

Adela Alba-Leonel^{1a}, Samantha Papaqui-Alba^{2b}, Alberto Olaya Nieto^{2c}

¹Universidad Nacional Autónoma de México, Escuela Nacional de Enfermería y Obstetricia, División de Estudios Profesionales. Ciudad de México, México

²Saint Luke, Escuela de Medicina, Programa de Internado de Pregrado. Ciudad de México, México

Número de aprobación del proyecto de investigación: DI/18/204/03/098

Doi: 10.5281/zenodo.13905376

ORCID

0000-0001-9359-9590^a

0000-0001-9126-9387^b

0000-0003-2353-4147^c

Resumen

El síndrome Münchmeyer es también conocido como fibrodysplasia osificante progresiva (FOP) o síndrome del hombre de piedra. Es una enfermedad genética autosómica dominante que pertenece al grupo de las enfermedades raras o huérfanas.

Debido a que es una enfermedad rara puede ser confundida con otras enfermedades, como los tumores de tejidos blandos, linfedema, entre otras.

La fibrodysplasia osificante progresiva se caracteriza por la osificación progresiva del tejido conectivo, que se manifiesta con mayor frecuencia en la primera década de la vida, restringe el movimiento y ocasiona discapacidad y dependencia de las personas de por vida. Ocasionalmente, este síndrome se acompaña de calvicie, hipoacusia, osteocromatosis y retraso mental leve.

La importancia de conocer las diferentes enfermedades raras y contar con un censo fundamenta la posibilidad de que la población que las padece sea oportunamente diagnosticada y reciba el tratamiento que controle el dolor y disminuya la vulnerabilidad por sentirse solos, con culpa, miedo, aislamiento y angustia por no saber qué es lo que tienen.

Palabras clave:

Miositis Osificante

Enfermedades Musculoesqueléticas

Enfermedades Raras

Keywords:

Myositis Ossificans

Musculoskeletal Diseases

Rare Diseases

Abstract

Münchmeyer syndrome is also known as fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) or stone man syndrome. It is an autosomal dominant genetic disease that belongs to the group of rare or orphan diseases.

Because it is a rare disease, it can be confused with other diseases, such as soft tissue tumors, lymphedema, among others.

Fibrodysplasia ossificans progressiva is characterized by progressive ossification of connective tissue, which manifests most frequently in the first decade of life, restricts movement and causes life-long disability and dependence. Occasionally, this syndrome is accompanied by baldness, hearing loss, osteochromatosis, and mild mental retardation.

The importance of knowing the different rare diseases and having a census supports the possibility that the population that suffers from them is diagnosed in a timely manner and receives treatment that controls pain and reduces vulnerability due to feeling alone, with guilt, fear, isolation and anguish. for not knowing what they have.

Correspondencia:

Adela Alba Leonel

Correo electrónico:

adelaalbaleonel65@gmail.com

Fecha de recepción:

14/08/2023

Fecha de aceptación:

30/08/2024



Introducción

El síndrome Münchmeyer también se conoce como fibrodisplasia osificante progresiva (FOP) o síndrome del hombre de piedra. Este síndrome pertenece al grupo de las enfermedades raras o huérfanas, de origen genético, que se caracteriza por la osificación progresiva del tejido conectivo que, incluso, cuando las lesiones son menores hacen que los músculos y el tejido conectivo sean sustituidos por hueso, lo cual va limitando el movimiento de las personas, ocasionando discapacidad y dependencia de por vida.

La prevalencia a nivel mundial del síndrome del hombre de piedra es de 1:2.000.000 de habitantes. En los Estados Unidos se han reportado, al menos, 150 pacientes,^{1,2} y se estima que afecta aproximadamente a 2500 personas en todo el mundo. Este síndrome es una enfermedad genética autosómica dominante,³ sin embargo, en gran parte de las personas que la padecen se debe a una mutación en familias no afectadas previamente. La causa es por una mutación heterocigota en el receptor de activina A, tipo I (ACVR1) ubicado en el cromosoma dos, es un receptor tipo I de la proteína morfo genética ósea (BMP).^{4,5,6,7,8,9,10}

La proteína atrae células mononucleares que comienzan con el proceso de angiogénesis y estimula la formación de tejido fibroso de las células madre mesenquimales y de la apoptosis, tiene como función el control sobre los factores de crecimiento en el tejido óseo y muscular y desempeña el papel de la osificación durante el desarrollo. Las mutaciones pueden producirse de forma espontánea o heredarse como un rasgo autosómico dominante.¹¹

La Federación Mexicana de Enfermedades Raras (FEMEXER)¹² trabaja en conjunto con *The Rare Diseases Europe* (EURORDIS),¹³ que es una alianza no gubernamental dedicada a mejorar la calidad de vida de las personas que viven con enfermedades raras en Europa. Asimismo, esta federación está trabajando con el Consejo de Salubridad General e Instituciones de Salud de México y con políticos para dar una mejor calidad de vida a pacientes con enfermedades raras y crear programas de atención. El 25 febrero del 2013 se creó una red de apoyo por parte del ISSSTE, que es un espacio donde se gestionan iniciativas a favor de los pacientes con enfermedades raras. El 28 de febrero del 2008 se denominó *Día Mundial de las Enfermedades Raras*, cuyo objetivo principal es crear conciencia entre el público y los responsables de salud, y tomar decisiones generales sobre las enfermedades raras y su impacto en la vida de los pacientes.¹⁴

Características generales

En los recién nacidos este síndrome tienen un aspecto normal en general, solo presentan hallux valgus, microdactilia y monofalanges en los dedos pulgares de los pies, también pueden presentar malformación del primer metatarsiano de los dedos de ambos pies, cabe señalar que estas características se presentan en más del 95% de los casos, por lo que se ha considerado importante para el diagnóstico.^{15,16,17,18} Posteriormente se presenta osificación heterotópica de los tendones, ligamentos, articulaciones, fascias y músculo estriado de las regiones próximas a la columna vertebral, caderas y extremidades, generalmente aparece la afectación axial de progresión en sentido cráneo-caudal y proximal distal, lo que progresivamente va restringiendo el movimiento en gran parte de los pacientes hasta llevarlos a la postración en una silla de ruedas.^{19,20} Esta afectación se presenta, aproximadamente, a los 30 años de edad y dos décadas después se presentan complicaciones pulmonares.

La osificación puede aparecer en cualquier etapa de la vida, aunque es más frecuente durante la primera década.²¹ También se ha observado que se forman dolorosos nódulos fibrosos en el cuello, espalda y hombros, los cuales son precedidos de edema duro,²² con signos de flogosis y, con el tiempo, estos nódulos se encuentran en los músculos estriados, tendones o ligamentos que se van osificando y formando como hueso maduro. Conforme progresa la enfermedad se observa un crecimiento atípico de los huesos en lugares inadecuados, ocasionando limitaciones en los movimientos articulares, principalmente en cuello, codos, hombros, cadera y rodilla, impidiéndoles caminar y moverse desde etapas tempranas de su vida.²³

La osificación de la mandíbula les ocasiona problemas de masticación y del habla, el problema se agrava con la osificación de los músculos torácicos, ya que esta no les permite respirar y, conforme avanza, puede causar la muerte.^{24,25} Es importante señalar que los músculos del diafragma, lengua, ojos, cara y corazón no son afectados.¹² Ocasionalmente este síndrome se acompaña de calvicie, hipoacusia, osteocromatosis y retraso mental leve.

Diagnóstico

Esta es una enfermedad limitante y/o discapacitante que suele aumentar cuando se presentan lesiones, ya que estas pueden provocar un nuevo crecimiento óseo, por lo que no se recomienda remover huesos adicionales, ni

realizar ningún tratamiento de tipo quirúrgico en el tejido afectado.²⁶

Como es una enfermedad rara, en ocasiones se confunde con otras enfermedades como tumores de tejidos blandos o linfedema, entre otras. Cuando se practican biopsias se generan brotes dolorosos y nueva osificación heterotópica progresiva, por lo que el diagnóstico del síndrome de Münchmeyer se debe de confirmar con pruebas genéticas. El diagnóstico se puede apoyar con imágenes radiográficas, sin embargo, es importante señalar que no se muestran alteraciones hasta seis o doce meses después de que aparece el edema, que es cuando se observan los depósitos de calcio, se señala que esta afectación comienza en el omóplato y columna cervical.²⁷

Es importante mencionar que existe el 50% de probabilidad de que los hijos de un afectado hereden la mutación, la mujer afectada por este síndrome puede concebir y tener hijos, pero se considera embarazo de alto riesgo, ya que puede atentar contra su vida.

Tratamiento

Actualmente no se cuenta con un tratamiento específico, por lo que solo se brindan cuidados paliativos para reducir el edema tisular. Se prescriben altas dosis de corticoides y para el alga intensa se prescribe analgesia narcótica y analgésicos no esteroideos (AINE), inhibidores de la cox-2 y glucocorticoides orales o intravenosos, además de relajantes musculares para aliviar los espasmos y mantener la actividad lo más funcional posible.^{28,29,30}

Es importante señalar que este síndrome no mejora con el tiempo, por el contrario, se agrava conforme aumenta la edad del paciente, por lo que la esperanza de vida de estos pacientes es de, aproximadamente, 40 años.

Entre los diagnósticos diferenciales de FOP se tiene que considerar el cáncer. Una lesión temprana se puede confundir con diferentes tipos de cáncer dependiendo del estado de maduración de la lesión, así como con lesiones traumáticas. Las lesiones de la FOP pueden aparecer de

forma repentina y producen inflamaciones severas en pocas horas. Estos signos nos permiten hacer el diagnóstico diferencial de un cáncer, sobre todo por la expansión y crecimiento tan rápido, y si a esto le sumamos las características propias de este síndrome debe realizarse una prueba genética y nunca realizar una biopsia.

Dado que es una enfermedad rara, en muchas ocasiones las personas no conocen qué enfermedad padecen; en consecuencia, el profesional de salud puede diagnosticar de forma inequívoca,³¹ de aquí la importancia de conocer las diferentes enfermedades raras, por lo que es necesario contar con un censo de las mismas.

Conclusiones

- El síndrome del hombre de piedra es una enfermedad rara, pero no invisible. Actualmente existen entre 5 a 7 mil enfermedades raras en el mundo. Tan solo en México hay 7 millones de personas afectadas por estas enfermedades.
- Es una enfermedad genética que se presenta desde el nacimiento de forma progresiva y crónica con alto índice de mortalidad.
- Cabe señalar que las enfermedades raras han sido ignoradas durante mucho tiempo por el personal de salud, investigadores y políticos.
- Debido al desconocimiento del personal de salud de las enfermedades raras, así como a la limitada información, hay todavía muchos pacientes sin diagnóstico, tratamiento y cuidado, lo que en ocasiones contribuye al avance de la enfermedad.³² En el paciente y en la familia ocasiona incertidumbre e incompreensión, así como el no saber a dónde recurrir, ni cómo acceder a la poca información que hay disponible, lo que les genera desconocimiento de cómo evolucionará su estado de salud o de su pronóstico. La situación descrita los coloca en estatus de vulnerabilidad psicológica, social, económica y cultural.

Bibliografía

1. Rodríguez-Lucenilla MI, Sánchez M, Giménez F, et al. Fibrodysplasia osificante progresiva, la enfermedad del hombre de piedra. *An Pediatr.* 2012;77(4):286-287. doi:10.1016/j.anpedi.2012.02.003
2. Shore EM, Feldman GJ, Xu M, et al. The genetics of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Rev Bone Miner Metab.* 2005;3:201-204. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1385/BMM:3:3-4:201#citeas>
3. Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: clinical and genetic aspects. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;1:6:80. doi: 10.1186/1750-1172-6-80.
4. Pignolo RJ, Foley KL. Nonhereditary Heterotopic Ossification: Implications for injury, arthropathy, and aging. *Clinic Rev Bone Miner*

- Metab. 2005;3:261-266. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1385/BMM:3:3-4:261.pdf?pdf=button>
5. Guía de Orientaciones para la Valoración de la Discapacidad en Enfermedades Raras. Consejería de Políticas Sociales y Familia. Dirección General de Atención a Personas con Discapacidad. Centros Base de Valoración y Orientación a Personas con Discapacidad de la Comunidad de Madrid y Centro Regional de Coordinación y Valoración Infantil (CRECOVI) de la Comunidad de Madrid. 5 edición-Madrid: 2020; 77-79
 6. Chakkalakal SA, Uchibe K, Convente MR, et al. Palovarotene inhibits heterotopic ossification and maintains limb mobility and growth in mice with the human ACVR1(R206H) Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) mutation. *J Bone Miner Res.* 2016; 31(9):1666-1675. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26896819>
 7. Shore EM, Xu M, Feldman GJ, et al. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. *NatGenet [Internet].* 2006 [consultado el 28 de noviembre de 2022];38(5):525-527. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16642017/>
 8. Kaplan FS, Glaser DL, Pignolo RJ, et al. A new era for fibrodysplasia ossificans progressiva: a druggable target for the second skeleton. *Expert Opin Biol Ther.* 2007;7(5):705-712. Disponible en: 10.1517/14712598.7.5.705
 9. Kaplan FS, Groppe J, Pignolo RJ, et al. Morphogen receptor genes and metamorphogenesis. *Skeleton keys to metamorphosis. Ann NY Acad Sci.* 2007;1116:113-133. Disponible en: <https://doi.org/10.1196/annals.1402.039>
 10. Kaplan FS, Xu M, Seemann P, et al. Classic and atypical fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) phenotypes are caused by mutations in the bone morphogenetic (BMP) Type I receptor ACVR1. *Hum Mutat.* 2009;30(3):379-390. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19085907/>
 11. McKusick VA. *Heritable Disorders of Connective Tissue.* St Louis: C.V. Mosby Company; 1979. Disponible en: <http://garfield.library.upenn.edu/classics1979/A1979HZ23400001.pdf>
 12. Federación Mexicana de Enfermedades Raras. *Enfermedades Raras. Información de salud.* Ciudad de México: FEMEXER; 2016. Disponible en: <http://www.femexer.org/enfermedades-raras/>
 13. EURORDIS Rare Diseases Europe. *What is a rare disease? Information & support.* [consultado el 1 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.eurordis.org/information-support/what-is-a-rare-disease/>
 14. IntraMed. *Día Mundial de las Enfermedades Raras [Internet]. Noticias médicas.* Buenos Aires, Argentina: INTRAMED; 2020. Disponible en: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenido=95610>
 15. Shah Z, Rausch S, Arif U, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva (stone man syndrome): a case report. *J Med Case Rep.* 2019; 13(1):364. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31785620/>
 16. Hildebrand L, Kegler M, Walther M, et al. Limb specific Acvr1_ knockout during embryogenesis in mic exhibits great toe malformation as seen in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP). *Developmental Dynamics.* 2019;248(5):396-403. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/dvdy.24>
 17. Kaplan FS, Le Merrer M, Glaser DL, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(1): 91-205. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2007.11.007>
 18. Kaplan FS, Shore EM, Connor JM. Chapter 21 Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. En: Royce M y Steinmann, B editores. *Connective Tissue and Its Heritable Disorders: Molecular, Genetic, and Medical Aspects.* 2ª edición. Nueva York: Wiley-Liss, Inc; 2002.
 19. Connor JM, Evans DA. Fibrodysplasia osificante progresiva. Las características clínicas y la historia natural de 34 pacientes. *J Bone Joint Surg Br.* 1982;64(1):76-83. doi: 10.1302/0301-620X.64B1.7068725.
 20. Kaplan FS, Shore EM. Fibrodysplasia (miositis) osificante progresiva. En: Rosen CS, editor. *Introducción a las enfermedades óseas metabólicas y trastornos del metabolismo mineral.* Sociedad Estadounidense para la Investigación de Huesos y Minerales; Lippincott-Raven, Filadelfia, Pensilvania: 2008. págs. 442-444.
 21. Shore EM, Kaplan FS. Insights from a rare genetic disorder of extra-skeletal bone formation, fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *Bone.* 2008;43(3):427-433. Disponible en: 10.1016/j.bone.2008.05.013
 22. Kaplan FS, Xu M, Glaser DL, et al. Early diagnosis of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatrics.* 2008;121(5):e1295-e1300. Disponible: 10.1542/peds.2007-1980
 23. Kaplan FS, Glaser DL, Shore EM, et al. El fenotipo de la fibrodysplasia osificante progresiva. *Clin Rev Bone Mineral Metabol.* 2005;3:183-188.
 24. Baidoo RO, Dayie MS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: a case report. *Ghana Med J.* 2016;50(4):248-250. Disponible en: 10.4314/gmj.v50i4.8
 25. Kaplan FS, Zasloff MA, Kitterman JA, et al. Early Mortality and Cardiorespiratory Failure in Patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(3):686-91. doi: 10.2106/JBJS.I.00705.
 26. Glaser DL, Rocke DM, Kaplan FS. Caídas catastróficas en pacientes con fibrodysplasia osificante progresiva. *Clin Orthop Relat Res.* 1998; (346):110-116.
 27. Mishima K, Kitoh H, Haga N, et al. Radiographic characteristics of the hand and cervical spine in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Intractable Rare Dis Res.* 2014;3(2):46-51. Disponible en: 10.5582/irdr.2014.01009
 28. Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: diagnosis, management, and therapeutic horizons. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013;10(02):437-448. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23858627/>
 29. Rogoveanu O, Traistaru R, Strebă CT, et al. Clinical, evolution and therapeutical considerations upon a case of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *J Med Life.* 2013;6(4):454-458. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24868261/>
 30. Kaplan FS, Al Mukaddam M, Baujat G, et al. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. *Proc Intl Clin Council FOP.* 2019;1:1-111. Disponible en: https://fopaustralia.org/wp-content/uploads/2019/06/FOP_TREATMENT_GUIDELINES_June_2019.pdf
 31. Kitterman JA, Kantanie S, Rocke DM, et al. Iatrogenic harm caused by diagnostic errors in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatrics.* 2005;116(5):e654-e661. Disponible en: 10.1542/peds.2005-0469
 32. Guía de recursos en Enfermedades Raras. Buenos Aires, Argentina: INTRAMED; 2009.
-
-
Cómo citar este artículo/To reference this article:
Alba-Leonel A, Papaqui-Alba S, Olaya-Nieto A. Una enfermedad rara: síndrome de Münchmeyer o síndrome del hombre de piedra. *Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc.* 2024;32(4):e1434. doi: 10.5281/zenodo.13905376