

MIOSITE OSSIFICANTE PROGRESSIVA

STONE MAN

J. E. FONSECA, T. EVANGELISTA, L. BARROSO, J. REIS, A. RODRIGUES GOMES

Unidade de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas. Serviço de Medicina IV.

Serviços de Neurologia e Serviço de Ortopedia.

Hospital de Santa Maria. Lisboa.

RESUMO

A miosite ossificante progressiva (MOP) é uma doença hereditária rara do tecido conjuntivo, com transmissão autossómica dominante, com penetrância completa, mas com expressão variável. O início ocorre tipicamente na infância e o envolvimento progressivo axial e da região proximal dos membros conduz a uma progressiva imobilização e deformação articular. Apresentamos um caso de uma doente de 29 anos com um quadro clínico característico de MOP e efectuamos uma revisão da patogénese, manifestações clínicas e opções terapêuticas desta doença rara.

Palavras-chave: miosite ossificante progressiva, autossómica dominante, hereditariedade

SUMMARY

Myositis Ossificans Progressiva: Stone Man

Myositis ossificans progressiva (MOP) is a rare hereditary connective tissue disease, genetically inherited as an autosomal dominant trait with complete penetrance but variable expression. The onset usually takes place during childhood and progressive involvement of the spinal cord and proximal extremities leads to immobilization and articular dysfunction. We present a case of a 29-year-old woman with the typical features of MOP and review the pathogenesis, clinical manifestations and treatment options of this rare disease.

Key words: myositis ossificans progressiva, autosomal dominant, connective tissue disease, hereditary

INTRODUÇÃO

A miosite ossificante progressiva é uma doença hereditária rara, com uma prevalência de cerca de 0,61 casos por 1 milhão de habitantes¹, com transmissão autossómica dominante mas com expressão variável^{2,3}. Como a maioria dos casos descritos não tem antecedentes familiares calcula-se que esta doença ocorra predominantemente como consequência de uma mutação esporádica^{4,5}. A sua expressão clínica conduz a uma progressiva ossificação do tecido conjuntivo e do tecido muscular estriado, causando uma limitação crescente da mobilidade articular, envolvendo a coluna vertebral, ombros, coxo-femorais e articulações periféricas, dando origem ao chamado *stone man*, síndrome previamente descrito

em apenas cerca de 600 doentes⁶.

Apresentamos um caso de miosite ossificante progressiva com 27 anos de evolução, com grave compromisso funcional, e discutimos os últimos avanços no conhecimento da fisiopatologia desta doença e as novas perspectivas terapêuticas.

CASO CLÍNICO

M.A.C.P., 29 anos, natural e residente em Lisboa, desempregada, foi aparentemente saudável até aos dois anos de idade, altura em que surgiu um nódulo inflamatório na região proximal do membro superior esquerdo. Entre os 2 e os 7 anos de idade manteve queixas dolorosas recorrentes no membro superior esquerdo,

com limitação progressiva da mobilidade do ombro e do cotovelo esquerdos. A partir dos sete anos iniciou queixas semelhantes no membro superior direito, com limitação crescente da mobilidade do ombro e cotovelo direitos e também da coluna cervical. Aos 17 anos refere episódio de início súbito de dor e tumefacção da coxa esquerda, com envolvimento progressivo de todo o membro inferior esquerdo no espaço de um mês. Um mês depois desencadeou-se processo semelhante no membro inferior direito. Ao longo do ano seguinte perdeu progressivamente a mobilidade dos joelhos e coxofemorais. Entre os 17 e os 25 anos refere episódios recorrentes de dor e tumefacção nodular nas extremidades, geralmente após traumatismos, e também limitação progressiva da capacidade de abertura da boca. Aos 25 anos esta situação agravou-se e surgiu concomitantemente uma massa cervical inflamatória que determinou disfagia para sólidos e líquidos. Foi submetida a uma intervenção cirúrgica para remoção da massa inflamatória cervical e para melhorar a mobilidade da temporo-mandibular, com clara melhoria da sintomatologia. Nos últimos quatro anos tem tido episódios esporádicos de nódulos dolorosos nos membros, sem que tenha, no entanto, ocorrido agravamento global da doença. A doente não tinha antecedentes pessoais ou familiares relevantes.

No exame objectivo destacava-se grande limitação funcional global, com ausência de mobilidade do esqueleto axial e redução muito significativa da mobilidade das articulações periféricas. A articulação temporo-mandibular estava limitada e condicionava uma redução da abertura da boca. A coluna vertebral apresentava-se anquilosada, com escoliose torácica dextroconvexa (figura 1), associada a redução da expansão torácica (1,5 cm). O ombro direito encontrava-se anquilosado em 5° de abdução, 15° de antepulsão e 60° de rotação interna; o ombro esquerdo apresentava movimentos limitados, com 0° de adução, 30° de abdução, 20° de antepulsão, 10° de retropulsão e rotação interna possível entre os 80° e os 120°. O cotovelo direito tinha a flexão possível entre os 70° e os 120°, supinação de 90° e pronação de 0°; o cotovelo esquerdo estava anquilosado em 70° de flexão e 70° de supinação. Os punhos tinham mobilidade conservada, existindo moderada rigidez das interfalângicas (figura 2). As coxo-femorais encontravam-se anquilosadas, a direita em 0° de abdução, 0° de rotação e flexão de 20°; a esquerda em 20° de abdução, 30° de flexão e 50° de rotação externa. O joelhos apresentavam uma mobilidade muito limitada, o direito com flexão possível entre 0° e 20° e o esquerdo entre 5° e 30°. As tibiotársicas e as pequenas articulações dos pés tinham uma mobilidade



Fig. 1 - Escoliose dorso-lombar e redução da expansão torácica



Fig. 2 - Ombro direito anquilosado em 5° de abdução, 15° de antepulsão e 60° de rotação interna; ombro esquerdo com movimentos limitados, com 0° de adução, 30° de abdução, 20° de antepulsão, 10° de retropulsão e rotação interna possível entre os 80° e os 120°. Cotovelo direito com flexão limitada entre os 70° e os 120°, supinação de 90° e pronação de 0°; cotovelo esquerdo anquilosado em 70° de flexão e 70° de supinação

MIOSITE OSSIFICANTE PROGRESSIVA

STONE MAN

J. E. FONSECA, T. EVANGELISTA, L. BARROSO, J. REIS, A. RODRIGUES GOMES

Unidade de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas. Serviço de Medicina IV.

Serviços de Neurologia e Serviço de Ortopedia.

Hospital de Santa Maria. Lisboa.

RESUMO

A miosite ossificante progressiva (MOP) é uma doença hereditária rara do tecido conjuntivo, com transmissão autossómica dominante, com penetrância completa, mas com expressão variável. O início ocorre tipicamente na infância e o envolvimento progressivo axial e da região proximal dos membros conduz a uma progressiva imobilização e deformação articular. Apresentamos um caso de uma doente de 29 anos com um quadro clínico característico de MOP e efectuamos uma revisão da patogénese, manifestações clínicas e opções terapêuticas desta doença rara.

Palavras-chave: miosite ossificante progressiva, autossómica dominante, hereditariedade

SUMMARY

Myositis Ossificans Progressiva: Stone Man

Myositis ossificans progressiva (MOP) is a rare hereditary connective tissue disease, genetically inherited as an autosomal dominant trait with complete penetrance but variable expression. The onset usually takes place during childhood and progressive involvement of the spinal cord and proximal extremities leads to immobilization and articular dysfunction. We present a case of a 29-year-old woman with the typical features of MOP and review the pathogenesis, clinical manifestations and treatment options of this rare disease.

Key words: myositis ossificans progressiva, autosomal dominant, connective tissue disease, hereditary

INTRODUÇÃO

A miosite ossificante progressiva é uma doença hereditária rara, com uma prevalência de cerca de 0,61 casos por 1 milhão de habitantes¹, com transmissão autossómica dominante mas com expressão variável^{2,3}. Como a maioria dos casos descritos não tem antecedentes familiares calcula-se que esta doença ocorra predominantemente como consequência de uma mutação esporádica^{4,5}. A sua expressão clínica conduz a uma progressiva ossificação do tecido conjuntivo e do tecido muscular estriado, causando uma limitação crescente da mobilidade articular, envolvendo a coluna vertebral, ombros, coxo-femorais e articulações periféricas, dando origem ao chamado *stone man*, síndrome previamente descrito

em apenas cerca de 600 doentes⁶.

Apresentamos um caso de miosite ossificante progressiva com 27 anos de evolução, com grave compromisso funcional, e discutimos os últimos avanços no conhecimento da fisiopatologia desta doença e as novas perspectivas terapêuticas.

CASO CLÍNICO

M.A.C.P., 29 anos, natural e residente em Lisboa, desempregada, foi aparentemente saudável até aos dois anos de idade, altura em que surgiu um nódulo inflamatório na região proximal do membro superior esquerdo. Entre os 2 e os 7 anos de idade manteve queixas dolorosas recorrentes no membro superior esquerdo,



Fig. 3 - Coxo-femorais anquilosadas, a direita em 0° de abdução, 0° de rotação e flexão de 20°; a esquerda em 20° de abdução, 30° de flexão e 50° de rotação externa. Joelhos com mobilidade muito limitada, o direito com flexão possível entre 0° e 20° e o esquerdo entre 5° e 30°.



Fig. 4 - Primeiro dedo de ambos os pés significativamente mais curto que os restantes.

normal (figura 3). O primeiro dedo de ambos os pés era significativamente mais curto que os restantes (figura 4).

Os exames laboratoriais eram inteiramente normais. A radiologia documentou múltiplas calcificações periarticulares (figura 5), anquilose de ambas as coxo-femorais, associado a displasia acetabular e do colo do fémur bilateral (figura 6), e encurtamento bilateral dos primeiros metatarsos (figura 7).

A teleradiografia do tórax postero-anterior mostrou uma acentuada redução dos campos pulmonares, secundária à limitação da expansão torácica e à escoliose dorsal, e as provas funcionais respiratórias confirmaram um compromisso pulmonar restritivo. O ecocardiograma apresentava uma válvula mitral redundante, com prolapso meso-tele-sistólico de ambos os folhetos, não existindo qualquer outra alteração, nomeadamente do ventrículo direito. O electrocardiograma era normal.

Foi possível localizar uma biópsia muscular do deltóide esquerdo efectuada aos sete anos de idade (cinco anos de evolução da doença). O músculo foi congelado em isopentano arrefecido em azoto líquido a -180° e foram efectuadas as técnicas histoenzimáticas de

rotina. O exame histológico não mostrou alterações significativas. (figuras 8 e 9)

A doente efectuou terapêutica com etidronato na dose de 400 mg/dia (10 mg/Kg/dia) nos últimos quatro anos, com aparente redução de novos episódios de ossificação. A cirurgia da temporo-mandibular permitiu uma melhoria importante da mobilidade desta articulação, sem que tivessem ocorrido calcificações post-operatórias significativas.

DISCUSSÃO

O início da sintomatologia da miosite ossificante progressiva é variável, mas a maioria dos doentes tem calcificação das partes moles antes dos dez anos, 50% antes dos dois anos de idade, sendo a idade média de início os 3,6 anos^{7,8}. As primeiras manifestações localizam-se na coluna vertebral e articulações proximais, decorrendo geralmente com sinais inflamatórias, por vezes com aparecimento de massas dolorosas, endurecimento dos tecidos periarticulares e perda progressiva da capacidade funcional da região afectada⁹. A doença progride nos sentidos axial-caudal, craneo-caudal e proximal-distal,



Fig. 5 - Múltiplas calcificações periarticulares condicionando diminuição da mobilidade do ombro.



Fig. 6 - Anquilose de ambas as coxo-femorais, associado a displasia acetabular e do colo do fémur bilateral.



Fig. 7 - Encurtamento bilateral dos primeiros metatarsos.

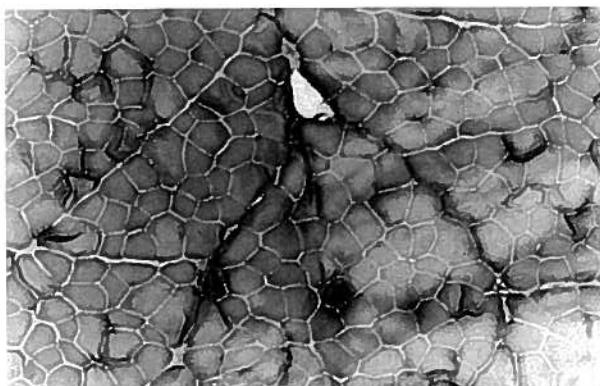
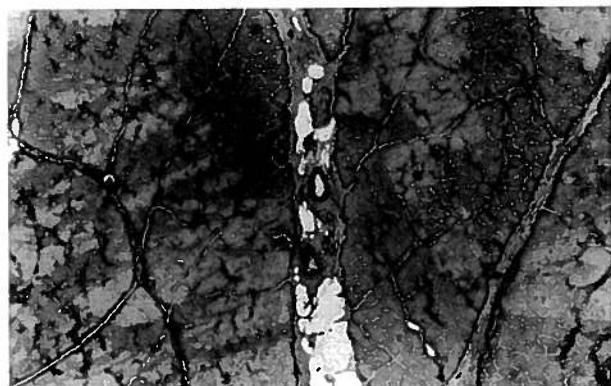


Fig. 8 e 9 - Exame histológico sem alterações significativas.

com início habitualmente na musculatura espinhal superior^{10,11}. A evolução da doença pode conduzir à fusão das articulações costoverbrais e o envolvimento assimétrico da musculatura paravertebral pode determinar o aparecimento de escoliose, factores precipitantes do aparecimento de doença pulmonar restritiva, uma causa frequente de morbidade e mortalidade^{12,13}.

A miosite ossificante decorre geralmente sem alterações laboratoriais, com excepção da elevação da velocidade de sedimentação durante os períodos de agudização. A radiologia documenta frequentemente anomalias esqueléticas constitucionais, para além do processo de calcificação periarticular e de anquilose articular que corresponde à história natural da doença. A alteração mais frequente é a microdactilia, particularmente do primeiro dedo dos pés, presente em 75 a 90% dos doentes. Outras alterações encontradas são a hipoplasia e fusão de dedos, metatarsos curtos, *hallux valgus*, clinodactilia, displasias acetabulares e do colo femoral e espinha bífida⁹.

A histopatologia desta doença varia com o tempo de evolução das lesões e só existem alterações nas áreas anatómicas afectadas. Este comportamento focal e evolutivo justifica a normalidade da biópsia obtida nesta doente, numa fase inicial e provavelmente numa área não afectada. Nas lesões precoces existe geralmente infiltrado linfocitário, macrófagos e fibroblastos, que evoluem mais tarde para áreas de tecido conjuntivo que apresentam na região central zonas de ossificação, em que se distinguem osteoblastos, osteócitos e osteoclastos¹⁴⁻¹⁷. Recentemente foi descrito a expressão aumentada da proteína morfogenética do osso 4 (BMP 4) nos fibroblastos presentes em lesões precoces de miosite ossificante. Por outro lado os linfócitos de doentes com miosite ossificante expressam também a BMP 4, facto

que ocorre raramente nos indivíduos normais¹⁸. A proteína BMP 4 está localizada no cromossoma 14q22-q23¹⁹, procurando-se neste momento evidências a favor da existência de mutações neste gene, ou na região do seu promotor, nos doentes com miosite ossificante, as quais seriam muito sugestivas da implicação deste gene na etiologia desta patologia.

Até agora não existe nenhuma terapêutica eficaz para a miosite ossificante²⁰. Existem diversos estudos envolvendo quelantes do cálcio, extractos de hormona paratiróideia e vitamina D que não revelaram resultados positivos^{21,22}. Os corticosteróides poderão ter utilidade nos períodos de agudização inflamatória, embora não esteja demonstrado a supressão da ossificação ectópica²³. O etidronato na dose de 10 a 30 mg/Kg/dia reduz a ossificação ectópica e poderá ser particularmente importante no controlo da ossificação post-operatória. Apesar de doses altas de etidronato durante longos períodos de tempo estarem associados a defeitos da mineralização óssea, fracturas e fraqueza muscular o seu uso intermitente parece ser relativamente seguro²⁴. A isotretinoína na dose de 1 a 2 mg/Kg/dia também reduz a ossificação ectópica, embora possa reduzir o crescimento ósseo e induzir calcificações das inserções ligamentares ósseas²⁵. Por fim, a opção cirúrgica, com o objectivo de remover calcificações ou permitir maior liberdade articular deve ser utilizada com muita prudência porque a doença sofre caracteristicamente um agravamento no post-operatório²⁶ e a existência de doença pulmonar restritiva e rigidez da coluna cervical aumentam o risco da anestesia²⁷.

CONCLUSÃO

Apresentámos um caso de miosite ossificante progressiva com manifestações clínicas muito características e

com um longo tempo de evolução, condicionando as complicações tardias motoras e pulmonares habitualmente descritas. É uma doença rara, existindo escassas referências na literatura médica portuguesa²⁸. O caso ilustra as dificuldades na abordagem terapêutica destes doentes, particularmente na decisão de eventuais cirurgias com vista a melhorar a capacidade funcional. Foram revistos também os últimos conhecimentos sobre a fisiopatologia e a genética desta doença que poderão constituir futuras opções terapêuticas e/ou de detecção precoce.

BIBLIOGRAFIA

1. CONNOR JM, EVANS DA: Genetic aspects of fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Med Genet* 1982; 19: 35-39
2. VASTINE JH, VASTINE MF, ARANGO O: Myositis ossificans progressiva in homozygotic twins. *AJR* 1948; 59: 204-212
3. BURTON-FANNING FW, VAUGHNA AL: A case of myositis ossificans. *Lancet* 1901; 2: 849-850
4. BECKER PE, VON KNORRE GV: Myositis ossificans progressiva. *Ergebn Inn Med Kinderheilk* 1968; 27: 1-8
5. TUNTE W, BECKER PE, VON KNORRE GV: Zur genetik der Myositis ossificans progressiva. *Humangenetik* 1967; 4: 320-351
6. BAYSAL T, ELMALI N, KUTLU R, BAYSAL O: The stone man: myositis ossificans progressiva. *Eur Radiol* 1998; 8: 470-481
7. ROGERS JG, GEHO WB: Fibrodysplasia ossificans progressiva. A survey of forty-two cases. *J Bone Joint Surg (Am)* 1979; 61: 909-914
8. CONNOR JM, EVANS DA: Fibrodysplasia ossificans progressiva. The clinical features and natural history of 34 patients. *J Bone Joint Surg (Br)* 1984; 64: 76-83
9. BRIDGES AJ, HSU K-C, SINGH A et al: Fibrodysplasia (myositis) ossificans progressiva. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24: 155-164
10. KAPLAN FS, MCCLUSKEY W, HAHN G et al: Genetic transmission of fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Bone Joint Surg* 1993; 75A:1214-1220
11. 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* 1994; 301:243-248
12. BUHAIN WJ, RAMMONAHAN G, BERGER HW: Pulmonary function in myositis ossificans progressiva. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110:333-337
13. CONNOR JM, EVANS CC, EVANS DA: Cardiopulmonary function in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Thorax* 1981; 36:419-423.
14. BONA C, STOANESCU V, DUMITRESCU MS et al: Histochemical and cytoenzymological studies in myositis ossificans. *Acta Histochem* 1967; 27:207-224
15. MAXWELL WA, SPICER SS, MILLER RL et al: Histochemical and ultrastructural studies in myositis ossificans progressiva. *Am J Pathol* 1977; 87: 483-498
16. CRAMER SF, RUEHL A, MANDEL MA: Fibrodysplasia ossificans progressiva: a distinctive bone forming lesion of the soft tissue. *Cancer* 1981; 48: 1016-1021
17. HEIDELBERGER KP, DIPIETRO M: Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatr Pathol* 1987; 7:105-109
18. SHAFRITZ AB, SHORE EM, GANNON FH et al: Overexpression of an osteogenetic morphogen in fibrodysplasia ossificans progressiva. *N Engl J Med* 1996; 335: 555-561
19. VAN DEN WIJHGAARD A, WGHUIS DO, BOERSMA CJC et al: Fine mapping of human Bone Morphogenetic Protein-4 gene (BMP4) to chromosome 14q22-q23 by in situ hybridisation. *Genomics* 1995; 27: 559-560
20. AYERS DC, PELLEGRINI JR VD, EVARTS CM: Prevention of heterotopic ossification in high-risk patients by radiation therapy. *Clin Orthop* 1991; 263: 87-93
21. BLAND JH, KIRSCHBAUM B, O'CONNOR GT et al: Myositis ossificans progressiva. Effect of intravenously given parathyroid extract on urinary excretion of connective tissue components. *Arch Intern Med* 1973; 132: 209-212
22. STAMP TC: Calcitriol dosage in osteomalacia, hypoparathyroidism and attempted treatment of myositis ossificans progressiva. *Curr Med Res Opin* 1981; 7: 316-336
23. ILLINGWORTH RS: Myositis ossificans progressiva (Munchmeyer's disease). Brief review with report of two cases treated with corticosteroids and observed for 16 years. *Arch Dis Child* 1971; 46: 264-268
24. ROGERS JG, DORST JP, GEHO WB: Use and complications of high dose disodium etidronate therapy in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Pediatr* 1977; 91: 1011-1014
25. ZASLOFF MA, ROCKE DM, CROFFORD LJ et al: Treatment of patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva with isotretinoin. *Clin Orthop* 1998; 346: 7-14
26. KAPLAN SK: Fibrodysplasia ossificans progressiva. Editorial Comment. *Clin Orthop* 1998; 346: 2-4
27. STARK WH, KRECHEL SW, EGGERS GW JR: Anesthesia in "stone man": myositis ossificans progressiva. *J Clin Anesth* 1990; 2: 332-335
28. BRANCO JC, TAVARES V, RODRIGUES M et al: Miosite ossificante progressiva. *Acta Reum Port* 1986; XI: 245-254