

**INFORMES CLINICOS DEL
TERCER SIMPOSIO INTERNACIONAL SOBRE
FIBRODISPLASIA OSIFICANTE PROGRESIVA**

Volumen 1 Nro 1 Julio, 2001



Informes clínicos Tercer Simposio Internacional FOP 1, julio 2001

**EL MANEJO MEDICO DE LA
FIBRODISPLASIA OSIFICANTE PROGRESIVA:
CONSIDERACIONES ACTUALES SOBRE TRATAMIENTOS**

Frederick S. Kaplan, M. D.^{1,2}
David L. Glaser, M.D.¹
Eileen M. Shore, Ph.D.^{1,3}
Deanna Mitchell, M.D.⁴
Stephen Emerson, M.D., Ph.D.²

y
The International Clinical Consortium of
The Third International Symposium
on Fibrodysplasia Ossificans Progressiva

(Julio 2001)

From the Departments of Orthopaedic Surgery,¹ Medicine,² and Genetics,³
The University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA 19104;
and DeVos Children's Hospital,⁴ Grand Rapids, Michigan 49503

Corresponding Author:

Frederick S. Kaplan, M.D.
Department of Orthopaedic Surgery
Silverstein Two
Hospital of the University of Pennsylvania
3400 Spruce Street
Philadelphia, Pennsylvania 19104
Phone 215-349-8726/8727
Fax: 215-349-5928
Email: frederick.kaplan@uphs.upenn.edu
Reprint Requests: kamlesh.rai@uphs.upenn.edu

[Kaplan FS, Glaser DL, Shore EM, Mitchell D, Emerson S, et al: The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. **Clin Proc Third Intl Symp FOP** 1(1):1-52, 2001]

INDICE DE CONTENIDOS

INDICE DE CONTENIDOS	2
RESUMEN	3
INTRODUCCION	6
LA FISIOPATOLOGIA DE FOP	8
LA BASE FISIOPATOLÓGICA DEL TRATAMIENTO DE FOP	10
CORRECCIÓN GENÉTICA.....	10
TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA (CÉLULAS MADRE).....	11
PREVENCIÓN DE TRAUMAS.....	15
CORTICOSTEROIDES.....	17
INHIBIDORES DE MASTOCITOS.....	18
INHIBIDORES DE CICLO-OXIGENASA-2.....	21
ANTAGONISTAS DE BMP.....	23
AGENTES ANTI-ANGIOGENÉTICOS.....	25
TALIDOMIDA.....	27
RETINOIDES.....	30
INHIBIDORES DE MINERALIZACIÓN.....	30
AGENTES QUIMIOTERAPÉUTICOS Y TERAPIA RADIANTE.....	31
AGENTES DIVERSOS.....	32
CONSIDERACIONES SOBRE TRATAMIENTOS ESPECIFICOS	32
INFORME DEL TALLER CLINICA DE FOP – UNA GUIA PARA MEDICOS CLINICOS	32
CONSIDERACIONES SOBRE TRATAMIENTOS ACTUALES	35
AGRADECIMIENTOS	38
EL CONSORCIO CLINICO INTERNACIONAL DEL TERCER SIMPOSIO INTERNACIONAL DE FIBRODISPLASIA OSIFICANTE PROGRESIVA	39
PARA PREGUNTAS EN CUIDADOS DENTALES DE PACIENTES, POR FAVOR CONTACTAR	45
REFERENCIAS	46
CUADRO 1	53
CUADRO 2	54
FIGURA 1	57
FIGURA 2	58

RESUMEN

La meta final de las investigaciones en fibrodisplasia osificante progresiva (FOP) es el desarrollo de tratamientos que puedan prevenir, detener y aún revertir la progresión de la condición. Para poder alcanzar esa meta, es importante y necesario determinar la causa genética y molecular de la enfermedad. Sin ese conocimiento, intentar tratar FOP es como intentar desarmar una bomba atómica cuando no se sabe exactamente como ha sido armada o, en el caso de FOP, intentando interrumpir las señales que gatillan explosivamente la formación de nuevo hueso.

A pesar de los grandes progresos que se hicieron en la década pasada en la comprensión de la naturaleza molecular (patología y fisiopatología) de FOP, pocos avances tangibles se han realizado en el tratamiento de FOP o en la prevención de sus incapacitantes complicaciones. En la actualidad, no existen terapias con beneficios científicamente probados en la prevención o tratamiento de FOP. La carencia actual de una terapia efectiva para FOP se deriva primordialmente de la ausencia de conocimiento definitivo sobre el daño genético primario que genera FOP y produce los cambios complejos del desarrollo de la condición, antes y después del nacimiento (pre y postnatal). Adicionalmente, la progresión errática (historia natural) de la enfermedad, la imposibilidad de obtener biopsias para el diagnóstico en etapas definidas de la evolución de la enfermedad, la ausencia de modelos animales genéticamente pertinentes para pruebas de drogas, la ausencia de familias multigeneracionales para estudiar la natural variabilidad de la enfermedad, y la ausencia de estudios clínicos objetivos (conocidos como doble ciego placebo-control tomado al azar) limitan aún más los esfuerzos para establecer las bases para una terapia racional de esta compleja entidad, con características genéticas, evolutivas, post-traumáticas y autoinmunes.

A pesar de estos desalentadores obstáculos, el horizonte terapéutico es infinitamente más alentador que hace una década atrás. A través de los esfuerzos de un equipo internacional de colaboración de investigadores en FOP dedicado a la eventual cura de FOP, se hicieron avances importantes y fundamentales en comprender la base molecular de la entidad y los cambios genéticos, celulares, moleculares, fisiológicos y evolutivos que conducen a los cambios clínicos que caracterizan FOP, y dan

sustento al padecimiento de aquéllos que la poseen.

Estudios exhaustivos de la biología de linfocitos y mastocitos (estudio de células involucradas en el sistema inmune), angiogénesis (desarrollo de vasos sanguíneos que son necesarios en la formación de hueso), apoptosis (estudio de cómo las células juegan un rol en sus propias muertes), biología molecular de células BMP (estudio de proteínas productoras de hueso), inducción ostogénica (proceso que inicia la formación de hueso) y formación endocondral de hueso (hueso que se forma después del desarrollo del cartílago), lideraron la implementación de estrategias de tratamiento que están en varias etapas de desarrollo pre-clínico, algunas de las cuales pronto emergerán en la etapa de las pruebas clínicas. La identificación de los genes que causan FOP impulsarán el desarrollo que un modelo animal genéticamente pertinente, que cuando esté disponible, podrá acelerar profundamente el ritmo de prueba de drogas y proveer conocimiento sobre la potencial importancia de tratamientos tales como transplantes de médula osea y terapia génica definitiva con antagonistas de BMP.

Mientras tanto el trabajo continúa, tanto en ciencias básicas como en tratamientos clínicos para avanzar en la terapia de FOP. A pesar de la ausencia de tratamientos definitivos actuales, existen numerosos informes anecdóticos de beneficios sintomáticos limitados con variedad de medicamentos, basada en los resultados de estudios no controlados. Estudios adicionales sobre algunas de las medicaciones ya disponibles requerirán el diseño de estudios clínicos de doble ciego placebo-control tomado al azar, el método más aceptable de obtención de información útil y creíble sobre la seguridad y eficacia de tratamientos potenciales. Estos estudios implicarán la asignación aleatoria de medicación y placebos. Aún los médicos no sabrán quienes se encuentran tomando la medicación y quienes están usando placebo. Esto ayuda en determinar si la medicación por si misma es útil genuinamente o si algunos resultados positivos son el producto de “buenos deseos” (el efecto del placebo).

En este artículo, haremos una revisión de las bases científicas para considerar distintas opciones de tratamientos y prevención basados en lo que sabemos acerca de FOP (el conocimiento de la patología y fisiopatología molecular de FOP), teniendo en mente que hasta el momento no existen terapias válidas para la prevención y tratamientos para la enfermedad. Sin embargo, este documento intentará presentar

una guía racional para el uso de medicaciones en el tratamiento de los síntomas de FOP basados en el estado actual del conocimiento. Este informe no intenta presentar un único acercamiento a FOP, más bien desea representar una visión, estado o opinión de los autores que podrán ser de ayuda a quienes enfrenten situaciones similares.

Mayores avances en la terapéutica esperan la inequívoca identificación del gen de FOP, el desarrollo de modelos animales genéticamente pertinentes para la prueba de drogas, y el comienzo urgente de pruebas de doble ciego placebo-control tomadas al azar, para evaluar las distintas opciones de tratamientos y prevenciones de una manera rigurosa y científica. En este momento, hemos focalizado nuestra urgente atención en cada una de estas áreas.

INTRODUCCION

Fibrodisplasia osificante progresiva (FOP) es una rara alteración autosomático dominante del tejido conectivo (un gen dominante) caracterizada por la malformación de los dedos grandes del pie en el nacimiento y el progresivo crecimiento extra de huesos (osificación heterotópica)^{8,31,32,43,58,59}. La osificación heterotópica aparece usualmente en la primera década de vida a continuación de brotes, que pueden ocurrir sin ninguna causa aparente o en respuesta a algún trauma (espontáneo o inducido)^{7,8,20,31,32,50,58,59}. Estos brotes son generalmente diagnosticados como tumores y caracterizados por grandes bultos dolorosos en el tejido blando conectivo incluyendo tendones, ligamentos, fascia y músculo-esquelético.^{17,43} Los bultos pre oseos (bultos que aparecen antes que se formen los huesos), especialmente aquellos que involucran el tronco, ocasionalmente se retrotraen o desaparecen de manera espontánea.^{31,58} Mas frecuentemente, sin embargo, los bultos progresan a través de un proceso en el cual el cartílago madura formando hueso heterotópico (vía endocondral).^{28,29} Episodios progresivos de osificación heterotópica conducen a inmovilizar (anquilosar) las principales articulaciones del tronco-espalda y miembros, brazos y piernas (esqueleto axial y apendicular), volviendo imposible los movimientos.^{50,55} Muchos pacientes son confinados a una silla de ruedas en los tempranos veinte años, y requieren de una asistencia por toda la vida para realizar las actividades cotidianas.^{7,50} Las severas restricciones de la enfermedad sobre las paredes del tórax colocan a los pacientes en un creciente riesgo asociado a problemas cardiopulmonares (problemas con el corazón y/o los pulmones)^{34,55}. Un trauma quirúrgico asociado con la remoción de huesos heterotópicos, así como inyecciones intramusculares o trabajos dentales conducen a nuevos episodios de crecimiento de huesos.^{35,39,55} El deterioro conductivo de la audición es una característica común y poco entendible de esta enfermedad.³⁷

Los brotes de FOP son esporádicos e impredecibles y hay una gran variabilidad en el grado de progresión de la enfermedad.^{8,23,25,50,52,62} Diferentes personas serán afectadas en diferentes grados y con una diferente severidad. Los brotes en cada individuo pueden también ser diferentes. Varios estudios extensos sobre la historia natural de FOP han confirmado que es imposible predecir la ocurrencia, duración o severidad de un brote de FOP, aunque una progresión anatómica característica ha sido descripta.^{7,8,59} La rareza de la enfermedad y la naturaleza impredecible de la misma hace

extremadamente difícil evaluar cualquier intervención terapéutica, un hecho reconocido tan temprano como 1918 por Julius Rosenstirn⁵²:

“La enfermedad fue atacada con todo tipo de remedios y alternativas para un metabolismo defectuoso; cada uno de estos con mayor o menor éxito observado únicamente por su propio autor pero desde un fracaso de pronunciado a completo para los demás observadores. En muchos casos, los síntomas de la enfermedad desaparecen con frecuencia de manera espontánea, de manera que el efecto terapéutico (de cada tratamiento) no debe ser aprobado sin reservas.”

Estas palabras suenan como verdaderas todavía en el 2001 tal como cuando fueron escritas cerca de un siglo atrás. En este momento, no hay una prevención o tratamiento efectivamente válido para FOP. Con un mejor entendimiento de la patología de FOP nuevas estrategias medicamentosas están emergiendo para tratar FOP. De este modo, los médicos se enfrentan con un creciente número de intervenciones médicas potenciales, desafortunadamente la experiencia clínica usando estas medicaciones para FOP es mayormente anecdótica.

El ideal para los estudios sobre medicamentos es el método de control de doble ciego- placebo aleatorio.^{21,47} . Estos estudios involucran aleatoriamente y ciegamente la asignación de pacientes para medicación o placebos. Nadie debe saber quien estaba tomando medicación o un placebo hasta el final del estudio, incluyendo los médicos involucrados. Esto ayuda a determinar si la medicación es genuinamente útil o si algún resultado positivo es el producto de “buenos deseos” (el efecto del placebo). A pesar de que este tipo de estudios será extremadamente difícil de realizar en la comunidad de FOP considerando la escasa cantidad de pacientes afectados por el desorden, la impredecible historia natural de la enfermedad, y la extrema variabilidad de FOP, tal método aún constituye el mejor acercamiento para obtener respuestas claras y no ambiguas a nuestro mayor y perplejo dilema, la adecuada evaluación de la real utilidad terapéutica. Estudios futuros necesitan urgentemente considerar este enfoque a pesar de que, esto también tiene riesgos. La extrema rareza de FOP, su variable severidad, y fluctuante curso clínico, imponen dudosas incertidumbres cuando se evalúan terapias

experimentales.

Otro factor importante que ha dificultado la búsqueda de terapéuticas efectivas para FOP ha sido la ausencia de modelos animales genéticamente compatibles con esta enfermedad. Aunque la osificación heterotópica puede ser inducida en un animal por la inyección, implantación quirúrgica o sobreproducción genética de proteínas productoras de hueso, o proto oncogénicas, no existen modelos animales de producción natural de osificación heterotópica que reproduzca con precisión las características clínicas de FOP.⁴⁶ A pesar de que continuaremos en la búsqueda de estos modelos y estamos trabajando diligentemente en reproducirlos artificialmente, el camino más largo para el éxito en esta difícil área será la identificación del daño genético responsable de FOP y luego intentar reproducir el exacto daño genético en un modelo animal.

El propósito de este trabajo es la revisión de las principales clases de medicamentos que han sido usados (y fueron considerados) en el tratamiento y manejo de pacientes que padecen FOP, y proveer una perspectiva de las indicaciones y contraindicaciones para el uso de esos medicamentos hasta que estudios más rigurosos y controlados puedan ser instituidos, cabe esperar en un futuro cercano.

Enfatizamos que este informe refleja la experiencia de sus autores y opiniones sobre las distintas clases de medicaciones y sus efectos modificatorios de síntomas, y significa solo una guía en esta controversial área terapéutica. A pesar de que hay características físicas comunes compartidas por cada persona que tiene FOP, hay diferencias entre individuos que pueden alterar los potenciales beneficios o riesgos de cada medicación o clases de medicaciones discutidas aquí. La decisión de usar o evitar un medicamento en particular debe ser finalmente tomada por cada paciente y su médico.

LA FISIOPATOLOGIA DE FOP

Una gran riqueza de nuevos conocimientos sobre la naturaleza de FOP (genética molecular, patología y

fisiopatología de FOP) ha provisto de potenciales blancos para una intervención terapéutica. (Figura 1).

Glóbulos blancos especiales (línea linfoblastoide) derivados de pacientes con FOP sobrexpresan una proteína específica productora de hueso llamada proteína morfogenética 4 (BMP4) y subexpresan potentes proteínas (tales como noggin y gremlin) que bloquean y suprimen BMP4.^{27,54} BMP4 atraen células mononucleares (células con un núcleo, particularmente células sanguíneas) comienza el proceso de angiogénesis (proceso de formación de vasos sanguíneos que alimentan el crecimiento de hueso extra), estimulan la fibroproliferación (formación de tejido fibroso de supuestas células madre mesenquimáticas) y apoptosis (proceso en el cual las células juegan un rol en su propia muerte), y provocan un proceso que resulta en la formación de trozos maduros de hueso heterotópico que reemplaza al tejido musculo-esquelético y demás tejido conectivo.^{revisado en 54,57,58}

Las biopsias de pacientes con lesiones recientes de FOP, demostraron una intensa infiltración perivascular de linfocitos B y T, que en forma subsecuente migran en el musculo esquelético afectado.¹⁸ Muerte masiva de fibras de tejido músculo esquelético es visto en biopsias tempranas.¹⁸ Lesiones en estadios intermedios son microscópicamente indistinguibles de la myofibromatosis agresiva juvenil (una condición en la cual se desarrollan tumores en niños), y también exhiben una intensa hinchazón e inflamación acompañada por el crecimiento de vasos sanguíneos y nueva formación osea.^{17,28} Las células expresan grandes cantidades de BMP4 y proteínas musculares lisas pero el origen exacto de estas células es incierto.¹⁷ Una abundancia de tejido de mastocitos (células que disparan la reacción del sistema inmunológico) fue identificada en cada estadio del proceso de la enfermedad.¹⁹ Los mastocitos pueden causar muchos de los síntomas de FOP (inchazón, inflamación, crecimiento de hueso).

Mientras que los estadios de formación de hueso en FOP se asemejan a aquellos en inducciones esqueléticas en embriones (formación del esqueleto antes del nacimiento) y en las fracturas (heridas y huesos rotos), hay algunas diferencias. Las células inflamatorias en las lesiones tempranas de FOP parecen estar asociadas con linfocitos, un tipo especial de glóbulos blancos mientras que las células inflamatorias en fracturas tempranas son predominantemente de diferentes tipos de glóbulos blancos (neutrófilos y monocitos). Como un contraste adicional, no hay inflamación asociada con la formación del esqueleto principal.

Mientras que el desarrollo de la progresión de una lesión de FOP está seguida de un patrón general de invasión de glóbulos blancos (infiltración de linfocitos), muerte de tejido musculoesquelético, desarrollo de áreas fibrosas (hinchazones) (fibroproliferación), y el desarrollo de vasos sanguíneos que anticipan la formación de hueso (angiogénesis, condrogenesis y osteogénesis), todas las etapas del desarrollo del proceso se encuentran presentes en la lesión de FOP dentro de un plazo de días desde el comienzo, proveyendo evidencia de que diferentes porciones de lesiones de FOP maduran con diferentes ritmos.¹⁸ Por ejemplo, la porción externa de una lesión de FOP aparenta madurar de manera más rápida que la porción interna.^{28,31} En realidad, todos los estadios de una lesión de FOP se encuentran presentes muy pronto después de su inicio y cualquier intento que logre parar o inhibir la maduración del proceso probablemente involucrará la inhibición de múltiples etapas en el desarrollo del proceso. De ese modo lo más tempranamente que una lesión pueda ser controlada, habrá una mayor probabilidad en la prevención de formación de hueso heterotópico. En teoría, el mejor enfoque podrá prevenir exitosamente la inducción de osificación heterotópica. Tal como June Osborn de la Universidad de Michigan estableció en un contexto diferente acerca de los beneficios de la prevención, “ Si la prevención es realizada absolutamente bien, absolutamente nada sucederá”⁵¹

LA BASE FISIOPATOLÓGICA DEL TRATAMIENTO DE FOP

El óptimo tratamiento de FOP estará probablemente basado sobre conocimiento integrado de la fisiopatología celular y molecular de la enfermedad. Un perfil abreviado del conocimiento actual es el que se expresa en la Figura 1.

Corrección genética

FOP es una enfermedad genética, y el mejor tratamiento involucrará probablemente una corrección o by pass genético en las células y tejidos involucrados en el proceso de la enfermedad.^{8,9,10,31,58} La pieza más importante de conocimiento actualmente faltante en el rompecabezas de FOP es la identificación del gen.^{8,15,27,66} Un conocimiento como ese podría proveer inmediatamente las mejores posibilidades terapéuticas para FOP, e impulsará el desarrollo de un modelo animal genéticamente equivalente para un

rápido testeo de tratamientos potenciales. Muchos de los presentes esfuerzos de laboratorio en FOP están focalizados en este área de investigación, e informes detallados del trabajo y progreso pueden ser encontrados en el Décimo Informe Anual del Proyecto Colaborativo de Investigación en FOP.²⁷

Trasplante de médula ósea (células madre)

Avances recientes en investigación básica y clínica sugieren que las células madre deben constituir el corazón de la cura en FOP.^{1,16,17,22,54} Las células sanguíneas fueron encontradas en biopsias de lesiones, y células madre han dado origen a múltiples tipos de tejidos, incluyendo el muscular y el óseo.

^{2,3,18,19,22,40,44,48,63} Provistos estos nuevos conocimientos es racional preguntar si debemos tratar a los pacientes con FOP a través del reemplazo de su provisión de células madre hematopoiéticas, vía trasplante de células madre usando médula ósea, sangre periférica o sangre del cordón umbilical. Para responder esa pregunta es necesario considerar como el trasplante de células madre deberían curar FOP, como podrían fallar y los riesgos clínicos que los pacientes necesariamente sufrirían para obtener la chance de cura usando las técnicas actuales de trasplante de células madre.¹³

Como podría un trasplante de células madre exitosamente tratar o curar la Fibrodisplasia osificante progresiva?

A la luz de los datos que indican que los glóbulos blancos de pacientes con FOP que fueron combinados con el Virus Epstein-Barr muestran anormalmente altos niveles de la proteína productora de hueso BMP4, es posible que una célula sanguínea anormal, más probablemente un linfocito (glóbulos blancos), pueden disparar FOP.⁵⁴ Aunque no hay evidencia que solo los glóbulos blancos segreguen proteínas involucradas en la formación de hueso (células tales como fibroblastos, mioblastos, pericitos y otras células mesenquimales), las células del tejido conectivo pueden formar el hueso exo esqueleto (exo esqueleto o armazón) en respuesta a las señales anormales que les dicen que produzcan hueso extra.

^{2,3,5,48}

Si FOP es gatillado por proteínas productoras de hueso anormales (osteogénicas), producidas por glóbulos blancos, el reemplazo completo de estas células a través del trasplante de células madre

eliminaría permanentemente las células FOP. Aunque la anormalidad genética estaría presente en el paciente, las células capaces de expresar la anormalidad serían removidas. Más aún, si todavía un pequeño porcentaje de glóbulos (hematopoiéticos) permaneciera luego del trasplante, estas serían eliminadas en los próximos meses por el nuevo sistema inmunológico emergente de las células trasplantadas. Por lo tanto FOP sería curado esencialmente por el procedimiento de trasplantar células madre.

Aún si las células sanguíneas anormales no dispararan la inducción de hueso en pacientes con FOP, el trasplante de células madre podría aún curar la enfermedad. Sabemos ahora que células encontradas en el compartimento de células madre dentro de la médula ósea y la sangre son capaces de generar muchos tipos de células (células endoteliales, células perivasculares, células musculares, células cartilaginosas, y aún células nerviosas).^{2,48,63} Más aún, se ha mostrado recientemente que células madre trasplantadas desde la médula ósea contribuyen a que células musculares cardíacas reparen daños de ataques al corazón (infartos de miocardio), y a corregir parcialmente defectos neurológicos que siguen a la isquemia cerebral (carencia temporaria de oxígeno al cerebro). Por lo tanto, es posible concebir que los procedimientos de trasplante de células madre podrían tender a ayudar a minimizar o curar FOP aunque las células (patogénicas) iniciales fueran de músculo, endoteliales (células que tapizan el interior del corazón y los vasos sanguíneos) u otros tejidos conectivos originales. En meses y años, la sustitución de tejidos del paciente por nuevas células derivadas de las células madre trasplantadas gradualmente reducirían el peso del tejido conectivo enfermo.

Por qué el trasplante de células madre podría fracasar en tratar o curar Fibrodiasplasia Osificante Progresiva?

En la actualidad, aún cuando los estudios muestran que las células madre pueden generar células de tejido blando de muchas fuentes (descendencias), este parece ser un proceso de muy baja eficiencia. In vitro, menos de una en cinco millones de células de médula ósea tiene el potencial de generar células mesenquimales (tejido conectivo), y la cantidad de células producidas de cada célula madre mesenquimática es limitada o finita. De acuerdo a los protocolos actuales de trasplantes de células madre, sólo un pequeño número de células, probablemente menos que 0,1 por ciento del total de las

células mesenquimales de cualquier descendencia, resultan del trasplante años y aún meses después. Por lo tanto, sin nuevos avances en las técnicas de trasplante de células madre, este proceso no parece ser suficientemente eficiente como para reemplazar la mayoría de las células que responden anormalmente, tales como mioblastos, fibroblastos, células endoteliales, pericitos u otras células de tejido conectivo.

40,48,63

El trasplante alogénico de médula ósea (trasplante de médula ósea utilizando células madre de un donante) más a menudo reemplaza todas las células hematopoiéticas productoras de sangre/hueso, por lo que ésto debería curar la enfermedad. No obstante, el recambio metabólico no es instantáneo.

Inmediatamente después del trasplante alogénico tradicional, hay una respuesta inflamatoria tremenda a la quimioterapia y/o radioterapia (necesarias para suprimir el sistema inmune para minimizar el rechazo), que podría causar que las células hematopoiéticas anormales restantes se activaran y dispararan una osificación heterotópica catastrófica. Aún más allá de los siguientes seis a doce meses, glóbulos blancos restantes o residuales del paciente podrían disparar hueso heterotópico. Mientras la frecuencia y severidad de tales episodios podrían en teoría declinar a lo largo del tiempo, el paciente podría morir de las complicaciones antes que la cura pudiera ser efectiva.

Cualquiera sea la génesis (comienzo) celular de FOP, curar la enfermedad a través de trasplante de células madre requiere que los pacientes sobrevivan al extremadamente peligroso trasplante en sí mismo. El trasplante alogénico es acompañado por un prolongado período de inmunodeficiencia (un sistema inmunológico extremadamente deprimido) en el cual los pacientes están en un elevado riesgo de infecciones virales, bacteriales y fungales. Los pacientes con FOP tienen enfermedades debido a severas alteraciones restrictivas de la pared torácica, con un riesgo drásticamente aumentado de compromisos pulmonares y neumonía, aún durante la niñez.³⁴ Adicionalmente, el nuevo (injertado) sistema inmunológico a menudo reconoce los tejidos del paciente como extraños e intenta rechazarlos, la así llamada enfermedad injerto versus huésped. En general, la mortalidad del trasplante de médula ósea utilizando células madre de otro donante (alogénico), tal como se realiza en la actualidad, en cualquier escenario, es siempre mayor al 10-15 por ciento, y puede ser del 50 por ciento o más en algunos centros.

Sin saber exactamente la causa celular y molecular de FOP, podríamos así estar errando el blanco terapéutico y la mejor manera de parar el proceso.³¹ Podríamos realizar un trasplante de células madre alogénico exitoso, no tóxico, en un paciente, y aún así no curar la enfermedad. Esto crea un serio dilema.

El transplante de células madre teóricamente es un enfoque muy atractivo para curar FOP, pero podría ser peligroso, sin ninguna garantía de cura, o aún algún beneficio. Para complicar el problema, si un paciente no fuera curado, o muriera durante un transplante, podríamos no saber por qué el tratamiento fracasó. Sin un gen o célula anormal para seguir, el clínico y el paciente estarían entrando en una prueba peligrosa, tal como tratar de volar un avión con los ojos vendados sin equipo de navegación. Dado que la mayoría de los pacientes con FOP no están en una condición clínica de riesgo de vida, y que los pacientes severamente afectados tendrían un alto riesgo de morbilidad y mortalidad al trasplante, el trasplante de células madre en la actualidad sería extremadamente peligroso.

Qué podría favorecer el índice terapéutico en la dirección del Trasplante de células madre para la Fibrodisplasia Osificante Progresiva?

Fundamentalmente, el índice terapéutico para el trasplante de células madre de médula ósea en pacientes con FOP debe ser mejorado a través de reducir el riesgo para el procedimiento de trasplante y/o mejorar la factibilidad del éxito. Algunas aproximaciones para reducir el riesgo del procedimiento de trasplante incluyen:

- Trasplante no mieloablativo de células madre (trasplante en mini dosis en el cual la médula ósea existente del paciente no necesita ser destruída), que puede reducir la morbilidad de los trasplantes reduciendo la inflamación y alentando un quimietismo gradual y progresivo (células de más de una fuente original que co-existen).^{38,44}
- Organoides tímicos artificiales, que podrían ser utilizados para prevenir la inmunodeficiencia post-trasplante y la enfermedad injerto versus huésped. Estas sustancias similares a las orgánicas artificialmente creadas reproducirían las células T, que son una parte importante del sistema inmunológico. Actualmente, luego del trasplante, el sistema inmunológico está extremadamente

débil y existe también el peligro que la nueva médula espinal (del donante) podría atacar las células de la persona (huésped) que recibió el trasplante (enfermedad injerto versus donante)⁴⁹

- Nuevas medicinas para prevenir la enfermedad injerto versus donante (ver la descripción más arriba) tales como agentes anti-granerzyme y anti-Fas reactivos, y anticuerpos células antidendríticas.

6,14,41,56

Mejorar la probabilidad de la eficacia terapéutica, por otro lado, requiere la identificación del disparador celular de FOP y, por supuesto, el defecto genético en sí mismo. Esto permitirá investigaciones pre-clínicas, quizás en un modelo xenogéneo (más de una especie) de trasplante de células madre, donde glóbulos sanguíneos periféricos enriquecidos con células madre de pacientes con FOP son trasplantadas en ratones no obesos con combinación de inmunodeficiencia y diabetes severa, por lo que la modelación del tratamiento para FOP pueda ser investigado antes de que el primer trasplante clínico sea realizado en humanos. Por lo tanto, mucha investigación debe ser realizada antes que el trasplante de células madre pueda ser considerado en el tratamiento de FOP.

Prevención de traumas

La prevención de traumas en el tejido blando y daños en los músculos, tanto como la prevención de caídas, siguen siendo una medida clásica en el manejo de FOP. Las inyecciones intramusculares deben ser cuidadosamente evitadas.^{8,35} La única excepción a esta regla pueden ser inyecciones contra la gripe en pacientes mayores que ya han experimentado fusión de articulaciones (anquilosis), pero que tienen riesgo importante de complicaciones cardiopulmonares por la infección de gripe.⁶⁴ Las inmunizaciones de rutina contra la difteria – tétanos – coqueluche (tos ferina) (DPT) administradas a través de inyecciones intramusculares causan un riesgo sustancial de osificación heterotópica permanente en el lugar de la inyección, en tanto que inmunizaciones contra el sarampión, paperas y rubeola administradas por vía subcutánea y las tomas de sangre de rutina (venipuntura) no generan riesgo significativo³⁵

El bloqueo permanente de la mandíbula puede ser precipitada por un trauma mínimo del tejido blando

durante el cuidado dental de rutina. Se requieren cuidadosas precauciones en la administración de cuidado dental a cualquier persona que tiene FOP. El estiramiento exagerado del maxilar y las inyecciones intramusculares de anestesia local deben ser evitadas. El bloqueo mandibular causa trauma muscular, y las drogas anestésicas locales son extremadamente tóxicas para el músculo esquelético.^{39,45}

Las caídas sufridas por pacientes con FOP pueden llevar a traumas severos y brotes. Los pacientes con FOP tienen un ciclo auto-perpetuante de caídas. Traumas menores en el tejido blando a menudo llevan a brotes severos, que resultan en crecimiento óseo y bloqueo de articulaciones (osificación heterotópica y anquilosis de articulaciones). La restricción en la movilidad por fusión de articulaciones perjudica severamente los mecanismos de balance, y causa inestabilidad, lo que resulta en más caídas (figura 2)²⁰.

Las caídas en las personas con FOP pueden causar traumas severos en la cabeza, pérdida de conciencia, contusiones, y traumas en el cuello y la espalda, en comparación a gente que no tiene FOP, debido a la limitación en el uso de los miembros superiores para absorber el impacto de una caída. Los pacientes con FOP tienen una mayor posibilidad de ser conducidos a un hospital luego de una caída y tienen cambios funcionales permanentes como resultado de la caída. En un grupo de 135 pacientes con FOP, 67% de las caídas resultaron en un brote de FOP. El uso de un casco en pacientes jóvenes puede ayudar a reducir la frecuencia de los traumas severos en la cabeza que pueden resultar de caídas.²⁰

Las medidas para prevenir las caídas deberían estar orientadas a una modificación de la actividad, mejoramiento de la seguridad doméstica, el uso de dispositivos para deambular (tal como un bastón, si es posible) y el uso de cascos de protección. El redireccionamiento de la actividad a juegos menos interactivos en lo físico puede ser de utilidad. Evitar por completo las circunstancias de alto riesgo puede reducir caídas, pero puede también comprometer el nivel funcional e independencia de un paciente, y puede ser inaceptable para muchos. Los ajustes en el ambiente donde se vive para reducir la cantidad de caídas en la casa puede incluir la instalación de pasamanos en las escaleras, asegurar las alfombras, retirar los objetos de los lugares donde se camina, y eliminar los pisos desnivelados incluyendo los umbrales de ingreso.²⁰

La prevención de caídas debido a desbalance comienza con la estabilidad al caminar. El uso de un bastón o dispositivo estabilizador puede mejorar el balance para muchos pacientes. Para individuos más móviles, el uso de un bastón deslizable o andador puede asistir en la estabilidad. Estas cosas pueden añadir protección que puede además ayudar a minimizar la herida cuando una caída ocurre.²⁰

Cuando una caída ocurre, se debería buscar inmediata asistencia médica, especialmente cuando se sospecha de una lesión en la cabeza. Cualquier lesión en la cabeza debería ser considerada seria hasta que se pruebe lo contrario. Unos pocos signos comunes y síntomas de lesiones severas en la cabeza incluyen dolores de cabeza crecientes, vértigos, mareos, adormecimiento, debilidad, confusión, y pérdida del conocimiento. Estos síntomas a menudo no aparecen hasta horas después de una lesión. Un paciente debería ser examinado cuidadosamente por un profesional de la salud si se sospecha una lesión en la cabeza.²⁰

Corticosteroides

La fundamentación lógica para el uso de los corticosteroides de modo temprano en el curso de un brote de FOP está basada primordialmente en su potente efecto supresivo sobre los linfocitos, células que se ven en las lesiones FOP más tempranas.^{18,31,32,58} Numerosas comunicaciones a informes sobre anécdotas dentro de la comunidad FOP sugieren que un breve curso de 4 días de altas dosis de corticosteroides comenzadas dentro de las primeras 24 horas de un brote puede reducir la intensa infiltración de linfocitos y el edema del tejido vistos en los estadios tempranos de la enfermedad. El uso de corticosteroides debería estar restringido a los tratamientos sintomáticos tempranos de brote que afectan articulaciones importantes. Los corticosteroides no deberían ser utilizados para el tratamiento sintomático de brotes que involucran la parte posterior del cuello o el tronco debido a la larga duración y naturaleza recurrente de estos brotes, y la dificultad en la evaluación del comienzo mismo del brote.

.Los corticosteroides parecen más efectivos cuando son utilizados dentro de las primeras 24 horas de un nuevo brote que afecta el movimiento de una articulación importante. La dosis de corticosteroide depende del peso corporal, y una dosis típica de prednisona debería ser de 2 mg/kg/día administrados en

una dosis diaria por no más de 4 días. Cuando la prednisona es discontinuada, puede utilizarse una droga antiinflamatoria no esteroidea o un inhibidor cox-2 conjuntamente con un inhibidor de leukotriene por toda la duración del brote. Los corticosteroides no deberían ser utilizados para el tratamiento crónico a largo plazo de FOP debido a la dependencia crónica y otros efectos colaterales asociados con los esteroides. Datos preliminares del laboratorio sugieren además que el uso crónico de corticosteroides pueden en realidad potenciar la expresión de BMP4 en linfocitos.

Los corticosteroides son un componente importante en el manejo de un brote submandibular (bajo el hueso de la mandíbula) de FOP.²⁴ La hinchazón submandibular en pacientes que tienen FOP puede ser una emergencia médica y requiere medidas precautorias intensivas para evitar deterioro clínico catastrófico. Estas medidas incluyen la identificación temprana del brote submandibular, evitar la manipulación de la lesión, monitorear las vías respiratorias, precauciones sobre la aspiración (respiración), apoyo nutricional debido a la dificultad en la deglución, y el uso de corticosteroides. La naturaleza potencialmente peligrosa de brotes en la región submandibular puede determinar un uso algo más prolongado de corticosteroides con una reducción escalonada de la dosis, usados por toda la duración del brote, o hasta que la hinchazón aguda se reduzca²⁴.

Inhibidores de mastocitos

Entre los rasgos más misteriosos de FOP están el edema muscular intenso (hinchazón), la fibroproliferación (inflamación) y la angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos) característica de lesiones FOP pre-óseas, y la diseminación rápida de las lesiones en el tejido adyacente. Como la mayoría de los pacientes y sus familias saben demasiado bien, una lesión puede aparecer en horas y alcanzar un tamaño alarmante literalmente durante la noche. La aparición repentina y la expansión rápida de una lesión FOP sugiere la participación de un ejército de mediadores inflamatorios junto con una respuesta anormal del tejido conectivo de la lesión, e indica un rol potencial de mastocitos inflamatorios en la extensión del proceso de la enfermedad.

Los mastocitos son células propias en los tejidos conectivos del cuerpo y surgen de la médula ósea. Estos circulan a través de la sangre como teniendo una misión, pero indiferenciados (células con un

propósito específico que son activadas cuando es necesario) y migran hacia numerosos tejidos incluyendo el músculo esquelético donde maduran y residen como espectadores hasta que son provocados por un estímulo traumático o inflamatorio. Los mastocitos se encuentran próximos a los vasos sanguíneos y los nervios. En el músculo esquelético normal, los mastocitos se encuentran distribuidos en forma espaciada en el tejido conectivo entre las fibras musculares. Los mastocitos contienen gránulos que almacenan químicos muy potentes que inducen el edema, la fibroproliferación y la angiogénesis cuando los gránulos son liberados en el tejido circundante. Por muchos años, el rol de los mastocitos fue desconocido, pero ahora parece que juegan un rol importante en la reparación de los tejidos y la curación de las lesiones.

Cuando el reclutamiento y activación de los mastocitos se descontrola, el proceso puede llevar a reacciones inflamatorias severas. Esto ha sido reconocido desde hace mucho con la activación de los mastocitos en la piel y los pulmones, produciendo muchos de los síntomas de urticaria y asma, respectivamente. Sin embargo, se conoce muy poco sobre los mastocitos en tejidos del cuerpo más profundos tal como en los músculos esqueléticos. Los mastocitos no son fácilmente visibles en el microscopio salvo que se usen unas tinturas especiales para detectarlos. Los mastocitos son estimulados por una gran variedad de diferentes estímulos internos y externos tales como respuestas inmunológicas internas y daños externos a los tejidos.

Los mastocitos contienen elementos que el cuerpo necesita para ayudar a curarse a sí mismo: histamina, heparina, proteínas angiogénicas y enzimas degradantes de matrices, que permiten al tejido herido repararse a sí mismo. Proteínas angiogénicas potentes (que producen vasos sanguíneos) liberadas por los mastocitos incluyen el factor de crecimiento básico de fibroblastos, factor de crecimiento vascular endotelial, y factor beta de transformación del crecimiento. Los mastocitos además liberan una cantidad de moléculas causantes de la inflamación incluyendo el factor alfa de necrosis tumoral, prostaglandinas, y leukotrienos. Luego de la liberación desde los mastocitos, estas sustancias influyen sobre numerosos procesos biológicos, incluyendo la inflamación, la función inmune, la angiogénesis, la formación de tejido fibroso, la remodelación de tejido extracelular, y la reparación de tejido. Los mastocitos son también secuestrados por tumores invasivos. Los mastocitos se acumulan en la punta de ataque de los

tumores invasivos donde son utilizados para la angiogénesis y la invasión tumoral local, pero no se encuentran en el centro de los tumores invasores.

La intensa inflamación e hinchazón del músculo (edema, fibroproliferación) y crecimiento de vasos sanguíneos (angiogénesis) característica de las lesiones FOP pre-óseas y la rápida expansión de estas lesiones a lo largo de los planos musculares hacia el tejido adyacente, sugieren un rol potencial para los mastocitos en el proceso FOP. Ya que se conoce muy poco sobre los mastocitos residentes en el músculo esquelético, se llevó a cabo un análisis comprensivo de la distribución de los mastocitos en el músculo esquelético normal, en músculo no involucrado en FOP, en lesiones FOP, en enfermedades inflamatorias y genéticas de los músculos, y en modelos animales en los que se indujo experimentalmente osificación heterotópica.¹⁹

Los hallazgos del estudio fueron sorprendidos e inesperados. Se encontró movilización y activación de mastocitos en todos los estadios de desarrollo de la lesión FOP. Estos datos documentaron un importante rol de los mastocitos en la patología de las lesiones FOP.¹⁹

La siguiente hipótesis fue desarrollada basada en observaciones y datos experimentales en el estudio de los mastocitos: el daño en el tejido en pacientes con FOP lleva a una migración de glóbulos blancos (linfocitos) dentro de un músculo esquelético aparentemente normal.¹⁸ Algunos de estos linfocitos sobreproducen BMP4 (poderosa proteína que produce hueso) y parecen llevar a una movilización de mastocitos (lo que contribuye a la respuesta de inflamación e hinchazón), un hallazgo que es apoyado fuertemente por la patología de FOP y por modelos experimentales de osificación heterotópica que utiliza BMP recombinante (recientemente combinado)¹⁹. Sustancias liberadas por los mastocitos estimulan un ciclo de hinchazón, inflamación y crecimiento de vasos sanguíneos que está presente en el borde de ataque de una lesión FOP. Fibroblastos reactivos (sustancias fibrosas) dentro del tejido muscular producen proteínas que llevan a una producción adicional (proliferación) de mastocitos y una escalada auto-sustentada del proceso de la enfermedad conocido como brote.¹⁷ Eventualmente, el factor beta de crecimiento transformante, una sustancia especial liberada por los mastocitos y otras células lesionales, limitan el reclutamiento y migración de glóbulos (linfocitos) y por lo tanto reducen

el tamaño y extensión de la lesión en expansión. Al mismo tiempo, en la parte central del brote, el BMP4 sobreexpresado transforma células musculares previamente sanas en hueso a través de la vía endocondrial (depositando cartílago primero)

La observación de la movilización de mastocitos en las lesiones FOP provee una nueva y previamente no reconocida oportunidad de evaluar terapias anti-mastocitos en la limitación de la expansión de las lesiones FOP. Datos de un único modelo de implantación de BMP en un animal genéticamente reducido en mastocitos sugieren que el bloqueo total de las funciones de los mastocitos no es posible en la actualidad. Sin embargo, la reducción de la actividad de los mastocitos puede jugar un rol importante en la limitación del componente inflamatorio del proceso y por lo tanto la extensión local de la hinchazón lesional^{19,27}

Mastocitos, linfocitos, y sus mediadores inflamatorios asociados pueden ser también reducidos con el uso de estabilizadores de mastocitos, antihistamínicos de larga acción no sedantes, inhibidores de leukotrieno, medicaciones antiinflamatorias no esteroideas, y los nuevos inhibidores cox-2. Los estabilizadores de la membrana de los mastocitos pueden reducir la liberación de factores angiogénicos y quimotácticos (factores que alientan el crecimiento de vasos sanguíneos y contribuyen a una nueva migración de células al área- ambos pueden jugar un rol en el proceso de producción de hueso), mientras que los anti-histamínicos e inhibidores de leukotrieno pueden reducir los efectos “aguas abajo” de los poderosos químicos liberados desde los mastocitos. El óptimo uso de estas medicaciones y su potencial eficacia en FOP es actualmente desconocida.

Inhibidores de ciclo-oxigenasa-2

El año pasado, ha emergido una importante nueva categoría de drogas con implicaciones inesperadas e importantes para el tratamiento de FOP. Estas son los inhibidores de ciclo-oxigenasa -2 (cox-2) medicaciones que específicamente se dirigen a las prostaglandinas, que producen inflamación.^{33,61}

El cuerpo esencialmente produce dos tipos de prostaglandinas: las prostaglandinas “fisiológicas” y las prostaglandinas “inflamatorias”. Las prostaglandinas fisiológicas son producidas normalmente en

muchos de los tejidos del cuerpo y protegen los órganos tales como en estómago de daños metabólicos. Las prostaglandinas inflamatorias son producidas como respuesta a lesiones, y juegan un rol importante en la respuesta inflamatoria a la lesión. Las drogas antiinflamatorias no esteroideas tradicionales tales como la aspirina, el ibuprofeno y la indometacina inhiben la formación de ambas prostaglandinas, la fisiológica y la inflamatoria. Los nuevos inhibidores de ciclooxigenasa 2 (cox 2) primordialmente inhiben las prostaglandinas inflamatorias y dejan las prostaglandinas fisiológicas relativamente intactas.

33,61

Las prostaglandinas inflamatorias son participantes potentes junto con los BMP en la formación de hueso heterotópico.^{11,65} Estudios en la literatura ortopédica han mostrado que bajando los niveles de prostaglandina en animales de experimentación hace crecer dramáticamente el umbral para la osificación heterotópica, haciendo más difícil, por lo tanto, la formación de hueso.⁶⁵ Los animales pre-tratados con inhibidores de prostaglandina no pudieron formar hueso heterotópico a continuación de inyecciones intramusculares de BMP conteniendo una matriz de hueso desmineralizado. En contraste, animales tratados con inhibidores de prostaglandina al mismo tiempo, o a continuación de una inyección de matriz de hueso desmineralizado formaron hueso heterotópico.¹¹ Estos datos sugieren que para que los inhibidores de prostaglandina sean verdaderamente efectivos en la prevención de osificación heterotópica, la medicación debe estar “en el sistema” (en otras palabras circulando en la sangre en niveles terapéuticos) antes de que una señal de inducción de hueso ocurra. Además de sus propiedades antiinflamatorias potentes, un estudio reciente demostró inesperadamente que los nuevos inhibidores cox-2 tienen propiedades antiangiogénicas (anti-vasos sanguíneos) potentes tanto como propiedades anti-inflamatorias, un rasgo que los hace más desables para su consideración en FOP.²⁶

Los niveles de prostaglandina inflamatoria están dramáticamente elevados en la orina en pacientes que tienen FOP, especialmente durante los momentos de un brote de la enfermedad.³⁶ Las prostaglandinas inflamatorias directamente estimulan a otros participantes en la reacción en cadena que pueden llevar a un hueso extra, tal como los péptidos angiogénicos involucrados en la formación de nuevos vasos sanguíneos que alimentan el crecimiento de hueso. Estas observaciones sugieren la siguiente hipótesis: bajando los niveles de base de la prostaglandina en pacientes con FOP puede elevar el umbral para la

osificación heterotópica aún en la presencia de niveles sustanciales de BMP4. Esta hipótesis puede ser testeada clínicamente y estará en el foco de un estudio controlado con placebo para evaluar la seguridad y eficacia (utilidad) de los inhibidores cox-2 en la prevención de brotes de FOP. En tanto el beneficio potencial de los nuevos inhibidores cox-2 en prevenir la osificación heterotópica no es mayor que otras medicaciones anti-inflamatoria no esteroideas, los nuevos inhibidores cox-2 ofrecen la posibilidad de un menor riesgo de complicaciones estomacales (gastrointestinales). Adicionalmente, la vida media (tiempo de vida útil con plena eficacia) de algunos de los nuevos inhibidores cox-2 orienta a un régimen de dosificación de una vez por día, lo cual es más fácil para que la gente pueda manejarlo. ^{33,61}

Si bien los inhibidores cox-2 son en general seguros, su acción debe ser monitoreada muy cuidadosamente, especialmente en aquéllos que están tomando la medicación por períodos largos, ya que aunque raramente, pueden ocurrir efectos colaterales muy graves y daños renales. Y como en cualquiera otra afección, los riesgos y beneficios relativos de terapias considerados, deben ser sopesadas contra los riesgos potenciales de la enfermedad bajo tratamiento. ^{33,61}

Los inhibidores Cox-2 están disponibles a través de prescripción. En la actualidad están siendo probados en niños con artritis reumatoidea, y están siendo utilizadas esporádicamente por pediatras especialistas en condiciones inflamatorias severas donde existen pocas opciones alternativas de tratamientos. El año próximo, diseñaremos un estudio controlado con placebo de los inhibidores cox-2 en la prevención de brotes en pacientes con FOP. Será el mejor modo de determinar si esta nueva clase de medicación puede ser verdaderamente beneficioso en la prevención de brotes en FOP.

El trabajo en los inhibidores cox-2 integra hallazgos importantes de laboratorio en relación con el proceso celular subyacente (producción de prostaglandina, reclutamiento de mastocitos, y liberación de factores angiogénicos) con la claramente evidente respuesta inflamatoria severa que eventualmente deja hueso extra en su lugar ^{18,19,30,36}

Antagonistas de BMP

“Con tantos descubrimientos sobre el modo en que actúa el BMP, podría ser posible desarrollar drogas que bloquearían alguna parte del camino de BMP4 y por lo tanto prevenir la progresión de lo que es una enfermedad horrible, de pesadilla.”⁵³

- Brigid Hogan

La terapia genética con noggin continúa siendo el tratamiento más promisorio a largo plazo para FOP basado en nuestro actual conocimiento de la enfermedad.²⁷ La importancia del noggin en la historia de FOP se hizo visible después del descubrimiento de la sobre representatividad de BMP4 en FOP, y el noggin fue traído al frente del desarrollo de un tratamiento para FOP. Noggin está involucrado en el control de la cantidad de esqueleto y hueso que es formado a través de la regulación de concentraciones de BMP4 disponible en el tejido del cuerpo. Por esta razón, el noggin es promisorio para controlar el crecimiento óseo exuberante de FOP.²⁷

El BMP4 es producido por el músculo esquelético y su expresión puede ser controlada o regulada en sitios con traumas en el tejido blando. En circunstancias normales, la presencia de BMP4 incrementa dramáticamente la expresión de antagonistas de BMP tal como el noggin y el gremlin por lo que no se desarrolla hueso. El noggin y el gremlin dispersan más rápidamente las proteínas que forman el hueso.²⁷ Las células FOP muestran una respuesta marcadamente diferente a la estimulación con BMP4. Los antagonistas de BMP4 responden lentamente luego de un trauma en el tejido blando. Como resultado, el BMP4 (y otras proteínas y células involucradas en la formación de hueso) pueden trabajar sin control, llevando a un crecimiento de hueso extra. Estos hallazgos de FOP ilustran la importancia de un balance crítico entre BMP4 y sus antagonistas y sugieren el potencial para el desarrollo de estrategias terapéuticas basadas en antagonistas de BMP para la terapia de FOP.²⁷

Aún cuando los genes para noggin y para BMP4 no parecen estar dañados en FOP, los resultados de estudios pre-clínicos prueban concluyentemente que el noggin puede efectivamente inhibir la formación de hueso heterotópico inducido por BMP.^{12,58}

Se ha informado recientemente sobre el desarrollo de vectores para noggin (métodos para transportar el noggin) para pruebas experimentales en modelos animales de osificación heterotópica.¹² Antes que la terapia genética con noggin pueda convertirse en una realidad clínica, se deben desarrollar métodos para regular la expresión del gen noggin en el cuerpo con seguridad. El trabajo se ha focalizado en el desarrollo de un nuevo sistema que “entrega” el noggin en el cuerpo. Datos sobre experimentación animal en curso durante este pasado año continúan siendo alentadores. Se han creado métodos que pueden usar interruptores para activar o desactivar el noggin de acuerdo a lo que se necesite. Estos métodos serán pronto estudiados en modelos animales.^{12,27} Si las pruebas animales pre-clínicas (para determinar la seguridad y utilidad) son satisfactorias (en un modelo de inducción de hueso con BMP4), continuaremos hacia el desarrollo de esta terapia para pruebas clínicas en humanos.

Una terapia genética exitosa en FOP, tal como en cualquier enfermedad genética, requerirá el trabajo coordinado y colaborativo de genetistas, virólogos, inmunólogos, biólogos celulares, y clínicos. Los genetistas serán necesarios para identificar la contribución genética al FOP. Los virólogos, que estudian virus, generarán métodos seguros y eficientes para introducir copias extra del gen noggin en el cuerpo humano utilizando virus no dañinos. Los biólogos moleculares ayudarán a diseñar vectores capaces de expresar específicamente el noggin en células y tejidos. Los inmunólogos crearán modos de prevenir consecuencias inmunológicas no deseadas de los vehículos virales de entrega y su carga de noggin, en otras palabras asegurando que no se desarrollen peligros no intencionales. Los biólogos celulares desarrollarán modos para facilitar la transferencia de genes a varios tejidos y liderarán la identificación de células madre musculares y sanguíneas, a través de las cuales el vector puede ser introducido. Los clínicos realizarán pruebas clínicas en pacientes con FOP con los mejores vectores que los científicos puedan proveer. Para alcanzar una terapia genética exitosa, casi todas las ramas de la biología tendrán que contribuir a este esfuerzo.

Agentes anti-angiogénicos

Tanto el desarrollo y crecimiento del embrión humano como el crecimiento y regresión de los tumores

son dependientes del control de la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis). La angiogénesis es también un requerimiento absoluto para la formación y el desarrollo del esqueleto, para la curación exitosa de las fracturas, y para la formación de hueso heterotópico. Los estadios tempranos de embriogénesis del esqueleto (desarrollo del esqueleto) corresponde a los estadios tempranos observados en brotes de FOP.^{28,30} La angiogénesis, un rasgo histopatológico prominente en las lesiones pre-óseas de FOP, se convierte por lo tanto en un blanco potencial para la terapia.^{17,18,28,30}

El factor de crecimiento básico de fibroblastos (Bfgf) es un estimulador potente del crecimiento de vasos sanguíneos (angiogénesis), y ha sido implicado en el crecimiento de tumores sólidos. El factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF) ha sido investigado en los pacientes con FOP para determinar si está implicado en los procesos de brotes pre-óseos. Niveles de bFGF son marcadamente elevados en pacientes que tienen FOP, especialmente durante los brotes agudos del proceso de la enfermedad. En contraste, no fueron detectadas elevaciones de bFGF urinario durante los momentos en que la enfermedad está inactiva. Estos datos sugieren que el bFGF urinario puede ser un marcador bioquímico para brotes de la enfermedad en pacientes con FOP y proveer una base bioquímica para considerar la terapia antiangiogénica en estadios tempranos del proceso de la enfermedad.³⁰

La meta de la terapia anti-angiogénica en FOP es inhibir la formación de nuevos vasos sanguíneos para hacer más lenta o inhibir la subsecuente producción de formación de nuevo hueso una vez que una nueva lesión ha aparecido. La angiogénesis puede potencialmente ser minimizada con agentes anti-angiogénicos tales como la talidomida, escualamina, inhibidores de cicloxigenasa-2 (cox-2), y trampas del factor de crecimiento vascular. En la actualidad, varios de estos agentes están en desarrollo pre-clínico o en estudios clínicos tempranos fase I.²⁷

La escualamina, un nuevo agente anti-angiogénico, con interés potencial para FOP, fue descubierto en 1992 en el laboratorio de FOP por el Dr. Michael Zasloff. El Dr. Zasloff aisló la escualamina de tejidos del cuerpo del cazón, y descubrió sus propiedades anti-angiogénicas por accidente. La escualamina es una molécula natural similar a la del colesterol que inhibe la proliferación de células endoteliales (células de los vasos sanguíneos) y exhibe una actividad anti-angiogénica potente en animales de

laboratorio y humanos. Durante el año pasado, los investigadores han aprendido mucho sobre el mecanismo celular de la escualamina. La escualamina modifica la respuesta de las células endoteliales a proteínas que organizan su forma y estructura. De esta forma, las células endoteliales no pueden funcionar apropiadamente.²⁷

La escualamina se produce sintéticamente en la actualidad (en el laboratorio más que en la naturaleza) bajo condiciones de esterilidad y no tiene que ser obtenida de los tiburones. En estudios pre-clínicos, la escualamina ha mostrado inhibir la angiogénesis y el crecimiento subsecuente de tumores sólidos. Mediate el bloqueo directo del proceso de los vasos sanguíneos (angiogénesis), la escualamina tiene el potencial de retardar la progresión de las lesiones FOP en el músculo.

Se hará una prueba clínica fase I de escualamina en FOP, orientada a grupos pequeños de pacientes FOP adultos que están teniendo brotes severos pre-óseos. El estudio inicial será diseñado para evaluar la seguridad y eficacia (utilidad) de la escualamina intravenosa en la inhibición de la angiogénesis, y abarcará no más de 10 pacientes adultos con FOP. Los datos de la prueba clínica fase I Seguridad y Eficacia serán utilizados para diseñar un estudio fase II controlado más grande. El estudio requerirá una aprobación completa de la FDA, el Comité de Revisión Institucional de la Universidad de Pensilvania, el Centro de Investigación Clínica del Hospital de la Universidad de Pensilvania, el Comité de Seguridad de Radiación y la Unidad de Monitoreo de Estudios Clínicos de la Escuela de Medicina de la Universidad de Pensilvania.

Los aspectos regulatorios y de seguridad involucrados en la puesta a prueba de nuevas drogas en humanos son enormes y complejas. Más información sobre el comienzo de esta prueba clínica fase I será comunicada próximamente en futuras ediciones de *FOP Connection*, y en línea inmediatamente cuando haya sido aprobada totalmente.

Talidomida

La talidomida (a-N-phthalimidoglutarimide) fue inicialmente utilizada en Europa como un sedante en

los años 50. Inicialmente no hubo incidentes de toxicidad aguda o fatalidades aún en condiciones de sobredosis. Sin embargo, en 1961 se informaron defectos de nacimiento a continuación de su uso por mujeres embarazadas. Se describió una asociación entre defectos en los miembros en bebés y el uso de la talidomida por parte de mujeres embarazadas. Treinta años después, los investigadores demostraron que la talidomida potencialmente inhibió la angiogénesis (crecimiento de vasos sanguíneos) en un modelo de córnea de conejo (las córneas contienen muchos vasos sanguíneos) y postularon que los defectos en los miembros aparecidos con la exposición a la talidomida se debieron, en parte, a la inhibición del crecimiento de vasos sanguíneos durante el desarrollo de los miembros.

Independientemente del peligro potencial de la talidomida en las mujeres embarazadas, se la considera como una medicación relativamente segura en personas no embarazadas. Aunque el mecanismo exacto se desconoce, tiene importantes propiedades antiangiogénesis, un factor regulador de necrosis tumoral (contribuye a la muerte tumoral) y como inmunomodulador (controlador de las reacciones del sistema inmune).⁶⁰ .

Considerando que la angiogénesis es un rasgo prominente en los brotes tempranos de FOP, utilizar un agente anti-angiogénico durante los brotes agudos pareció lógico para prevenir la progresión de la lesión hacia el crecimiento de huesos extra (osificación heterotópica). El objetivo de la prueba de la Talidomida en Fases I – II fue determinar la utilidad potencial y evaluar sus condiciones de seguridad en pacientes con brotes de FOP.²⁷

En Agosto de 1998, se inició una prueba tipo Fase I, no aleatoria, en pacientes con FOP (Investigadora principal: Dra. Deanna Mitchell). Los pacientes comenzaron con una dosificación creciente de talidomida (inicialmente empezando en 1 mg/kg/día) con el inicio de síntomas de un brote agudo. Las dosis fueron incrementadas cada 15 días hasta un máximo de 10 mg/kg/día si el brote persistía y si la talidomida era tolerada sin sedación excesiva (adormecimiento) o neuropatía periférica (daños en los nervios). La talidomida se utilizó por un lapso máximo de 60 días en cada brote. Los pacientes fueron monitoreados a través de registros de la localización del brote, tamaño y duración, y con un examen físico mensual realizado por el investigador. Se monitorearon trimestralmente resultados de laboratorio

incluyendo un recuento de sangre completo y química sérica. Las pacientes de sexo femenino que habían alcanzado la menarca (edad fértil) fueron enteramente informadas de los defectos de nacimiento severos que podrían ser causados por la talidomida, y utilizaron ya sea abstinencia total o dos métodos anticonceptivos estándar. Los investigadores completaron un cuestionario de síntomas neuropáticos durante el examen médico mensual para monitorear efectos colaterales de neuropatía periférica ²⁷

Hacia enero de 2001, 15 pacientes se habían enrolado en el estudio de la talidomida. La totalidad de los 15 pacientes toleraron los incrementos de la dosificación de la talidomida sin toxicidad significativa. Una sedación suave fue el efecto colateral más comúnmente observado, y no limitó las actividades usuales de ningún paciente. No hubo evidencia de neuropatía periférica significativa en los primeros 15 pacientes. Un paciente informó de adormecimiento transitorio y cosquilleo en los dedos de las manos y pies, que sin embargo no persistió a pesar de que continuó el tratamiento con talidomida.

Brotos de FOP continuaron ocurriendo en pacientes que estaban tomando talidomida. La intensidad y duración de los brotes, tal como fue percibido subjetivamente por los pacientes y/o sus padres, fueron mejoradas en 14 de los 15 pacientes. En enero de 2001, el radiólogo del estudio revisó el segundo centellograma anual de siete pacientes. Seis de los siete pacientes no mostraron nuevas localizaciones con formación heterotópica de hueso comparados con el centellograma original. Un segundo paciente, tratado con talidomida y un pulso de prednisona, sufrió un brote clínicamente significativo involucrando su cadera. El centellograma realizado a un año del estudio no mostró actividad anormal (tomado) en su cadera y no tuvo pérdida de movimiento en su cadera. Una tercera paciente que tuvo un brote en la cadera fue tratada con talidomida y prednisona, y mostró actividad en su centellograma y pérdida de movilidad en su cadera.

En la actualidad, se está evaluando una prueba de talidomida en Fases I/II en pacientes con fibrodiasplasia osificante progresiva (FOP). Los datos son preliminares y están sujetos a consideraciones adicionales y clarificación. Se está considerando una prueba Fase III doble-ciego controlada con placebo, utilizando talidomida para el tratamiento de estallidos de FOP.

Retinoides

Los retinoides son una familia plausible de ser agentes terapéuticos para la fibrodisplasia osificante progresiva debido a su capacidad para inhibir la diferenciación del tejido conectivo en cartílago y hueso. Se realizó un estudio prospectivo en Fases I/II para evaluar la seguridad y eficacia de la isotretinoína (13-cis-ácido retinoico) en la prevención de osificación heterotópica en 21 pacientes.⁶⁷ Se evaluaron once regiones del cuerpo en cada paciente a través de examen clínico, radiografías, y centellogramas. Se consideró que una región anatómica estaba involucrada si había evidencia clínica, radiográfica, o a través del centellograma, de un crecimiento de hueso extra en cualquier lugar de la región. Hubieron 143 regiones anatómicas involucradas y 88 regiones anatómicas no involucradas al comienzo del estudio. Sólo una de las 88 regiones anatómicas que no estaban involucradas al comienzo del estudio fue involucrada durante la terapia con isotretinoína. No obstante, 16 de los 21 pacientes (67%) experimentaron brotes importantes en 38 de las 143 (27%) regiones anatómicas involucradas mientras la terapia de isotretinoína estaba siendo administrada. La isotretinoína a dosis estables de 1 a 2 mg/kg por día redujo la incidencia de osificación heterotópica en regiones anatómicas no involucradas comparado con un grupo externo de control, siempre que la medicación fue comenzada antes de la aparición de hueso extra en esa región anatómica. Los datos no permitieron la determinación de si la isotretinoína fue efectiva o no en la prevención de brotes en regiones que tenían aún un mínimo de hueso extra al momento en que la terapia comenzó. Efectos colaterales comunes de la medicación fueron dolores de cabeza, piel y boca secas, dolores gastrointestinales (digestivos) y anemia. Precauciones extremas deberían ser tomadas en caso de utilizar esta medicación en pacientes con FOP.⁶⁷

Se intentó realizar una prueba clínica controlada, aleatoria y doble-ciego con isotretinoína, pero no fue posible debido a la carencia de interés de pacientes en este enfoque⁶⁷.

Inhibidores de mineralización

El etano-1-hidroxi-1-difosfonato (etidronato) ha sido estudiado por su efecto inhibitorio en la mineralización del hueso y su potencial para prevenir el crecimiento de hueso en dosis altas.

Desafortunadamente, en dosis altas, también causa osteomalacia (huesos blandos) y puede perjudicar la

osificación en todo el sistema esquelético, no solo en el hueso heterotópico del “segundo esqueleto”. Su utilidad, por tanto, es extremadamente limitada.

En la única serie publicada, se estudiaron los efectos de etidronato administrado intravenosamente, y corticosteroides administrados por vía oral.⁴ Treinta y un ataques de fibrodisplasia osificante progresiva fueron observados en siete pacientes durante un lapso promedio de 6 años. En 29 ataques, los autores observaron una rápida disminución de la inflamación local, la hinchazón y el dolor durante los primeros 7 días de tratamiento. Sin embargo, a pesar del tratamiento con etano-1-hidroxi-1-difosfonato, se observaron 10 osificaciones nuevas, que causaron un deterioro severo en la movilidad de articulaciones en todos los pacientes afectados. En 21 ataques, no apareció ninguna osificación ectópica. El patrón radiológico (rayos X) de osificaciones pre-existentes no cambió durante el tratamiento. Los resultados sugieren la posibilidad que el suministro intravenoso de etano-1-hidroxi-1-difosfonato y oral de corticosteroides puede ser de utilidad, pero se necesitan más datos de control sobre la resolución espontánea de brotes tempranos. Mientras que el etidronato en altas dosis tiene efectos probados sobre la inhibición de la mineralización, los nuevos bifosfonatos no poseen esta actividad. En la actualidad, nosotros no usamos etidronato regularmente para el tratamiento de FOP, y no hay razones obvias para el uso de los nuevos bifosfonatos.

Agentes quimioterapéuticos y terapia radiante

El diagnóstico definitivo de FOP a menudo se retarda a causa de la rareza de la condición y la falla en no asociar las inflamaciones tumorales del tejido blando con la malformación congénita de los dedos gordos de los pies.^{17,28} Como resultado, muchos niños con FOP son maldiagnosticados en un principio como teniendo condiciones cancerosas tal como la fibromatosis agresiva, fibrosarcoma, condrosarcoma del tejido blando, osteosarcoma del tejido blando, o linfoma.¹⁷ No es sorprendente, por lo tanto, que muchos niños con FOP han sido tratados con distintos regímenes extensivos de quimioterapia y radioterapia antes de que se realice el diagnóstico definitivo de FOP. Sería importante ver retrospectivamente si la terapia de radiación o cualquiera de los agentes quimioterapéuticos fueron útiles en alterar la historia natural de la condición. No hubo, sin embargo, evidencia anecdótica convincente

en cuanto a que la terapia de radiación o cualquiera de los agentes quimioterapéuticos estándar tales como el tamoxifeno, colchicina, vincristina, vinblastina, citoxan, metotrexato, adriamicina, o ningún otro fueran útiles para pacientes con FOP. De hecho muchas de estas medicaciones causaron efectos colaterales riesgosos de largo plazo. El uso de estos enfoques está, por tanto, contraindicado en el tratamiento de FOP.

Agentes diversos

La progresión de la lesión FOP hacia cartílago, cartílago calcificado y finalmente a hueso puede ser potencialmente retardada con el uso de antibióticos fluoroquinolónicos e inhibidores de tejidos de matriz metaloproteasa, inhibidores de la formación de la matriz osea, que son proteínas que evitan que el cuerpo destruya sus propios tejidos.¹⁹ Sin embargo los fluoroquinolones son tóxicos para el cartílago de crecimiento y el cartílago articular en dosis altas, y no hay en la actualidad modelos animales adecuados en los cuales probar su seguridad relativa y eficacia potencial en FOP. Se ha informado que el uso crónico de bloqueantes de calcio, inhibidores de mineralización, y worforina han tenido resultados insatisfactorios o equívocos. Actualmente el uso de estas alternativas medicamentosas no está indicado.

CONSIDERACIONES SOBRE TRATAMIENTOS ESPECIFICOS

En la actualidad, no hay medidas preventivas o tratamientos totalmente determinados para el FOP. La rareza de este desorden, su severidad variable, y su curso clínico fluctuante genera incertidumbres sustanciales cuando se evalúan terapias experimentales. A la fecha no ha habido pruebas clínicas controladas (suministro de placebos a través del métodos aleatorios de doble-ciego) como para evaluar el resultado relativo de cualquier terapia potencial..

En el Tercer Simposio Internacional sobre FOP (Filadelfia, PA, 2 al 5 de Noviembre del 2000), un panel internacional de médicos participó en un taller de clínica para revisar las consideraciones actuales sobre tratamientos de FOP (Tablas 1 y 2). El panel revisó muchas opciones de tratamientos actuales y potenciales para este desorden. La naturaleza impredecible de FOP ha hecho que las pruebas controladas sean difíciles de realizar, pero todos acordaron que los obstáculos eran superables.

En la evaluación de cada tratamiento potencial, el grupo se focalizó en el mecanismo conocido de acción del tratamiento, relacionándolo a la patogénesis propuesta de FOP . Se elaboraron consideraciones para el uso de cada medicación, fundamentadas en el balance de la incertidumbre clínica de cada agente cuando es utilizado para tratar FOP, contra la necesidad compasiva de controlar de modo adecuado y seguro los síntomas discapacitantes de la enfermedad, especialmente durante los brotes. Cada agente farmacológico fue clasificado dentro de una de tres categorías basándose en la experiencia experimental o anecdótica con la droga, y asimismo el conocimiento del perfil de seguridad de cada droga.

Clase I: Medicamentos que han sido ampliamente utilizadas para controlar los síntomas de brotes agudos en FOP (inflamación y dolor), con informes particulares de resultados clínicos favorables, y en general con efectos secundarios mínimos.

Ejemplos: utilización en períodos cortos de altas dosis de corticosteroides, y uso de drogas antiinflamatorias no esteroides (NSAIDs) incluyendo los nuevos inhibidores cox-2 antiinflamatorios y antiangiogénicos.

Clase II: Medicamentos que teóricamente tienen una aplicación a FOP, están aprobadas para el tratamiento de otros desórdenes, y tienen pocos efectos secundarios.

Ejemplos: Inhibidores de Leukotrieno y estabilizadores de mastocitos. El Cromolín Sódico es un inhibidor de mastocitos bien tolerado. No obstante, la absorción oral es pobre, y su efectividad potencial para FOP es desconocida.

Clase III: Nuevas drogas en investigación.

Ejemplos: talidomida, squalamina, trampa VEGF, noggin.

LOS MEDICOS QUE TRATAN PACIENTES QUE TIENEN FOP DEBEN RECORDAR QUE NINGUNO DE ESTOS MEDICAMENTOS (O CUALQUIER OTRA HASTA LA FECHA) HA DEMOSTRADO QUE PUEDA ALTERAR EL CURSO NATURAL DE FOP

CONSIDERACIONES SOBRE TRATAMIENTOS ACTUALES

Enfatizamos que este informe refleja la experiencia y opiniones de los autores en las distintas clases de medicinas que modifican síntomas, y está destinado sólo a ser una guía en esta area controvertida de la terapéutica. Aún cuando hay rasgos físicos comunes compartidos por cada persona que tiene FOP, hay diferencias entre individuos que pueden alterar los potenciales beneficios o riesgos de cualquier medicación o tipo de medicación analizada aquí. La decisión de utilizar o descartar una medicación particular debe residir en última instancia en el paciente y su médico.

Medicaciones Clase I: Para brotes agudos, el uso inmediato de prednisona en dosis de 2 mg/kg/día puede ser considerada, como dosis diaria por un máximo de cuatro días. Para un efecto beneficioso máximo, el suministro de prednisona debería ser comenzado dentro de las 24 horas del comienzo de un brote, lo que corresponde a la fase más temprana de la infiltración aguda e intensa de glóbulos blancos/linfocitos en el músculo esquelético. Luego de dos días de inicio del brote, la prednisona generalmente es menos efectiva. Si el brote responde a la medicación pero recidiva cuando la prednisona ha sido discontinuada, es improbable que repetir el ciclo sea beneficioso.

La prednisona no debería ser utilizada en brotes en el pecho o en la espalda, ya que es difícil juzgar el comienzo exacto de un nuevo brote. El uso prolongado o crónico de corticosteroides no es beneficioso, puede acelerar la osificación heterotópica, es peligroso sistémicamente y por tanto no debería ser considerado como opción. Más aún, es probable que con su uso crónico o a largo plazo se anule el eje pituitario-adrenal y se produzcan secundarismos peligrosos. El uso de la prednisona está dirigido sólo a suprimir o abortar la infiltración linfocítica temprana en el músculo esquelético y potencialmente evitar la muerte de músculo esquelético subsecuente en las etapas más tempranas de un estallido de FOP.

Cuando la prednisona es suspendida (o si un brote de más de 48 horas es indicado para ser tratado,) debería considerarse el tratamiento con un agente antiinflamatorio no esterooidal y un inhibidor de

leukotriene (medicación ClaseII). Para los pacientes que tienen más de 16 años, se puede utilizar un inhibidor de cyclooxygenasa-2 (cox-2) en lugar de una droga NSAID tradicional (droga no esteroidea anti-inflamatoria. La dosis de la medicación debería ser regulada por la respuesta clínica. El uso compasivo de inhibidores cox-2 más allá de lo indicado como propósito de la medicación, ha sido reportado anecdóticamente en niños con FOP de al menos dos años. Al igual que con todas las medicaciones antiinflamatorias no-esteroidales, deben tomarse medidas de protección gastrointestinales. Si se considera la utilización de inhibidores cox-2 a largo plazo , deberían realizarse exámenes periódicos de la función hepática y renal.

Medicaciones Clase II: pueden ser añadidas bajo la discrecionalidad del médico. El inhibidor de leukotrieno montelukast (Singulair) puede ser considerado, en una dosis de 5 mg o 10 mg por día, vía oral, para ayudar a eliminar los síntomas inflamatorios de un estallido de FOP. El uso combinado de montelukast y agentes antiinflamatorios no esteroideos o un inhibidor cox-2 puede ser considerado como un tratamiento de largo plazo, luego de la finalización de la serie de cuatro días máximo de terapia corticoides.

El cromolín sódico es un inhibidor de mastocitos generalmente bien tolerado. No obstante, la absorción oral es pobre, y su eficacia en FOP es desconocida.

Las medicaciones Clase III: están en desarrollo y no deberían ser utilizadas salvo en un estudio clínico aprobado. Los agentes anti-angiogénicos (talidomida y escualamina) están en la etapa de prueba clínica y en pre-clínica respectivamente. El uso potencial de proteínas que detienen la función de otras proteínas que causan la formación de vasos sanguíneos (trampas de factor de crecimiento vascular endotelial) están siendo consideradas. El antagonista de BMP (Noggin) está bajo intensa investigación en desarrollo pre-clínico.

CONCLUSIONES

En un libro recientemente publicado “El remedio oscuro: el impacto de la talidomida y su resurrección como medicina vital”, hay una discusión conmovedora sobre la importancia de estudios controlados a través del suministro aleatorio doble-ciego de placebo (estudios donde algunos pacientes toman la medicación en tanto otros toman placebos; ninguno de los pacientes ni de los doctores conoce cuál está siendo utilizado hasta el fin del estudio), como el “estándar de oro” para una evaluación médica.⁶⁰ Los autores escriben que nuestro trabajo como científicos disciplinados es “encontrar las preguntas adecuadas para formular, las pruebas adecuadas para realizar, y por tanto eliminar de las interpretaciones de los datos cualquier expectativa, supuesto, sesgo, o deseo que podamos tener para ver el significado de los resultados con claridad objetiva. Esa claridad puede hacer la diferencia entre encontrar la cura para una enfermedad incurable o generar falsas expectativas en millones”. No hay duda que probar drogas para FOP, aún para la prevención o el tratamiento, requerirá iguales y rigurosos principios y estrategias.^{21, 47}

Un médico que trata a un paciente con FOP nunca debe descartar una medicación disponible que pueda realmente ayudar, pero estas medicaciones deben ser también verificadas con claridad científica para determinar si, de hecho, ayudan o son simplemente el producto de un pensamiento pleno de buenos deseos (porque queremos que tengan éxito). En la ausencia de investigaciones claras basadas en evidencias derivadas de pruebas clínicas controladas, es difícil abogar por una terapia particular con entusiasmo. Aún cuando es atractivo intentar nadar con éxito a través de múltiples terapias hacia la curación, las aguas de FOP son profundas y peligrosas. La prueba clínica cuidadosamente diseñada y bien controlada puede ser en definitiva el puente más seguro sobre estas turbulentas aguas de FOP. Tal enfoque requerirá la paciencia y fortaleza de la entera comunidad FOP. Entretanto, el médico que está a cargo de un paciente con FOP debe constantemente revisar la información científica en evolución y elegir el curso más seguro y más responsable para el paciente hasta que los puentes duraderos sean construidos y su seguridad y utilidad verificadas.

AGRADECIMIENTOS

A los autores les gustaría reconocer a Doranne Lackman y Kamlesh Rai por su ayuda diligente y el extenso apoyo durante muchos meses en la preparación de este manuscrito.

Este trabajo fue apoyado en parte por La Asociación Internacional de FOP, El Centro para la Investigación en FOP y Desordenes Relacionados, La Fundación Ian Cali, El Isaac & Rose Nassau Professorship of Orthopaedic and Molecular Medicine, y los Amigos y Familias de pacientes de FOP del mundo.

**EL CONSORCIO CLINICO INTERNACIONAL DEL TERCER SIMPOSIO
INTERNACIONAL DE FIBRODISPLASIA OSIFICANTE PROGRESIVA**

Katherine M. Adler, M.D.
Consultant Paediatrician
Rochdale Healthcare NHS Trust
Birch Hill Hospital
Rochdale OL12 9QB
Lancashire
England
United Kingdom
Tel: 011 44 1706 754-0411

Jaimo Ahn, Ph.D.
FOP Research Fellow
Center for Research in FOP & Related Disorders
Department of Orthopaedic Research
The University of Pennsylvania
424 Stemmler Hall
36th & Hamilton Walk
Philadelphia, PA 19104
Tel: 215-898-8653
Email: ahnj@mail.med.upenn.edu

Randolph B. Cohen, M.D.
Attending Physician and Pediatric Orthopaedic Surgeon
& Former FOP Research Fellow
Joe DiMaggio Children's Hospital
Division of Pediatric Orthopaedics
Suite 390
1150 N. 35th Avenue
Hollywood, Florida 33021
Tel: 1-954-986-6300
Email: rbcopod@mindspring.com

J. Michael Connor, M.D.
Professor and Chief
Institute of Medical Genetics
University of Glasgow Medical School
Glasgow G3 8SJ
Scotland
United Kingdom
Tel: 011-44-141-201-0363
E-mail: J.M.Connor@clinmed.gla.ac.uk

Patricia Longo Ribeiro Delai, M.D.
Discipline of Dermatology/Medicine Department
Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
Rua Andrea Paulinetti 97 apto 901
Brooklin
cep 04707-050
Sao Paulo-SP
Brazil
Tel: 55-11-5575-1340 (office)
Email: patriciadelai@uol.com.br

Stephen Emerson, M.D., Ph.D.
Francis Wood Professor of Medicine
Chief, Division of Hematology-Oncology
Hospital of The University of Pennsylvania
510 Maloney Building
36th & Spruce Street
Philadelphia, PA 19104
Tel: 1-215-662-2359
E-mail: emersons@mail.med.upenn.edu

Francis H. Gannon, M.D.
Staff Pathologist
Department of Orthopaedic Pathology
Armed Forces Institute of Pathology
14th & Alaska Avenue, NW
Washington, DC 20306-6000
Tel: 202-782-2850
E-mail: gannon@afip.osd.mil

David Glaser, M.D.
Assistant Professor of Orthopaedic Surgery
Hospital of The University of Pennsylvania
Department of Orthopaedic Surgery
Silverstein Pavilion - Second Floor
3400 Spruce Street
Philadelphia, PA 19104, USA
Tel: 215-349-8726/8727
Fax: 215-349-5928
E-mail: dglaser@pmi-so2.uphs.upenn.edu
dglaser@mail.med.upenn.edu

Gregory V. Hahn, M.D.
Pediatric Orthopaedic Surgeon &
Former FOP Research Fellow
880 Sixth Street South
Suite 310
St. Petersburg, Florida 33701
Tel: 727-892-4133
Email: ghahn001@tampabay.rr.com

Frederick S. Kaplan, M.D.
Isaac and Rose Nassau Professor of Orthopaedic Molecular Medicine
The University of Pennsylvania School of Medicine
Hospital of The University of Pennsylvania
Department of Orthopaedic Surgery
Silverstein Pavilion - Second Floor
3400 Spruce Street
Philadelphia, PA 19104, USA
Tel: (Office) 215-349-8726/8727/(Home): Tel: 215-545-0578
Fax: 215-349-5928
Email: frederick.kaplan@uphs.upenn.edu

Joseph A. Kitterman, M.D.
Professor of Pediatrics
Department of Pediatrics and Cardiovascular Research Institute
U-503, Box 0734
University of California San Francisco
San Francisco, CA 94143-0734
Tel: 415-476-7242
Fax: 415-476-9976
Email: jkitter@itsa.ucsf.edu

Martine Le Merrer, M.D.
Professor of Genetics
INSERM U393
Hopital des Enfants Malades
149 Rue de Sevres
75015 Paris
France
Tel: 011 33-44 49 51 57
E-mail: lemerrer@necker.fr

Deanna Mitchell, M.D.
Principal Investigator of The Thalidomide Study and
Attending Pediatric Hematologist-Oncologist
DeVos Children's Hospital
Pediatric Hematology/Oncology
100 Michigan NE
Grand Rapids, MI 49503
Tel: 616-391-2086
E-mail: deanna.mitchell@spectrum-health.org

Rolf Morhart, M.D.
Physician-In-Chief and Director
The Children's Rheumatology Clinic
Trifstr. 12
D-82467 Garmisch-Partenkirchen
Germany
Tel: 011-49-8821-701 117
Email: rmorhart@web.de

Coen Netelenbos, M.D., Ph.D.
Professor of Medicine
Department of Endocrinology
University Hospital Vrije Universiteit
De Boelelaan 1117/ P.O. Box 7057
1007 MB Amsterdam
The Netherlands
Tel: 011 31 20 444 0530
E-mail: c.netelen@vumc.nl

Raj Patel, M.D.
FOP Research Fellow
Center for Research In FOP & Related Disorders
Department of Orthopaedic Research
The University of Pennsylvania
424 Stemmler Hall
36th & Hamilton Walk
Philadelphia, PA 19104
Tel: 215-898-8653
E-mail: patelrv@mail.med.upenn.edu

David M. Rocke, Ph.D
Professor
Department of Applied Science and
Department of Epidemiology and Preventive Medicine
University of California, Davis
One Shields Avenue
Davis, CA 95616
Tel: 1-530-752-0510 or 0495
E-mail: dmrocke@ucdavis.edu

John G. Rogers, M.D.
Senior Medical Geneticist
Victoria Clinical Genetics Services
The Murdoch Institute
Royal Children's Hospital Genetics Clinic
Royal Children's Hospital
Flemington Road
Parkville, Victoria 3052
Melbourne
Australia
Tel: 011 61-3 8341-6201
Email: rogersj@cryptic.rch.unimelb.edu.au

Adam Shafritz, M.D.
Assistant Professor of Orthopaedic Surgery
& Former FOP Research Fellow
Department of Orthopaedic Surgery
The Mayo Clinic
200 First Street, SW
Rochester, MN 55905
Tel: 1-507-289-6617
E-mail: a.shafritz@worldnet.att.net

Eileen M. Shore, Ph.D.
Research Associate Professor of Orthopaedics and Genetics
Director, FOP Laboratory
The University of Pennsylvania
School of Medicine
424 Stemmler Hall
36th & Hamilton Walk
Philadelphia, PA 19104
Tel: 215-898-8653/8654
Fax: 215-573-2133
E-mail: shore@mail.med.upenn.edu

Roger Smith, M.D.
Professor of Medicine
Nuffield Orthopaedic Centre
Windmill Road
Headington
Oxford OX3 7LD
England
United Kingdom
Tel: 1-507-289-6617
Email: valerie.barso@noc.anglox.nhs.uk

Neil Stahl, Ph.D.
Vice President, Pre-Clinical Development & Biomolecular Science
Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
777 Old Saw Mill River Road
Tarrytown, New York 10591-6707
Tel: 1-914-345-7431
E-mail: neil.stahl@regpha.com

Jeffrey Tabas, M.D.
Attending Physician, Emergency Department,
Assistant Professor of Medicine & Former FOP Research Fellow
University of California-San Francisco School of Medicine
San Francisco, CA 94143
Work Tel: 1-415 206-5759
Home Tel: 1-415 664-6662
E-mail: jtabas@itsa.ucsf.edu

Heinz Unterbörsch, M.D.
Attending Orthopaedic Surgeon
Orthopadische Gemeinschaftspraxis
Friedrich Offermann Str. 6
51429 Bergisch Gladbach
Bensberg
Germany
Tel: 011-49-22-04-5-10 27

J. Andoni Urtizberea, M.D.
Professor of Medicine
Service de Medecine Physique et Readaptation de l'Enfant
Hopital Raymond Poincare
92380 GARCHES
France
Tel: 011 33 1 47 10 79 00 ext. 2317
E-mail: urtiz@genethon.fr

Michael Whyte, M.D.
Professor of Medicine and Pediatrics
Washington University School of Medicine
Chief, Metabolic Bone Diseases
Shriner's Hospital for Children
2001 South Lindbergh Boulevard
St. Louis, MO 63131-3597
Tel: 314-432-3600 X181
E-mail: MWhyte@shrinenet.org

Jennifer Moriatis Wolf, M.D.
Former FOP Research Fellow
106 Blackstone Boulevard, #3
Providence, R.I. 02906
Tel: 1-401-521-2648
Email: Jennifer_Wolf@postoffice.brown.edu

Michael A. Zasloff, M.D., Ph.D.
Adjunct Professor of Genetics and Orthopaedics
The University of Pennsylvania School of Medicine
Department of Orthopaedics Research
424 Stemmler Hall
36th & Hamilton Walk
Philadelphia, PA 19104
Email: mzasloff@aol.com

**PARA PREGUNTAS EN CUIDADOS DENTALES DE PACIENTES, POR FAVOR
CONTACTAR**

Mark Helpin, D.M.D.
Department Pediatric Dentistry
2nd Floor, Main Building
Children's Hospital of Philadelphia
34th & Civic Center Boulevard
Philadelphia, PA 19104
Tel: 215-590-2805
Fax: 215-590-5990
E-mail: helpin@email.chop.edu

Burt Nussbaum, D.D.S.
Dentistry for Special People
1 South Forge Lane
Cherry Hill, NJ 08002
Tel: 856-667-2123 or 667 2593
Fax: 856-482-7825
E-mail: bikr2th@aol.com

REFERENCIAS

1. Bhatia M, Bonnet D, Wu D, Murdoch B, Wrana J, Gallacher L, Dick JE: Bone morphogenetic proteins regulate the developmental program of human hematopoietic stem cells. **J Exp Med** 189:1139-1147, 1999
2. Bianco P, Robey PG: Marrow stromal stem cells. **J Clin Invest** 105:1663-1668, 2000
3. Bosch P, Musgrave DS, Lee JY, Cummins J, Shuler T, Ghivizanni TC, Evans T, Robbins TD, Huard J: Osteoprogenitor cells within skeletal muscle. **J Orthop Res** 18:933-944, 2000
4. Brantus JF, Meunier PJ: Effects of intravenous etidronate and oral corticosteroids in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop Rel Res** 346: 117-120, 1998
5. Brighton CT, Lorch DG, Kupcha R, Reilly TM, Jones AR, Woodbury RA 2nd: The pericytes as a possible osteoblast progenitor cell. **Clin Orthop Rel Res** 275: 287-299, 1992
6. Bruno AP, Lautier D, d'Orgeix AT, Laurent G, Quillet-Mary A: Acute myeloblastic leukemic cells acquire cellular cytotoxicity under genotoxic stress: implications of granzyme B and perforin. **Blood** 96: 1914-1920, 2000
7. Cohen RB, Hahn GV, Tabas J, Peeper J, Levitz CL, Sando A, Sando N, Zasloff M, Kaplan FS: The natural history of heterotopic ossification In patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Joint Surg** 75-A:215-219, 1993
8. Connor JM, Evans, DA: Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) : the clinical features and natural history of 34 patients. **J Bone Joint Surg Br** 64:76-83, 1982
9. Connor JM: Fibrodysplasia ossificans progressiva - lessons from rare maladies. **N Engl J Med** 335: 591-593, 1996
10. Delatycki M, Rogers JG: The genetics of fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop Rel Res** 346: 1518, 1998.
11. DiCesare PE, Nimni ME, Pen L, Yazdi M, Cheung DT: Effects of Indomethacin on demineralized bone-induced heterotopic ossification in the rat. **J Orthop Res** 9:855-861, 1991
12. Economides AN, Liu X, Gannon FH, Shore EM, Kaplan FS, Kimble R, Stahl N: Therapeutic potential of the BMP antagonist noggin. **Proceedings of The Third International Symposium on Fibrodysplasia Ossificans Progressiva**; November 2-5, 2000, University of Pennsylvania School of Medicine

13. Emerson SG, Kaplan FS: Marrow stem cell transplantation - fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop Rel Res** (in press), 2001
14. Faustman DL, Steinman RM, Gebel HM, Hauptfeld V, Davie JM, Lacy PE: Prevention of rejection of murine islet allografts by pretreatment with anti-dendritic cell antibody. **Proc Natl Acad Sci USA** 81: 3864-3868, 1984
15. Feldman G, Li M, Martin S, Urbanek M, Urtizbera JA, Fardeau M, Le Merrer M, Connor JM, Triffitt J, Smith R, Muenke M, Kaplan FS, Shore EM: Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP), a heritable disorder of severe heterotopic ossification, maps to human chromosome 4q 27-31. **Am J Hum Genet** 66:128-135, 2000
16. Friedenstein AY, Lalykina KS: Lymphoid cell populations are competent systems for induced osteogenesis. **Calc Tiss Res** 4 (supplement) 105-106, 1970
17. Gannon FH, Kaplan FS, Olmsted E, Finkel G, Zasloff MA, Shore EM: Bone morphogenetic protein 2/4 in early fibromatous lesions of fibrodysplasia ossificans progressiva. **Hum Pathol** 28:339-343, 1997
18. Gannon FH, Valentine BA, Shore EM, Zasloff MA, Kaplan FS: Acute lymphocytic infiltration in an extremely early lesion of fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop Rel Res** 346: 19-25, 1998
19. Gannon FH, Glaser D, Caron R, Thompson LDR, Shore EM, Kaplan FS: Mast cell involvement in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Human Pathology**, in press, 2001
20. Glaser DL, Rocke DM, Kaplan FS: Catastrophic falls in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop Rel Res** 346:110-116, 1998
21. Hellman S, Hellman DS: Of mice but not men: problems of the randomized clinical trial. **New Engl J Med** 324: 1585-1589, 1991
22. Horwitz EM, Prockop DJ, Fitzpatrick LA, Koo WW, Gordon PL, Neel M, Sussman M, Orchard P, Marx JC, Pyeritz RE, Brenner MK: Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. **Nature Med** 5: 309-313, 1999
23. Janoff HB, Tabas JA, Shore EM, Muenke M, Dalinka MK, Schlesinger S, Zasloff MA, Kaplan FS: Mild expression of fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Rheumatol** 22:976-978, 1995

24. Janoff HB, Zasloff MA, Kaplan FS: Submandibular swelling in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. **Otolaryngol Head Neck Surg** 114:599-604, 1996
25. Janoff HB, Muenke M, Johnson LO, Rosenberg A, Shore EM, Okereke E, Zasloff M, Kaplan FS: Fibrodysplasia ossificans progressiva in two half-sisters: evidence for maternal mosaicism. **Am J Med Genetics** 61:320-324, 1996
26. Jones, MK, Wang H, Peskar BM, Levin E, Itani RM Sarfeh IJ, Tarnawski AS: Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. **Nature Med** 5: 1418-1423, 1999
27. Kaplan FS, Shore EM: The tenth annual report of the fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) collaborative research project. **FOP Connection** 14(2):16-31, 2001
28. Kaplan FS, Tabas J, Gannon FH, Finkel G, Hahn GV, Zasloff MA: The histopathology of fibrodysplasia ossificans progressiva: an endochondral process. **J Bone Joint Surg** 75-A:220-230, 1993
29. Kaplan FS, Strear CM, Zasloff MA: Radiographic and scintigraphic features of modeling and remodeling in the heterotopic skeleton of patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop Rel Res** 304: 238-247, 1994
30. Kaplan FS, Sawyer J, Connors S, Keough K, Shore E, Gannon F, Glaser D, Rocke D, Zasloff M, Folkman J: Urinary basic fibroblast growth factor: a biochemical marker for preosseous fibroproliferative lesions in patients with FOP. **Clin Orthop Rel Res** 346:59-65, 1998
31. Kaplan FS, Delatycki M, Gannon FH, Rogers JG, Smith R, Shore EM: Fibrodysplasia ossificans progressiva. In Emery EH (ed). **Neuromuscular Disorders: Clinical and Molecular Genetics**. Chichester, John Wiley & Sons Ltd. 289-321, 1998
32. Kaplan FS, Shore EM, Whyte, MP: Fibrodysplasia ossificans progressiva. pp. 435-437. In Favus MJ (ed). **Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism** - Fourth Edition. The American Society for Bone and Mineral Research, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1999
33. Katori M, Majima M: Cyclooxygenase-2: its rich diversity of roles and possible application of its selective inhibitors. **Inflammation Res** 49: 367-392, 2000

34. Kussmaul WG, Esmail AN, Sagar Y, Ross J, Gregory S, Kaplan FS: Pulmonary and cardiac function in advanced fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop Rel Res** 346: 104-109, 1998
35. Lanchoney TF, Cohen RB, Rocke DM, Zasloff MA, Kaplan FS: Permanent heterotopic ossification at the injection site after diphtheria-tetanus-pertussis immunizations in children who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Pediatrics** 126:762-764, 1995
36. Levitz CL, Cohen RB, Zasloff MA, Kaplan FS: The role of prostaglandins in bone formation. Abstracts from The First International Symposium on Fibrodysplasia Ossificans Progressiva, September 25-26, 1991, Philadelphia, Pennsylvania. **Calcif Tissue Int** 50:385-388, 1992
37. Levy CE, Lash AT, Janoff HB, Kaplan FS: Conductive hearing loss in individuals with fibrodysplasia ossificans progressive. **Am J Audiol** 8: 29-33, 1999
38. Little M-T, Storb R: The future of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: minimizing pain, maximizing gain. **J Clin Invest** 105:1679-1681, 2000
39. Luchetti W, Cohen RB, Hahn GV, Rocke DM, Helpin M, Zasloff M, Kaplan FS: Severe restriction in jaw movement after route injection of local anesthetic in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 81:21-25, 1996
40. McKay R: Stem cells - hype and hope. **Nature** 406: 361-364, 2000
41. Micheau O, Solary E, Hammann A, Dimanche-Boitrel ME: Fas ligand-independent, FADD-mediated activation of the Fas death pathway by anticancer drugs. **J Biol Chem** 274: 7987-7992, 1999
42. Moore, SE, Jump A, Smiley JD: Effect of warfarin sodium therapy on excretion of 4-carboxy-L-glutamic acid in scleroderma, dermatomyositis, and myositis ossificans progressiva. **Arthritis Rheum** 29:344-351, 1986
43. Moriatis JM, Gannon FH, Shore EM, Bilker W, Zasloff MA, Kaplan FS: Limb swelling in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Clin Orthop Rel Res** 336: 247-253, 1997
44. Nilsson SK, Dooner MS, Weier HU, Frenkel B, Lian JB, Stein GS, Queensberry PJ: Cells capable of bone production engraft from whole bone marrow transplants in nonablated mice. **J Exp Med** 189: 729-734, 1999

45. Nussbaum BL, O'Hara, I, Kaplan FS: Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) : report of a case with guidelines for pediatric dental and anesthetic management. **ASDC J Dent Child** 63: 448-450, 1996
46. Olmsted EA, Gannon FH, Wang Z-Q, Grigoriadis AE, Wagner EF, Zasloff MA, Shore EM, Kaplan FS: Embryonic overexpression of the c-fos proto-oncogene: a murine stem cell chimera applicable to the study of fibrodysplasia ossificans progressiva in humans. **Clin Orthop Rel Res** 346:81-94, 1998
47. Passamani E. Clinical trials - are they ethical? **New Engl J Med** 324: 1589-1591, 1991
48. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR: Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. **Science** 284: 143-147, 1999
49. Poznansky MC, Evans RH, Foxall RB, Olszak IT, Piascik AH, Hartman KE, Brander C, Meyer TH, PyKett MJ, Chabner KT, Kalams SA, Rosenzweig M, Scadden DT: Efficient generation of human T cells from a tissue-engineered thymic organoid. **Nat Biotechnol** 18: 729-734, 2000
50. Rocke DM, Zasloff M, Peeper J, Cohen RB, Kaplan FS: Age and joint-specific risk of initial heterotopic ossification in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop Rel Res** 301:243-248, 1994
51. Rogers DE, Osborn JE: Another approach to the AIDS epidemic. **N Engl J Med** 324: 1498-1500, 1991
52. Rosenstirn J: A contribution to the study of myositis ossificans progressiva. **Ann Surg** 68:485-520, 591-637, 1918.
53. Roush W: Protein builds second skeleton. **Science** 273:1170, 1996
54. Shafritz AB, Shore EM, Gannon FH, Zasloff MA, Taub R, Muenke M, Kaplan FS: Overexpression of an osteogenic morphogen in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **N Engl J Med** 335: 555-561, 1996
55. Shah PB, Zasloff MA, Drummond D, Kaplan FS: Spinal deformity in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Joint Surg** 76-A:1442-1450, 1994

56. Shlomchik WD, Couzens MS, Tang CB, McNiff J, Robert ME, Liu J, Shlomchik MJ, Emerson SG: Prevention of graft versus host disease by inactivation of host antigen-presenting cells. **Science** 285: 412-415, 1999
57. Shore EM, Xu M-q, Shah PB, Janoff HB, Hahn GV, Deardorff MA, Sovinsky L, Spinner NB, Zasloff MA, Wozney MA, Kaplan FS: The human bone morphogenetic protein (BMP-4) gene: molecular structure and transcriptional regulation. **Calcif Tissue Int** 63: 221-229, 1998
58. Shore EM, Rogers JG, Smith R, Gannon FH, Delatycki M, Urtizbera JA, Triffitt J, Le Merrer M, Kaplan FS: Fibrodysplasia ossificans progressiva (Chapter 12: pp 211-236). In Econs MJ. **The Genetics of Osteoporosis and Metabolic Bone Disease**. Humana Press. Totowa, N.J., 2000
59. Smith R: Fibrodysplasia (myositis) ossificans progressiva. **Clin Orthop Rel Res** 346, 7-14, 1998
60. Stephens T, Brynner R: **Dark Remedy: The Impact of Thalidomide And Its Revival as a Vital Medicine**. Perseus Books, 208 pages, 2001
61. Van Ryn J, Pairet M: Clinical experience with cyclooxygenase-2 inhibitors. **Inflammation Res**. 48:247-254, 2000
62. Viridi AS, Shore EM, Oreffo RO, Li M, Connor JM, Smith R, Kaplan FS, Triffitt, JT: Phenotypic and molecular heterogeneity in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Calcified Tissue Int** 65: 250-255, 1999
63. Vogel G: Stem cells: new excitement, persistent questions. **Science** 290: 1672-1674, 2000
64. Wagman RB, Kantanie SL, Kaplan FS: Should people with FOP have flu shots? In, Kantanie SL, Kaplan FS. (eds): **What is FOP? A Guidebook for Families**. Second edition. International FOP Association; Winter Springs, Florida, 1997
65. Weinreb, M, Saponitsky I, Keila S: Systemic administration of an anabolic dose of PGE2 in young rats increases the osteogenic capacity of bone marrow. **Bone** 20:521-526, 1997
66. Xu M-Q, Feldman G, Le Merrer M, Shugart YY, Glaser DL, Urtizbera JA, Fardeau M, Connor JM, Triffitt J, Smith R, Shore EM, Kaplan FS: Linkage exclusion and mutational analysis of the noggin gene in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Genet** 58: 291-298, 2000
67. Zasloff MA, Rocke DM, Crofford LJ, Hahn GV, Kaplan FS: Treatment of patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva with isotretinoin. **Clin Orthop Rel Res** 346:121-129, 1998

Enfatizamos que este informe refleja la experiencia y las opiniones de los autores sobre las varias clases de medicamentos para modificar los síntomas, y está destinado sólo como guía para este controvertida área de la terapéutica, y no como un conjunto específico de recomendaciones. Aún cuando hay algunos rasgos físicos comunes compartidos por cada persona que tiene FOP, hay diferencias entre individuos que pueden alterar los beneficios o riesgos potenciales de cada medicación o clase de medicación que aquí analizamos. La decisión de usar o no un medicamento determinado, debe finalmente ser considerado entre cada paciente y su médico.

CUADRO 1

CLASES DE MEDICACIONES: TALLER CLÍNICAS FOP

MEDICACIONES CLASE I

Denominación genérica	Marca	Tipo	Mecanismo de acción estimado en lo relacionado a FOP	Dosis	Efectos colaterales más importantes
Prednisona	Deltisona B	Corticosteroide	Reduce el reclutamiento de linfocitos y la infiltración del tejido; droga antiinflamatoria potente. Reduce la inflamación, la hinchazón y el edema especialmente cuando involucra el cuello y las articulaciones más importantes. No usar para brotes que involucran el tronco. Debería comenzarse dentro de las 24 horas del comienzo de un brote para efectividad máxima. Con la excepción de brotes submandibulares con riesgo de vida, no utilizar en brotes que tengan más de dos días.	2 mg/kg/día x 4 días máximo. Dosis máx: 150 mg /día Puede aplicarse un tratamiento más prolongado con reducción paulatina en brotes en la región submandibular, especialmente aquéllos que afectan la respiración o la deglución	- necrosis avascular - diabetes-cataratas - osteoporosis - dependencia crónica - inmuno supresión - supresión adrenal - retardo en el crecimiento
Ibuprofeno	Ibupirac	Medicación antiinflamatoria no esteroidal (no específica)	Antiinflamatorio y anti-angiogénico; alivio de síntomas durante un estallido. Uso potencial preventivo a través de la inhibición de prostaglandinas.	Niños: 4-10 mg/kg PO cada 6 horas, como se necesite Adultos: 200-800 mg/kg PO cada 6 horas, como se necesite	- sangrado intestinal - alteración en las funciones renales
Indomethacin		Medicación antiinflamatoria no esteroidal (no específica)	Antiinflamatorio y anti-angiogénico; alivio de síntomas durante un brote. Uso potencial preventivo a través de la inhibición de prostaglandinas.	Niños: 2-3 mg/kg/qd /día dividido 3 veces/día qd div tid Adultos: 50 mg po tid	-sangrado intestinal - perjuicios en las funciones renales
Celecoxib	Celebrex	Inhibidor ciclooxigenasa-2 (altamente selectivo)	Antiinflamatorio y anti-angiogénico; alivio de síntomas durante un brote. Uso potencial preventivo a través de la inhibición de prostaglandinas.	Niños: no aprobado Adultos: -100-200 mg PO bid (contraindicado en pacientes con alergia a drogas sulfa)	-sangrado intestinal (menos que ibuprofeno e indomethacin - perjuicios en las funciones renales
Rofecoxib	Viox	Inhibidor ciclooxigenasa-2 (altamente selectivo)	Antiinflamatorio y anti-angiogénico; alivio de síntomas durante un brote. Uso potencial preventivo a través de la inhibición de prostaglandinas.	Niños: no aprobado Adultos: -12.5-25 mg PO qd 50 mg qd x 5 días para alivio de dolor agudo	-sangrado intestinal (menos que ibuprofeno e indomethacin - perjuicios en las funciones renales

MEDICACIONES CLASE II					
Montelukast	Singulair	Inhibidor de leukotrieno	Bloquea los mediadores inflamatorios; acción complementaria a los inhibidores de ciclooxigenasa; uso potencial en la prevención a través de inhibir los leukotrienes inflamatorios	Niños: (2-5 años) 4 mg qhs 6-14 años: 5 mg qhs Adultos: 10 mg qhs	En general extremadamente bien tolerado. Raramente: angioedema, dolor de cabeza, síntomas como de gripe, fatiga, dolor abdominal
Cromolyn	Gastrocom	Estabilizador de mastocitos	Reduce la degranulación de mastocitos, pero es pobremente absorbido a través del tracto gástrico	Niños: (0 a 2 años): 20 mg/kg/g div qid; (2-12 años): 100 mg qid Adultos: 200 mg qid	En general extremadamente bien tolerado. Raramente: irritación de garganta, garganta seca, tos, gusto amargo
MEDICACIONES CLASE III					
Talidomida			Anti-angiogéneses; inmunomodulador		
Escualamina	Ninguna		Anti-angiogénesis		
Noggin	Ninguna		Bloquea la acción de BMP4		
VEGF-Trampa	Ninguna		Bloquea la acción de VEGF		

PO = por boca
trd = tres veces por día
brd = dos veces por día
qid = cuatro veces por día
qd = por día,

CUADRO 2

SITUACIONES CLINICAS COMUNMENTE EMERGENTES EN PACIENTES CON FOP: CONSIDERACIONES DEL TALLER DE CLINICAS DE FOP	
SITUACION	CONSIDERACIONES PARA EL TRATAMIENTO
Trauma en la cabeza (usualmente luego de una caída)	~ El paciente debe ser evaluado inmediatamente por un médico ~ (ver: Glaser DL, Rocke DM, Kaplan FS. Catastrophic falls in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin Orthop Rel Res 346:110-116, 1996)

**SITUACIONES CLINICAS COMUNMENTE EMERGENTES EN PACIENTES CON FOP:
CONSIDERACIONES DEL TALLER DE CLINICAS DE FOP**

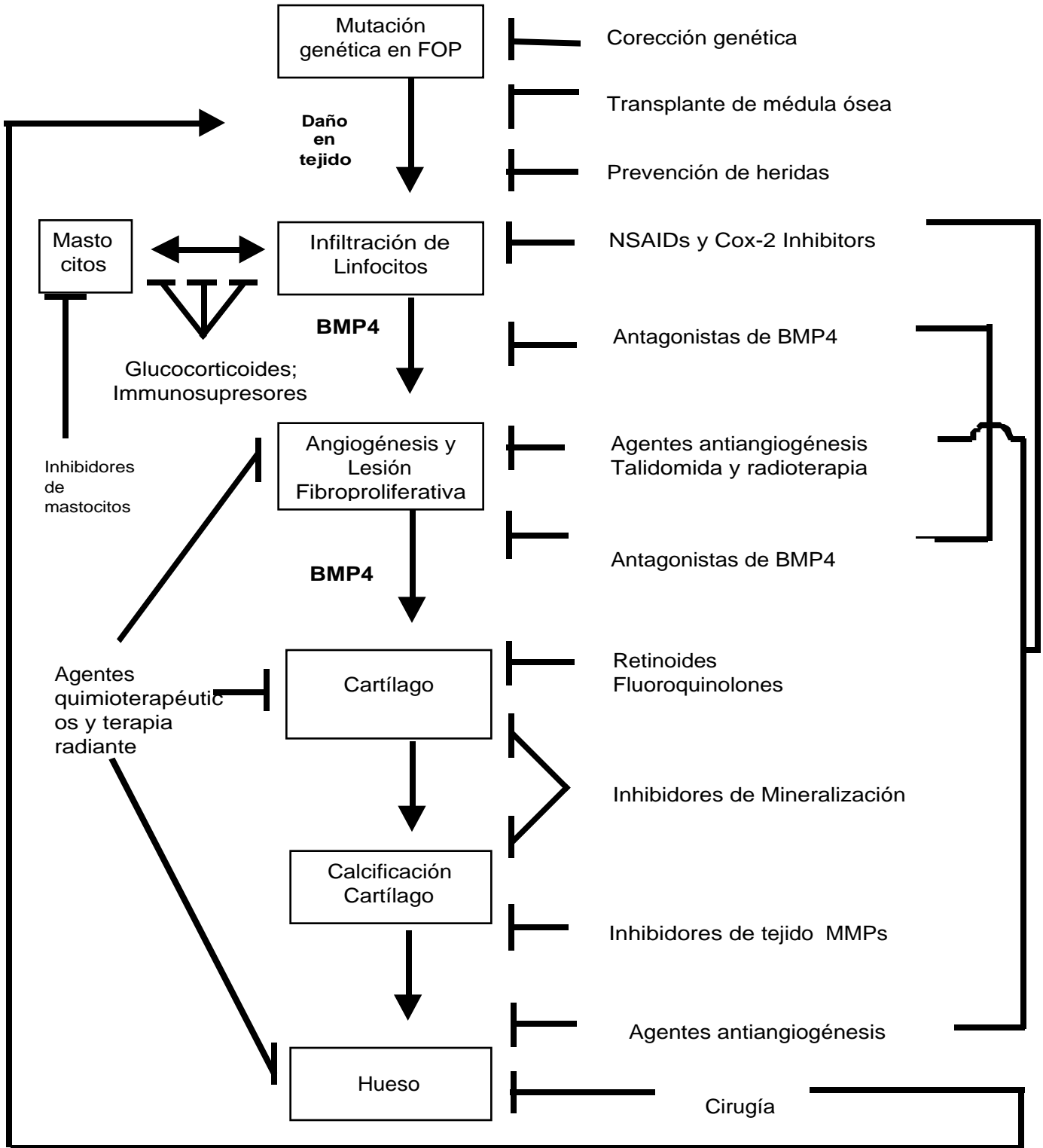
SITUACION	CONSIDERACIONES PARA EL TRATAMIENTO
<p>Trauma severo en tejido blando que amenaza el uso de una extremidad (por ejemplo, después de una caída severa)</p>	<p>~ Aplicar hielo intermetentemente, tanto como sea tolerado, al área herida durante 24 horas. ~ Considerar un curso breve de prednisona en una dosis de 2 mg/kg/día en una sola dosis diaria por sólo 4 días, comenzando inmediatamente después del trauma. Después de 4 dosis de prednisona, parar. No repetir. Si un estallido ocurre subsecuentemente, tratar sintomáticamente como se indica más abajo.</p>
<p>Brote (agudo o en movimiento) involucrando tronco (pecho, espalda) o parte de atrás del cuello</p>	<p>~ No utilizar esteroides (prednisona) ~ Considerar tratamiento sintomático con medicación anti-inflamatoria no esteroideal o inhibidor cox-2 e inhibidor de leukotrieno (montelukast) para reducir la inflamación hasta que el brote agudo o en movimiento amaine.</p>
<p>Brote involucrando (limitando movimiento de) una articulación importante de los miembros o el movimiento de la mandíbula</p>	<p>~ Considerar un curso breve de prednisona en dosis de 2 mg/kg/día en una dosis única por sólo 4 días; luego parar. Si el brote ocurre inmediatamente, no repetir la dosis de prednisona. Para una eficacia máxima, la prednisona debería ser tomada dentro de las 24 horas del comienzo de un brote. ~ Si el brote ha estado presente por más de 24 horas, no usar prednisona. En lugar de ello considerar el tratamiento de los síntomas con una medicación anti-inflamatoria no esteroideal o un inhibidor cox-2 y un inhibidor de leukotrieno (montelukast) para reducir la inflamación y la hinchazón hasta que el brote amaine.</p>
<p>Brote involucrando el área submandibular (debajo de la mandíbula)</p>	<p>~ Evitar absolutamente la manipulación de las lesiones o la palpación repetida ~ Monitorear las vías aéreas ~ Precauciones con la aspiración ~ Apoyo nutricional ~ Considerar la utilización de prednisona por un período más largo con una reducción paulatina (3-4 semanas o hasta que el brote amaine) para reducir la inflamación del tejido blando en esta área vulnerable, si las vías aéreas parecen amenazadas, o si la deglución es extremadamente dificultosa. Esta es una de las pocas situaciones en la cual se justifica un uso más prolongado de corticosteroides. ~ (Ver: Janoff HB, Zasloff MA, Kaplan FS. Submandibular swelling in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva Otolaryngol Head Neck Surg 114: 599-604, 1966)</p>
<p>Mantenimiento crónico entre brotes; posible prevención de brotes</p>	<p>~ Prevención de traumas ~ En la actualidad no hay medicación preventiva probada para los brotes de FOP ~ Se están considerando protocolos de prevención controlados, con placebo doble ciego, con inhibidores cox-2 (ver sección de inhibidores de ciclo-oxigenasa 2 en este informe)</p>

**SITUACIONES CLINICAS COMUNMENTE EMERGENTES EN PACIENTES CON FOP:
CONSIDERACIONES DEL TALLER DE CLINICAS DE FOP**

SITUACION	CONSIDERACIONES PARA EL TRATAMIENTO
Notas generales para el cuidado dental	<p>~ El cuidado dental preventivo es imperativo para pacientes con FOP. Los niños deberían recibir tratamientos regulares de tópicos con flúor. Los exámenes radiográficos (para interceptar caries para tratamientos tempranos) son necesarios. Para pacientes FOP con fusión mandibular, los enjuagues con flúor ayudan para la prevención a cualquier edad. Los enjuagues con clorhexidina pueden llegar a controlar caries incipientes.</p> <p>~ Las caries deben ser tratadas en los estadios más tempranos, si es posible. Para lesiones superficiales, el tratamiento sin la utilización de anestésicos locales puede ser útil. El control del dolor es necesario en todos los pacientes. Si la lesión por caries requiere un anestésico o el diente requiere una extracción, lo siguiente debe ser considerado: no estirar en demasía los músculos de la quijada, y no utilizar anestesia de la mandíbula en bloque. La anestesia a través de infiltración, y la anestesia intraligamentaria han sido informadas como soluciones exitosas.</p> <p>~ La ortodonsia puede ser realizada con precaución en pacientes con FOP. Las extracciones deberían ser evitadas si es posible. Podría ser mejor tener un agrupamiento posterior que tener que extraer dientes.</p> <p>~ Hacer que su dentista o dentista pediátrico contacte el Dr. Helpin o el Dr. Nussbaum para cualquier pregunta, especialmente por problemas dentales complejos que requieran un tratamiento más extensivo.</p> <p>~ (Ver: Luchetti W, Cohen RB, Hahn GV, Rocke DM, Helpin M, Zasloff M, Kaplan FS. Severe restriction in jaw movement after routine injection of local anesthetic in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 81:21-25,1996; and, Nussbaum BL, O'Hara I, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva : Report of a case with guidelines for pediatric dental and anesthetic management. ASDC J Dent Child 63: 448-450, 1996)</p>
Inmunizaciones y vacunas contra la gripe	<p>~.(Ver: "Pueden las inyecciones causar problemas?" y "La gente con FOP debería ser inyectada contra la gripe?" en la Sección VII: (Cuidados y Tratamientos) "Qué es FOP: Una guía para familias" La Guía está disponible en internet en el sitio: www.ifopa.org).</p> <p>~ (ver también: Lanchoney TF, Cohen RB, Rocke DM, Zasloff MA, Kaplan FS. Permanent heterotopic ossification at the injection site after diphtheria-tetanus-pertussis immunizations in children who have fibrodysplasia ossificans progressiva. J Pediatrics 126:762-764, 1995).</p> <p>~ Recomendaciones actualizadas sobre inyecciones contra la gripe han sido hechas siguiendo la tabulación y análisis de la encuesta reciente IFOPA Flu survey</p>
Evaluación de rutina de escucha.	<p>~.Se sugiere evaluación de rutina en todos los niños con FOP (ver: Levy CE, Lash AT, Janoff HB, Kaplan FS. Conductive hearing loss in individuals with fibrodysplasia ossificans progressiva. Am J Audiol 8: 29-33, 1999)</p>

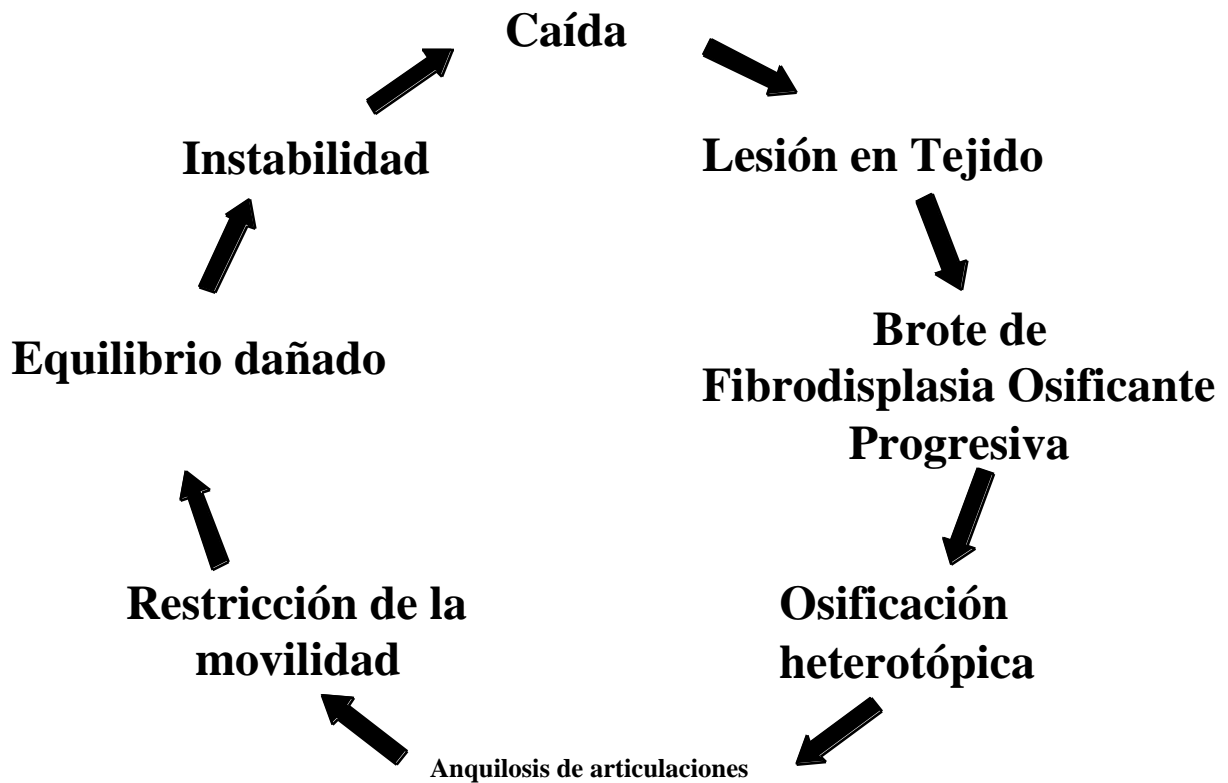
FIGURA 1

ESQUEMA HIPOTETICO DE TRATAMIENTO EN FIBRODISPLASIA OSIFICANTE



(□) Los cuadros indican las características conocidas de FOP
 (→) Las flechas indican factores causales, interacciones, o estadios de progresión
 (—|) Estas líneas indican las intervenciones hipotéticas. **Ver Texto para Detalles**

FIGURA 2



Ciclo autoperpetuante de caídas en pacientes que tienen fibrodysplasia osificante progresiva. Un trauma menor en el tejido blando puede llevar a un empeoramiento severo de la fibrodysplasia progresiva con osificación heterotópica resultante e inmovilización de articulaciones (anquilosis). Las restricciones a la movilidad por la fusión de la articulación perjudica severamente los mecanismos de balance, causando inestabilidad, resultando en caídas subsecuentes.