

Una mutación genética predominante explica esta enfermedad ultra rara y cruel, y también es la pista que permitirá mejorar su manejo

POR ADRIÁN CORDELLAT

OSIFICANTE
PROGRESIVA

FIBRODISPLASIA

A la fibrodisplasia osificante progresiva (FOP) se la conoce también como la *enfermedad del hombre de piedra* por los efectos que produce. Se trata de una enfermedad genética que provoca la osificación progresiva de los músculos, tendones y ligamentos del organismo. Debido a la FOP, que cursa en brotes con ataques localizados que provocan masas o bultos de consistencia pétreas, las partes blandas del cuerpo sufren un proceso de osificación heterotópica y se van convirtiendo en huesos que se fusionan unos con otros provocando una rigidez y pérdida de funcionalidad irreversible, explica Javier Bachiller-Corral, del Servicio de Reumatología del Hospital Ramón y Cajal, de Madrid.

No en vano, según datos de la Asociación Española de Fibrodisplasia Osificante Progresiva (Aefop), los primeros casos documentados de la enfermedad datan de los siglos XVII y XVIII. Concretamente, fue en 1692 cuando un médico francés anotó en sus escritos personales su encuentro con un paciente con FOP. Cinco décadas más tarde, en 1740, el médico londinense John Freke describía con intensidad ante la Sociedad Real de Médicos su encuentro con un



adolescente cuyo diagnóstico incluía inflamaciones alrededor de su torso.

La FOP es una patología ultra rara, ya que apenas se da un caso por cada dos millones de personas, y, por consiguiente, muy desconocida, lo que dificulta y retrasa sobremanera el diagnóstico. “Muchos médicos no estaban familiarizados con los síntomas de la FOP y con frecuencia pasaban años, o incluso décadas, hasta que se llegaba al diagnóstico correcto”, afirma Bachiller-Corral.

El especialista explica que esta enfermedad tiene un hallazgo muy típico en el recién nacido, el *hallux valgus*, es decir, una malformación congénita del dedo grande del pie a modo de *juanete*. “Este rasgo característico, junto con la globalización y facilidad de acceso a la información médica, han permitido que el tiempo hasta el diagnóstico se haya reducido de forma considerable en los últimos años”.

Comparte esa opinión Marcos Paulino, reumatólogo del Hospital General de Ciudad Real y portavoz de la Sociedad Española de Reumatología (SER), quien recuerda que aún hoy los pacientes tardan cuatro años de media en ser diagnosticados, y que ese diagnóstico sólo lo obtienen tras visitar a una media de seis especialistas. “Al no diagnosticarse precozmente, el 67% de los enfermos de FOP es sometido a cirugías ortopédicas innecesarias que empeoran el curso de la enfermedad, ya que facilitan la osificación progresiva y los brotes inflamatorios, con los que se inicia la sustitución del tejido muscular por hueso”, asegura.

Y es que, como señala Bachiller-Corral, todas las agresiones musculares pueden desencadenar osificaciones, por lo que en pacientes con FOP “las cirugías del aparato musculoesquelético se deben limitar al máximo, y es fundamental evitar vacunaciones intramusculares, infiltraciones y biopsias profundas”. Concretamente, las vacunas intramusculares se deben vigilar con más atención en el caso de la población pediátrica, con la que es importante “extremar el cuidado para evitar los pequeños traumatismos infantiles (golpes, caídas,...)”, que pueden derivar en osificaciones.

MAZAZO A LA ESPERANZA DE VIDA Paula Magadán es tesorera de la Aefop. A sus 30 años, y debido a la enfermedad, prácticamente no se puede mover; para desplazarse utiliza una silla de ruedas eléctrica y necesita de una persona con ella todo el tiempo, ya que requiere ayuda para casi todo. “Incluso para ciertas cosas que todavía

Esta enfermedad genética da lugar a la osificación progresiva de los músculos, tendones y ligamentos del organismo, y cursa con brotes localizados

Estos brotes provocan masas o bultos de consistencia pétreas, de manera que las partes blandas del cuerpo sufren un proceso de osificación heterotópica

puedo hacer yo, como por ejemplo lavarme los dientes, me tienen que acercar el cepillo, el vaso para aclararme, la toalla para secarme...”, cuenta.

Paula recibió el diagnóstico cuando apenas tenía 2 años: “En mi caso fue bastante rápido. El médico genetista que me llevaba enseguida se dio cuenta de que podía ser FOP. Tuve suerte en ese sentido, porque cuando no saben lo que tienes, lógicamente te hacen pruebas y algu-

nas, como las biopsias, son perjudiciales”.

Dado que aún era muy pequeña en el momento del diagnóstico, Paula no fue consciente en su primera infancia de lo que suponía la enfermedad -“vives en un mundo color de rosa”-, pero a medida que fue creciendo, empeorando y tomando conciencia reconoce que llegaron las dificultades para asimilar la FOP. “Te das cuenta de que hay personas que te miran como un bicho raro, y que tus amigos te dejan de lado porque no puedes hacer los mismos planes que ellos. Te sientes muy sola. La aceptación llega con el tiempo, supongo que se podría decir que llega de la mano de la resignación”, explica.

De todos los brotes que ha tenido a lo largo de su vida -que por fortuna no acostumbra a cursar con mucho dolor-, Paula recuerda como el más doloroso “con diferencia” uno que sufrió con 12 años en la parte izquierda de la cadera. “Estuve una semana en la cama con fuertes dolores, no dormía ni con calmantes. Fue horrible”. Con todo, reconoce, lo que peor ha llevado siempre ha sido el “dolor emocional”; asumir que esa parte de su cuerpo queda osificada y petrificada: “Eso es lo más duro, y cuando se da un brote tras otro, es mucho peor”.

PRIMEROS SÍNTOMAS Bachiller-Corral explica que la FOP suele comenzar a dar sus primeros síntomas durante la primera década de la vida (aunque en algunos casos se ha desarrollado en adolescentes o adultos jóvenes), a través de la aparición de dolorosos nódulos en el cuello, espalda y hombros, provocando una marcada rigidez y una limitación funcional en la columna cervical y los hombros. Posteriormente, suele afectar a los codos, la columna lumbar y las caderas y rodillas, limitando la movilidad y postrando al paciente en una silla de ruedas. En estadios más avanzados, puede llegar a afectar también a la mandíbula, provocando incluso una limitación para la masticación y la deglución.

“Si tenemos en cuenta que la mayoría de los pacientes desarrollan las primeras crisis en los primeros años de vida, que en la tercera década de la vida suelen precisar una silla de ruedas y que su esperanza de vida es de 56 años, entenderemos lo devastadora que esta enfermedad puede llegar a ser”, subraya Marcos Paulino, y añade que la FOP reduce la esperanza de vida de los pacientes, “sobre todo por las infecciones respiratorias, la insuficiencia cardíaca derecha o los problemas

Los pacientes tardan un plazo de unos cuatro años en ser diagnosticados y lo obtienen tras visitar a una media de seis especialistas

Hasta ahora, el tratamiento de la FOP es paliativo y preventivo, pero gracias a un hallazgo en 2006 hay varios fármacos en ensayos para intentar hacerle frente

trombóticos derivados, entre otras razones, de la inmovilidad”.

PUERTA AL OPTIMISMO No fue hasta el año 2006 cuando se descubrió cuál es la mutación genética predominante que se esconde tras la FOP. El gen dañado es el ACVR 1/ALK2, que codifica el receptor de la activina A tipo I, similar a la activina-cinasa-2, por lo que la proteína cinasa ALK 2 se ve sobreexpresada y es la

responsable de la osificación progresiva. El hito, que Bachiller-Corral califica de “histórico”, permite avanzar en el conocimiento de la enfermedad y de todos los factores que determinan la activación y regulación de la osificación para buscar dianas terapéuticas.

Hasta ahora, como señala Marcos Paulino, el tratamiento de la FOP es paliativo y preventivo, “aplicando las medidas higiénico-posturales, la fisioterapia respiratoria y muscular y el uso de corticoterapia, AINE, analgésicos puros o fármacos para el dolor neuropático, en función de las complicaciones que surjan”.

Sin embargo, gracias al hallazgo logrado en 2006, en la actualidad hay ya varios fármacos en fase de ensayo clínico y otros tantos en desarrollo para intentar hacer frente a la FOP.

Entre ellos, según el portavoz de la Sociedad Española de Reumatología, destacan el palovaroteno, un agonista del receptor nuclear gamma del ácido retinoico (RAR), con ensayos en fase III en desarrollo, y el garetosmab, un anticuerpo monoclonal frente a la activina 1, que está en fase II y mostrando “resultados alentadores”.

“Se están realizando ensayos clínicos en adultos y en niños, y los resultados, aunque preliminares, son muy prometedores. Se ha demostrado que el bloqueo de la activina es clave para frenar la aparición de nuevas osificaciones. Cuando estos fármacos obtengan la autorización para su uso en la práctica clínica se diseñará una estrategia de inicio precoz del tratamiento en la primera década de la vida, que mejorará sin duda el pronóstico”, coincide Bachiller-Corral.

Magadán destaca que las asociaciones como Aefop son para los pacientes con estas enfermedades ultra raras “un soplo de aire fresco, ya que te permiten hablar con más personas que pasan por tu misma situación y te comprenden”. También subraya que “la esperanza es lo último que se pierde”, y se muestra confiada en que los avances que están teniendo lugar en el conocimiento de la enfermedad se traduzcan algún día “en un tratamiento específico”.

En ese sentido, Bachiller-Corral invita, por último, a ser optimistas. “Llevamos 25 años tratando esta enfermedad con fármacos paliativos para los síntomas y sin ninguna evidencia científica de mejora. En los últimos años, la investigación ha permitido poner en marcha varios ensayos clínicos que muestran resultados prometedores y que, sin duda, van a mejorar el pronóstico de esta rara y cruel enfermedad”, concluye.