

FIBRODISPLASIA OSSIFICANTE PROGRESSIVA (FOP)

Assunto

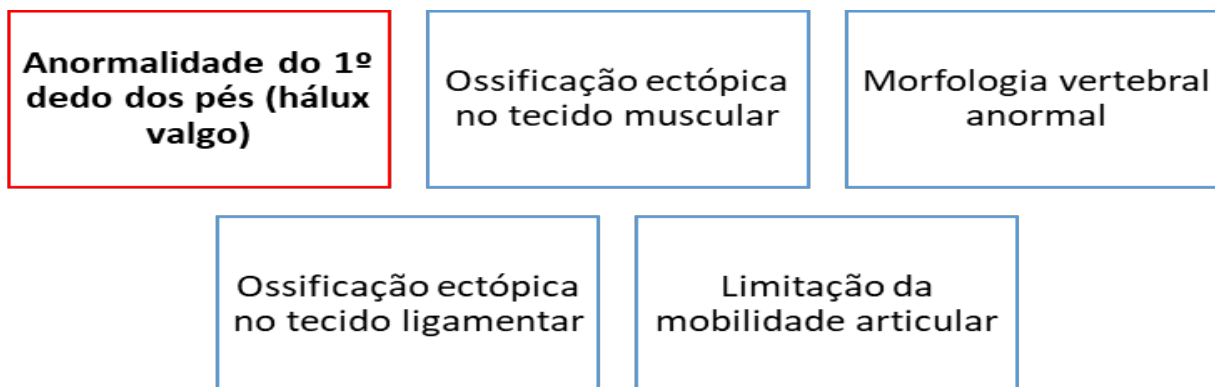
Trata-se da necessidade de ampliar o conhecimento dos profissionais da saúde para a qualificação das ações necessárias a detecção precoce da Fibrodissiplasia Ossificante Progressiva (FOP). A iniciativa é fruto de uma elaboração conjunta da Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS), da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) e da Secretaria de Gestão do Trabalho e Educação em Saúde (SGTES), do Ministério da Saúde (MS), com a colaboração de especialistas.

Informações Resumidas

- a. A fibrodissiplasia ossificante progressiva (FOP) é uma doença de origem genética na qual os músculos esqueléticos e o tecido conjuntivo são gradualmente substituídos por tecido ósseo, num processo conhecido por ossificação.
- b. A FOP leva à formação óssea fora do esqueleto (ossos extra esqueléticos ou heterotópicos) afetando tendões e ligamentos, entre outras partes do corpo, o que acaba por restringir os movimentos dos indivíduos por ela acometidos.
- c. O processo de ossificação heterotópica geralmente se torna perceptível na primeira infância, afetando os movimentos do pescoço, dos ombros e dos membros.
- d. **Pessoas com FOP nascem com anormalidade nos primeiros pododáctilos (dedos maiores dos pés) – hálux valgo – o que pode levar à suspeita diagnóstica. Esse é um sinal especialmente útil no exame do recém-nascido.**
- e. **O diagnóstico precoce, na sala de parto ou nas primeiras consultas pediátricas, pode ajudar a reduzir o impacto da doença sobre a vida da criança.**
- f. **Traumas (como quedas), procedimentos médicos invasivos, processos inflamatórios e infecções, podem desencadear surtos de edema local e inflamação muscular (chamada miosite).**
- g. Nos indivíduos com FOP os episódios de miosite podem durar de dias a meses, e geralmente resultam em crescimento ósseo permanente na área lesionada.
- h. A FOP tem relação com uma mutação no gene ACVR1, de herança autossômica dominante, e é uma doença incurável. A oferta de cuidados multi profissionais e o uso de alguns medicamentos podem amenizar os seus sinais e sintomas.

Sinais de Alerta

O diagrama abaixo traz os principais sinais que levam à suspeita diagnóstica de FOP:



Considerações Clínicas e Assistenciais

A fibrodissiplasia ossificante progressiva (FOP) é um distúrbio autossômico dominante do tecido conjuntivo, caracterizado pela malformação congênita dos dedos maiores dos pés (hálux) e ossificações heterotópicas progressivas que se desenvolvem em padrões anatômicos e temporais previsíveis, levando à imobilidade progressiva (**Figura 1**). Essa doença atinge ambos os sexos e todos os grupos étnicos. Estima-se que, no mundo, existam 4.000 indivíduos afetados, com uma incidência estimada de 1 caso para cada 1,4 milhão de pessoas.

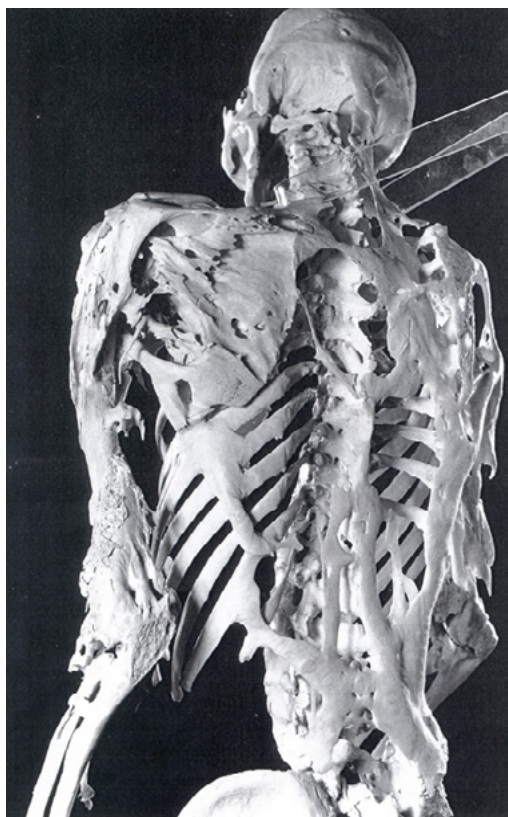


Figura 1 - Harry Eastlack, esqueleto de pessoa com FOP. Fonte: Mutter Museum Filadélfia-EUA. Disponível em www.ifopa.org

Os indivíduos com FOP nascem com o dedo maior do pé (hálux) malformado bilateralmente (**Figura 2**), sendo que aproximadamente 50% também têm polegares malformados. Essas anomalias estão presentes ao nascimento e são o primeiro sinal dessa enfermidade. O hálux é encurtado, com o primeiro metatarso distal malformado e a primeira falange ou articulação interfalangiana ausente ou anormal. Outras malformações dos dedos das mãos e pés incluem a rotação do hálux em direção aos outros dedos do pé (hálux valgo), dedos dos pés e mãos anormalmente encurtados (microdactilia) e fixação permanente do quinto dedo em uma posição curvada (clinodactilia). Também pode ocorrer a ausência completa dos háluces. Outros sinais congênitos de FOP incluem osteocondromas tibiais mediais, malformação da parte superior da coluna vertebral (vértebras cervicais) e um colo do fêmur anormalmente curto e grosso.

A FOP deve ser prontamente identificada, baseando-se apenas na história clínica, no exame físico e nos achados radiográficos, e deve ser diagnosticada durante o período neonatal. A suspeita de FOP deve ser levantada **NO MOMENTO DO PARTO AO SEREM CONSTATADAS AS MALFORMAÇÕES DOS DEDOS GRANDES DOS PÉS E CONFIRMADA MAIS TARDE** em criança que apresenta edemas migratórios de partes moles na

presença de malformação do hálux. Ressalta-se que a informação deve ser lançada no campo específico de anomalias congênitas da Declaração de Nascido Vivo (DNV) com vistas a gerar informações epidemiológicas sobre a FOP.



Figura 2 - Pés de recém-nascido com sinal característico de FOP. Fonte www.ifopa.org

O diagnóstico da FOP pode ser feito ao nascimento através do exame físico completo do recém-nascido, que já é realizado por pediatra ou enfermeiro com especialização pediátrica, ainda no serviço de saúde onde ocorreu o parto. Assim como ocorre com todo defeito congênito diagnosticado, a criança deverá ser encaminhada para acompanhamento e tratamento adequado, que deve ser oferecido pela Rede de Atenção à Saúde, conforme previsto na Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Criança (PNAISC).

Não são necessárias cintilografia óssea e tomografia computadorizada para o diagnóstico de FOP, uma vez que o osso heterotópico é demonstrado por radiografias simples.

Com a suspeita ou o diagnóstico de FOP, o paciente poderá ser encaminhado para avaliação por médico especialista, a fim de complementar a investigação diagnóstica com confirmação ou não do caso. As equipes da Atenção Especializada à Saúde, no nível secundário do SUS, poderão avaliar o impacto da doença no organismo da criança, procedendo à adequada orientação sobre os cuidados assistenciais e a necessidade de adoção de alguma medida complementar. De modo geral, os serviços que atendem pessoas com doenças raras estão localizados em hospitais-escola ou hospitais universitários. Na Atenção Especializada no nível terciário, o paciente poderá dispor da complementação diagnóstica, terapêutica ou cirúrgica, com avaliação por outros especialistas e acesso a tratamentos de alta complexidade, quando indicados.

A frequência de episódios agudos (surto) e períodos de latência, bem como a evolução da FOP nos pacientes é altamente variável. O diagnóstico diferencial é mandatório, pois as agudizações da FOP devem ser diferenciadas dos processos inflamatórios de tumores ósseos e da fibromatose juvenil agressiva.

O tratamento atualmente disponível é direcionado para medidas de melhora dos sintomas e prevenção da piora do quadro inflamatório da doença. Para isso é necessário prevenir todo tipo de trauma, acidental ou não, tais como cirurgias para retirada de ossos heterotópicos ou correção de malformações esqueléticas, injeções intramusculares (incluindo as do calendário



Figura 3 - Criança com inchaços que se assemelham a tumores são surtos (flare-ups) da FOP em crianças. Fonte: www.ifopa.org

nacional de imunizações), anestésias odontológicas, manipulação agressiva das articulações (inclusive por fisioterapia), esporte de contato físico e quedas, entre outros. O tratamento medicamentoso atual é baseado no uso de corticoides e anti-inflamatórios não esteroidais na fase aguda da doença, a fim de limitar o processo inflamatório

ATENÇÃO: Ao se encaminhar o paciente para outros especialistas para uma investigação de quaisquer outras doenças que o acometam, é importante informar a equipe acerca do quadro de FOP e que procedimentos invasivos podem causar piora no quadro.

Com o diagnóstico estabelecido e após orientações à família, a criança com FOP pode ser acompanhada nos ambulatórios especializados e nos Centros Especializados em Reabilitação (CER), que podem atuar como pontos coordenadores de cuidado assistencial. Atualmente, há CER implantados em todos os estados brasileiros.

Salienta-se o seguimento do cuidado pela Atenção Primária em Saúde (**Figura 4**), que pode monitorar o desenvolvimento da criança mediante o preenchimento de instrumentos específicos, como a Caderneta da Criança e a Caderneta do Raro, que fornecem orientações às pessoas com doenças raras e visa garantir o acompanhamento das alterações de condição de saúde do indivíduo ao longo da vida. Nesses instrumentos devem ser registradas todas as informações sobre o atendimento à criança nos serviços de saúde, de educação e de assistência social, o que facilitará o acompanhamento multidisciplinar em diferentes unidades de saúde. Nestes instrumentos constam roteiros detalhados para realização do exame físico completo da criança e da diversidade de anormalidades que podem ser identificadas clinicamente.

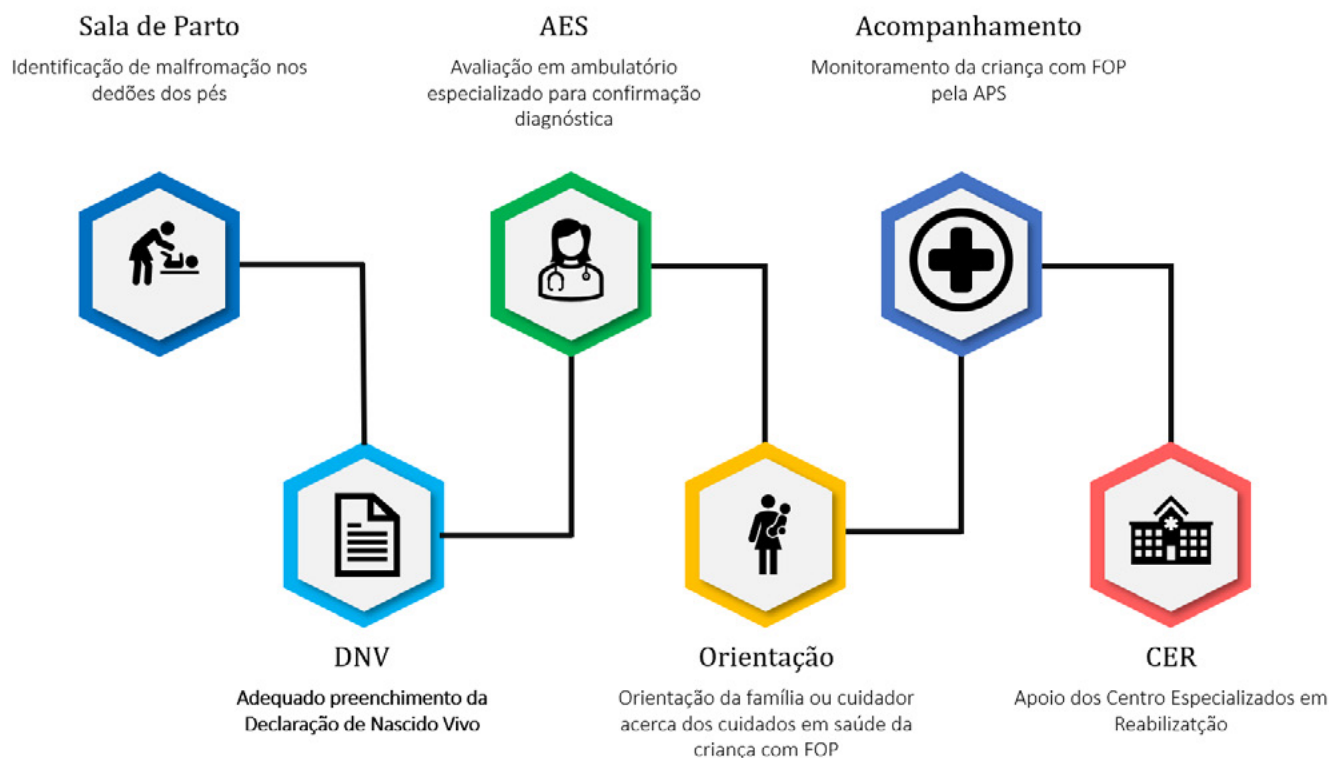


Figura 4 - Fluxo assistencial de crianças com FOP

A FOP impõe um quadro dramático ao indivíduo acometido e sua incidência é bastante limitada, sendo classificada como doença rara. As diretrizes para a atenção aos pacientes com doença rara são objeto de uma política específica do Ministério da Saúde, instituída pela Portaria GM/MS 199, de 30 de janeiro de 2014 (incluída na Portaria de Consolidação Nº 2/2017, em seu Anexo XXXVIII).

Informações Resumidas sobre a FOP

Descrição	É uma doença extremamente rara do tecido conjuntivo, em que uma mutação genética altera o mecanismo de reparo do corpo e faz com que o tecido conjuntivo (incluindo músculo, tendão e ligamento) sofra processo de ossificação quando danificado.
Sinônimos	<ul style="list-style-type: none">• Fibrodissiplasia ossificante progressiva (FOP)• Miosite ossificante progressiva• Síndrome do “homem de pedra”
Diagnóstico diferencial	A anamnese, o exame físico e os achados radiográficos praticamente determinam o diagnóstico, mas o diagnóstico diferencial deve levar em consideração outras causas de ossificação ectópica, como a osteodistrofia hereditária de Albright, a calcificação heterotópica pseudomaligna, a heteroplasia óssea progressiva e mesmo um câncer ósseo (osteossarcoma). Nos surtos, o diagnóstico diferencial deve ser feito com processos inflamatórios de tumores ósseos e com a fibromatose juvenil agressiva.
Teste preditivo	Não há.
Avaliação familiar de risco	O aconselhamento genético pode ser indicado.
Tratamento	O tratamento atualmente disponível é direcionado a medidas para a melhoria dos sintomas e prevenção de piora do quadro inflamatório da doença.
Incidência	<1 / 1.400.000
Padrão de herança	A FOP é uma doença genética, que, na maioria dos casos, deve-se a uma mutação de forma espontânea no gene ACVR1. No restante dos casos, pode ser herdada de um dos pais por meio de um padrão autossômico dominante.
Idade de início	Infância
Padrão de distribuição	Sem relação direta com características étnicas, sexuais ou geográficas.
Etiologia	Todos os pacientes têm mutações “missense” heterozigóticas no ACVR1 em aminoácidos conservados.
Genes envolvidos	Receptor de ativina A tipo I/quinase 2 semelhante a ativina (ACVR1/ALK2), um receptor de proteína morfogenética óssea (BMP) tipo I, localizado no cromossomo 2q23-24.
Prova molecular	Análise de sequência de DNA de éxons codificadores de proteínas e “splice junctions”.
ORPHA	337 - Fibrodysplasia ossificans progressiva
OMIM	135100 - Fibrodysplasia ossificans progressiva
GARD	6445 - Fibrodysplasia ossificans progressiva
CÓDIGO CID-10	M61.1 – Miosite ossificante progressiva
CÓDIGO CID-11	FB31.1 - Fibrodissiplasia ossificante progressiva

Considerações Finais

Asuspeita de FOP por meio da observação dos dedos maiores dos pés (malformados ou não) ao nascimento é uma medida simples, sem custos e que guiará ao diagnóstico precoce, evitando procedimentos inadequados e desnecessários para o paciente, e uma possível piora iatrogênica..

Enfatiza-se a importância da qualidade do exame físico realizado, principalmente por pediatras e enfermeiros pediátricos ao nascimento e durante as consultas de puericultura na Atenção Primária à Saúde, a fim de se oportunizar o diagnóstico precoce, oferecer o melhor tratamento disponível e evitar agravos às pessoas afetadas pela FOP. O Aconselhamento Genético (AG) do paciente e sua família por médico geneticista também é fundamental para a avaliação das possibilidades da herança genética envolvida. Soma-se a isso a necessidade de divulgação das principais doenças raras que afetam os recém-nascidos e crianças, garantindo que todos os profissionais das equipes multiprofissionais de saúde possam estar preparados para atender essa população.

Referências Consultadas

Agrawal U, Tiwari V. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. [Updated 2021 Dec 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576373/>

Agrawal U, Tiwari V. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. 2021 Dec 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 35015398.

Akesson LS, Savarirayan R. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. 2020 Jun 11. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558090/>

Baujat G, Choquet R, Bouée S, Jeanbat V, Courouve L, Ruel A, Michot C, Le Quan Sang KH, Lapidus D, Messiaen C, Landais P, Cormier-Daire V. Prevalence of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in France: an estimate based on a record linkage of two national databases. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Jun 30;12(1):123. doi: 10.1186/s13023-017-0674-5. PMID: 28666455; PMCID: PMC5493013.

Bravenboer, N., Micha, D., Triffit, J. et al. Clinical Utility Gene Card for: Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Eur J Hum Genet* **23**, 1431 (2015). <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.274>

Delai PLR, Kantanie S, Santili C, Kaplan FS. Fibrodysplasia Ossificante Progressiva: Uma Doença Hereditária de Interesse Multidisciplinar. *Rev Bras Ortop*. 2004;39(5):205-213.

Garcia-Pinzas, Jesus et al. Fibrodysplasia ossificante progressiva: diagnóstico em atenção primária. *Revista Paulista de Pediatria* [online]. 2013, v. 31, n. 1 [Acessado 29 março 2022], pp. 124-128. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0103-05822013000100020>>. Epub 19 Abr 2013. ISSN 1984-0462. <https://doi.org/10.1590/S0103-05822013000100020>.

Kaplan FS, et al. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. *Proc Intl Clin Council FOP* 2: 1-128, 2021. <https://www.iccfop.org/dvlp/wp-content/uploads/2021/08/guidelines-aug-2021.pdf>

Nikishina I, Arsenyeva S, Matkava V, Arefieva A, Kaleda M, Pachkoria T, Kolkhidova. Useful experience of rheumatologists for understanding of the disease origin and approaches to therapy in fibrodysplasia

ossificans progressiva. *Annals of the rheumatic diseases*, 2021. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021: 80 (SUPPL 1), 249-250. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02303755/full>

NORD. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. Acesso em março de 2022. Disponível em <https://rarediseases.org/rare-diseases/fibrodysplasia-ossificans-progressiva/>

Oliveira, AC; Araújo, EMV. Fibrodysplasia ossificante progressiva: artigo de revisão. *Revista de Trabalhos Acadêmicos – Universo Recife*, Recife, v. 1, n. 1, 2014.

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). The Johns Hopkins University. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva; FOP. Entry No:135100. Last Updated 09/19/2017. Acesso em março de 2022. Disponível em: <http://omim.org/entry/135100>.

ORPHANET. Fibrodysplasia ossificans progressiva. Acesso em março 2022. Disponível em: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=205&Disease_Search_diseaseGroup=Fibrodysplasia-ossificans-progressiva&Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Fibrodysplasia-ossificans-progressiva&title=Fibrodysplasia%20ossificans%20progressiva&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=205&Disease_Search_diseaseGroup=Fibrodysplasia-ossificans-progressiva&Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Fibrodysplasia-ossificans-progressiva&title=Fibrodysplasia%20ossificans%20progressiva&search=Disease_Search_Simple)

Pignolo, R.J., Shore, E.M. & Kaplan, F.S. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Clinical and Genetic Aspects. *Orphanet J Rare Dis* **6**, 80 (2011). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-80>

Shore, E., Xu, M., Feldman, G. et al. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nat Genet* **38**, 525–527 (2006). <https://doi.org/10.1038/ng1783>

NATAN MONSORES DE SÁ
Consultor técnico da CGAE/DAET/SAES

MARIA DENISE FERNANDES CARVALHO DE ANDRADE
Consultora Técnica da SGTES

PATRÍCIA PERES DE SOUZA
Coordenadora-Geral Substituta
Coordenação-Geral de Assistência Especializada – CGAE/DAET/SAES/MS

ANA PATRÍCIA DE PAULA
Diretora Substituta
Departamento de Atenção Especializada e Temática - DAET/SAES/MS

ANTÔNIO RODRIGUES BRAGA NETO
Diretor do DAPES/SAPS

PATRICIA LONGO RIBEIRO DELAI
Médica especialista em FOP
Colaboradora MS

MARIA INEZ PORDEUS GADELHA
Chefe de Gabinete
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde – SAES/MS

MAÍRA BATISTA BOTELHO
Secretária de Atenção Especializada à Saúde – SAES/MS

RAPHAEL CÂMARA MEDEIROS PARENTE
Secretário de Atenção Primária à Saúde - SAPS/MS

HÉLIO ANGOTTI NETO
Secretário de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde – SGTES/MS