

Lipiec 2001

Postępujące kostniejące zapalenie mięśni (FOP) to rzadka dziedziczona autosomalnie choroba tkanki łącznej objawiająca się wrodzonymi wadami paluchów stopy u noworodka a w dalszym życiu postępującym procesem kostnienia tkanek miękkich. Heterotopowe (tzn. występujące poza „właściwym dla nich” układem kostnym) ogniska kostnienia zwykle pojawiają się w pierwszej dekadzie życia i są wynikiem samoistnych lub spowodowanych urazem zaostrzeń choroby. Ogniska takie są często mylnie uznawane za nowotwory. Przybierają postać dużych bolesnych obrzmiń w obszarach tkanki łącznej obejmujących ścięgna, więzadła, powięzie i mięśnie szkieletowe. Obrzmienia, które nie uległy jeszcze skostnieniu, zwłaszcza w obrębie tułowia, niekiedy cofają się samoistnie. Jednak najczęściej szlak kostnienia wewnątrzchrzęstnego prowadzi do powstania z nich ognisk dojrzałej heterotopowej tkanki kostnej. Postępujące rzuty kostnienia heterotopowego prowadzą do zeszywnienia wszystkich dużych stawów kośćca osiowego i kośćca kończyn, powodując unieruchomienie chorego. Większość chorych już na początku trzeciej dekady życia może poruszać się jedynie na wózku inwalidzkim i wymaga ciągłej pomocy przy wykonywaniu codziennych czynności. Znaczne ograniczenie ruchomości klatki piersiowej sprawia, że chorzy są w większym stopniu narażeni na choroby serca i płuc. Uraz chirurgiczny związany z usunięciem ognisk kostnienia oraz zastrzyki domięśniowe (szczepienia, zabiegi stomatologiczne) są przyczyną nowych epizodów kostnienia heterotopowego. Upośledzenie słuchu typu przewodzeniowego jest częstym towarzyszącym tej chorobie powikłaniem, którego przyczyny nie są wystarczająco poznane.

Nowe rzuty choroby występują sporadycznie i nie można ich przewidzieć. Choroba postępuje z różną prędkością u różnych chorych oraz o tych samych chorych w różnych okresach. Kilkanaście przeprowadzonych dużych badań na temat przebiegu FOP potwierdziło, że niemożliwe jest przewidzenie momentu wystąpienia, czasu trwania i stopnia nasilenia rzutu choroby, chociaż opisano typowy wzorzec anatomiczny postępowania zmian. Rzadkość schorzenia i jego nieprzewidywalny charakter bardzo utrudniają ocenę metod leczenia, o czym już w 1918 r. pisał Julius Rosenstirn:

„Chorobę atakowano najróżniejszymi lekami i środkami alternatywnymi mającymi eliminować zaburzenia metaboliczne. Zastosowanie każdego z nich przynosiło większy lub mniejszy skutek, który jednak obserwował jedynie autor nowej metody, lecz wszyscy inni, którzy próbowali je zastosować, uznawali je za kompletnie nieskuteczne. Często objawy choroby cofają się samoistnie, w związku z czym nie można ze stuprocentową pewnością wypowiedzieć się na temat skuteczności jakiegokolwiek formy leczenia”.

I w 2001 r. te słowa nie straciły na aktualności. Obecnie nie istnieje ani jedna metoda leczenia lub profilaktyki FOP o udowodnionej skuteczności. Dzięki większej wiedzy na temat podłoża patologicznego choroby obecnie powstają nowe strategie leczenia farmakologicznego. Lekarze mają więc do dyspozycji coraz więcej potencjalnie skutecznych form interwencji terapeutycznej. Niestety, doświadczenia kliniczne dotyczące stosowania tych metod w leczeniu FOP są zwykle anegdotyczne (tzn. dotyczą pojedynczych przypadków).

Złotym standardem w badaniach skuteczności leków jest tzw. badanie kontrolne z grupą kontrolną otrzymującą placebo wykonane metodą podwójnie ślepej próby. Chociaż niezwykle trudno byłoby przeprowadzić takie badanie wśród chorych na FOP ze względu na to, że jest ich niewielu, choroba cechuje się brakiem określonego rytmu i dużą zmiennością przebiegu u różnych chorych i u tego samego chorego w różnych okresach, ten model badawczy nadal jest najlepszym podejściem pozwalającym na uzyskanie jednoznacznych odpowiedzi na nasz największy dylemat – właściwą ocenę rzeczywistej wartości leczniczej konkretnej metody. Przyszłe badania muszą opierać się na tej metodologii, chociaż, jak każda inna, i ona ma swoje pułapki. Rzadkość występowania FOP, zmienność nasilenia w czasie i zmienność przebiegu klinicznego są przyczyną znacznych niepewności oceny eksperymentalnych metod leczenia.

Kolejnym czynnikiem utrudniającym poszukiwania skutecznej metody leczenia jest brak genetycznego modelu zwierzęcego choroby. Chociaż kostnienie heterotopowe można wywołać u zwierząt przez

wstrzyknięcie, wprowadzenie chirurgiczne lub genetyczne uwarunkowane nadmierne wytwarzanie białek morfogenetycznych kości (protoonkogenów), nie istnieją naturalnie występujące modele zwierzęce kostnienia heterotopowego, które dokładnie odzwierciedlają cechy kliniczne FOP. Chociaż nadal poszukujemy takich modeli i pracujemy nad ich sztucznym „wytworzeniem”, szlakiem najszybciej prowadzącym do sukcesu na tym trudnym polu może być ustalenie, uszkodzenia których genów leżą u podłoża choroby, a następnie podjęcie prób odtworzenia takich uszkodzeń materiału genetycznego w eksperymentach na zwierzętach.

Celem pracy jest przegląd najważniejszych klas leków, które stosowano (i obecnie bada się) w leczeniu FOP i opiece nad chorymi oraz przedstawienie poglądów na temat wskazań i przeciwwskazań do stosowania takich leków, do czasu przeprowadzenia, być może już w najbliższej przyszłości, bardziej rygorystycznych pod względem metodologii badań klinicznych.

Pragniemy podkreślić, że praca jest odzwierciedleniem doświadczeń i poglądów jej autorów dotyczących różnych opisywanych klas leków działających objawowo i ma być w zamierzeniu jedynie przewodnikiem dotyczącym tych leków, których stosowanie budzi wiele kontrowersji. Chociaż u wszystkich chorych na FOP występują pewne wspólne cechy fizyczne, różnice między chorymi mogą modyfikować potencjalne korzyści lub zagrożenia związane z zastosowaniem konkretnego leku czy klasy leków omawianej w tej pracy. Decyzja o zastosowaniu czy wycofaniu leku należy ostatecznie do pacjenta i jego/jej lekarza.

## PATOFIZJOLOGIA FOP

W ostatnim okresie uzyskano wiele informacji z dziedziny genetyki molekularnej oraz dotyczących patologii i patofizjologii choroby, dzięki którym określono potencjalne cele postępowania terapeutycznego (**Ryc. 1**).

Linie limfoblastów uzyskane z organizmów osób chorych na FOP cechują się nadmierną ekspresją białka morfogenetycznego kości nr 4 (BMP4) oraz obniżoną ekspresją jego silnych antagonistów (np. noginy i gremliny) w odpowiedzi na podanie białka BMP. BMP4 przyciąga komórki jednojądrzaste, pobudza powstawanie naczyń krwionośnych (angiogenezę) i rozrost tkanki łącznej (z hipotetycznych mezenchymalnych komórek macierzystych), apoptozę („zaprogramowaną śmierć komórki”) oraz procesy kościotworzenia szlakiem śródchrzęstnym, prowadzące do powstania poza układem kostnym dojrzałych beleczek kostnych, które zastępują mięśnie szkieletowe i inne rodzaje tkanki łącznej.

W materiale biopsyjnym pobranym od chorych na FOP przed ustaleniem ostatecznego rozpoznania choroby wykazano nasilone naciekanie przestrzeni okołonaczyniowych przez limfocyty T i B, które następnie przemieszczają się w głąb zajętych mięśni szkieletowych. W materiałach biopsyjnych uzyskanych we wczesnym okresie choroby można zauważyć masowe obumieranie włókienek mięśni szkieletowych. W stadium pośrednim ogniska choroby są pod mikroskopem niemożliwe do odróżnienia od próbek uzyskanych od chorych na agresywną włókniakowatość młodzieńczą. Zauważa się nasilony rozrost tkanki łącznej z towarzyszącym powstawaniem nowych naczyń. Rozrastające się komórki tkanki łącznej wykazują na powierzchni znaczne ilości BMP4 i białek mięśni gładkich, jednak kwestia pochodzenia tych komórek nie została do końca wyjaśniona. Na każdym etapie rozwoju choroby można spotkać wiele tkankowych komórek tucznych. Komórki te mogą pobudzać procesy komórkowe, w tym rozrost tkanki łącznej, obrzęk i tworzenie naczyń krwionośnych i mogą nasilać obrzęk tkanek miękkich. Chociaż etapy powstawania tkanki kostnej u chorych na FOP w dużym stopniu przypominają procesy tworzenia się kośćca u zarodka oraz zrostu kości po złamaniu, można zauważyć pewne znaczące różnice. Naciek zapalny we wczesnym okresie FOP składa się głównie z limfocytów, natomiast naciek zapalny przy zrastających się kościach tworzą głównie granulocyty obojętnochłonne i monocyty. Ponadto procesom tworzenia kośćca w okresie zarodkowym nie towarzyszą zmiany zapalne.

W rozwoju pojedynczego ogniska FOP można wyróżnić typowe cechy nacieku limfocytarnego, obumierania komórek mięśni szkieletowych, rozrostu tkanki włóknistej, powstawania nowych naczyń, tworzenia się tkanki chrzęstnej, a następnie kostnej. Jednak wszystkie te fazy można zaobserwować w

ciągu kilku dni od rozpoczęcia rozwoju ogniska choroby, z czego wynika, że różne części ogniska FOP dojrzewają w różnym tempie. Na przykład, wydaje się, że zewnętrzna część ogniska dojrzewa znacznie szybciej niż część wewnętrzna. W rzeczywistości wszystkie fazy rozwojowe ogniska choroby można zaobserwować w bardzo krótkim czasie od powstania zmiany, w związku z czym każda udana próba zahamowania procesu dojrzewania prawdopodobnie doprowadzi do zahamowania wszystkich faz rozwoju. Czyli im wcześniej uda się zahamować rozwój powstałego ogniska, tym większe prawdopodobieństwo, że uda się nie dopuścić do rozwoju heterotopowego tkanki kostnej. Teoretycznie najlepsza metoda leczenia to ta, która uniemożliwi rozpoczęcie procesu kostnienia heterotopowego. June Osborn z Michigan University tak mówiła, choć w innym kontekście, na temat korzyści z profilaktyki: „Jeżeli profilaktyka jest przeprowadzona absolutnie prawidłowo, to nie dzieje się absolutnie nic.”

### **METODY LECZENIA UWZGLĘDNIAJĄCE PATOFIZJOLOGIĘ CHOROBY**

Optymalna metoda leczenia FOP będzie prawdopodobnie oparta na zintegrowanej wiedzy na temat mechanizmów komórkowych i molekularnych odgrywających rolę w rozwoju tej choroby. Zarys obecnej wiedzy przedstawiono na **ryc. 1**.

#### **Terapia genowa**

FOP to choroba o podłożu genetycznym, w związku z czym leczenie będzie prawdopodobnie polegało na naprawie lub wyłączeniu genu działającego w komórkach i tkankach objętych procesem chorobowym. W naszej układance brakuje przede wszystkim jednego fragmentu – znalezienia genu odpowiedzialnego za FOP. Gdy taki gen zostanie zidentyfikowany, natychmiast uzyskamy wiedzę o najbardziej obiecujących metodach leczenia FOP i przyspieszeniu ulegną prace nad stworzeniem modeli zwierzęcych jak najbardziej zbliżonych do choroby występującej u ludzi, dzięki czemu będzie można jak najszybciej testować proponowane metody leczenia. Większość obecnie prowadzonych badań laboratoryjnych dotyczących leczenia FOP skupia się właśnie na tej tematyce. Szczegółowe relacje z prac i dokonanego postępu można znaleźć w X Rocznym Sprawozdaniu FOP Collaborative Research Project

#### **Przeszczep szpiku kostnego (komórek macierzystych)**

Z ostatnich osiągnięć w dziedzinie badań podstawowych i medycznych wypływa wniosek, że u podstaw skutecznej terapii FOP mogą leżeć komórki macierzyste. W materiale biopsyjnym pobranym z ognisk choroby znajdowano komórki krwiotwórcze, a niedawno odkryto, że z komórek macierzystych mogą powstać różne rodzaje tkanek mezenchymalnych, w tym mięśnie i tkanka kostna. Wiedząc o tym, należy zadać pytanie, czy leczenie chorych na FOP powinno polegać na zastąpieniu ich macierzystych komórek krwiotwórczych poprzez przeszczep komórek macierzystych znajdujących się w szpiku kostnym, krwi obwodowej i pępowinowej. Aby odpowiedzieć na to pytanie, należy zastanowić się, w jaki sposób przeszczep komórek macierzystych mógłby przyczynić się do zwalczania choroby, jakie mogłyby być przyczyny ewentualnego niepowodzenia takiej terapii oraz jakie ryzyko kliniczne – na tle aktualnej wiedzy i dostępnych metod przeszczepu komórek macierzystych- musieliby ponieść pacjenci poddawani tej terapii w zamian za uzyskanie szansy na wyleczenie.

#### **Jak dzięki przeszczepom komórek macierzystych można być może leczyć lub wyleczyć chorych na FOP?**

W świetle danych wskazujących, że linie komórkowe limfoblastów zakażonych wirusem Epsteina-Barra uzyskane od chorych na FOP charakteryzują się nieprawidłowo wysokim poziomem mRNA kodującego białko morfogenetyczne kości 4 oraz samego białka, można wysunąć hipotezę, że u podłoża zmian patofizjologicznych w przebiegu FOP leży nieprawidłowa komórka krwiotwórcza, najprawdopodobniej limfocyt. Chociaż nie ma dowodów na to, że krwinki białe same wydzielają białka substancji międzykomórkowej kości, możliwe jest, że komórki takie jak fibroblasty, mioblasty, pericyty i inne komórki mezenchymalne tworzą kostny egzoszkielet w odpowiedzi na nieprawidłowe sygnały kościotwórcze „nadawane” przez krwinki białe.

Jeżeli istotnie FOP jest wywoływane przez nieprawidłowe białka kościotwórcze wydzielane przez krwinki białe, to całkowita wymiana puli komórek krwiotwórczych na drodze przeszczepu komórek macierzystych oznaczałaby eliminację nieprawidłowych komórek na zawsze. Chociaż nieprawidłowe geny nadal byłyby obecne w komórkach organizmu pacjenta, komórki będące w stanie korzystać z tych

genów zostałyby wyeliminowane. Co więcej, nawet jeżeli bezpośrednio po przeszczepie w organizmie znajdowałaby się niewielka liczba nieprawidłowych komórek krwiotwórczych, zostałyby one zniszczone w ciągu kilku miesięcy przez komórki nowego układu odpornościowego rozwijające się z przeszczepionych. Wynika z tego, że przeszczep komórek macierzystych wystarczyłby zasadniczo do wyleczenia chorych na FOP.

Nawet jeżeli to nie nieprawidłowe komórki krwi powodują tworzenie tkanki kostnej u chorych na FOP, przeszczep komórek macierzystych nadal mógłby wyleczyć pacjentów. Obecnie wiemy, że z komórek macierzystych znajdujących się w szpiku kostnym i we krwi mogą powstawać komórki śródbłonka, komórki tkanki okołonaczyniowej, mięśniowej, chrzęstnej, a nawet komórki nerwowe. Ponadto ostatnio odkryto, że przeszczepiane komórki macierzyste ze szpiku kostnego są w stanie pobudzać komórki mięśnia sercowego do naprawy obszarów uszkodzonych w wyniku zawału i częściowo zlikwidować zaburzenia czynności układu nerwowego u pacjentów po udarze mózgu. Dlatego można sobie wyobrazić, że przeszczep komórek macierzystych pozwoliłby na częściowe lub całkowite wyleczenie chorych na FOP nawet wtedy, gdyby nieprawidłowe komórki wywołujące chorobę należały do klasy komórek mięśni, śródbłonka lub innego rodzaju tkanki łącznej. W ciągu kilku miesięcy lub lat, dzięki postępującemu procesowi zastępowania tkanek pacjenta przez nowe komórki pochodzące z przeszczepionych komórek macierzystych, ilość nieprawidłowej tkanki łącznej w organizmie stopniowo zmniejszałaby się.

### **Dlaczego przeszczep komórek macierzystych mógłby nie pomóc chorym na FOP?**

Obecnie mimo istnienia dowodów na powstawanie różnych linii komórkowych tkanek miękkich z komórek macierzystych wydaje się, że ten proces jest bardzo mało wydajny. W warunkach *in vitro* mniej niż jedna komórka macierzysta na pięć milionów jest w stanie dać początek komórkom mezenchymalnym (komórkom tkanki łącznej), a liczba komórek, jakie mogą powstać z każdej komórki mezenchymalnej, jest skończona. Przy zastosowaniu obecnych metod przeszczepiania komórek macierzystych jedynie niewielka liczba komórek mezenchymalnych (prawdopodobnie poniżej 0,1% ogółu komórek ze wszystkich linii komórkowych) w organizmie biorcy będzie pochodzić z komórek dawcy, nawet w wiele miesięcy czy lat po przeszczepie. Wynika z tego, że bez nowych osiągnięć w technice przeszczepiania komórek macierzystych sam zabieg prawdopodobnie nie będzie na tyle wydajny, by zastąpić w organizmie biorcy większość z nieprawidłowo reagujących fibroblastów, mioblastów, komórek śródbłonka, pericytów i innych komórek tkanki łącznej.

Wynikiem przeszczepu szpiku kostnego od dawcy należącego do tego samego gatunku jest najczęściej wymiana wszystkich komórek krwiotwórczych, co powinno spowodować wyleczenie chorego. Jednak do wymiany nie dochodzi natychmiast. Bezpośrednio po przeszczepie przeprowadzonym tradycyjnymi metodami rozwija się niezwykle silny odczyn zapalny na stosowaną chemio- lub radioterapię, co może spowodować, że pozostałe w organizmie nieprawidłowe komórki krwiotwórcze w odpowiedzi na te bodźce wywołają kostnienie heterotopowe o katastrofalnych skutkach. Nawet w ciągu następnych 6-12 miesięcy po przeszczepie pozostałe w organizmie gospodarza jego własne limfocyty mogą powodować zaostrzenia choroby. Chociaż teoretycznie częstość i nasilenie takich zaostrzeń powinny zmniejszać się z upływem czasu, chory mógłby umrzeć z powodu powikłań, zanim doszłoby do wyleczenia.

Bez względu na to, jakie mechanizmy genetyczne odgrywają rolę w rozwoju FOP, wyleczenie poprzez przeszczep komórek macierzystych jest możliwe tylko wtedy, jeżeli chory przeżyje sam niezwykle niebezpieczny zabieg transplantacji. Przeszczep od obcego dawcy łączy się z długotrwałym upośledzeniem układu odpornościowego, co oznacza, że chorzy są wtedy bardziej narażeni na zakażenia wirusowe, bakteryjne lub grzybicze. Chorzy na FOP cierpią na poważne ograniczenie ruchomości ściany klatki piersiowej, co znacznie zwiększa ryzyko upośledzenia czynności płuc i rozwoju zapalenia płuc, nawet w dzieciństwie. Ponadto komórki przeszczepionego układu odpornościowego dawcy często rozpoznają tkanki chorego jako obce i próbują z nimi walczyć (jest to tzw. choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi”). Wskaźnik umieralności pacjentów poddawanych zabiegowi przeszczepu szpiku kostnego przeprowadzanego zgodnie z obecnie przyjętymi zasadami wynosi zawsze ponad 10-15%, a w niektórych sytuacjach może wzrosnąć do 50% lub więcej.

Bez poznania dokładnej przyczyny FOP na poziomie molekularnym i genetycznym być może nie dowiemy się, co powinno być głównym celem interwencji terapeutycznej. Oznacza to, że udany przeszczep komórek macierzystych może nie wyleczyć chorego. Stoimy przed poważnym dylematem.

Przeszczep komórek macierzystych to teoretycznie atrakcyjna metoda leczenia FOP, lecz dopóki nie uzyskamy gwarancji, że zabieg ten spowoduje wyleczenie lub choćby poprawę stanu pacjenta, nie jest to bezpieczna metoda. Ponadto, w sytuacji, gdy po przeszczepie pacjent nie zostaje wyleczony, a może nawet umiera, moglibyśmy nigdy się nie dowiedzieć, dlaczego próba leczenia nie zakończyła się powodzeniem. Podejmując się przeszczepu bez wiedzy, jaki gen lub komórkę należy zwalczyć, lekarz i pacjent decydowaliby się na karkołomne przedsięwzięcie, jak sterowanie samolotem z zasłoniętymi oczyma i bez sprzętu do nawigacji. Biorąc pod uwagę, że większość chorych na FOP nie znajduje się w stanie bezpośredniego zagrożenia życia oraz że najbardziej cierpiący pacjenci byłiby również najbardziej zagrożeni powikłaniami oraz zgonem w wyniku przeszczepu, przeszczep komórek macierzystych w obecnej sytuacji niósłby ze sobą bardzo duże ryzyko.

### **Co należy zrobić, by przeszczepianie komórek macierzystych mogło stać się bardziej skuteczną metodą leczenia FOP?**

Zasadniczym warunkiem poprawy wyników jest zmniejszenie ryzyka towarzyszącego zabiegom przeszczepiania szpiku kostnego i/lub zwiększanie prawdopodobieństwa powodzenia terapii. Oto niektóre z potencjalnych sposobów na zmniejszenie ryzyka zabiegów:

przeszczep komórek macierzystych bez uprzedniego zniszczenia szpiku kostnego biorcy (mieloablacji), co może ograniczyć powikłania związane z zabiegiem dzięki ograniczeniu reakcji zapalnej i sprzyjaniu stopniowemu i postępującemu mieszaniu się elementów przeszczepionych i własnych (chimeryzm)

stosowanie sztucznych odpowiedników grasicy, które mogłyby zapobiegać obniżeniu odporności organizmu biorcy po zabiegu i chorobie „przeszczep przeciwko gospodarzowi (PPG)”

stosowanie nowych leków zapobiegających rozwojowi choroby „PPG”, np. odczynniki anti-granzym i anti-Fas oraz przeciwciała przeciwko komórkom dendrytycznym.

Warunkiem zwiększenia skuteczności interwencji terapeutycznej jest z kolei ustalenie, jakie mechanizmy na poziomie komórkowym wywołują FOP oraz, oczywiście, jaki defekt genetyczny jest przyczyną choroby. To dopiero umożliwi przeprowadzenie badań przedklinicznych, być może z wykorzystaniem modelu transplantacji komórek krwi obwodowej wzbogaconych komórkami macierzystymi pobranych od chorych na FOP i przeszczepianych myszom z linii cierpiącej na ciężki złożony niedobór odporności i cukrzycę bez towarzyszącej otyłości. W ten sposób będzie można modelować leczenie choroby przed przeprowadzeniem pierwszego klinicznego przeszczepu u człowieka. Jak widać, zanim będzie możliwe wprowadzenie przeszczepu komórek macierzystych jako metody leczenia FOP, trzeba jeszcze przeprowadzić wiele badań.

### **Zapobieganie urazom**

Zapobieganie urazom tkanek miękkich i uszkodzeniom mięśni oraz niedopuszczanie do upadków nadal są podstawą postępowania klinicznego w FOP. Należy unikać stosowania iniekcji domięśniowych. Wyjątkowo, starszych pacjentów, u których doszło już do zeszywnienia stawów, można zaszczepić przeciwko grypie ze względu na znaczne ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-płucnych w wyniku grypy. Rutynowo wykonywane w dzieciństwie szczepienia przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi niosą znaczne ryzyko wywołania trwałych zmian kostniejących wokół miejsca wstrzyknięcia, natomiast szczepionka przeciwko odrze, śwince i różyczce podawana podskórną, a także rutynowe nakłuwanie żył nie są związane z takim zagrożeniem.

Nieznaczne uszkodzenie tkanek miękkich podczas rutynowego zabiegu stomatologicznego może być przyczyną trwałego unieruchomienia szczęki. Opieka stomatologiczna nad chorym z FOP wymaga zastosowania szczególnych środków ostrożności. Należy unikać nadmiernej manipulacji szczęką i domięśniowych wstrzyknięć miejscowo działających środków znieczulających. Blok żuchwy prowadzi do urazów mięśni, a środki znieczulające są niezwykle toksyczne dla mięśni szkieletowych.

Upadek może u chorego na FOP stać się przyczyną poważnych urazów i nowych rzutów choroby. Można mówić o błędnym kole upadków w przypadku takich chorych. Niewielkie uszkodzenie tkanek miękkich często zapoczątkowuje ciężkie zaostrzenia choroby, wywołujące rzuty kostnienia heterotopowego i zeszywnienie stawów. Następujące ograniczenie ruchów w znacznym stopniu upośledza mechanizmy równowagi, czego wynikiem są kolejne upadki (Ryc. 2).

Upadki mogą być przyczyną poważnych urazów głowy, utraty przytomności, wstrząśnienia mózgu oraz urazów karku i pleców, gdyż w odróżnieniu od innych osób chorzy na FOP nie mogą liczyć, że ich ręce

zamortyzują upadek. Chorzy na FOP znacznie częściej trafiają po upadku do szpitala i częściej doznają trwałych uszkodzeń czynnościowych. W badanej grupie 135 chorych na FOP 67% upadków było początkiem zaostrzenia choroby. Częstość poważnych urazów głowy u młodych chorych można ograniczyć każąc im nosić hełmy.

Zapobieganie upadkom powinno opierać się na modyfikacji aktywności chorego, poprawie warunków bezpieczeństwa w domu, wspomaganii chodzenia np. przy użyciu laski i ochronie głowy np. przy użyciu hełmu. Pożyteczna może się również okazać zmiana charakteru aktywności na wymagający mniejszej aktywności fizycznej. Całkowite wyeliminowanie sytuacji „wysokiego ryzyka” może zmniejszyć częstość upadków, lecz także może źle wpłynąć na ogólne funkcjonowanie i samodzielność chorego, z czym zapewne niewielu chorych jest w stanie się pogodzić. Możliwe zmiany w otoczeniu chorego służące ograniczeniu zagrożenia upadkami to np. poręcze na schodach, zabezpieczanie odstających brzegów dywanów, usuwanie przeszkód i wyrównywanie poziomu podłogi, w tym usuwanie progów w drzwiach.

Pierwszym krokiem w profilaktyce upadków związanych z upośledzonym mechanizmem równowagi jest stabilizacja chodu. Wielu pacjentom pomaga chodzenie o lasce lub z urządzeniem stabilizującym. Chorzy dużo chodzący mogą korzystać z laski na kółkach lub chodzika. Bardziej intensywna opieka nad pacjentem pozwoli także zmniejszyć rozległość urazów po ewentualnym upadku.

Po upadku należy szybko oddać chorego pod opiekę lekarza, zwłaszcza jeżeli istnieje podejrzenie urazu czaszki. Każdy możliwy uraz głowy należy traktować jako poważny, chyba że ostateczne rozpoznanie tego nie potwierdzi. Typowe objawy towarzyszące ciężkim urazom głowy to narastające bóle głowy, zawroty głowy, senność, przytępienie, osłabienie, splątanie lub utrata przytomności. Nierzadko takie objawy pojawiają się dopiero po kilku godzinach od urazu. Jeżeli podejrzewa się uraz głowy, pacjent powinien zostać dokładnie zbadany przez lekarza.

### **Kortykosteroidy**

Zasada stosowania kortykosteroidów we wczesnym okresie zaostrzenia FOP opiera się głównie na silnym działaniu hamującym tych leków na limfocyty, które można znaleźć w najwcześniejszych ogniskach choroby. Według anegdotycznych doniesień, dobrze znanych w środowisku chorych na FOP, krótki 4-dniowy kurs leczenia wysokim dawkami kortykosteroidów rozpoczęty w pierwszej dobie po wystąpieniu zaostrzenia choroby może ograniczyć nasilony naciek limfocytowy i obrzęk tkanek obserwowane we wczesnym okresie choroby. Stosowanie kortykosteroidów u chorych z FOP należy ograniczyć do inicjowanego bardzo wczesnie leczenia objawowego zaostrzenia choroby obejmującego jeden z ważnych stawów. Nie należy stosować leków z tej klasy w objawowym leczeniu zaostrzeń obejmujących kark lub plecy, ponieważ rzuty choroby o takim umiejscowieniu trwają długo i mają tendencję do nawracania, a ponadto trudno rozpoznać początek takiego zaostrzenia.

Wydaje się, że kortykosteroidy są najbardziej skuteczne, jeżeli zostaną zastosowane w pierwszej dobie po ujawnieniu się nowego rzutu choroby wpływającego na ruchomość w jednym z ważnych stawów. Dawka leku zależy od masy ciała. Typowa dawka prednizonu to 2 mg/kg/dobę raz dziennie przez 4 dni. Po odstawieniu prednizonu należy stosować niesteroidowy lek przeciwzapalny lub inhibitor enzymu cox-2 w połączeniu z inhibitorem leukotrienu jako leczenie objawowe aż do ustąpienia rzutu choroby. Nie należy stosować kortykosteroidów w przewlekłej farmakoterapii FOP ze względu na ryzyko pojawienia się przewlekłego uzależnienia i innych objawów ubocznych. Wstępne dane z badań laboratoryjnych wskazują także, że długotrwałe stosowanie kortykosteroidów może wzmacniać ekspresję BMP4 przez limfocyty.

Kortykosteroidy odkrywają ważną rolę w postępowaniu w przypadku rzutu FOP w okolicy podżuchwowej. Obrzmienie tej okolicy u chorych na FOP może przebiegać jako stan nagły, wymagający zastosowania intensywnych środków ostrożności w celu uniknięcia katastrofalnego pogorszenia stanu klinicznego, jak: odpowiednio wczesne rozpoznanie rzutu FOP w okolicy podżuchwowej, unikanie dotykania obrzmienia, monitorowanie stanu dróg oddechowych, zapobieganie zachłyśnięciu, pomoc w odżywianiu (utrudnione połykanie) i stosowanie kortykosteroidów. Ze względu na potencjalne niebezpieczeństwo związane ze zmianami w okolicy podżuchwowej kortykosteroidy należy niekiedy stosować nieco dłużej, zmniejszając odpowiednio dawkę, do momentu ustąpienia zaostrzenia lub ustąpienia ostrego obrzęku.

## **Inhibitory komórek tucznych**

Jedną z najbardziej zagadkowych cech obrazu klinicznego FOP jest nasilony obrzęk mięśni, rozrost tkanki łącznej i powstawanie nowych naczyń krwionośnych we wczesnym okresie rozwoju nowego ogniska choroby (przed fazą kostnienia) z szybkim szerzeniem się zmian na otaczające tkanki. Większość pacjentów i ich rodzin wie aż nadto dobrze, że kolejne ognisko choroby może powstać dosłownie w ciągu kilku godzin, osiągając następnego dnia niepokojąco duże rozmiary. Nagłe pojawienie się nowych ognisk choroby i ich szybki rozrost wskazuje na to, że w ich powstawaniu odgrywa rolę wiele tzw. mediatorów reakcji zapalnej oraz nieprawidłowa reakcja na uszkodzenie tkanki łącznej, co z kolei sugeruje, że w rozwoju procesu chorobowego mogą odgrywać rolę komórki tuczne zapalenia.

Komórki tuczne (mastocyty), wywodzące się ze szpiku kostnego, występują u zdrowych ludzi w tkance łącznej. Są obecne w krwioobiegu jako komórki o określonych funkcjach choć w postaci nieodróżnianej i migrują do wielu tkanek, w tym mięśni szkieletowych, gdzie dojrzewają i przebywają jako nieszkodliwi towarzysze aż do wystąpienia urazu lub zapalenia, które są dla nich bodźcem do działania. Komórki tuczne spotyka się w pobliżu naczyń krwionośnych i włókien nerwowych. W zdrowej tkance mięśniowej komórki tuczne występują w niewielkiej liczbie w tkance łącznej pomiędzy wiązkami włókien mięśniowych. Komórki tuczne zawierają ziarnistości wypełnione silnie działającymi związkami chemicznymi wywołującymi obrzęk, rozrost tkanki łącznej i powstawanie nowych naczyń krwionośnych, gdy zawartość ziarnistości zostaje uwolniona do otaczających tkanek. Przez wiele lat nie wiadomo, jaką rolę w organizmie odgrywają te komórki, lecz obecnie wydaje się, że są one ważnym uczestnikiem procesów naprawy tkanek i leczenia ran.

Gdy proces pobudzania komórek tucznych przebiega nieprawidłowo, może wywiązać się nasilona reakcja zapalna. Od dawna znane jest podobne zjawisko zachodzące w skórze i płucach – komórki tuczne są sprawcami wielu objawów pokrzywki i astmy. Jednak niewiele wiadomo na temat zachowania się komórek tucznych w głębiej położonych tkankach, np. mięśniach szkieletowych. Bez zastosowania specjalnych barwników komórki tuczne są słabo widoczne pod mikroskopem. Komórki te są pobudzane przez wiele różnych bodźców wewnętrznych i zewnętrznych, w tym reakcje układu odpornościowego i zewnętrzne uszkodzenie tkanek.

Substancje uwalniane z ziaren komórek tucznych obejmują histaminę, heparynę, białka angiogenne (wspomagające tworzenie nowych naczyń krwionośnych) i enzymy rozkładające substancję międzykomórkową, które umożliwiają naprawę uszkodzonych tkanek. Silne białka angiogenne uwalniane przez komórki tuczne to m.in. podstawowy czynnik wzrostu fibroblastów, czynnik wzrostu śródbłonna naczyń i transformujący czynnik wzrostu beta. Komórki tuczne uwalniają także wiele związków wywołujących zapalenie, w tym czynnik martwicy nowotworów alfa, prostaglandyny i leukotrieny. Po uwolnieniu substancje te wpływają na wiele procesów biologicznych, w tym procesy zapalne, odpornościowe, powstawanie naczyń krwionośnych, tkanki łącznej, przebudowę tkanki pozakomórkowej i procesy naprawy tkanek. Komórki tuczne są również porywane przez rozrastające się nowotwory – gromadzą się przy brzegu guza i biorą udział w procesach tworzenia naczyń krwionośnych i miejscowego rozrostu, lecz nie występują w centrum guza.

Nasilony zapalny obrzęk mięśni, rozrost tkanki łącznej i powstawanie nowych naczyń krwionośnych charakterystyczne dla wczesnego okresu rozwoju ogniska FOP (przed fazą kostnienia) i szybkie szerzenie się takich zmian na otaczające je tkanki wzdłuż powierzchni mięśni wskazują na możliwość udziału w tym procesie komórek tucznych. Ponieważ niewiele wiadomo na temat komórek tucznych rezydujących w tkance mięśniowej, przeprowadzono kompleksowe badania rozmieszczenia tych komórek w zdrowych mięśniach szkieletowych, w niezajętych mięśniach u chorych na FOP, komórek w ogniskach choroby, komórek tucznych u chorych na choroby zapalne lub genetyczne mięśni oraz w eksperymentalnych modelach zwierzęcych kostnienia heterotopowego.

Wyniki badania były przerażające i niespodziewane. Stwierdzono, że aktywacja komórek tucznych zapalenia towarzyszy wszystkim fazom rozwoju ognisk FOP. Na tej podstawie ustalono, że komórki tuczne odgrywają ważną rolę w patologii FOP.

Na podstawie obserwacji i danych z badań wysunięto następującą hipotezę: w organizmie chorego na FOP uszkodzenie tkanek powoduje migrację limfocytów do pozornie zdrowych mięśni szkieletowych. Niektóre z tych limfocytów wytwarzają zbyt duże ilości BMP4 i, jak się zdaje, pobudzają komórki tuczne – ten wniosek znajduje silne potwierdzenie w objawach FOP i eksperymentalnych modelach kostnienia heterotopowego wykorzystujących rekombinowane BMP. Mediatory uwalniane przez komórki tuczne

dają początek cyklowi obejmującemu obrzęk zapalny, zwłóknienie i tworzenie naczyń krwionośnych, które zachodzi szczególnie intensywnie przy brzegach rozrastającego się ogniska FOP. Odpowiadające na stymulację fibroblasty w tkance mięśniowej wytwarzają białka wywołujące dalszy wzrost liczby komórek tucznych i samonapędzający się mechanizm objawiający się jako zaostrzenie choroby. W końcu przekształcający czynnik wzrostu beta, wydzielany przez komórki tuczne i inne obecne w okolicy ogniska choroby, ogranicza aktywację i migrację limfocytów, a co za tym idzie, rozmiary i rozległość rozrastającego się ogniska, a wewnątrz sterowana zwiększona ekspresja BMP4 w rdzeniu rozrastającego się ogniska tkanki łącznej kieruje ognisko na szlak chrzęstny kostnienia.

Obserwacja aktywacji komórek tucznych w ogniskach FOP stwarza nową i wcześniej nie uświadamianą możliwość oceny skuteczności metod leczenia skierowanych przeciwko komórkom tucznym pod względem ich zdolności do ograniczania rozwoju ognisk FOP. Dane z wyjątkowego eksperymentu polegającego na wprowadzeniu BMP do organizmu zwierzęcia z genetycznym niedoborem komórek tucznych wskazują, że całkowite zablokowanie komórek tucznych nie jest obecnie możliwe. Jednak ograniczenie aktywności tych komórek może mieć znaczenie dla zmniejszenia reakcji zapalnej będącej częścią procesu rozwoju choroby, a co za tym idzie, zasięgu obrzmienia.

Działanie komórek tucznych, limfocytów i zależnych od nich mediatorów reakcji zapalnej można także ograniczyć stosując stabilizatory komórek tucznych, długo działające preparaty antyhistaminowe pozbawione działania uspokajającego, inhibitory leukotrienu, niesteroidowe leki przeciwzapalne i nowe inhibitory cox-2. Stabilizatory błony komórkowej komórek tucznych mogą spowodować ograniczenie uwalniania czynników angiogennych i chemotaktycznych (przyciągających inne komórki), natomiast preparaty antyhistaminowe i inhibitory leukotrienu mogą zmniejszać skutki działania uwolnionych mediatorów. Sposób optymalnego wykorzystania tych leków i ich potencjalna skuteczność w leczeniu FOP są na razie nieznane.

## **Inhibitory cyklooksygenazy 2**

W ciągu ostatniego roku pojawiła się nowa ważna klasa leków, które, dzięki swoim właściwościom, mają wcześniej nieprzewidywane i ważne znaczenie dla leczenia FOP. Chodzi o inhibitory cyklooksygenazy-2 (COX-2), których celem w organizmie są prostaglandyny – substancje przyczyniające się do reakcji zapalnej.

W organizmie powstają dwa podstawowe typy prostaglandyn: „fizjologiczne” i „zapalne”. Fizjologiczne prostaglandyny są wytwarzane w wielu tkankach i ich zadaniem jest ochrona różnych narządów, np. żołądka, przed uszkodzeniem metabolicznym. Prostaglandyny zapalenia są wytwarzane w odpowiedzi na uraz i odgrywają ważną rolę w reakcji zapalnej. Tradycyjne niesteroidowe leki przeciwzapalne, jak aspiryna, ibuprofen i indometacyna hamują powstawanie obu typów prostaglandyn. Inhibitory cyklooksygenazy-2 (cox-2) hamują przede wszystkim prostaglandyny zapalne, w dużym stopniu oszczędzając fizjologiczne.

Prostaglandyny zapalne to cząsteczki intensywnie wspomagające BMP w procesach powstawania heterotopowych ognisk kostnienia. Wcześniejsze badania wykazały, że obniżenie poziomu prostaglandyn u zwierząt eksperymentalnych znacznie podnosi próg wystąpienia kostnienia heterotopowego, tzn. utrudnia powstawanie tkanki kostnej. U zwierząt, którym wcześniej podano inhibitory prostaglandyn, nie obserwowano powstawania ognisk kostnienia heterotopowego po domięśniowym wstrzyknięciu substancji międzykomórkowej kości pozbawionej składników mineralnych lecz zawierającej BMP.

Natomiast u zwierząt, którym podano inhibitory prostaglandyn jednocześnie z wstrzyknięciem powyższej substancji lub po później, dochodziło do kostnienia heterotopowego. Z danych tych wynika, że inhibitory prostaglandyny mogą skutecznie hamować kostnienie heterotopowe, jeżeli znajdują się w ustroju (tzn. krążą we krwi w stężeniu terapeutycznym), zanim zadziała odpowiedni bodziec. Niedawno nieoczekiwanie okazało się, że oprócz silnego działania przeciwzapalnego nowe inhibitory cox-2 również silnie przeciwdziałają tworzeniu się nowych naczyń krwionośnych, co czyni je jeszcze bardziej interesującymi z punktu widzenia leczenia FOP.

W moczu chorych na FOP stwierdza się znaczne zwiększenie stężenia prostaglandyn zapalnych, zwłaszcza w okresach zaostrzeń. Prostaglandyny zapalne bezpośrednio stymulują powstawanie angiogennych peptydów, które również przyczyniają się do rozwoju ognisk kostnienia. Z tych obserwacji wynika następująca hipoteza: obniżenie podstawowego stężenia prostaglandyn u chorych na FOP może zmniejszyć podatność na kostnienie nawet w obecności dużych ilości endogenne (wytwarzanego przez



organizm) BMP4. Tę hipotezę można zweryfikować w badaniach klinicznych i będzie ona tematem badania z grupą kontrolną otrzymującą placebo oceniającego bezpieczeństwo i skuteczność inhibitorów cox-2 w zapobieganiu zaostrzeniom FOP. Chociaż korzyści ze stosowania nowych inhibitorów cox-2 jako środków zapobiegających kostnieniu heterotopowemu są potencjalnie nie większe niż korzyści ze stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych w ogóle, nowe leki mogą zmniejszać częstość występowania objawów ubocznych ze strony układu pokarmowego. Ponadto niektóre leki z tej klasy mają okres półtrwania w organizmie wystarczający, by można je było stosować raz dziennie, co wpływa pozytywnie na regularne branie leków przez pacjenta.

Chociaż nowe inhibitory cox-2 są ogólnie bezpieczne, ich działanie należy starannie monitorować, zwłaszcza u osób, które stosują je długo, ze względu na możliwość wystąpienia rzadkich lecz niebezpiecznych objawów ubocznych i uszkodzenia nerek. Tak jak w przypadku innych chorób, potencjalne ryzyko i korzyści związane z terapią należy oceniać w odniesieniu do zagrożeń związanych z chorobą, która ma być leczona.

Inhibitory cox-2 są dostępne na receptę (w USA!!!). Obecnie trwają badania nad ich zastosowaniem w leczeniu dzieci chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. od czasu do czasu sięgają po nie lekarze pediatrzy w leczeniu ciężkich stanów zapalnych, gdy możliwości wyboru leku są ograniczone. W przyszłym roku przeprowadzimy badanie z grupą kontrolną otrzymującą placebo dotyczące stosowania tych leków w celu zapobieżenia zaostrzeniom FOP. To najlepszy sposób na przekonanie się, czy ta nowa klasa leków może być naprawdę skuteczna w zapobieganiu zaostrzeniom tej choroby.

W pracach nad inhibitorami cox-2 wykorzystuje się ważne wnioski z badań laboratoryjnych dotyczących wytwarzania prostaglandyn, aktywacji komórek tucznych i uwalniania czynników angiogennych i dane dotyczące nasilonych zmian zapalnych w ogniskach FOP przed fazą kostnienia.

### **Antagoniści BMP**

„Teraz gdy znane jest tak wiele faktów dotyczących mechanizmu działania BMP, istnieje możliwość opracowania leków zdolnych zahamować cykl przemian zależnych od BMP4 na jednym z etapów i tym samym zatrzymać postęp tej strasznej choroby”

Brigid Hogan

Terapia wykorzystująca gen NOGGIN nadal pozostaje najbardziej obiecującą metodą długotrwałego leczenia FOP zgodnie z naszą obecną wiedzą na temat tej choroby. Znaczenie nogginy dla FOP stało się ważne po odkryciu zjawiska nadmiernej ekspresji BMP4 u chorych. Noggina stała się wtedy bardzo ważna dla badań nad opracowaniem terapii. Noggina wpływa na ilość tkanki kostnej powstającej w wyniku zmian stężenia BMP4 w tkankach organizmu i z tego względu może teoretycznie być użyta do opanowania procesów kostnienia w przebiegu FOP.

BMP4 jest wytwarzane przez mięśnie szkieletowe. Ekspresja tego białka może zostać zwiększona w obszarze uszkodzenia tkanek miękkich. U ludzi zdrowej BMP4 powoduje znaczny wzrost ekspresji antagonistów BMP, takich jak noggina i gremlina, rozprzestrzeniających się znacznie szybciej niż substancje z klasy transformujących czynników wzrostu. W komórkach FOP reakcja na pobudzenie BMP4 jest znacznie słabiej. Ograniczona ekspresja antagonistów BMP po urazie tkanek miękkich w takiej sytuacji prawdopodobnie toruje drogę szybkiemu rozprzestrzenianiu się sygnału wysyłanego przez BMP4, sprzyjającego inicjowaniu procesów kostnienia. Rozwój bogato unaczynionej tkanki łącznej jeszcze nie skostniałej obserwowany miejscowo jako reakcja na nadmierną ekspresję BMP byłby zatem bardziej intensywny w warunkach niedostatecznego wytwarzania antagonistów BMP, co mogłoby wyjaśnić „eksplozję” kostnienia w zaostrzeniach choroby. Te dane pokazują, jak ważne dla procesów ektopowego tworzenia tkanki jest zachowanie równowagi między bodźcem pobudzającym, takim jak BMP4, oraz wydzielaniem jego antagonistów. Wynika z nich możliwość opracowania strategii terapeutycznych opartych na antagonistach BMP.

Chociaż nic nie wskazuje, by u chorych na FOP były uszkodzone geny kodujące nogginę i BMP, wyniki badań przedklinicznych dowodzą przekonująco, że noggina może skutecznie hamować kostnienie heterotopowe wywołane przez BMP.

Ostatnio ogłoszono, że udało się stworzyć nośniki genu nogginy, które będzie można wykorzystać w badaniach na zwierzętach. Zanim terapia genowa z wykorzystaniem nogginy stanie się kliniczną

rzeczywistością, należy opracować metody bezpiecznej regulacji ekspresji genu *noggin* w organizmie. Dotychczasowe prace skupiają się na stworzeniu układu umożliwiającego wprowadzanie genu *noggin* do organizmu. Dane uzyskane w ciągu ostatnich 12 miesięcy pochodzące z trwających obecnie eksperymentów na zwierzętach są obiecujące. Stworzono nośniki inicjujące ekspresję *noggin* ze stale obecnych oraz powstających w odpowiedzi na sygnał promotorów. Jeżeli dane z badań przedklinicznych na zwierzętach odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa ich stosowania (w modelu kościotworzenia pobudzanego przez BMP4) będą zadowalające, będziemy kontynuować pracę nad tą terapią, przeprowadzając badania kliniczne z udziałem ludzi.

Opracowanie skutecznej terapii genowej BMP, tak jak w przypadku każdej choroby genetycznej, będzie zależało od skoordynowanej współpracy genetyków, wirusologów, immunologów, biologów komórki i lekarzy. Zadaniem genetyków będzie określenie znaczenia czynników genetycznych dla rozwoju choroby. Wirusolodzy stworzą bezpieczne i skuteczne nośniki wirusowe służące wprowadzeniu potrzebnych dodatkowych kopii genu *noggin* do organizmu człowieka. Biolodzy molekularni pomogą stworzyć nośniki wywołujące ekspresję genu *noggin*, przeniesionego przez inne nośniki, w określonych komórkach i tkankach. Immunologowie opracują sposoby zapobiegania niepożądanym skutkom wprowadzenia do organizmu „ciężarówek” wirusowych z ich genowym ładunkiem. Specjaliści w dziedzinie biologii komórki zajmą się sposobami przenoszenia genu do różnych tkanek i poprowadzą prace nad wybraniem komórek mięśni lub komórek macierzystych krwiotwórczych, przez które można wprowadzić nośnik. Lekarze przeprowadzą próby kliniczne z udziałem chorych na FOP wykorzystując najlepsze nośniki dostarczone przez naukowców. Opracowanie skutecznej terapii genowej będzie zależało od współpracy specjalistów reprezentujących niemal wszystkie dziedziny biologii.

### **Substancje powstrzymujące rozrost naczyń krwionośnych (antyangiogenne)**

Rozwój i wzrost ludzkiego zarodka, a także rozwój i cofanie się guzów nowotworowych są zależne od regulacji procesów powstawania nowych naczyń krwionośnych (angiogenezy). Angiogeneza jest również niezbędna dla tworzenia się i rozwoju kości, zrastania się złamań oraz powstawania heterotopowej tkanki kostnej. Wczesne etapy powstawania kości w okresie zarodkowym odpowiadają u chorych na FOP fazie rozwoju bogato unaczynionych ognisk rozrostu tkanki łącznej poprzedzającej fazę kostnienia. Z tego powodu angiogeneza, jedna z cech charakterystycznych ognisk FOP przed fazą kostnienia, staje się potencjalnym celem leczenia.

Podstawowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF), należący do klasy wiążących heparynę czynników wzrostu komórek śródbłonna, silnie stymuluje procesy angiogenezy *in vivo*. Podejrzewa się, że bFGF odgrywa rolę w procesach wzrostu guzów litych. U chorych na FOP przeprowadzono badania aktywności bFGF, służące ustaleniu, czy ma to znaczenie dla rozwoju ognisk choroby w fazie poprzedzającej kostnienie. Stwierdzono, że u chorych na FOP stężenie bFGF w moczu jest znacznie podwyższone, zwłaszcza w okresie zaostrzeń, natomiast w czasie, gdy choroba „przycicha” stężenie tej substancji w moczu nie odbiegało od normy. Wynika z tego, że stężenie bFGF w moczu można traktować jako biochemiczny wskaźnik zaostrzenia choroby oraz że terapia antyangiogenna we wczesnej fazie choroby może okazać się pożyteczna.

Celem terapii antyangiogennej u chorych na FOP jest zahamowanie rozwoju nowych naczyń krwionośnych, co ma spowolnić lub całkowicie uniemożliwić następny etap – powstawanie nowej tkanki kostnej. Teoretycznie natężenie procesów angiogenezy można zmniejszyć stosując leki, takie jak talidomid, skwalamina, inhibitory cyklooksygenazy-2 (cox-2) i substancje wiążące czynnik wzrostu naczyń. W chwili obecnej kilka z wymienionych leków jest poddawanych badaniom przedklinicznym lub wczesnym badaniom klinicznym I fazy.

Skwalamina, nowy lek antyangiogeny, który mógłby potencjalnie znaleźć zastosowanie w leczeniu FOP, została odkryta w 1992 r. przed dr. Michaela Zasloffa. Odkrywca wyizolował skwalaminę z tkanek pewnego gatunku rekina i przypadkowo odkrył jej właściwości antyangiogenne. Skwalamina to związek o budowie zbliżonej do cholesterolu występujący w organizmach żywych, który hamuje rozrost komórek śródbłonna (komórek naczyń krwionośnych) i wykazuje silne właściwości antyangiogenne w badaniach na zwierzętach oraz u ludzi. W ciągu ostatniego roku wyjaśniono mechanizm działania skwalaminy na poziomie komórkowym: związek ten zmienia sposób reakcji komórek śródbłonna na działanie białek, które organizują ich kształt i strukturę.

Obecnie skwalaminę wytwarza się w jałowych warunkach laboratoryjnych - rekiny nie są już potrzebne. Badania przedkliniczne wykazały, że skwalamina hamuje procesy angiogenezy i będący jej wynikiem rozwój guzów litych. Jako lek bezpośrednio hamujący procesy tworzenia nowych naczyń krwionośnych skwalamina może być potencjalnie zastosowana w celu hamowania rozwoju ognisk FOP w tkance mięśniowej.

Planowane badanie kliniczne I fazy dotyczące stosowania skwalaminy u chorych na FOP obejmie niewielką grupę dorosłych chorych, u których występują ciężkie zaostrzenia, lecz nie doszło jeszcze do kostnienia. Badanie będzie poświęcone ocenie bezpieczeństwa i skuteczności dożylnego leczenia skwalaminą mającego na celu zahamowanie angiogenezy. Weźmie w nim udział co najwyżej 10 dorosłych chorych na FOP. Dane uzyskane w tym badaniu zostaną wykorzystane do opracowania większego badania kontrolowanego fazy II. Aby przeprowadzić to badanie potrzebna będzie zgoda FDA (Komisji ds. Żywności i Leków), Komisji Etycznej Uniwersytetu w Pensylwanii, Ośrodka Badań Klinicznych Szpitala Uniwersytetu w Pensylwanii, Rady Bezpieczeństwa Radiacyjnego i jednostki ds. monitorowania badań klinicznych przy Wydziale Medycyny Uniwersytetu w Pensylwanii.

Kwestie prawne i kwestie dotyczące bezpieczeństwa związane z testowaniem nowych leków na ludziach są niezwykle złożone. Dalsze informacje na temat rozpoczęcia badania klinicznego fazy I zostaną opublikowane w następnych numerach **FOP Connection** i w Internecie zaraz po wydaniu zgody na jego przeprowadzenie.

### **Talidomid**

Talidomid (a-N-ftalimidoglutarymid) był w latach 50. przepisywany początkowo pacjentom w krajach europejskich jako lek uspokajający. W początkowym okresie nie było doniesień o przypadkach ostrych działań ubocznych związanych z toksycznością ani zgonach nawet po znacznym przedawkowaniu. Jednak w 1961 opublikowano dane o wpływie talidomidu na płód związanym ze stosowaniem tego leku jako środka zapobiegającego wymiotom u kobiet w ciąży. Stwierdzono, że przyjmowanie talidomidu przez matki jest związane z występowaniem u dzieci wad kończyn. 30 lat później wykazano, że talidomid silnie hamuje procesy angiogenezy w układzie doświadczalnym wykorzystującym rogówkę królika. Wysunięto hipotezę, że obserwowane wady rozwojowe kończyn płodów były, przynajmniej częściowo, wynikiem zahamowania rozwoju naczyń krwionośnych w zawiązkach kończyn. Pomimo silnych działań ubocznych obserwowanych u kobiet ciężarnych, talidomid podawany innym pacjentom jest stosunkowo bezpiecznym lekiem. Chociaż dokładny mechanizm działania talidomidu nie został jeszcze wyjaśniony, lek bez wątpienia hamuje angiogenezę, reguluje wytwarzanie czynnika martwicy nowotworów oraz stymuluje układ odpornościowy.

Zważywszy że angiogeneza jest cechą charakterystyczną ognisk rozrostu tkanki łącznej w przebiegu FOP (faza poprzedzająca kostnienie), zastosowanie czynnika blokującego ten proces w okresie zaostrzeń wydawało się logiczną decyzją terapeutyczną, której celem jest niedopuszczenie do rozpoczęcia procesów kostnienia. Celem badania klinicznego talidomidu fazy I i II było określenie potencjalnej skuteczności oraz ocena ostrej i przewlekłej toksyczności leku podawanego pacjentom z zaostrzeniami FOP.

Od sierpnia 1998 r. chorych na FOP kwalifikowano do jawnego badania fazy I (główny badacz: dr Deanna Mitchell). Pacjenci otrzymywali wzrastające dawki talidomidu (początkowo 1 mg/kg/dobę), gdy wystąpiły u nich objawy zaostrzenia choroby. dawki zwiększano co 15 dni, dochodząc do dawki maksymalnej 10 mg/kg.dobę, jeżeli zaostrzenie utrzymywało się oraz jeżeli lek był tolerowany przez pacjentów bez objawów nadmiernego uspokojenia i choroby nerwów obwodowych. Lek stosowano maksymalnie przez 60 dni w leczeniu pojedynczego zaostrzenia. Ocenie skuteczności i toksyczności leku służyły obserwacje położenia, wielkości i czasu trwania zaostrzenia i comiesięczne badania przeprowadzone przez badaczy. Co trzy miesiące wykonywano badania laboratoryjne, w tym pełną morfologię i badania biochemiczne. Miesiączkujące kobiety były w pełni poinformowane o tym, że lek może wywołać poważne uszkodzenie płodu, i albo powstrzymywały się od stosunków płciowych, albo stosowały dwie standardowe metody antykoncepcji. Podczas comiesięcznego badania badacze wypełniali kwestionariusze dotyczące objawów neuropatii, by w ten sposób móc rozpoznać działania uboczne leku w postaci uszkodzenia nerwów.

Do stycznia 2001 do badania zakwalifikowano 15 chorych. Wszyscy dobrze tolerowali każde zwiększenie dawki talidomidu; nie stwierdzano nasilonych objawów ubocznych. Najczęstszym objawem

ubocznych było niezbyt nasilone uspokojenie, nie wpływające na wykonywanie przez chorych codziennych czynności. U pacjentów nie stwierdzano objawów znacznego uszkodzenia nerwów. Jeden z pacjentów zgłaszał przemijające uczucie drętwienia i mrowienia palców, które jednak ustąpiło samo pomimo kontynuowania leczenia.

U chorych leczonych talidomidem nadal występowały zaostrzenia choroby. U 14 z 15 chorych ich nasilenie i długość trwania były w ocenie pacjentów i/lub ich rodziców subiektywnie mniejsze. Do stycznia 2001 siedmioro pacjentów poddało się drugiemu badaniu radiologicznemu służącemu ocenie stanu kośćca. Wyniki badania oceniał radiolog oddelegowany do udziału w badaniu. U 6 z 7 pacjentów nie stwierdzono nowego ogniska kościotworzenia w porównaniu z pierwszym badaniem. U jednej z pacjentek, leczonej talidomidem i uderzeniowymi dawkami prednizonu, doszło do klinicznie istotnego zaostrzenia choroby w okolicy biodrowej. W badaniu radiologicznym kośćca wykonanym po upływie roku od kwalifikacji tej pacjentki do badania nie stwierdzono nieprawidłowego wychwytu znacznika w okolicy biodrowej. Pacjenta nie zgłaszała ograniczenia ruchomości w tej okolicy. Kolejną pacjentkę, u której wystąpiło zaostrzenie w okolicy biodrowej, leczono talidomidem i prednizonem. Badania radiologiczne wykazało zwiększony wychwyt znacznika, a pacjentka zgłaszała ograniczenie ruchomości. Obecnie trwają analizy badania fazy I/II dotyczącego stosowania talidomidu u chorych z FOP. Uzyskane dane mają charakter wstępny i będą uzupełniane i objaśniane. Zastanawiamy się nad zorganizowaniem badania fazy III zgodnego z metodologią podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo dotyczącego stosowania talidomidu w leczeniu zaostrzeń FOP.

### **Retinoidy**

Retinoidy to klasa leków potencjalnie przydatnych w leczeniu FOP ze względu na ich zdolność hamowania procesów różnicowania się tkanki łącznej w tkankę chrzęstną i kość. Zorganizowano badanie prospektywne I/II fazy z udziałem 21 chorych mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania izotretinoiny (kwasu 13-cis-retinoidowego) w zapobieganiu kostnieniu heterotopowemu. U każdego chorego oceniano kościotworzenie w 11 regionach anatomicznych na podstawie badania przedmiotowego, zdjęć rentgenowskich i badań scyntygraficznych kości. Kryterium uznania danego regionu za objęty chorobą było stwierdzenie przynajmniej w jednym badaniu oznak powstawania tkanki kostnej (w obrębie kośćca lub poza nim). Na początku badania u chorych stwierdzono ogółem 143 regiony objęte procesem chorobowym i 88 nie objętych kostnieniem. W tej drugiej grupie tylko 1 region bez zmian w momencie rozpoczęcia leczenia został objęty chorobą w okresie leczenia izotretinoiną. Jednak u 16 na 21 chorych (76%) doszło w okresie leczenia do nowego ciężkiego rzutu choroby w 38 z 143 (27%) obszarów uprzednio objętych procesem chorobowym. Izotretinoina podawana w dawkach odpowiadających 1 lub 2 mg/kg/dobę w stanie równowagi dynamicznej zmniejszyła częstość rzutów choroby w obszarach uprzednio nie objętych procesem chorobowym w porównaniu z inaczej leczonymi pacjentami z grupy kontrolnej, jeżeli tylko leczenie izotretinoiną rozpoczynano przed pojawieniem się oznak kostnienia (w obrębie kośćca lub poza nim) w tym obszarze. Dostępne dane nie pozwalały na stwierdzenie, czy izotretinoina miała pozytywny czy negatywny wpływ na zapobieganie zaostrzeniom choroby w obszarach wykazujących choćby minimalne kościotworzenie (w obrębie kośćca lub poza nim) w momencie rozpoczęcia leczenia. Objawy uboczne towarzyszące leczeniu to bóle głowy, suchość skóry i w jamie ustnej, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i niedokrwistość. Lek można podawać chorym na FOP jedynie z zachowaniem szczególnej ostrożności.

Próbowano zorganizować randomizowane podwójne ślepe badanie kliniczne III fazy z kontrolą placebo dotyczące izotretinoiny, lecz ze względu na brak zainteresowania ze strony chorych plan ten porzucono. Substancje hamujące mineralizację

Badano właściwości 1-hydroksy-1-dwufosfonianu etanu (etidronatu) ze względu na zdolność tej substancji do hamowania procesów mineralizacji tkanki kostnej i, potencjalnie, zaburzenia procesów kostnienia przez duże dawki leku. Niestety duże dawki leku powodują również rozmiękanie kości i mogą zaburzać procesy kościotworzenia w całym kośćcu, a nie tylko w heterotopowej tkance kostnej „drugiego szkieletu”. W związku z tym przydatność tej substancji jako leku jest znacznie ograniczona.

W jedynym jak do tej pory opublikowanej pracy na ten temat, badano skuteczność terapii dożylnym etidronatem i doustnymi kortykosteroidami. U 7 pacjentów obserwowanych średnio przez 6 lat doszło do 31 rzutów choroby. W przebiegu 29 rzutów obserwowano szybkie zmniejszanie się miejscowego stanu zapalnego, obrzęku i bólu w ciągu pierwszych 7 dni leczenia. Jednak pomimo zastosowanego leczenia

etidronatem obserwowano 10 nowych ognisk kostnienia, powodujących znaczne upośledzenie ruchomości stawów u wszystkich pacjentów. W 21 rzutach choroby nie doszło do kościotworzenia. Obraz radiologiczny istniejących wcześniej ognisk kościotworzenia nie zmienił się w przebiegu leczenia. Wyniki wskazują, że dożylne podawanie etidronatu wraz z doustnymi kortykosteroidami może mieć korzystny skutek, lecz potrzeba więcej danych dotyczących samoistnego cofania się zaostrzeń we wczesnej fazie (tzn. przed kostnieniem) u chorych z grupy kontrolnej. Choć etidronat podawany w dużych dawkach ma udowodnione działanie hamujące mineralizację, nowe dwufosfoniany nie mają takich właściwości. Obecnie nie stosujemy etidronatu regularnie w leczeniu FOP i nie ma racjonalnych podstaw do stosowania nowszych preparatów z klasy dwufosfonianów.

### **Chemioterapeutyki i radioterapia**

Ostateczne rozpoznanie FOP u chorego często jest opóźnione, gdyż choroba jest rzadka, a lekarze nie potrafią skojarzyć guzopodobnych obrzmień tkanek miękkich z wrodzoną wadą palucha stopy. Z tego powodu u wielu dzieci z FOP rozpoznaje się początkowo agresywną odmianę neurofibromatozy, włóknakomięsa, mięsaka kościopochodnego tkanek miękkich lub chłoniaka. Nic więc dziwnego, że wiele dzieci chorych na FOP leczono wprawdzie intensywnie chemioterapeutykami i radioterapią, zanim ostatecznie rozpoznano u nich FOP. Ważne zatem byłoby ustalenie na podstawie historii choroby, czy radioterapia lub któryś ze stosowanych chemioterapeutyków był w stanie wpłynąć na przebieg choroby. Nie było jednak żadnych przekonujących danych anegdotalnych (tzn. o pojedynczych przypadkach) wskazujących, że radioterapia lub któryś z rutynowo stosowanych chemioterapeutyków, np. tamoksyfen, kolchicyna, winkrystyna, winblastyna, cytoksan, metotreksat, adriamycyna i in. pomagają chorym na FOP. W rzeczywistości wiele z tych leków wywoływało szkodliwe i długotrwałe skutki uboczne. Dlatego też te metody są przeciwwskazane w leczeniu FOP.

### **Inne leki**

Przechodzenie charakterystycznych dla FOP ognisk rozrostu tkanki łącznej w fazę chrzęstnienia, wapnienia chrząstek a następnie powstawania kości można teoretycznie spowolnić stosując antybiotyki fluorochinolonowe oraz tkankowe inhibitory metaloproteaz substancji międzykomórkowej. Jednak fluorochinolony w dużych dawkach uszkadzają płytki wzrostowe i chrząstki stawowe; poza tym obecnie nie ma modeli zwierzęcych, na których można przetestować potencjalne bezpieczeństwo i względną skuteczność stosowania tych leków w leczeniu FOP. Opisywano przypadki długotrwałego stosowania substancji wiążących wapń, inhibitorów mineralizacji oraz warfaryny – z niezadowolającymi lub niejednoznacznymi rezultatami. W chwili obecnej nie zaleca się stosowania tych metod i leków.

## **KONKRETNE ZALECENIA TERAPEUTYCZNE**

Obecnie żadnej metody leczenia lub zapobiegania FOP nie można uznać za rutynowo stosowaną. Rzadkość występowania tej choroby, różne nasilenie i zmienność przebiegu klinicznego są przyczyną niepewności w ocenie różnych metod leczenia. Dotychczas nie przeprowadzono randomizowanych badań klinicznych z kontrolą placebo wykonanych metodą podwójnie ślepej próby służących ocenie względnej skuteczności jakiegokolwiek metody potencjalnie przydatnej w leczeniu FOP.

## **SPRAWOZDANIE Z WARSZTATÓW KLINICZNYCH DOTYCZĄCYCH FOP – WSKAZÓWKI DLA LEKARZY**

W ramach III Międzynarodowego Sympozjum na temat FOP (Filadelfia, 2-5 XI 2000) międzynarodowy zespół lekarzy wziął udział w warsztatach klinicznych poświęconych przeglądowi obecnych metod postępowania w przypadku FOP (Tabele 1 i 2). Omówiono wiele obecnie stosowanych i potencjalnych sposobów leczenia tej choroby. Nieprzewidywalność przebiegu FOP sprawia, że trudno jest przeprowadzić badania kontrolowane, lecz wszyscy uczestnicy byli zgodni, że są to przeszkody do pokonania.

Oceniając każdą potencjalną opcję terapeutyczną zespół kierował się aktualnym stanem wiedzy o mechanizmie działania tej metody także w odniesieniu do hipotez dotyczących patogenezy FOP. Określając wskazania do stosowania każdego leku brano pod uwagę z jednej strony niepewność klinicznych efektów terapii w przypadku FOP, a z drugiej potrzebę skutecznego i bezpiecznego

opanowania poważnych objawów, zwłaszcza w okresie zaostrzeń. Każdy lek kwalifikowano do jednej z trzech grup na podstawie danych eksperymentalnych lub pojedynczych opisów dotyczących jego stosowania oraz wiedzy na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

**Klasa I:** Leki szeroko stosowane w celu opanowania objawów zaostrzeń choroby (obrzemienia i bólu) z anegdotycznymi doniesieniami o pozytywnych efektach klinicznych leczenia i ogólnie nikłych objawach ubocznych. Przykłady: krótkotrwałe leczenie kortykosteroidami w wysokich dawkach oraz stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, w tym nowej klasy inhibitorów cox-2 o działaniu przeciwzapalnym i antyangiogennym.

**Klasa II:** Leki, które teoretycznie mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu FOP, są dopuszczone do stosowania w leczeniu innych chorób i wywołują niewiele objawów ubocznych.

Przykłady: inhibitory leukotrienów i stabilizatory komórek tłuszczowych

Kromolin sodu jest ogólnie dobrze tolerowanym przez pacjentów inhibitorem komórek tłuszczowych. Jednak lek słabo wchłania się po podaniu doustnym, a poza tym nie ma danych o potencjalnej skuteczności w leczeniu FOP.

**Klasa III:** Nowe leki w stadium badań klinicznych

Przykłady: talidomid, skwalamina, substancje wiążące czynnik wzrostu śródbłonna naczyń, noggina

**LEKARZE LECZĄCY CHORYCH NA FOP POWINNI PAMIĘTAĆ, ŻE NIE UDOWODNIONO, ŻE KTÓRYŚ Z TYCH LEKÓW (ANI JAKIKOLWIEK INNY LEK) WPŁYWA NA PRZEBIEG CHOROBY.**

Pragniemy podkreślić, że praca jest odzwierciedleniem doświadczeń i poglądów jej autorów dotyczących różnych opisywanych klas leków działających objawowo i ma być w zamierzeniu jedynie przewodnikiem dotyczącym tych leków, których stosowanie budzi wiele kontrowersji. Chociaż u wszystkich chorych na FOP występują pewne wspólne cechy fizyczne, różnice między chorymi mogą modyfikować potencjalne korzyści lub zagrożenia związane z zastosowaniem konkretnego leku czy klasy leków omawianej w tej pracy. Decyzja o zastosowaniu czy wycofaniu leku należy ostatecznie do pacjenta i jego/jej lekarza.

**Leki klasy I:** W leczeniu zaostrzeń można rozważać natychmiastowe zastosowanie prednizonu w dawce 2 mg/kg/dobę przez co najwyżej 4 dni. Aby terapia odniosła najlepszy skutek, należy ją rozpocząć w pierwszej dobie zaostrzenia, czyli w najwcześniejszej fazie, charakteryzującej się ostrym i nasilonym procesem naciekania mięśni szkieletowych przez limfocyty. Jeżeli zaostrzenie trwa już od dwóch dni lub dłużej, terapia prednizonem jest ogólnie mniej skuteczna. Jeżeli zaostrzenie cofa się pod wpływem leczenia, lecz nawraca po odstawieniu leku, powtórny kurs leczenia raczej nie będzie skuteczny. Nie należy stosować prednizonu, jeżeli rzut choroby dotyczy klatki piersiowej lub tułowia, gdyż w tych okolicach trudno jest ocenić, kiedy rozpoczyna się nowe zaostrzenie. Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów nie daje korzyści klinicznych, a wręcz może przyspieszać proces kostnienia heterotopowego i ma szkodliwy wpływ na organizm jako całość, w związku z czym taka możliwość nie powinna być rozważana. Ponadto w przypadku długotrwałego stosowania może dojść do zahamowania działania osi przysadka-nadnercza, co może wywołać w późniejszym okresie szkodliwe skutki. Celem leczenia prednizonem jest wyłącznie powstrzymanie lub zahamowanie naciekania mięśni szkieletowych przez limfocyty i potencjalne zahamowanie procesu obumierania komórek mięśni szkieletowych w pierwszej fazie zaostrzenia FOP.

Po przerwaniu leczenia (oraz w przypadku, gdy lekarz chce zastosować lek, jeżeli zaostrzenie trwa już od co najmniej 48 godzin), można spróbować wprowadzić niesteroidowy lek przeciwzapalny i inhibitor leukotrienów (lek klasy II). U chorych w wieku 16 lat i starszych inhibitor cox-2 można stosować zamiast

tradycyjnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Dawkę leku należy dobrać obserwując reakcję organizmu pacjenta na lek. Są doniesienia o niezgodnym z oficjalnymi wskazaniem stosowaniu inhibitorów cox-2 u dzieci chorych na FOP, nawet w wieku zaledwie 2 lat. Tak jak w przypadku wszystkich innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych w trakcie leczenia należy zwracać pilną uwagę na objawy ze strony układu pokarmowego. Jeżeli lekarz zamierza stosować inhibitory cox-2 długotrwale, należy regularnie kontrolować czynność nerek i wątroby (badania laboratoryjne).

**Leki klasy II** można wdrażać wg uznania lekarza prowadzącego. Można spróbować stosowania leku o nazwie montelukast (Singulair) – inhibitora leukotrienów – w dawce 5 lub 10 mg dziennie (doustnie), co może pomóc zlikwidować objawy zapalenia w okresie zaostrzenia. Leczenie skojarzone montelukastem i niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym lub inhibitorem cox-2 może być prowadzone przez dłuższy czas, po zakończeniu 4-dniowej (co najwyżej) terapii steroidowej.

Kromolin sodu jest ogólnie dobrze tolerowanym przez pacjentów inhibitorem komórek tłuszczowych. Jednak słabo wchłania się po podaniu doustnym i brak danych o potencjalnej skuteczności tego leku w leczeniu FOP.

**Leki klasy III** są dopiero opracowywane i nie powinny być stosowane, z wyjątkiem badań klinicznych, które uzyskały zgodę odpowiednich instytucji. Leki antyangiogenne (talidomid i skwalamina) są obecnie na etapie badań klinicznych (pierwszy) lub oceny wyników badań przedklinicznych (drugi). Obecnie bada się możliwość zastosowania substancji wiążących czynniki wzrostu śródbłonna naczyń. Antagonista BMP (noggina) jest obecnie na etapie intensywnych badań przedklinicznych.

### ZAKOŃCZENIE

W niedawno opublikowanej książce „Talidomid – złowrogi lek: konsekwencje stosowania i powrót talidomidu jako ważnego leku” można znaleźć zapis ożywionej dyskusji na temat przydatności metodologii randomizowanych badań klinicznych z kontrolą placebo przeprowadzanych zgodnie z zasadą podwójnie ślepej próby jako standardowej metody oceny leków. Autorzy piszą, że naszym zadaniem jako naukowców trzymających się określonych reguł jest „znalezienie odpowiednich pytań, odpowiednich badań a następnie usunięcie z interpretacji danych wszelkich oczekiwań, założeń, stronniczości lub nadziei, jakie być może przyjęliśmy, by po ich usunięciu móc spojrzeć na uzyskane wyniki w ich obiektywnej przejrzystości. Ta przejrzystość może zadecydować, czy odkryjemy lek na nieuleczalną chorobę, czy też wzbudzimy fałszywe nadzieje u milionów ludzi.” Nie ma wątpliwości, że testowanie leków na FOP – mających leczyć chorobę lub jej zapobiegać – będzie wymagało zastosowania tych samych surowych reguł i strategii postępowania.

Lekarz opiekujący się chorym na FOP nie może wstrzymywać się z podaniem choremu dostępnego leku, który może mu naprawdę pomóc, lecz te leki należy również zbadać, z naukową przejrzystością, by ustalić, czy są rzeczywiście pomocne, czy są wynikiem naszych pobożnych życzeń. Gdy nie ma opartych na faktach jednoznacznych danych uzyskanych w kontrolowanych badaniach klinicznych, trudno jest z entuzjazmem opowiadać się za określoną metodą leczenia. Chociaż pomysł, by dać się ponieść prądowi różnych metod leczenia i dotrzeć do bezpiecznego portu brzmi interesująco, pamiętajmy, że wody FOP są głębokie i niebezpieczne. Starannie opracowane badanie kliniczne z odpowiednio dobraną grupą kontrolną może okazać się najbezpieczniejszym mostem ponad wzburzonymi wodami FOP. Będzie to wymagać cierpliwości i siły wszystkich związanych z FOP. Na razie lekarz opiekujący się chorym na FOP musi regularnie zapoznawać się z nowymi danymi i wybierać drogę postępowania najbezpieczniejszą dla pacjenta, aż do momentu, kiedy zbudowane zostaną trwałe mosty o sprawdzonej skuteczności.

KLASY LEKÓW: WARSZTATY KLINICZNE

LEKI KLASY I

nazwa międzynarodowa	nazwa handlowa	klasa	hipotetyczny mechanizm działania w leczeniu FOP	dawkowanie	główne skutki uboczne
prednizon	prednizon	kortykosteroid	ogranicza aktywację limfocytów i naciek tkanek przez limfocyty; silny lek przeciwzapalny. Zmniejsza stan zapalny, obrzmienie i obrzęk, zwłaszcza w zmianach w obrębie gardła i najważniejszych stawów. Nie stosować, gdy zaostrzenie obejmuje tułów. Najlepsze wyniki uzyskuje się, gdy leczenie zaczyna się w pierwszej dobie po pojawieniu się nowego rzutu choroby. Z wyjątkiem zaostrzeń w okolicy podzuchwowej, będących stanem zagrażającym życiu, leczenia nie należy rozpoczynać, jeżeli zaostrzenie trwa od ponad dwóch dni.	2 mg/kg/dobę przez co najwyżej 4 dni. Maksymalna dawka 150 mg/d. Dłuższe stosowanie stopniowo zmniejszanych dawek możliwe, jeżeli zaostrzenie dotyczy okolicy podzuchwowej, a zwłaszcza jeżeli utrudnia oddychanie i/lub połykanie	martwica awaskularna, cukrzyca-zaćma, osteoporoza, przewlekłe uzależnienie, immunosupresja, zahamowanie czynności nadnerczy, zaburzenia wzrostu
ibuprofen	Advil, Motrin	niesteroidowy lek przeciwzapalny (nieswoisty)	Lek przeciwzapalny i antyangiogeny; likwiduje objawy w okresie zaostrzenia; potencjalne zastosowanie w profilaktyce zaostrzeń (hamuje prostaglandyny)	Dzieci: 4-10 mg/kg doustnie co 6 godzin w miarę potrzeby Dorośli: 200-800 mg doustnie co 6 godzin w miarę potrzeby	krwawienie z układu pokarmowego, upośledzenie czynności nerek
indometacyna	Indocin	niesteroidowy lek przeciwzapalny (nieswoisty)	Lek przeciwzapalny i antyangiogeny; likwiduje objawy w okresie zaostrzenia; potencjalne zastosowanie w profilaktyce zaostrzeń (hamuje prostaglandyny)	Dzieci: 2-3 mg/kg/dobę w dawkach podzielonych 3 razy dziennie Dorośli: 50 mg doustnie 3 razy dziennie	krwawienie z układu pokarmowego, upośledzenie czynności nerek



celecoxib	Celebrex	inhibitor cyklooksygenazy-2 (wysoce wybiórczy)	Lek przeciwzapalny i silny lek antyangiogeny; likwiduje objawy w okresie zaostrzenia; potencjalne zastosowanie w profilaktyce zaostrzeń (hamuje prostaglandyny)	Dzieci: nie zatwierdzony Dorośli: 100-200 mg doustnie 2 razy dziennie (przeciwwskazany u osób uczulonych na sulfonamidy)	krwawienie z układu pokarmowego (mniejsze niż w przypadku ibuprofenu i indometacyny), upośledzenie czynności nerek
rofecoxib	Vioxx	inhibitor cyklooksygenazy-2 (wysoce wybiórczy)	Lek przeciwzapalny i silny lek antyangiogeny; likwiduje objawy w okresie zaostrzenia; potencjalne zastosowanie w profilaktyce zaostrzeń (hamuje prostaglandyny)	Dzieci: nie zatwierdzony Dorośli: 12,5-25 mg doustnie raz dziennie, Zwalczanie ostrego bólu: 50 mg raz dziennie przez 5 dni	krwawienie z układu pokarmowego (mniejsze niż w przypadku ibuprofenu i indometacyny), upośledzenie czynności nerek

### LEKI KLASY II

Montelukast	Singulair	Inhibitor leukotrienów	Blokuje mediatory reakcji zapalnej; uzupełnia działanie inhibitorów cyklooksygenazy; potencjalnie przydatny jako inhibitor leukotrienów biorących udział w reakcji zapalnej	Dzieci (2-5 lat): 4 mg przed snem 6-14 lat: 5 mg przed snem Dorośli: 10 mg co godzinę	Zwykle bardzo dobrze tolerowany. Rzadko występuje obrzęk naczyniowy (pokrzywka), bóle głowy, objawy grypowe, uczucie zmęczenia, bóle brzucha
Kromolin	Gastrocrom	Stabilizator komórek tucznych	Zmniejsza procesy degranulacji komórek tucznych, lecz źle się wchłania z przewodu pokarmowego	Dzieci: (0-2 lata): 20 mg/kg/dobę w dawkach podzielonych, 4 razy dziennie (2-12 lat): 100 mg 4 razy dziennie Dorośli: 200 mg 4 razy dziennie	Zwykle bardzo dobrze tolerowany. Rzadko występuje podrażnienie gardła, suchość gardła, kaszel, gorzki posmak w ustach

### LEKI KLASY III

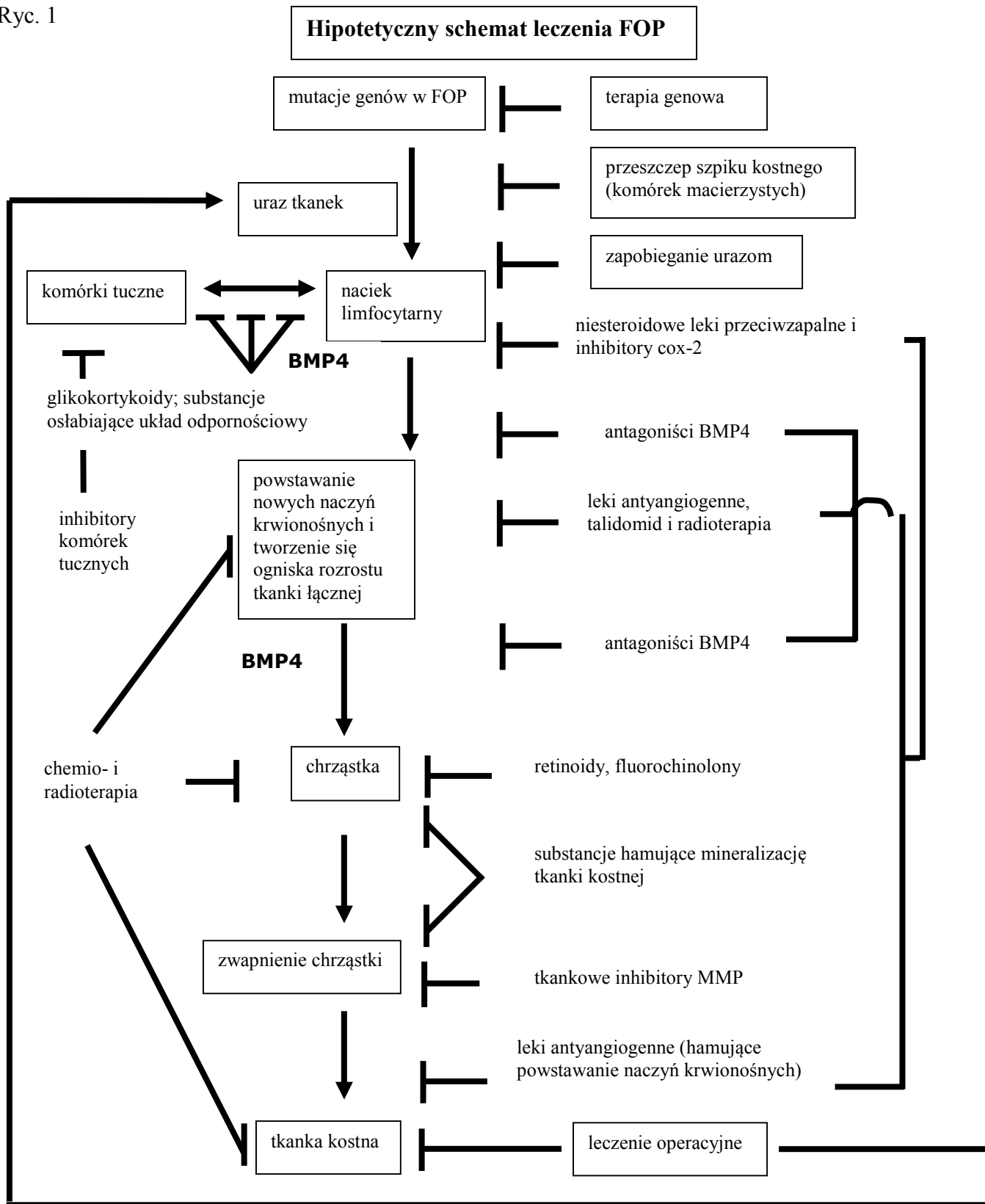
Talidomid	Thalidomide		lek antyangiogeny, moduluje procesy odpornościowe		
Skwalamina	nie ma		lek antyangiogeny		
Noggina	nie ma		blokuje działanie BMP4		
Substancja wiążąca czynnik VEGF	nie ma		blokuje działanie czynnika wzrostu śródbłonna naczyń krwionośnych (VEGF)		

**TABELA 2**

Problemy kliniczne często spotykane u chorych na FOP: opinie uczestników szkolenia	
<b>Problem</b>	<b>Zalecenia</b>
Uraz głowy (zwykle w wyniku upadku)	Pacjent musi zostać jak najszybciej zbadany przez lekarza (patrz <b>odnośnik do artykułu naukowego</b> )
Poważny uraz tkanek miękkich grożący utrudnieniem ruchów kończyny (zwykle w wyniku upadku i poważnego stłuczenia)	Przykładać lód na obszar urazu przez 24 godziny z przerwami, jeżeli pacjent jest w stanie to znieść Można przeprowadzić szybkie leczenie prednizonem w dawce 2 mg/kg/dobę, podawanym raz dziennie tylko przez 4 dni – rozpocząć zaraz po zaistnieniu urazu. Po podaniu 4 dawek prednizonu odstawić lek. Nie wznawiać leczenia. Jeżeli później wywiąże się zaostrzenie, należy stosować leczenie objawowe, jak podano poniżej
Zaostrzenie choroby (nowe lub trwające od pewnego czasu) w obrębie tułowia (klatki piersiowej lub pleców) lub karku	Nie stosować steroidów (prednizonu) Można zastosować leczenie objawowe niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym lub inhibitorem cox-2 i inhibitorem leukotrienów (montelukast) w celu zmniejszenia nasilenia procesu zapalnego aż do ustąpienia nowego lub trwającego zaostrzenia
Zaostrzenie obejmujące (ograniczające ruchomość) ważny staw w obrębie kończyn lub ograniczające ruchomość szczęki	Można przeprowadzić szybkie leczenie prednizonem w dawce 2 mg/kg/dobę, podawanym raz dziennie tylko przez 4 dni – po tym okresie lek należy odstawić. Jeżeli zaostrzenie natychmiast nawraca, nie powtarzać leczenia prednizonem. Leczenie prednizonem jest najbardziej skuteczne, jeżeli jest rozpoczęte w ciągu pierwszej doby zaostrzenia Jeżeli zaostrzenie trwa od ponad 24 godzin, nie stosować prednizonu. Można zamiast tego zastosować leczenie objawowe niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym lub inhibitorem cox-2 i inhibitorem leukotrienów (montelukast) w celu zmniejszenia nasilenia procesu zapalnego i obrzęku aż do ustąpienia zaostrzenia
Zaostrzenie w obszarze pod szczęką dolną	Nie dopuszczać do przeprowadzania zabiegów w obrębie zmiany lub wielokrotnego obmacywania Monitorowanie stanu dróg oddechowych Ochrona przed zachłyśnięciem się chorego Odpowiednie metody odżywiania pacjenta Można zastosować prednizon przez dłuższy czas, stopniowo zmniejszając dawkę (3-4 tygodnie lub do ustąpienia zaostrzenia) w celu zmniejszenia obrzęku tkanek miękkich w tym wrażliwym obszarze – jeżeli jest niebezpieczeństwo zablokowania dróg oddechowych lub jeżeli występują duże trudności w połykaniu. Jest to jedna z nielicznych sytuacji klinicznych, w których uzasadnione jest dłuższe leczenie kortykosteroidami (patrz <b>odnośnik do artykułu naukowego</b> )
Leczenie podtrzymujące w okresie między zaostrzeniami. Teoretycznie również zapobieganie nowym zaostrzeniom	zapobieganie urazom obecnie nie ma metod zapobiegania zaostrzeniom FOP o udowodnionej skuteczności planuje się przeprowadzenie kontrolowanych badań klinicznych z placebo w metodologii podwójnie ślepej próby dotyczących zapobiegania zaostrzeniom FOP przy użyciu inhibitorów cox-2 (p. wcześniej rozdział o inhibitorach cyklooksygenazy-2)
Ogólne uwagi dotyczące opieki stomatologicznej	profilaktyka stomatologiczna jest niezwykle ważna w przypadku FOP. Dzieci powinny być regularnie poddawane miejscowemu leczeniu związkami fluoru. Konieczne są badania rentgenowskie (w celu ujawnienia próchnicy we wczesnym stadium). U pacjentów ze zrostem szczęk w każdym wieku pomocne jest przemywanie jamy ustnej roztworem fluoru. Przemywanie roztworem glukonianu chloroheksydyny pomaga opanować zapalenie dziąseł. Lakiery zawierające fluor w połączeniu z chloroheksydyną mogą powstrzymać próchnicę we wczesnym stadium. Próchnicę należy leczyć we wczesnym stadium, jeżeli to możliwe. Jeżeli zmiany są powierzchowne, należy unikać znieczulenia miejscowego. Zwalczanie bólu jest konieczne u wszystkich pacjentów. Jeżeli leczenie zmian próchnicznych wymaga zastosowania znieczulenia lub jeżeli konieczne jest usunięcie zęba, należy pamiętać by: nie nadwierać mięśni szczęki i nie stosować bloku szczękowego jako znieczulenia. Są doniesienia o dobrych wynikach uzyskiwanych po zastosowaniu znieczulenia nasiękowego oraz międzywładłowego. Zabiegi ortodontyczne u chorych na FOP należy stosować ostrożnie. O ile to możliwe, nie usuwać zębów. Stłuczenie zębów tylnych jest lepsze niż ekstrakcja. Dentysta opiekujący się chorym powinien skontaktować się z dr. Helpinem lub dr. Nussbaumem, jeżeli ma jakiegokolwiek pytania, zwłaszcza dotyczące złożonych

	problemów stomatologicznych wymagających bardziej skomplikowanego leczenia. (patrz <b>odnośniki do artykułów naukowych</b> )
Szczepienia przeciwko grypie i inne	(patrz <b>odnośnik do artykułu naukowego</b> ) (patrz <b>odnośnik do artykułu naukowego</b> ) Zalecenia dotyczące szczepień przeciw grypie zostaną zaktualizowane po opracowaniu i analizie danych z niedawnego badania na ten temat.
Rutynowe badania słuchu	Rutynowe badania słuchu powinny być wykonywane u wszystkich dzieci chorych na FOP (patrz <b>odnośnik do artykułu naukowego</b> )

Ryc. 1



**Ryc. 2**

„Błędne koło upadków” u chorych na FOP. Niewielki uraz tkanek miękkich może wywołać poważne zaostrenie FOP, prowadzące do kostnienia heterotopowego i unieruchomienia stawu. Ograniczenie ruchów związane z unieruchomieniem stawu znacznie upośledzenia mechanizmy utrzymania równowagi, co prowadzi do dalszych upadków.

