



Revisión

¿Es la «fibrodisplasia osificante progresiva» una enfermedad de origen vascular? Un modelo patogénico innovador



Antonio Morales-Piga^{a,*}, Francisco Javier Bachiller-Corral^b y Gonzalo Sánchez-Duffhues^c

^a Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^c Departamento de Biología Molecular y Celular del Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), Leiden, Holanda

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de noviembre de 2013

Aceptado el 1 de mayo de 2014

On-line el 6 de agosto de 2014

Palabras clave:

Fibrodisplasia osificante progresiva

Mutación

Proteína morfogenética ósea

Transición endotelial-mesenquimal

R E S U M E N

La fibrodisplasia osificante progresiva es la causa más grave de osificación ectópica en humanos. Se caracteriza por malformaciones esqueléticas congénitas y placas de hueso maduro (endocondral) en el músculo y en otras estructuras ricas en tejido conjuntivo. Se produce por una mutación espontánea en el gen del receptor de la activina A tipo I, similar a la activina-cinasa-2. A raíz de este hallazgo, se han producido importantes avances en el conocimiento de su base molecular y celular. Además de permitir una mejor comprensión de los mecanismos que gobiernan la osificación, evidencias recientes indican que la alteración primordial radica en mecanismos básicos de la diferenciación celular que son clave en varias vías fisiológicas y en la génesis de enfermedades de gran impacto. En el presente artículo, resumimos los últimos avances con implicaciones que trascienden los límites de esta devastadora enfermedad para postularse como un nuevo modelo dentro de la fisiopatología humana.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Is “fibrodysplasia ossificans progressiva” a vascular disease? A groundbreaking pathogenic model

A B S T R A C T

Fibrodysplasia ossificans progressiva is the most severe and disabling disorder of ectopic ossification in humans. It is characterized by congenital skeletal abnormalities in association with extraskeletal widespread endochondral osteogenesis. Virtually all patients show the same mutation in the “Activin A type-I/activin-like kinase-2” receptor encoding gene. As a result of this discovery there have been significant advances in the knowledge of the cellular and molecular basis of the disease. Besides allowing a better understanding of ossification process, recent evidence indicates that the primary disturbance lies within basic mechanisms of cell differentiation that are key in several physiological pathways and in the genesis of diseases with a major impact on health. In this article we summarize these breakthroughs, with implications that go beyond the limits of this devastating disease to insinuate a new model of human pathophysiology.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Fibrodysplasia ossificans progressive

Mutation

Bone morphogenetic protein

Endothelial-mesenchymal transition

La fibrodisplasia osificante progresiva (FOP; MIM #135100) es una de las enfermedades constitucionales óseas más singulares y de mayor significado, hasta el punto de haber sido considerada «el monte Everest de los trastornos músculo-esqueléticos de origen genético»¹ y un modelo aplicable a la investigación en

medicina regenerativa y en el conocimiento de la metamorfosis de los tejidos².

Principales rasgos epidemiológicos

La escasez de datos epidemiológicos es una carencia que la FOP comparte con el conjunto de las enfermedades raras y, de manera singular, con la mayoría de las demás enfermedades musculoesqueléticas de baja prevalencia³. La dispersión de casos inherente

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: amorales@isciii.es (A. Morales-Piga).

a estos procesos y su gran complejidad, con la dificultad diagnóstica añadida que ello supone, dificultan mucho llevar a cabo estudios de población sobre un censo fiable de casos con un diagnóstico de certeza⁴. Sin embargo, un dato que se acepta como válido con carácter universal, a pesar de ser una estimación obtenida por extrapolación a partir de los resultados obtenidos en un único estudio pionero, es la prevalencia global: en torno a un caso por cada 2 millones de habitantes⁵. Esta cifra parece consistente en todos los países y regiones geográficas donde se han realizado estudios comparables, por lo que se considera que no hay una clara predisposición étnica o de género⁶⁻⁸. Igualmente, en un trabajo realizado en España, los 17 pacientes identificados que sobrevivían a finales del 2011 (prevalencia puntual = $0,36 \times 10^{-6}$) y los 24 incluidos en el total de la muestra son concordantes con la frecuencia estimada en otras áreas⁹. Por otra parte, como se verá en detalle más adelante, la inmensa mayoría de los casos aparecen *de novo*, como resultado de una mutación espontánea^{6,7}. De este modo, la agregación familiar de la FOP es extraordinariamente infrecuente y solo se ha comunicado un número muy pequeño de familias con pocos casos en 2 generaciones⁶. En distintas ocasiones y en diferentes entornos geográficos se ha comunicado una mayor predisposición ligada a la edad paterna^{5,9,10} que podría estar en relación con el conocido efecto universal de una avanzada edad del padre como factor favorecedor de mutaciones. Adicionalmente, se ha comunicado una cierta exposición a agentes ambientales potencialmente inductores de mutaciones⁹. Sin embargo, las dificultades y las carencias metodológicas inherentes a estos estudios (en los que es muy difícil establecer controles apropiados y virtualmente imposible investigar la existencia de un efecto dosis-respuesta) obligan a interpretar estas inferencias con mucha cautela antes de darles valor causal.

Clinica, diagnóstico y alternativas terapéuticas actuales

Desde el punto de vista clínico, la FOP se caracteriza por malformaciones congénitas y por el desarrollo de placas de hueso maduro (con un patrón de osificación endocondral) en el seno del músculo (con un patrón de osificación endocondral) en el seno del músculo y en otras estructuras ricas en tejido conjuntivo¹¹. La virulencia de estas alteraciones sitúa la FOP como la causa más grave de osificación ectópica en humanos¹².

Los recién nacidos con FOP tienen un aspecto normal excepto por la presencia (en la práctica totalidad de ellos) de malformaciones en el dedo gordo del pie, siendo el *hallux valgus* congénito el sello más característico de la enfermedad (fig. 1)^{13,14}. Aunque se suelen reconocer más tarde (e incluso pasan inadvertidas o son erróneamente interpretadas), el componente displásico de la FOP se puede manifestar por diversas anomalías esqueléticas congénitas que aparecen con una frecuencia variable pero casi siempre elevada. Entre estas malformaciones destacan: otras anomalías en los dedos de las manos y los pies distintas de las del dedo gordo del pie (acortamiento de falanges, metatarsianos y metacarpianos, sinostosis, clinodactilia)¹⁵; aumento de tamaño y fusión de las facetas posteriores con hipoplasia del cuerpo vertebral en la columna cervical (fig. 2), que puede acabar formando un bloque¹⁶⁻¹⁸; osteocondromas, sobre todo evidentes en la región medial de la tibia¹⁹, y cuello femoral corto y ancho²⁰.

Por otra parte, con cierta variabilidad en cuanto a su aparición e intensidad, desde los primeros meses o años de vida, y a menudo desencadenados por un traumatismo, la mayoría de los pacientes presentan episodios agudos de formación de nódulos pseudoinflamatorios^{2,7,12}. Con el tiempo, estas lesiones presentes en el seno del músculo estriado, los tendones y los ligamentos se transforman en placas de hueso maduro¹¹ que progresan y se extienden de forma secuencial según un patrón anatómico específico: en dirección cefálica-caudal, proximal-distal y axial-apendicular²¹. Así, aunque el ritmo de progresión es variable, entre la segunda y la



Figura 1. La displasia del primer metatarsiano con deformidad en *hallux valgus* es el rasgo constitucional más característico de la FOP. Su correcta identificación desde el nacimiento es de gran importancia diagnóstica y evita procedimientos potencialmente dañinos.



Figura 2. Hipoplasia de los cuerpos vertebrales, con hipertrofia y fusión de elementos vertebrales posteriores, que ocasiona bloque cervical C3-C5 y, como consecuencia, rectificación de la curvatura fisiológica.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3382858>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3382858>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)