

STRESZCZENIE

Postępujące kostniejące zapalenie mięśni (fibrodysplasia ossificans progressiva, FOP) to bardzo rzadka, uwarunkowana genetycznie, ciężka choroba prowadząca do postępującego kostnienia pozaszkieletowego i przedwczesnej śmierci. Przebieg kliniczny charakteryzuje występowanie okresów zaostrzeń tzw. przebłysków. W okresie tym dochodzi do obrzęku tkanki podskórnej w postaci guzów, które następnie kostnieją tworząc pomosty kostne, prowadząc do ograniczenia ruchomości zajętego regionu ciała. W konsekwencji chorzy stają się osobami niepełnosprawnymi ruchowo i przedwcześnie umierają z powodu niewydolności oddechowej. Postawienie prawidłowego rozpoznania przysparza duże trudności, często mylnie rozpoznawana jest choroba nowotworowa, a wykonywane zabiegi operacyjne powodują nasilenie kostnienia. Podstawą do postawienia prawidłowej diagnozy jest stwierdzenie koślawych paluchów stóp i wynik badania genetycznego. Obecnie nie ma skutecznego leczenia chorych na FOP, które mogłoby zapobiec tworzeniu nowych skostnień. Coraz szersza dostępność leków biologicznych stanowi szansę dla pacjentów z FOP, a zastosowanie terapii biologicznej może być skuteczne w hamowaniu tworzenia HO i być korzystne dla istniejących opcji.

Celem niniejszej pracy była pierwsza w Polsce analiza populacji dzieci chorych na FOP. Projekt badawczy ma także na celu ocenę surowiczego stężenia substancji aktywnych biologicznie, które biorą udział w indukcji odczynu zapalnego oraz lokalnej destrukcji tkanek w odniesieniu do obecnej aktywności klinicznej i stadium zaawansowania choroby. W badaniu uczestniczyła polska populacja dzieci chorych na FOP. Grupa składała się z 9 pacjentów, w tym 8 dziewczynek i 1 chłopca. Przeprowadzono wywiad lekarski z wykorzystaniem ankiet. Oceniono stopień zaawansowania FOP przy użyciu skali Katza, CAJIS i klinicznego stadium zaawansowania FOP. Materiałem badany była próbka krwi pobrana od dziecka włączonego do programu badawczego. Dokonano oceny poziomu substancji aktywnych biologicznie, cytokin, chemokin, metaloproteinaz z wykorzystaniem wieloparametrycznej metody Luminex. Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą oprogramowania Statistica 13.1 PL oraz metod statystycznych dobranych do rozkładu zmiennych.

W polskiej populacji dzieci chorych na FOP zwraca uwagę znacząca i odbiegająca od danych z innych krajów przewaga dziewczynek. Ważną obserwacją jest potwierdzenie znacznego opóźnienia prawidłowej diagnozy pomimo występowania objawów patognomicznych. Pomimo, że okres ten wydaje się krótszy niż w innych krajach to i tak u znacznej części pacjentów przeprowadzono zabiegi chirurgiczne, które prowadziły do zaostrzenia objawów choroby.

W wynikach szczególną uwagę zwraca podwyższone w surowicy stężenie katepsyny S. Wykazano zależność pomiędzy surowiczym stężeniem katepsyny S, a ciężkością choroby. Uzyskano statystycznie istotną i silną korelację pomiędzy surowiczym stężeniem katepsyny S, a wynikiem punktowym uzyskanym w trakcie oceny pacjenta wg skali Katza i CAJIS. Wykazano istotną statystycznie ujemną i bardzo silną korelację pomiędzy stężeniem katepsyny S, a zawartością mineralną kości. Rozkład stężeń zbadanych chemokin był relatywnie homogeny. Kolejną, istotną statystycznie korelację uzyskano pomiędzy wynikiem punktowym w skali Katza a poziomem mieloperoksydazy. Wykazano ponadto zależność pomiędzy surowiczym stężeniem MMP-2, a wynikami uzyskanymi w trakcie oceny z użyciem skali CAJIS. Z kolei surowicze stężenie FGF1 bardzo silnie dodatnio korelowało z wartością gęstości mineralnej kości. Uzyskane wyniki i stwierdzona zależność wymaga dalszych badań. Analiza uzyskanych wyników pozwoliła na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. Pomimo występowania objawu patognomicznego, jakim jest wrodzona wada paluchów i typowych objawów klinicznych postawienie prawidłowego rozpoznania stwarza trudności, stąd konieczność szerzenia wiedzy na temat FOP wśród lekarzy.
2. Przeprowadzenie oceny pacjenta w skali Katza, CAJIS i kliniczna ocena stadium

zaawansowania choroby pozwala na ocenę progresji choroby i skuteczności leczenia w trakcie kolejnych wizyt pacjenta.

3. Różna odpowiedź na zastosowane leczenie GKS może wskazywać na odmienność kliniczną pacjentów z FOP.

4. Uzyskany wynik wartości BMC u pacjentów z FOP może obiektywnym wskaźnikiem sprawności fizycznej pacjentów.

5. Niskie poziomy cytokin w surowicy badanych dzieci prawdopodobnie związane są ze zastosowanym przewlekłe leczeniem przeciwzapalnym.

6. Korelacja pomiędzy surowiczym stężeniem MMP-2, a wynikiem punktowym w skali CAJIS i Katza jest prawdopodobnie związana z trwającą przebudową kości w trakcie remisji klinicznej.

7. Korelacja pomiędzy surowiczym stężeniem MPO, a wynikiem punktowym w skali CAJIS może świadczyć o utrzymującym się aktywnym przewlekłym procesie zapalnym, bez manifestacji klinicznej zaostrzenia.

8. Stwierdzony podwyższony poziom katepsyny S w surowicy i jej korelacja z aktywnością choroby, uzyskanym wynikiem w skali CAJIS i Katza może mieć związek z tworzeniem się HO.

9. Nasze badanie sugeruje obecność przewlekłego stanu zapalnego, stąd przewlekłe leczenie przeciwzapalne i immunosupresyjne może być korzystne w leczeniu FOP.

10. Konieczne jest długofalowe badanie z udziałem grupy kontrolnej oraz pacjentów nieleczonych, pacjentów w ostrej fazie choroby.