

Fibrodisplasia ossificante progressiva: relato de caso

Progressive fibrodysplasia ossificans: case report and literature review

Fibrodisplasia osificante progresiva: reporte de un caso y revisión de la literatura

Tayana Evelling Uchôa da Silva¹, Bárbara Seabra Carneiro¹, André Borges de Oliveira², Jessica Carvalho da Silva¹, Camila Maria Paiva França Telles¹.

RESUMO

Objetivo: Relatar um caso de Fibrodisplasia Ossificante Progressiva (FOP), diagnosticado na infância, descrever características marcantes da doença e reforçar a importância do diagnóstico precoce e manejo preventivo adequado. **Detalhamento do caso:** Paciente de 7 anos de idade, pardo, sexo masculino, aparentemente saudável até os seis anos de idade, evoluindo há aproximadamente 1 ano com múltiplas nodulações em região dorsal, inicialmente de consistência fibroelástica, móveis e dolorosas, com posterior e gradativo enrijecimento das partes afetadas e resolução do quadro algico associado. Destacava-se limitação funcional, com redução de mobilidade do esqueleto axial. A coluna vertebral apresentava-se com focos de ossificações ectópicas na musculatura paravertebral. Havia ainda má formação do hálux bilateralmente, que se apresentavam reduzidos de tamanho e em valgismo. Os exames laboratoriais não mostraram alterações, exceto elevação de fosfatase alcalina. As radiografias evidenciavam calcificações heterotópicas em regiões cervical e dorsal. **Considerações finais:** Apesar de descoberta há mais de 300 anos, o conhecimento geral sobre a FOP avançou pouco. A divulgação de trabalhos como este, contribui para que os pacientes sejam cada vez menos expostos a procedimentos desnecessários, recebam diagnóstico precoce, educação sobre a doença e tratamento de suporte, minimizando assim, os impactos sobre sua qualidade de vida.

Palavras-chave: Fibrodisplasia ossificante progressiva, Ossificação heterotópica, Miosite ossificante.

ABSTRACT

Objective: To report a case of Fibrodysplasia Ossificans Progressive (FOP), diagnosed in childhood, describe striking features of the disease, and reinforce the importance of early diagnosis and adequate preventive management. **Case details:** 7-year-old, brown, male patient, apparently healthy up to six years of age, evolving for approximately 1 year with multiple nodules in the dorsal region, initially of fibroelastic consistency, mobile and painful, with posterior and gradual stiffening of the affected parts and resolution of the associated pain. Functional limitation was highlighted, with reduced mobility of the axial skeleton. The vertebral column presented foci of ectopic ossification in the paravertebral musculature. There was also malformation of the hallux bilaterally, which were reduced in size and in valgus. Laboratory tests showed no changes, except for elevation of alkaline phosphatase. Radiographs showed heterotopic calcifications in the cervical and dorsal regions. **Final considerations:** Despite being discovered more than 300 years ago, general knowledge about FOP has advanced little. The dissemination of works like this contributes to patients being less and less exposed to unnecessary procedures, receiving early diagnosis, education about the disease and supportive treatment, thus minimizing the impacts on their quality of life.

Key words: Fibrodysplasia ossificans progressiva, Heterotopic ossification, Ossifying myositis.

¹ Hospital Universitário Getúlio Vargas, Universidade Amazonas (HUGV/UFAM), Manaus - AM.

² Fundação hospital Adriano Jorge (FHAJ), Manaus - AM.

RESUMEN

Objetivo: Reportar un caso de Fibrodisplasia Osificante Progressiva (FOP), diagnosticada en la infancia, describir las características llamativas de la enfermedad y reforzar la importancia del diagnóstico precoz y el manejo preventivo adecuado. **Detalles del caso:** Paciente masculino de 7 años, moreno, aparentemente sano hasta los 6 años, de aproximadamente 1 año de evolución con múltiples nódulos en la región dorsal, inicialmente de consistencia fibroelástica, móviles y dolorosos, con posterior y paulatino endurecimiento de las partes afectadas y resolución del dolor asociado. Se destacó limitación funcional, con movilidad reducida del esqueleto axial. La columna vertebral presentaba focos de osificación ectópica en la musculatura paravertebral. También presentaba malformación de los hallux bilateralmente, los cuales estaban reducidos de tamaño y en valgo. Los exámenes de laboratorio no mostraron cambios, a excepción de la elevación de la fosfatasa alcalina. Las radiografías mostraron calcificaciones heterotópicas en las regiones cervical y dorsal.

Consideraciones finales: A pesar de haber sido descubierto hace más de 300 años, el conocimiento general sobre FOP ha avanzado poco. La difusión de trabajos como este contribuye a que los pacientes estén cada vez menos expuestos a procedimientos innecesarios, reciban un diagnóstico precoz, educación sobre la enfermedad y tratamiento de apoyo, minimizando así los impactos en su calidad de vida.

Palabras clave: Fibrodisplasia ossificante progressiva, Osificación heterotópica, Miositis osificante.

INTRODUÇÃO

A Fibrodisplasia Ossificante Progressiva (FOP) é uma condição genética rara e incapacitante, caracterizada por deformidade congênita do hálux, presente em 75-90% dos casos, e ossificações heterotópicas progressivas no tecido conjuntivo, sendo descrito como o distúrbio de ossificação mais catastrófico em humanos (PIGNOLO RJ, et al., 2021; HSIAO EC, et al., 2019).

Tem transmissão autossômica dominante, com expressão variável e uma prevalência mundial de aproximadamente um a cada dois milhões de pessoas. Não apresenta distinção entre raças, gêneros e etnias (VIRMANI T, et al., 2019; IFOPA, 2022). Normalmente é secundária a uma mutação do gene ACVR1, que pode ser herdada, mas, na sua maioria, é resultado de uma mutação espontânea (BAUJAT G, et al., 2017; HSIAO EC, et al., 2019; KAPLAN FS, et al., 2019).

O Receptor da Ativina A Tipo 1 (ACVR1), gene causador da FOP, é um componente de sinalização da Proteína Morfogenética Óssea (BMP), que normalmente atua inibindo a osteoblastogênese. Pacientes portadores de fibrodisplasia ossificante progressiva possuem uma produção de proteína morfogenética óssea em excesso e uma produção reduzida de proteínas antagonistas a elas, como Noggin e Gremlin (KAPLAN FS, et al., 2019; SOUSA CP, et al., 2020).

A BMP4 é sintetizada pela musculatura esquelética e pode ser produzida nos locais submetidos ao trauma. Devido à diminuição da produção de proteínas antagonistas em paciente com FOP, essas BMPs produzidas acabam ficando nos tecidos, promovem atração de células mononucleares, iniciando a angiogênese e estimulando a fibroproliferação e apoptose. Estes eventos provocam a formação de peças de osso maduro heterotópico, que substituem os músculos esqueléticos e tecidos conectivos (KAPLAN FS, et al., 2019; PIGNOLO RJ, et al., 2021; HILDEBRAND L, et al., 2017).

As agudizações, ou “*flare-ups*”, são os sintomas da FOP em atividade. Inicialmente é observado o surgimento de edema seguido por calcificação dos tecidos conectivos, dores e desconforto (KAPLAN FS, et al., 2021). Estes surtos episódicos dolorosos podem surgir espontaneamente ou serem desencadeados por um pequeno trauma ou infecção, causando imobilidade cumulativa (MANTICK N, et al., 2017; PIGNOLO RJ, et al., 2021; ZIJUAN Q, et al., 2017).

A frequência dessas crises não é previsível, podendo manifestar-se com crises sucessivas ou entrar em longos períodos de latência. O ritmo de evolução da FOP também é altamente variável. Na maioria dos casos, quando chegam à idade adulta, os pacientes já apresentam muita limitação funcional e comumente estão confinados a uma cadeira de rodas. A expectativa média de vida é de aproximadamente 40 anos (IFOPA, 2022).

A ossificação pode comprometer tendões, ligamentos, aponeuroses, fâscias e outros tecidos conectivos. Há uma perda significativa da mobilidade, com redução da expansão da caixa torácica, comprometimento da articulação temporomandibular e dos membros. Os olhos, coração, diafragma, músculos esfínterianos e músculos lisos viscerais são caracteristicamente poupados (KAMAL AF e APRILYA D, 2020).

As crises de agudização podem durar semanas ou meses e podem ser acompanhadas por sintomas constitucionais, como febre baixa. A progressão da FOP é tipicamente de axial para apendicular, cranial para caudal e proximal para distal (MANTICK N, et al., 2017; PIGNOLO RJ, et al., 2021).

O diagnóstico da FOP normalmente é feito via clínico-radiológica, ainda na infância, com as primeiras ossificações podendo ser notadas, antes dos 6 anos. A idade média para o surgimento dos sintomas se dá por volta dos 3 a 4 anos, idade em que a maioria já terá sido vacinada, fator que pode contribuir para novas ossificações (IFOPA, 2022).

Os achados laboratoriais são incomuns e não contribuem para o diagnóstico, ainda assim, durante os episódios de agudização, algumas alterações podem ser observadas como aumento variável nos valores da velocidade de hemossedimentação e/ou fosfatase alcalina (LINDBORG CM, et al., 2018).

Apesar do diagnóstico ser eminentemente clínico, pode ser auxiliado por exames de imagem, como radiografias ou tomografias computadorizadas, que evidenciam as calcificações de partes moles. Estas, costumam ser notadas após cerca de 6 semanas do surgimento das nodulações iniciais (HSIAO EC, et al., 2019; PIGNOLO RJ, et al., 2021).

A identificação radiográfica de outras alterações características comuns da FOP também contribui para confirmação diagnóstica, sendo a mais típica delas a malformação do hálux. (KATAGIRI T, et al., 2018). Procedimentos invasivos, como biópsia, são desaconselhados, pois induzem mais ossificação (HSIAO EC, et al., 2019; PIGNOLO RJ, et al., 2021).

O tratamento da FOP ainda é de suporte e se baseia em medidas preventivas contra quedas, declínio respiratório e infecções virais. A morte geralmente é causada por complicações pulmonares, devido ao envolvimento da parede torácica (PIGNOLO RJ, et al., 2019; IFOPA, 2022; ZIJUAN Q, et al., 2017).

Os portadores de FOP e seus familiares devem ser orientados sobre a necessidade de evitar atividades de alto impacto, que promovam risco aumentado de queda ou trauma direto de partes moles. Também não devem ser submetidos a procedimentos invasivos, como remoção cirúrgica, biópsias, injeções intramusculares, visto que estes, também induzem ossificação heterotópica. Infecções virais também podem provocar episódios da doença (KAPLAN FS, et al., 2019).

Apesar de não haver tratamento curativo disponível, até o momento, corticoides e anti-inflamatórios não hormonais são opções para alívio sintomático durante as crises e, são comumente, utilizados com este fim. No entanto, não mostraram impacto na progressão da doença (DI ROCCO M, et al., 2017; KAPLAN FS, et al., 2021).

O presente artigo, teve como objetivo apresentar um caso de FOP com 1 ano de evolução, já manifestando comprometimento funcional, em uma criança de 7 anos, do sexo masculino, atendido no ambulatório de reumatologia pediátrica de um hospital universitário em uma cidade do Amazonas.

DETALHAMENTO DO CASO

Antes da elaboração do artigo, o projeto de pesquisa passou por avaliação e aprovação do comitê de ética e pesquisa (CEP) da instituição em que foi desenvolvido, recebendo CAAE de número: 53351221.4.0000.5020.

Paciente de 7 anos de idade, pardo, sexo masculino, segundo filho de casal não consanguíneo, atendido no ambulatório de Reumatologia pediátrica de um Hospital Universitário de uma cidade do Amazonas.

Criança, aparentemente saudável até os seis anos de idade, evoluindo há aproximadamente 1 ano com múltiplas nodulações em região dorsal (periescapular, paravertebral lombar e cervical), inicialmente de

consistência fibroelástica, móveis e dolorosas, com posterior e gradativo enrijecimento das partes afetadas e resolução do quadro algico associado. Responsável negava antecedentes pessoais ou familiares relevantes ou casos semelhantes na família.

Ao exame físico, a criança apresentava-se em bom estado geral, sem déficit cognitivo aparente. Na avaliação musculoesquelética evidenciavam-se nodulações irregulares, de consistência endurecida, aderidas a planos profundos, não dolorosas à palpação e sem sinais inflamatórios. Destacava-se limitação funcional, com redução de mobilidade do esqueleto axial. A coluna vertebral apresentava-se com focos de ossificações ectópicas na região dorsal, distribuídos em toda a sua extensão (**Figura 1**). Havia ainda má formação do hálux bilateralmente, que se apresentavam reduzidos de tamanho e em valgismo (**Figura 2**)

Figura 1 - Imagem da região dorsal do paciente, apresentando múltiplas áreas de ossificação heterotópica.



Fonte: Silva TEU, et al., 2022.

Figura 2 - Imagem evidenciando deformidade congênita do hálux (hálux valgo e hipoplásico bilateralmente).



Fonte: Silva TEU, et al., 2022.

A mãe relatava que a criança teria sofrido trauma recente, queda da própria altura, com posterior surgimento de nódulos nas áreas de contusão. Os exames laboratoriais não mostraram alterações relevantes, exceto elevação de fosfatase alcalina cinco vezes acima do valor de normalidade. As radiografias evidenciavam calcificações heterotópicas na musculatura cervical (**Figura 3**).

Figuras 3 - Imagem radiográfica da coluna cervical em AP e Perfil, mostrando ossificação na região cervical posterior.



Fonte: Silva TEU, et al., 2022.

Após a primeira avaliação no serviço de reumatologia pediátrica, foi levantada a hipótese diagnóstica de fibrodysplasia ossificante progressiva, tendo em vista as características clínicas típicas apresentadas pelo paciente. O mesmo foi ainda avaliado pelo serviço de genética médica, onde recebeu a confirmação da suspeita diagnóstica, baseada na evolução e apresentação características da doença.

Durante as consultas a responsável pelo menor recebeu informações sobre a doença, sua evolução natural. Foi orientada sobre a ausência, até o momento, de tratamento curativo para fibrodysplasia ossificante progressiva e sobre a importância de medidas preventivas de novas agudizações.

O paciente recebeu prescrição de prednisona 1 mg/kg, apenas em caso de traumas recentes ou surtos espontâneos, ressaltando, contudo, que ela não altera a progressão da doença e que são as medidas de prevenção o fator de maior impacto na evolução. O paciente segue em acompanhamento conjunto regular com as equipes de ortopedia pediátrica e fisioterapia.

DISCUSSÃO

A FOP é uma condição genética extremamente rara, que atinge músculos e tecido conjuntivo, na qual um esqueleto extra é formado. Foi relatada pela primeira vez por Guy Patin em 1648, que se referiu a mesma como *“stone man syndrome”*, devido as características apresentadas pelos portadores da doença (PIGNOLO RJ, et al., 2021; KAPLAN FS, et al., 2017; WENTWORTH KL, et al., 2018).

Estima-se que existam, aproximadamente, 900 casos de FOP em todo o mundo, sendo descrita uma prevalência de 0,65 por milhão na América do Norte, 0,47 por milhão na Europa Ocidental e 0,27 por milhão de habitantes na América Latina. Os dados sobre a FOP no Brasil ainda são escassos, com poucos relatos semelhantes na literatura (IFOPA, 2019; PIGNOLO RJ, et al., 2021).

O relato aqui apresentado trata-se do primeiro caso de Fibrodysplasia Ossificante Progressiva descrito em paciente pediátrico no Estado do Amazonas. Também não identificamos casos semelhantes em toda a região norte durante a pesquisa bibliográfica.

Os primeiros sinais da doença costumam aparecer nos primeiros anos de vida, iniciando-se em média aos 3 anos de idade, estando presentes, comumente, antes da primeira década de vida (PIGNOLO RJ, 2013). Anormalidades dos hálux, valgismo, microdactilia, hipoplasia ou sinostose das falanges, são observadas ao nascimento na maioria dos casos, o que pode sugerir o diagnóstico ainda na maternidade (HSIAO EC, et al., 2019).

O caso aqui relatado apresentou o mesmo padrão de evolução descrito acima, sendo a primeira massa de ossificação observada na região cervical aos 6 anos de idade, após trauma local. A evolução típica somada a malformação do hálux bilateralmente apontaram para o diagnóstico de FOP.

O diagnóstico de fibrodysplasia ossificante progressiva é clínico, podendo ser auxiliado por exames de imagem e confirmado por genética molecular, se necessário. Três critérios principais costumam estarem presentes ao diagnóstico: malformação congênita do hálux, ossificação endocondral heterotópica progressiva e progressão da doença em padrões anatômicos e temporais bem definidos (PIGNOLO RJ, et al., 2021; BAUER AH, et al., 2018).

Os exames laboratoriais costumam ser normais, no entanto, durante as crises podem ser vistas elevações dos níveis de fosfatase alcalina e/ou de provas inflamatórias, como VHS, mas por serem inespecíficos, não são necessários para o diagnóstico (BRASI DL, et al., 2012; KAPLAN FS, et al., 2019). Já os exames de imagem, como radiografias e tomografias, mostram os ossos heterotópicos e são úteis para confirmação diagnóstica (KAMAL AF e APRILYA D, 2020).

No caso aqui descrito, as malformações do hálux estavam presentes desde o nascimento, mas até o momento, não haviam sido associadas a nenhuma patologia. Os primeiros sintomas da doença foram observados aos 6 anos de idade, quando as nodulações em região cervical começaram a surgir.

Os exames laboratoriais demonstraram elevação de fosfatase alcalina, sem outros achados relevantes, e os exames radiográficos constataram as ossificações heterotópicas, em sua maioria, desencadeadas por trauma, conforme relato do responsável.

Kamal AF e Aprilya D (2020), descreveram um caso semelhante em uma menina de 5 anos, que apresentava massas bilaterais periescapulares e paravertebrais não dolorosas, com 10 meses de evolução. Nodulação inicial foi notada na região occipitocervical, seguindo a evolução típica da doença. Ao exame físico, apresentava-se em bom estado geral e nenhuma anormalidade de órgãos foi encontrada. Havia múltiplos nódulos na região paravertebral e escapular. Hálux valgo bilateral também foi observado. Houve limitação para fazer todos os movimentos do pescoço, como flexão, extensão e flexão lateral.

Progressão da ossificação heterotópica foi observada em aproximadamente 6 meses após o diagnóstico inicial de FOP ser estabelecido. A radiografia revelou ossificações de partes moles na margem lateral de ambos os ossos escapulares e na região supraclavicular esquerda. Com base nos achados clínicos e de imagem típicos, associados à malformação congênita bilateral do hálux, o diagnóstico de FOP foi estabelecido. Apesar da utilização de anti-inflamatórios não hormonais durante as crises, a progressão radiológica foi observada após 6 meses (KAMAL AF e APRILYA D, 2020).

Já Sousa C, et al. (2020) relataram o caso de uma mulher de 22 anos, já em estágio avançado da doença. Múltiplas ossificações heterotópicas estavam presentes, causando deformidade estética e comprometimento funcional importante. Dependente de terceiros para suas rotinas básicas diárias, apresentava severa rigidez articular dos membros e coluna, deformidade em flexão nos quadris, escoliose dorsolombar e hálux valgo bilateral. Nódulos dolorosos estavam presentes na região posterior da coxa direita e dorso homolateral, caracterizando novo surto. Apresentava ainda, insuficiência respiratória restritiva devido à deformidade e rigidez da caixa torácica.

As radiografias confirmavam a presença de ossificação heterotópica disseminada. Os exames de imagem dos pés mostraram achados característicos desta doença: hálux valgo bilateral, encurtamento do primeiro metatarso e monofalangismo. A imagem da coluna cervical revelava corpos vertebrais altos e estreitos com ossificação em ponte dos elementos posteriores e fusão das articulações facetárias (SOUSA C, et al., 2020).

Sabe-se que, até o momento, não há intervenção, clínica ou cirúrgica, que impeça a progressão da doença, podendo-se lançar mão de medicações sintomáticas quando necessário. Altas doses de glicocorticóides têm uso limitado, mas são mais eficazes no manejo dos surtos inflamatórios precoces, que afetam as principais articulações do esqueleto apendicular e da mandíbula, especialmente quando usados imediatamente após o início de um surto. Medicamentos anti-inflamatórios orais e tópicos, inibidores da ciclo-oxigenase-2, estabilizadores de mastócitos, inibidores de leucotrienos e bifosfonatos intravenosos são utilizados para controlar a dor crônica, sintomas artríticos ou progressão da doença em curso (DI ROCCO M, et al., 2017; KAPLAN FS, et al., 2021).

Atualmente, existem várias pesquisas em andamento, com novas opções terapêuticas promissoras, sendo a mais avançada delas com o palovaroteno. Ainda em fase de testes, a medicação promete atuar inibindo a proteína morfogenética óssea (BMP), onde os portadores de FOP possuem uma mutação que é responsável pelo estímulo a ossificação heterotópica (IFOPA, 2021). O palovaroteno atuaria inibindo o crescimento do esqueleto, impedindo as ossificações heterotópicas, tanto induzidas quanto espontâneas, e normalizando o crescimento do esqueleto (ACHMAD FK e DINA AMD, 2020; KAPLAN FS, et al., 2019).

Apesar de ter sido descoberta há mais de 300 anos, por se tratar de uma doença muito rara, o conhecimento geral sobre a FOP avançou pouco, o que torna o diagnóstico um desafio, ainda em nossos dias. No caso relatado, a doença foi suspeitada e confirmada já na primeira avaliação, o que impacta diretamente no prognóstico do paciente. No entanto, esta não é a realidade da maioria. A divulgação de trabalhos como este, contribui para que pacientes sejam menos expostos a procedimentos desnecessários, recebam diagnóstico precoce e educação sobre a doença e tratamento de suporte, minimizando assim, impactos sobre sua qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

1. ACHMAD FK, DINA AMD. Early stage fibrodysplasia ossificans progressiva: A case report. *Radiology case reports*, 2020; 15: 167-173.
2. BAUER AH, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva: a current review of imaging findings. *Skeletal Radiol.*, 2018; 47: 1043-50.2.
3. BAUJAT G, et al. Prevalence of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in France: an estimate based on a record linkage of two national databases. *Orphanet J Rare Dis.*, 2017; 12: 123.
4. BRASI DL, et al. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: A Challenging Diagnosis. *Genes (Basel)*, 2021; 12(8): 1187.
5. DI ROCCO M, et al. International physician survey on management of FOP: a modified Delphi study. *Orphanet J Rare Dis*, 2017; 12(1):110.
6. HILDEBRAND L, et al. Trace element and cytokine concentrations in patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP): A case control study. *J Trace Elem Med Biol*, 2017; 39:186-192.
7. HSIAO EC, et al. Special Considerations for Clinical Trials in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP). *British journal of clinical pharmacology*, 2019; 85: 1199–1207.
8. INTERNATIONAL FIBRODYSPLASIA OSSIFICANS PROGRESSIVA ASSOCIATION (IFOPA). An Efficacy and Safety Study of Palovarotene for the Treatment of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *ClinicalTrials*. Number: NCT03312634, 2022. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03312634>. Acessado em: 12 de maio de 2022.
9. KAMAL AF, APRILYA D. Early stage fibrodysplasia ossificans progressiva: A case report. *Radiology Case Reports*, 2020; 15(3): 167-173.
10. KAPLAN FS, et al. A cumulative analogue joint involvement scale (CAJIS) for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *Bone*, 2017; 101: 123–8.
11. KAPLAN FS, et al. The International Clinical Council on FOP (ICC) and Consultants. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: Current treatment considerations, 2019.
12. KAPLAN FS, et al. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. *Proc Intl Clin Council FOP*, 2021; 2: 1-128.
13. KATAGIRI T, et al. Recent topics in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Endocrinol. Metab.*, 2018; 33: 331-8.

14. LINDBORG CM, et al. Cartilage-derived retinoic acid-sensitive protein (CD-RAP): A stage-specific biomarker of heterotopic endochondral bone ossification (HEO) in fibrodysplasia ossification progressiva (FOP). *Bone*, 2018; 109: 153-157.
15. MANTICK N, et al. The FOP Connection Registry: Design of an international patient-sponsored registry for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Bone*, 2018; 109: 285.
16. PIGNOLO RJ, et al. Prevalence of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in the United States: estimate from three treatment centers and one patient organization. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2021; 16(1): 350.
17. SOUSA CP, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva: "Stone man syndrome". *Acta Radiológica Portuguesa*, 2020; 32: 2.
18. VIRMANI T, et al. Transformation of Man into Stone-Rare and Dreadful Disease: Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *EC Pharmacology and Toxicology*, 2018; 7: 594-600.
19. WENTWORTH KL, et al. Clinical-pathological correlations in three patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Bone*, 2018; 109: 104–10.
20. ZIJUAN Q, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva: Basic understanding and experimental models, *Intractable & Rare Diseases Research*, 2017; 6(4): 242-248.