiciliar e que, ao nascimento, a única diferença foi a presença de deformidade bilateral do primeiro artelho de cada um dos pés, sendo seu crescimento e desenvolvimento 'normais' até os quatro anos, momento em que apareceram tumorações no pescoço com as seguintes características: dolorosas, moles e móveis, porém desapareceram com o tempo. Da mesma forma e conforme passavam os anos, apareceram tumorações nas costas, que passaram de moles e móveis a duras e imóveis, provocando dor durante seu aparecimento, estando algumas relacionadas com antecedentes traumáticos.

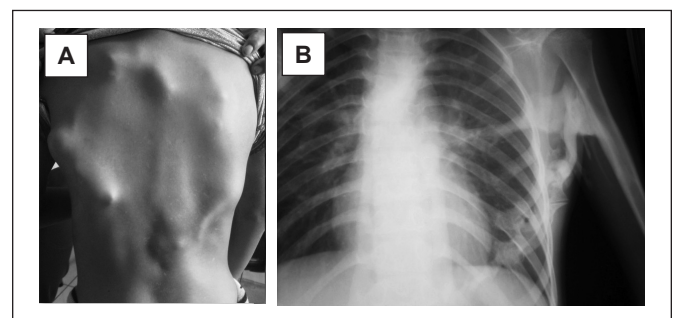
Ao exame clínico, ficou evidente a presença de múltiplas tumorações assimétricas nas costas, as quais eram de consistência pétrea, imóveis, aderidas a planos profundos, não dolorosas à palpação e sem sinais inflamatórios. Também foi identificada

no terço superior do braço uma tumoração de aproximadamente 10cm de comprimento por 5cm de largura, com consistência pétrea, imóvel e indolor. Observou-se aumento do volume e da rigidez na flexão da articulação do cotovelo esquerdo, causando dor na tentativa de movimentação ativa ou passiva. Também foi encontrada rigidez em toda a coluna vertebral, desde as vértebras cervicais até as lombares, configurando rigidez axial severa. As mãos mostraram desvio cubital, especialmente a esquerda. Também chamaram a atenção o encurtamento e o desvio do primeiro dedo de ambos os pés, configurando um hálux valgo bilateral. Um dado adicional constatado foi a ausência de febre ou de sensação de elevação térmica durante a evolução da doença.

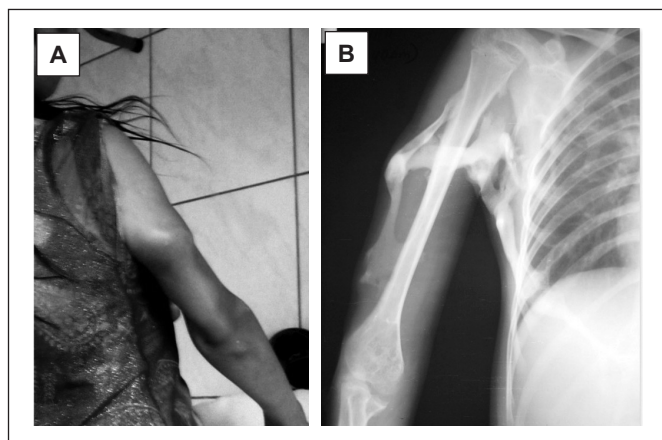
As radiografias mostraram calcificações heterotópicas e, juntamente aos achados clínicos, podem ser visualizadas nas Figuras 1 a 3. Os exames laboratoriais, como hemograma, proteína C reativa (PCR), fator reumatoide, testes não treponêmicos (RPR) e exame completo de urina, estavam dentro



**Figura 1** - (A) Avaliação clínica. (B) Radiografia. Alteração do primeiro metatarsiano com ângulo superior a 20 graus em relação às primeiras falanges, hálux valgo bilateral. Radiopacidade ao nível do terceiro metatarsiano do pé direito.



**Figura 2** - (A) Múltiplas tumorações de consistência pétrea, não dolorosas e imóveis. (B) Imagem radiográfica mostrando ossificação heterotópica de tecidos moles predominantemente do lado esquerdo



**Figura 3** - Braço direito da paciente. (A) Visão posterior da tumoração. (B) Extensa ossificação de partes moles que compromete o úmero e se ramifica para a região escapular direita. Adelgaçamento da cortical ao nível da epífise distal do úmero direito.

dos parâmetros normais, exceto pela leve eosinofilia, cuja causa não foi determinada.

Frente a estes resultados e ao analisar os sinais e sintomas encontrados na paciente, confirmou-se o diagnóstico clínico de FOP. Foi iniciado o tratamento com anti-inflamatórios não esteroides para dor crônica e corticoides em altas doses para limitar a duração e as sequelas dos surtos ou recrudescimento da doença. Após seis meses de acompanhamento, constatou-se que a paciente estava mais segura ao se mover, sua dor havia diminuído e sua qualidade de vida, melhorado.

## Discussão

A FOP é uma doença genética, que, na maioria dos casos, deve-se a uma mutação de forma espontânea no gene ACVR1. No restante dos casos, pode ser herdada de um dos pais por meio de um padrão autossômico dominante, de forma que o paciente afetado terá probabilidade de 50% de ter um filho afetado pela FOP. Esta mutação provoca uma desregulação na via de sinalização das proteínas morfogenéticas ósseas<sup>(7,8)</sup>. Estudos prévios demonstraram que não existe predisposição étnica, racial, de gênero ou geográfica para o desenvolvimento de tal doença<sup>(3,4)</sup>. É reconhecido que tanto fatores genéticos quanto ambientais determinam a fenotipia da FOP (durante o desenvolvimento pré-natal, os genéticos; na progressão das ossificações heterotópicas, os ambientais)<sup>(5,7,8)</sup>.

Durante o curso da doença, e conforme descrito em todo o mundo<sup>(9-11)</sup> e neste caso, as lesões da FOP podem aparecer repentinamente e causar inflamação grave em horas. Caso realizada a biópsia da lesão precoce, seria possível confundi-la com vários tipos de câncer. Isso acontece porque está sendo formado um osso novo por meio de um processo endocondral, com proliferação celular massiva<sup>(7,8)</sup>. Cabe esclarecer que, se fosse realizada biópsia de uma fratura em reparação, estas mesmas imagens seriam vistas e poderiam levar ao diagnóstico de câncer se não se soubesse o que está sendo observado. Uma história cuidadosa revela que as lesões por FOP crescem muito mais rapidamente do que qualquer câncer<sup>(8)</sup>.

Ao se tratar de um diagnóstico clínico no caso da FOP, é possível estabelecê-lo dentro do contexto da atenção primária, baseando-se, para tanto, em dois traços clínicos que a definem: malformação dos primeiros artelhos e ossificação heterotrópica progressiva<sup>(3,4,6,9,11)</sup>. Os indivíduos com FOP parecem normais ao nascimento, exceto pelas malformações características dos primeiros artelhos<sup>(3,4,10,11)</sup>, que foram reconhecidas pelos pais da menina. Não foi dada maior atenção ao fato, uma vez que não causava alterações funcionais. Tal malformação foi relatada em praticamente todos os recém-nascidos afetados por esta condição, ou seja, a malformação congênita do hálux valgo é a característica fenotípica mais precoce e característica<sup>(3,4,9)</sup>. A ossificação ocorre nos recrudescimentos da doença, ou seja, a heterotrópica é anunciada pelo surgimento de grandes e dolorosos tumores de tecido fibroproliferativo altamente vascularizado, muitas vezes com o antecedente de um traumatismo. Tais tumorações começam a se manifestar durante a primeira década de vida, em média aos quatro anos<sup>(10,11)</sup>, coincidentemente com o que foi visto no caso. As crianças com FOP desenvolvem estas tumorações a partir do tecido conectivo mole, incluindo fáscia, ligamentos, tendões e músculo esquelético. As tumorações progridem até se ossificarem, com a primeira e típica manifestação ao longo do pescoço e na parte alta das costas, tornando-as rígidas ao movimento<sup>(4,9,12)</sup>. No caso relatado, a rigidez axial foi a primeira alteração funcional sofrida pela paciente.

Segundo o caso apresentado e de acordo com os relatos de outros pesquisadores, as malformações articulares e a ossificação de tecido mole são os traços característicos encontrados nas radiografias da FOP. Malformações do primeiro artelho e da espinha cervical, com a presença de osteocondromas tibiais, ajudam a confirmar o diagnóstico<sup>(9)</sup>. No que se refere aos exames laboratoriais, é comum encontrar valores bioquímicos normais; durante os surtos de ossificação

heterotrópica, é possível observar elevações na fosfatase alcalina<sup>(4,9)</sup>. A incidência de fraturas não está aumentada em pacientes com FOP, ainda que a cura das mesmas esteja caracteristicamente acelerada no osso heterotrópico<sup>(8)</sup>. Muitos músculos esqueléticos, incluindo o diafragma, a língua e os músculos extraoculares, são comprometidos pela FOP. Os músculos cardíaco e liso classicamente não estão envolvidos no processo da FOP<sup>(13)</sup>.

É importante levar em conta e informar aos pacientes que sofrem desta doença que traumas menores, como vacinas intramusculares, bloqueios mandibulares, traumas musculares, quedas ou resfriados, podem desencadear um novo episódio de tumorações inflamatórias, que levarão à ossificação destes tecidos moles (surto da doença)<sup>(4,14)</sup>. Tentativas cirúrgicas de obter amostras por biópsia ou remover o osso heterotrópico provocam episódios explosivos de crescimento ósseo, sendo inclusive mais graves do que aqueles causados pelos surtos da doença<sup>(14)</sup>. Consequentemente, é necessário controlar o ambiente da pessoa afetada, evitando tanto quanto possível sua exposição a situações que possam exacerbar a doença, bem como minimizando procedimentos invasivos frente à suspeita diagnóstica de FOP. Esses cuidados fazem parte das ações de atenção primária, possíveis de serem executadas no primeiro nível de atenção.

Com relação ao tratamento, existem relatos anedóticos que falam da eficácia dos corticoides para limitar a inflamação e a progressão da ossificação heterotrópica durante os surtos, ou seja, se for iniciada prednisona em dose de 2mg/kg/dia por quatro dias nas primeiras 24 horas do surto, a intensa inflamação e o edema tecidual visto nas primeiras fases da ossificação se reduzirão. Quando a prednisona é interrompida, um AINE ou um inibidor cox-2 podem ser usados para o tratamento sintomático do surto e da dor<sup>(4,12)</sup>. Estes elementos terapêuticos estão disponíveis na maioria dos estabelecimentos de saúde do primeiro nível de atenção;

portanto, é possível implementar o manejo da doença e a prevenção de sequelas maiores.

O diagnóstico desta doença passa muitas vezes despercebido devido ao fato de que, na maioria dos pacientes, são propostos diagnósticos incorretos, como câncer, fibromatose, hematomas ossificantes ou até mesmo esclerodermia<sup>(6,9,13)</sup>. O atraso no diagnóstico e conclusões equivocadas causam muita dor e sofrimento a estes pacientes e a seus familiares ao redor do mundo, além de agravar o quadro<sup>(13)</sup>. Dessa forma, é de vital importância suspeitar do diagnóstico desde o primeiro contato com pacientes portadores de tais características. Ainda que existam testes genéticos confirmadores da mutação responsável pela doença, estes não estão disponíveis no nível de atenção primário. Muitos países da região não contam com tais testes, circunstâncias que não devem limitar ou atrasar o manejo da doença, já que foi demonstrado que o diagnóstico de FOP é fundamentalmente clínico.

Se por um lado a formação óssea na FOP é episódica, por outro, a incapacidade que produz é cumulativa, levando os pacientes à cadeira de rodas em torno da terceira década de vida. A rigidez os torna dependentes para atividades da vida cotidiana. Muitos sofrerão severa perda de peso, resultante da anquilose mandibular. Poderiam desenvolver pneumonias ou insuficiência cardíaca como resultado da rigidez da parede torácica, de modo que a sobrevida é de aproximadamente 45 anos. A morte frequentemente resulta de complicações de uma síndrome de insuficiência torácica<sup>(15)</sup>.

Finalmente, é importante intervir no desenvolvimento desta doença por toda a incapacidade que gera aos pacientes e a carga que representa para sua família e à sociedade, sendo factível no âmbito da atenção primária, já que o diagnóstico definitivo depende da avaliação clínica<sup>(4,9)</sup>, quando há associação da ossificação progressiva de tecidos moles com a malformação dos primeiros artelhos.

## Referências bibliográficas

1. World Health Organization [homepage on the Internet]. Declaration of Alma-Ata. Proceedings of International Conference on Primary Health Care; 1978 Sep 6-12; Alma, Ata, USSR [cited 10 Nov 2011]. Available from: [http://www.who.int/publications/almaata\\_declaration\\_en.pdf](http://www.who.int/publications/almaata_declaration_en.pdf)
2. Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: an historical perspective. *Clin Rev Bone Mineral Metab* 2005;3:179-82.
3. Connor JM, Evans DA. Fibrodysplasia ossificans progressiva. The clinical features and natural history of 34 patients. *J Bone Joint Surg Br* 1982;64:76-83.
4. Kaplan FS, Le Merrer M, Glaser DL, Pignolo RJ, Goldsby RE, Kitterman JA et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:191-205.
5. Kaplan FS, Xu M, Seemann P, Connor JM, Glaser DL, Carroll L et al. Classic and atypical fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) phenotypes are caused by mutations in the bone morphogenetic protein (BMP) type I receptor ACVR1. *Hum Mutat* 2009;30:379-90.
6. Sferco A. Fibrodysplasia ossificante progressiva: pautas para su reconocimiento. *Arch Argent Pediatr* 2001;99:249-52.
7. Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): A human genetic disorder of extra-skeletal bone formation, or -How does one tissue become another? *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 2012;1:153-65.
8. Shafritz AB, Shore EM, Gannon FH, Zasloff MA, Taub R, Muenke M et al. Overexpression of an osteogenic morphogen in fibrodysplasia ossificans progressiva. *N Engl J Med* 1996;335:555-61.

9. Kaplan FS, Xu M, Glaser DL, Collins F, Connor M, Kitterman J *et al.* Early diagnosis of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatrics* 2008;121:el295-300.
10. Gonçalves AL, Masruha MR, de Campos CC, Delai PL, Vilanova LC. Fibrodysplasia ossificans progressiva: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:1090-3.
11. Forero Melo JF, Vargas Bazurdo MC, Alarcón F. Fibrodysplasia Osificante progresiva: reporte de caso. *Rev Colomb Radiol* 2011;22:3113-6.
12. Kaplan FS, Shore EM, Pignolo RJ. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. *Clin Proc Intl Clin Consort FOP* 2011;4:1-100.
13. Saldivar AC, Cruz BC. Fibrodysplasia osificante progresiva. Reporte de un caso y revisión de la Bibliografía. *Med Int Mex* 2009;25:245-7.
14. Kitterman JA, Kantanie S, Rocke DM, Kaplan FS. Iatrogenic harm caused by diagnostic errors in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatrics* 2005;116:e654-61.
15. 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.