



16 lipca 2024 r.

Drodzy członkowie społeczności FOP,

W imieniu Międzynarodowej Rady Klinicznej ds. FOP (ICC) i jej 21 członków, 2 emerytowanych członków i sześciu konsultantów, z przyjemnością przedstawiamy wydanie 2024

**POSTĘPOWANIE MEDYCZNE W
FIBRODYSPLASIA OSSIFICANS
PROGRESSIVA: AKTUALNE ROZWAŻANIA
DOTYCZĄCE LECZENIA**

(znane również jako **Wytyczne dotyczące leczenia FOP**).

ICC wytrwale pracowało nad tym dokumentem, który stanowi ogromny wysiłek wielu osób. Niniejszy raport zawiera wiele nowych sekcji, które, mamy nadzieję, okażą się przydatne, a także całkowicie zaktualizowane sekcje, które okazały się przydatne w przeszłości.

Warto zwrócić uwagę na **podsumowanie kluczowych punktów praktyki** (sekcja II). Jest ono konserwatywne, pouczające i wyważone - poparte szczegółową ekspozycją większego raportu.

Podkreślamy, że niniejszy dokument odzwierciedla doświadczenie i opinie autorów na temat różnych tematów i klas leków modyfikujących objawy i jest przeznaczony wyłącznie jako przewodnik po tym obszarze terapii dla bardzo rzadkiej choroby FOP, dla której informacje oparte na dowodach są ograniczone.

Chociaż istnieją wspólne cechy fizyczne każdej osoby cierpiącej na FOP, istnieją różnice fizjologiczne między poszczególnymi osobami, które mogą zmieniać potencjalne korzyści lub zagrożenia związane z każdym lekiem lub klasą leków omówionych tutaj. Decyzja o zastosowaniu lub odstawieniu konkretnego leku musi ostatecznie należeć do indywidualnego pacjenta i jego lekarza.

Z lekiem zatwierdzonym w USA, Kanadzie i Australii oraz trwającymi badaniami klinicznymi na całym świecie i dodatkowymi na horyzoncie, przewidujemy, że niniejszy dokument będzie często aktualizowany.

Mamy szczerą nadzieję, że to 3rd wydanie **Wytycznych leczenia FOP** będzie przydatne i istotne dla pacjentów z FOP, ich rodzin, lekarzy, dentystów, personelu medycznego i opiekunów na całym świecie.

Z poważaniem,

Frederick S. Kaplan, M.D.; The University of Pennsylvania, Philadelphia, PA

Robert J. Pignolo, M.D., Ph.D.; The Mayo Clinic, Rochester, MN Redaktorzy

korespondujący

Lipiec,
2024 r.

POSTĘPOWANIE MEDYCZNE W FIBRODYSPLASIA OSSIFICANS PROGRESSIVA: AKTUALNE ROZWAŻANIA DOTYCZĄCE LECZENIA



Od Międzynarodowej Rady Klinicznej ds. FOP (ICC) i konsultantów:

Frederick S. Kaplan, Mona Al Mukaddam, Genevieve Baujat, Alberto Hidalgo Bravo, Matthew Brown, Amanda Cali, Tae-Joon Cho, Corrie Crowe, Carmen L. De Cunto, Patricia Delai, Robert J. Diecidue, Maja Di Rocco, Elisabeth M.W. Eekhoff, Lisa Friedlander, Clive Friedman, Zvi Grunwald, Nobuhiko Haga, Edward C. Hsiao, Richard Keen, Joseph Kitterman, Charles Levy, Vrisha Madhuri, Rolf Morhart, J. Coen Netelenbos, Christiaan Scott, Eileen M. Shore, Michael A. Zasloff, Keqin Zhang, Robert J. Pignolo

Redaktorzy prowadzący:

Frederick S. Kaplan, M.D.

Isaac i Rose Nassau Profesor ortopedycznej medycyny molekularnej

Dyrektor Centrum Badań nad FOP i Zaburzeniami Pokrewnymi

Perelman School of Medicine - Wydział Chirurgii Ortopedycznej

Uniwersytetu Pensylwanii

3737 Market Street - Sixth Floor

Philadelphia, PA 19104, USA

Tel: (biuro) 215-294-9145

Faks: 215-222-8854

Email: Frederick.Kaplan@penntmedicine.upenn.edu

Robert J. Pignolo, M.D., Ph.D.

Przewodniczący Wydziału Medycyny Geriatrycznej i

Gerontologii Robert i Arlene Kogod Profesor medycyny

geriatrycznej Mayo Clinic College of Medicine

200 First Street SW

Rochester, MN 55905, USA

Tel: 507-293-6988; Sekretarka: 507-293-0813

Faks: 507-293-3853

Email: Pignolo.Robert@mayo.edu

Cite: [Kaplan FS, et al. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. **Proc Intl Clin Council FOP** 3: 1-159, 2024].

Zawartość

I. ABSTRAKT.....	5
II. STRESZCZENIE KLUCZOWYCH PUNKTÓW PRAKTYKI	6
III. KLINICZNE I PODSTAWOWE PODSTAWY NAUKOWE FOP	12
1. WPROWADZENIE.....	12
2. KLASYCZNE CECHY KLINICZNE FOP	12
3. INNE ANOMALIE SZKIELETOWE FOP	15
4. CECHY RADIOGRAFICZNE FOP	17
5. PATOLOGIA ZMIAN FOP	18
6. WYNIKI BADAŃ LABORATORYJNYCH W FOP.....	19
7. ETIOLOGIA I PATOGENEZA FOP.....	19
8. BIOLOGIA MOLEKULARNA ROZWOJU WADY ROZWOJOWEJ PALUCHA KOŚLAWEGO W FOP.....	23
9. WARIANTY FOP	24
10. UKŁAD ODPORNOŚCIOWY I FOP	24
11. CZYNNIKI EPIDEMIOLOGICZNE, GENETYCZNE I ŚRODOWISKOWE W FOP.....	26
12. TESTY GENETYCZNE I FOP.....	27
13. ZWIERZĘCE MODELE FOP.....	27
14. ROKOWANIE W FOP.....	29
15. WYZWANIA ZWIĄZANE Z OCENĄ TERAPEUTYCZNĄ W FOP.....	29
IV. PATOLOGICZNE I OPARTE NA PATOFIZJOLOGII LECZENIE FOP	31
1. WPROWADZENIE.....	31
2. KORTYKOSTEROIDY W FOP	31
3. INHIBITORY CYKLOOKSYGENAZY-2 (COX-2) I NLPZ W FOP.....	34
4. MIEJSCOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE W FOP.....	37
5. INHIBITORY KOMÓREK TUCZNYCH W FOP.....	38
6. BISFOSFONIANY W FOP	40
7. POZAREJESTRACYJNE STOSOWANIE SILNYCH LEKÓW W LECZENIU STANU ZAPALNEGO W FOP.....	46
8. LEKI ZWIOTCZAJĄCE MIĘŚNIE W FOP	51
9. ŚRODKI CHEMIOTERAPEUTYCZNE I RADIOTERAPIA W FOP	51
10. PRZESZCZEP SZPIKU KOSTNEGO W FOP.....	52
11. RÓŻNI AGENCI I PODEJŚCIA W FOP	53
12. LECZENIE WSPOMAGAJĄCE W FOP	54
13. OSTATECZNE CELE TERAPEUTYCZNE W FOP.....	54
14. WYNIKI BADAŃ KLINICZNYCH W FOP	58
V. SZCZEGÓLNE WZGLĘDY MEDYCZNE W FOP	62
1. WPROWADZENIE.....	62
2. ZAPOBIEGANIE URAZOM W FOP	62
3. GUZKI SKÓRY GŁOWY W FOP	63
4. DEFORMACJA KRĘGOSŁUPA W FOP.....	64
5. CZYNNOŚĆ KRAŻENIOWO-ODDECHOWA W FOP	65
6. ZDROWIE UKŁADU ODDECHOWEGO W FOP	68
7. SZCZEPIONIA W FOP NA CHOROBY INNE NIŻ GRYPY I COVID-19.....	70
8. SZCZEPIONIA PRZECIWKO GRYPIE W FOP.....	76
9. KORONAWIRUS (COVID-19) - ŚRODKI OSTROŻNOŚCI I WSKAZÓWKI DLA PACJENTÓW Z FOP I ICH RODZIN ..	78
10. LECZENIE BÓLU OSTREGO I PRZEWLEKŁEGO W FOP	83
11. PROBLEMY NEUROLOGICZNE W FOP	88
12. ARTROPATIA ROZWOJOWA I CHOROBA ZWYRODNINIOWA STAWÓW W FOP.....	89
13. DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA BÓLU BIODRA W FOP	90
14. OBRZĘK KOŃCZYN W FOP.....	90
15. ODLEŻYNY W FOP	92
16. DERMATOLOGIA & FOP	93
17. WRASTAJĄCE PAZNOKCIE U STÓP	95
18. ZŁAMANIA W FOP.....	96

19. PODWICHNIĘCIA SKRONIOWO-ŻUCHWOWE W FOP	97
20. WYTYCZNE DOTYCZĄCE ŻYWIENIA, WAPNIA I WITAMINY D W FOP	98
21. PROFILAKTYCZNA HIGIENA JAMY USTNEJ W FOP	99
22. EKSTRAKCJA ZĘBÓW MĄDROŚCI	103
23. ORTODONCJA & FOP	103
24. ZAOSTRZENIA PODŻUCHWOWE W FOP.....	104
25. POLYKANIE I FOP	106
26. ZNIECZULENIE STOMATOLOGICZNE W FOP.....	106
27. ZNIECZULENIE OGÓLNE W FOP	108
28. DOPUSZCZALNE PROCEDURY NISKIEGO RYZYKA W FOP	111
29. UPOŚLEDZENIE SŁUCHU W FOP.....	112
30. PROBLEMY ŻOŁĄDKOWO-JELITOWE W FOP	113
31. KAMIENIE NERKOWE & FOP	114
32. KWESTIE REHABILITACJI W FOP	115
33. POMOCE, URZĄDZENIA WSPOMAGAJĄCE I ADAPTACJE (AADA)	117
34. ZDROWIE KOBIET W FOP	122
35. PROBLEMY ZWIĄZANE Z CIAŻĄ W FOP	123
36. FOP VARIANTS	125
37. WPŁYW FOP NA PACJENTÓW I RODZINĘ	128
38. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY W FOP.....	128
VI. AKTUALNE ROZWAŻANIA DOTYCZĄCE LECZENIA	130
VII. KLASY LEKÓW (TABELA 1).....	132
LEKI ZATWIERDZONE ZGODNIE Z PRZEPISAMI.....	132
LEKI KLASY I	134
LEKI KLASY II.....	137
LEKI KLASY III	143
VIII. WYTYCZNE DOTYCZĄCE NAGŁYCH WYPADKÓW DLA SŁUŻB RATOWNICZYCH, LEKARZY I DENTYSTÓW	144
IX. WNIOSKI	148
X. PODZIĘKOWANIA.....	149
XI. UJAWNIECIA.....	150
XII. DANE KONTAKTOWE AUTORÓW	152
RYСУNEK 1. CELE I POTENCJALNE TERAPIE FOP.....	159

Niniejsza wersja Wytycznych FOP, napisana w języku angielskim, jest jedyną wersją zweryfikowaną i zatwierdzoną przez ICC.

ICC przyjmuje do wiadomości, że niniejszy dokument może być swobodnie tłumaczony na inne języki, ale nie gwarantuje dokładności takich tłumaczeń.

W miarę możliwości wszelkie tłumaczenia wytycznych FOP powinny być wykonywane i weryfikowane przez dwujęzycznych ekspertów medycznych z kraju, w którym tłumaczenie ma być stosowane.

I. ABSTRAKT

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) jest rzadką, upośledzającą chorobą genetyczną charakteryzującą się wrodzonymi wadami rozwojowymi dużych palców stóp i postępującym kostnieniem heterotopowym (HO) w określonych wzorcach anatomicznych. FOP jest najbardziej katastrofalnym zaburzeniem HO u ludzi. Zaostrzenia są epizodyczne; unieruchomienie jest kumulatywne.

Powszechna mutacja receptora aktywiny IA (ACVR1, znanego również jako ALK2), receptora białka morfogenetycznego kości (BMP) typu I, występuje we wszystkich sporadycznych i rodzinnych przypadkach z klasyczną postacią FOP.

Szacuje się, że 97% osób z FOP ma tę powtarzającą się mutację. Około 3% osób dotkniętych chorobą ma różne patogenne mutacje wariantowe w ACVR1. Jednak wszystkie znane osoby z FOP mają mutacje w genie *ACVR1*.

Odkrycie genu FOP stanowiło kamień milowy w zrozumieniu FOP, ujawniając wysoce konserwatywny cel terapeutyczny w szlaku sygnałowym BMP i napędzając podejścia do opracowywania nowych inhibitorów sygnalizacji szlaku BMP, w której pośredniczy ACVR1. Podczas gdy skuteczne terapie FOP będą prawdopodobnie oparte na interwencjach, które modulują nadaktywną sygnalizację ACVR1 lub specyficznie blokują poporodową HO, obecne postępowanie koncentruje się na wczesnej diagnozie, wytrwałym unikaniu urazów lub szkód jatrogennych, objawowym łagodzeniu bolesnych zaostrzeń i optymalizacji resztkowej funkcji.

W niniejszym raporcie dokonano krótkiego przeglądu klinicznych i podstawowych podstaw naukowych FOP, naukowych podstaw stosowania różnych leków, szczególnych względów medycznych oraz wytycznych dotyczących objawowego łagodzenia objawów FOP w oparciu o obecnie dostępną wiedzę. Niniejszy raport nie ma na celu przedstawienia konkretnego podejścia do radzenia sobie z objawami FOP, ale raczej ma na celu przedstawienie poglądów, stwierdzeń lub opinii autorów, które mogą być pomocne dla innych, którzy stoją przed podobnymi wyzwaniami.

Dalsze postępy w terapii będą opierać się na znajomości mechanizmów choroby na poziomie molekularnym i komórkowym, udoskonaleniu genetycznie opartych modeli zwierzęcych do testowania leków oraz rygorystycznych badaniach klinicznych w celu oceny nowych i pojawiających się strategii leczenia i zapobiegania.

II. STRESZCZENIE KLUCZOWYCH PUNKTÓW PRAKTYKI

Metody:

Dwudziestu jeden członków ICC i pięciu konsultantów z 14 krajów, wybranych ze względu na ich wiedzę kliniczną w zakresie FOP, współpracowało przy opracowywaniu tego podsumowania. Wśród uczestników znaleźli się anesteziolodzy, endokrynolodzy, reumatolodzy, chirurdzy ortopedzi, genetycy kliniczni, genetycy molekularni, neonatolodzy, pediatrzy, interniści, fizjotry, geriatrzy, dermatolodzy, stomatolodzy, chirurdzy jamy ustnej oraz przedstawiciel grupy wsparcia rodziców bez prawa głosu. Wszyscy uczestnicy wypełnili deklarację konfliktu interesów. Konsensus był wspierany przez fundusze akademickie, bez wsparcia przemysłu farmaceutycznego. Przyjęto zmodyfikowaną metodologię konsensusu podobną do Delphi (Di Rocco i in., 2017). Kompleksowe wyszukiwanie literatury przeprowadzono przy użyciu Pub Med i wyszukiwanych haseł "fibrodysplasia ossificans progressiva". Dodatkowe istotne artykuły na temat FOP zostały również zidentyfikowane przez wyszukiwanie Pub Med, gdy konieczne były dodatkowe informacje. Kompleksowy przegląd >2900 artykułów stanowił podstawę do dyskusji przez Komitet Publikacji ICC. Przygotowania do konsensusu trwały ponad 12 miesięcy i obejmowały liczne spotkania przygotowawcze oraz regularne dyskusje telekonferencyjne między członkami grupy roboczej. Ponadto do powszechnego rozważenia włączono zalecenia Di Rocco et al., 2017 oraz Hsiao et al., 2019. Na spotkaniach konsensusowych propozycje i zalecenia były rozważane przez uczestników i omawiane na sesji plenarnej, umożliwiając w razie potrzeby przeformułowanie zaleceń. Ponieważ FOP jest bardzo rzadkim schorzeniem, oświadczenia oparte na dowodach są na ogół umiarkowane lub niskie. Jeśli opublikowane dane były niedostępne lub niewystarczające, brano pod uwagę doświadczenia kliniczne i opinie ekspertów. Ostatecznie wszyscy eksperci kliniczni zatwierdzili streszczenie. Wszystkie rewizje zostały przeprowadzone zgodnie z tymi samymi standardami.

Zalecenia ogólne:

1. Rozpoznanie FOP jest kliniczne (wady szkieletu, w tym zniekształcone duże palce stóp, obrzęk tkanek miękkich i postępujące kostnienie heterotopowe (HO)), ale wymaga potwierdzenia genetycznego (mutacja genu ACVR1). Jeśli podejrzewa się FOP, wszystkie procedury planowe, takie jak operacje, biopsje i szczepienia, powinny zostać odroczone do czasu postawienia ostatecznej diagnozy. Należy zapewnić natychmiastową opiekę medyczną.
2. Każdy pacjent powinien mieć lekarza pierwszego kontaktu, który jest skłonny skonsultować się z ekspertem FOP i pomóc w koordynacji lokalnego zespołu opieki.
3. Pacjenci i ich rodziny powinni zostać poinformowani o Międzynarodowej Radzie Klinicznej ds. FOP (ICC), Międzynarodowym Stowarzyszeniu FOP (IFOPA) i grupach wsparcia w poszczególnych krajach w momencie diagnozy.

Aktywność fizyczna: Aktywność jest zalecana w każdym wieku, ale należy unikać biernego zakresu ruchu (ruch wykonywany przez kogoś innego niż pacjent, innymi słowy, ruch stawu wykonywany przez operatora bez pomocy mięśni pacjenta). Zachęca się do śpiewania, ćwiczeń w wodzie i aktywności dla zdrowia układu oddechowego. Należy unikać urazów tkanek miękkich, sportów kontaktowych, nadmiernego rozciągania tkanek miękkich, zmęczenia mięśni, biopsji, usuwania heterotopowej kości i wszystkich niecierpiących zwłoki zabiegów chirurgicznych.

Znieczulenie: We wszystkich przypadkach należy skonsultować się przed operacją z anesteziologiem doświadczonym w znieczuleniu ogólnym pacjentów z FOP. Jeśli wymagane jest znieczulenie ogólne, należy wykonać intubację na czczo techniką nosowo-tchawiczą ze względu na wady rozwojowe szyi, ograniczenia ruchu żuchwy, wrażliwe drogi oddechowe i ryzyko wywołania obturacyjnego rozszerzenia

szy. Wysoko wykwalifikowani anestezjolodzy świadomi FOP powinni być obecni przy wszystkich planowanych intubacjach.

Ból przewlekły: Przewlekłe zespoły bólowe są powszechne w FOP i mogą być związane z neuropatią (np. uwięźnięcie, uszkodzenie nerwów), pochodzeniem mięśniowo-szkieletowym (np. ból pleców, ból mięśniowo-powięziowy), stanem zapalnym lub przyczynami mechanicznymi / uciskowymi (np. z powodu rozszerzającego się kostnienia heterotopowego, szczególnie w późnym okresie zaostrzenia). Ogólne zasady leczenia obejmują identyfikację rodzaju bólu (neuropatyczny vs. nocycyptywny), stosowanie wielu nieinwazyjnych metod leczenia koordynowanych przez multidyscyplinarnych specjalistów ds. bólu, stosowanie uzupełniających metod nefarmakologicznych oraz leczenie depresji (które może przynieść ulgę w bólu niezależnie od korekty jakichkolwiek zaburzeń nastroju).

Covid-19: Najnowsze aktualizacje można znaleźć w sekcji dotyczącej COVID, a także na stronach internetowych ICC i IFOPA (www.iccfop.org i www.ifopa.org).

Nagle przypadki stomatologiczne: Zawsze zaleca się przeprowadzenie pełnego badania stomatologicznego, jeśli pacjent ma obrzęk lub ból w okolicy ustno-twarzowej, ponieważ odróżnienie obrzęku pochodzenia stomatologicznego od zaostrzenia FOP może być trudne. Jeśli radiogramy zębów i/lub badanie miazgi (żywołność nerwu zęba) nie wykazują oczywistego stomatologicznego pochodzenia obrzęku, rozsądnie jest założyć zaostrzenie FOP i rozpocząć dawkowanie prednizonu w zaostrzeniu. Jeśli nie jest możliwe wykonanie zdjęcia rentgenowskiego zęba lub badania miazgi, uzasadnione jest empiryczne przepisanie odpowiedniego antybiotyku wraz z prednizonem do czasu postawienia ostatecznej diagnozy.

Upadki: Zablokowane kończyny górne mogą uwydatniać urazy głowy i szyi spowodowane upadkami. Często występują krwiaki nadtwardówkowe (nagle przypadki chirurgiczne). Należy rozważyć zastosowanie ochronnego nakrycia głowy u dzieci z urazami kończyn górnych. Wszystkie urazy głowy i szyi powinny być natychmiast oceniane w trybie nagłym.

Rozbłysk: (plecy/klatka piersiowa): Należy rozważyć zastosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub inhibitorów COX-2 (doustnie lub miejscowo) z zachowaniem środków ostrożności dotyczących przewodu pokarmowego. W razie potrzeby stosować leki przeciwbólowe, zwiotczające mięśnie i miejscowe okłady z lodu. Należy unikać narkotycznych leków przeciwbólowych. Sterydy mogą być stosowane w ciężkich przypadkach, ale nie wydają się być tak skuteczne w kontrolowaniu zaostrzeń pleców/klatki piersiowej, jak inne rodzaje zaostrzeń.

Zaostrzenia: (kończyny/gardło/podżuchwowe): U pacjentów mogą występować zaostrzenia stanu zapalnego ze znacznym obrzękiem i stanem zapalnym. Objawy te mogą być bardzo zróżnicowane w zależności od pacjenta i zdarzenia. Prednizon - 2 mg/kg raz dziennie (do 100 mg dziennie) w AM (doustnie) przez cztery dni (lub równoważny kortykosteroid); rozpocząć jak najwcześniej po wystąpieniu oznak i objawów zaostrzenia. Trzymaj prednizon pod ręką jako "pigułkę w kieszeni" na wypadek sytuacji awaryjnych. Alternatywnie, sterydy dożylnie mogą być stosowane zgodnie z zaleceniami. Jeśli to możliwe, unikaj kortykosteroidów w przypadku zaostrzeń osiowych. W razie potrzeby należy stosować doustne i/lub miejscowe leki przeciwbólowe z grupy NLPZ i/lub leki zwiotczające mięśnie, z zachowaniem środków ostrożności dotyczących przewodu pokarmowego. Pomocne może być również miejscowe stosowanie chłodnych okładów. W miarę możliwości należy unikać narkotycznych leków przeciwbólowych. Eksperci FOP powinni być konsultowani w przypadku wszystkich zaostrzeń podżuchwowych, a szczególne wytyczne powinny być skrupulatnie przestrzegane.

Zaostrzenia (profilaktyka): Zaostrzenia często wynikają z nadużywania i urazów tkanek miękkich. Prednizon - 1-2 mg/kg (doustnie) raz dziennie przez 3-4 dni może być podawany w celu zapobiegania zaostrzeniom po poważnych urazach tkanek miękkich. Nie stosować po drobnych stłuczeniach lub siniakach. Stosować prednizon profilaktycznie zgodnie z zaleceniami przed zabiegami stomatologicznymi lub

chirurgicznymi.

Złamania: Złamania mogą wystąpić zarówno w kości normotopowej, jak i heterotopowej, i zwykle goją się normalnie bez dużej ilości kości heterotopowej, jeśli są leczone zachowawczo. Sugerowany jest krótki kurs prednizonu. We wszystkich przypadkach należy skonsultować się z ekspertem FOP w zakresie leczenia złamań.

Problemy żołądkowo-jelitowe: Wielu pacjentów z FOP zgłasza częste nudności i wymioty. Przyczyna i znaczenie tych objawów są nieznane. Dolegliwości żołądkowo-jelitowe powinny zostać zbadane w celu wykluczenia poważniejszych schorzeń. Znaczna utrata masy ciała lub bardzo niski wskaźnik masy ciała w przypadku ciężkiej skoliozy mogą być

związane z niedrożnością jelit i zespołem tętnicy kręzkowej górnej (SMA). Leczenie obejmuje przyrost masy ciała.

Sluch: Przewodzeniowe upośledzenie słuchu jest powszechne w FOP. Pacjenci z FOP powinni być badani w dzieciństwie za pomocą audiometrii pod kątem upośledzenia słuchu. Aparaty słuchowe mogą poprawić ciężki przewodzeniowy ubytek słuchu.

Szczepienia: Immunizacja podskórna jest zalecana dla wszystkich szczepionek, które mogą być podawane tą drogą. Należy unikać wszystkich szczepień domięśniowych i donosowych szczepień przeciwko grypie, ponieważ mogą one wywołać zaostrzenie FOP. Nie odnotowano przypadków zaostrzenia po podskórnej immunizacji szczepionkami MMR lub MMRV, mimo że zawierają one atenuowane wirusy. Szczepionki nie powinny być podawane podczas zaostrzeń i należy ich unikać do 6-8 tygodni po ustąpieniu zaostrzeń. Wszystkie osoby mające kontakt z domownikami powinny zostać zaszczepione przeciwko krztuścowi i COVID-19. Szczegółowe wytyczne i aktualizacje dotyczące szczepień można znaleźć na stronach internetowych ICC i IFOPA (www.iccfop.org i www.ifopa.org).

Grypa: Szczepionki przeciw grypie należy podawać podskórnie, ale nigdy podczas zaostrzeń. Przed podaniem szczepionki przeciw grypie należy odczekać 6-8 tygodni od ustąpienia zaostrzenia. Należy unikać żywych atenuowanych szczepionek przeciw grypie, ponieważ mogą one powodować objawy grypopodobne i wywoływać zaostrzenia FOP. Domownicy pacjentów z FOP powinni być szczepieni co roku. W przypadku wystąpienia objawów grypy należy rozważyć terapię przeciwwirusową. Należy zapoznać się ze szczegółowymi wytycznymi dotyczącymi szczepień przeciwko grypie, ponieważ zalecenia mogą zmieniać się co roku.

Urazy: Zapobieganie zaostrzeniom i heterotopowemu tworzeniu się kości obejmuje podejście multimodalne. Obejmuje to rozpoznawanie i unikanie znanych przyczyn zaostrzeń (sporty kontaktowe, urazy tkanek miękkich, tępe urazy mięśni, zmęczenie mięśni, rozciąganie mięśni, zastrzyki domięśniowe i szczepienia, biopsje, usuwanie kości heterotopowej, wszystkie nie nagłe zabiegi chirurgiczne i choroby wirusowe).

Kroplówki: Pacjenci z FOP mogą tolerować pobieranie krwi obwodowej i kroplówki, jeśli są wykonywane przez doświadczonego flebotomistę. Niezwykle ważne jest, aby procedura była wykonywana w możliwie delikatny i minimalnie inwazyjny sposób. Czas stosowania opaski uciskowej powinien zostać zminimalizowany. Niezbędna jest konsultacja z klinicystami zaznajomionymi z opieką nad pacjentami z FOP. Powierzchnowy dostęp dożylny i nakłucie żyły są dopuszczalne. Należy unikać urazowych wkłuc dożylnych. Linie centralne, linie PICC i nakłucia tętnic mogą powodować HO i należy ich unikać, chyba że mają krytyczne znaczenie dla leczenia pacjenta.

Kamienie nerkowe: Istnieje trzykrotnie większe ryzyko wystąpienia kamieni nerkowych w FOP. Należy zachęcać do przyjmowania płynów (najlepiej wody) w ilości 1,5-2 litrów dziennie oraz unikania diet wysokobiałkowych i bogatych w sól. Należy przestrzegać zalecanego dziennego spożycia wapnia w zależności od wieku i płci.

Obrzęk kończyn: Obrzęk limfatyczny i przejściowa neuropatia mogą wystąpić wraz z zaostrzeniem choroby kończyn. W miarę możliwości należy unieść nogi podczas snu i w pozycji leżącej. Przyjmować jedną małą dawkę aspiryny dziennie z jedzeniem w profilaktyce zakrzepicy żył głębokich (DVT), jeśli jest to wskazane. Wykluczyć zakrzepicę żył głębokich za pomocą ultrasonografii dopplerowskiej. Stosuj dopasowane pończochy podtrzymujące w przypadku przewlekłego obrzęku limfatycznego (ale unikaj urazowego ucisku).

Terapia obrzęku limfatycznego może być pomocna w przypadku przewlekłego obrzęku limfatycznego.

Leki:

Kortykosteroidy

1. Profilaktyka sterydowa jest zalecana w przypadku znacznego tępego urazu mięśni, jako profilaktyka potencjalnego zaostrzenia lub jako leczenie aktywnego zaostrzenia. Zazwyczaj zalecaną dawką jest prednizon w dawce 2 mg/kg/dobę przez 4 dni, z maksymalną dawką 100 mg/dobę.
2. Profilaktyka sterydowa jest zalecana w przypadku zabiegów stomatologicznych i chirurgicznych.
3. Leczenie sterydami należy rozważyć w celu objawowego złagodzenia nagłych zaostrzeń w obrębie kończyn, szczęki lub okolicy podżuchwowej.

Inhibitory COX-2 i NLPZ

Nie ma ostatecznych dowodów na to, że przewlekłe leczenie inhibitorami COX-2 lub NLPZ zapobiega lub łagodzi zaostrzenia w FOP. Inhibitory COX-2 lub doustne / miejscowe NLPZ mogą być jednak pomocne w objawowym leczeniu zaostrzeń i przewlekłej artropatii, gdy kortykosteroidy nie są wskazane.

Bisfosfoniany

Nie ma ostatecznych dowodów na to, że bisfosfoniany zapobiegają lub łagodzą zaostrzenia w FOP. Można jednak rozważyć dożylną podawanie bisfosfonianów w celu zapobiegania utracie kości związanej ze sterydami. Dentyści powinni być poinformowani o wcześniejszym stosowaniu bisfosfonianów. Bisfosfoniany można rozważyć w leczeniu osteoporozy rodzimego szkieletu, zgodnie ze standardem opieki.

Leki stosowane poza wskazaniami (imatynib, tofacitinib, kanakinumab, anakinra itp.)

Nie ma ostatecznych dowodów na to, że leki te zapobiegają lub łagodzą heterotopowe kostnienie po zaostrzeniach FOP. Leki te można rozważyć u pacjentów z ciężkimi, trudnymi do leczenia zaostrzeniami FOP. Patrz zalecenia ICC dotyczące stosowania leków poza wskazaniami.

Środki chemioterapeutyczne i radioterapia

Nie ma dowodów na skuteczność tych środków. Stosowanie tych metod jest przeciwwskazane w leczeniu FOP.

Przeszczep szpiku kostnego

Takie podejście jest nieskuteczne i przeciwwskazane w leczeniu FOP.

Różni agenci w FOP

Przewlekłe stosowanie leków antyangiogennych, leków wiążących wapń, kolchicyny, antybiotyków fluorochinolonowych, propranololu, inhibitorów mineralizacji, antagonistów PPAR- γ i inhibitorów TNF- α nie odgrywa obecnie żadnej roli w leczeniu FOP.

Ostateczne cele terapeutyczne w FOP

Znaczna część ogólnościatowych wspólnych wysiłków badawczych w zakresie FOP koncentruje się tutaj, a szczegółowe opisy prac i postępów można znaleźć na stronie www.clinicaltrials.gov, w Dwudziestym Dziewiątym Rocznym Raporcie FOP Collaborative Research Project (Kaplan, Al Mukaddam, Shore i in., 2024), a także w ostatnich recenzjach. Pacjenci powinni być informowani o trwających badaniach klinicznych.

Zatwierdzone terapie w FOP

Palovaroten, agonista **RAR- γ** , został zatwierdzony w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie i Australii. Informacje dotyczące przepisywania można znaleźć pod adresem: [Microsoft Word - pi-mg-fda-comments-15aug2023-combined-rev 17Aug2023 \(d2rkmuse97gwnh.cloudfront.net\)](https://www.fda.gov/oc/2023/08/15/microsoft-word-pi-mg-fda-comments-15aug2023-combined-rev-17aug2023-d2rkmuse97gwnh.cloudfront.net). Zobacz oświadczenie ICC w sprawie palowarotenu z dnia 16 sierpnia 2023 r. (www.iccfop.org).

Zdrowie psychiczne: Pacjenci cierpiący na jakąkolwiek chorobę przewlekłą są narażeni na komplikacje związane ze zdrowiem psychicznym. Jeśli istnieje podejrzenie depresji, zalecane jest wsparcie psychologiczne. Pomocna może być terapia rodzinna.

Problemy neurologiczne: Pacjenci z FOP zgłaszali częstsze występowanie objawów neurologicznych, w tym bólu zarówno podczas zaostrzenia FOP, jak i po nim. Należy dokładnie zbadać źródła bólu. Niektóre osoby z FOP zgłaszają przewlekłe bóle głowy. Jeśli bóle głowy nie ustępują, pacjenci powinni zostać skierowani do neurologa, który może zalecić odpowiednie leczenie.

Odżywianie: W przypadku ankylozy szczęki należy skonsultować się z dietetykiem w celu zapewnienia odpowiedniego odżywiania.

Terapia zajęciowa (OT): Terapia zajęciowa skoncentrowana na usprawnianiu codziennych czynności może być przydatna do poprawy jakości życia pacjentów z FOP. Należy przeprowadzać okresowe oceny OT pod kątem urządzeń wspomagających, gdy zmieniają się czynności życia codziennego.

Ortodoncja: Nie stwierdzono, aby rutynowa opieka ortodontyczna powodowała zaostrzenia FOP. Jednak wszyscy pacjenci z FOP poszukujący opieki ortodontycznej powinni skonsultować się z ekspertem stomatologicznym FOP.

Fizykoterapia (PT): Pasywny zakres ruchu jest surowo zabroniony. Pomocna może być hydroterapia ciepłą wodą.

Ciąża: Chociaż ciąża z FOP jest możliwa, FOP stwarza poważne zagrożenie dla życia matki i dziecka, a także zmienia życie całej rodziny, jeśli dziecko urodzi się z tą chorobą. Ciąża w FOP nigdy nie powinna być podejmowana bez poważnego rozważenia i planowania rodziny. Należy skrupulatnie unikać niechcianych ciąż. W razie potrzeby dostępne jest niezależne doradztwo genetyczne. W przypadku zajścia w ciążę niezbędne jest poradnictwo i opieka w ośrodku ciąży wysokiego ryzyka.

Odleżyny: U pacjentów z ograniczonym zakresem ruchu zaleca się zapobieganie odleżynom za pomocą odpowiednich metod lub urządzeń. W opiekę nad pacjentem powinien być zaangażowany zespół ds. leczenia ran.

Zdrowie układu oddechowego: Zachęca się do śpiewania, pływania i spirometrii motywacyjnej w celu

utrzymania funkcji płuc. Po ukończeniu czterech lat należy wykonać podstawowe testy czynności płuc (PFT), echokardiogram, prześwietlenie klatki piersiowej i pulsoksymetrię. Powtarzać okresowo. Konsultacja pulmonologiczna i badania snu mogą być pomocne w ukierunkowaniu określonych terapii oddechowych. Dodatkowy tlen nie powinien być stosowany w warunkach niemonitorowanych. U pacjentów z niewydolnością oddechową należy rozważyć szczepienia przeciwko grypie i pneumokokowemu zapaleniu płuc. Należy postępować zgodnie z powyższymi wytycznymi dotyczącymi szczepień.

Guzki na skórze głowy: Guzki na skórze głowy są częstymi objawami zaostżenia, szczególnie u dzieci z FOP. Choć ich rozmiar może być niepokojący, często samoistnie ustępują i mają minimalne znaczenie kliniczne.

Szkola: Korzystanie z pomocy szkolnej w celu ochrony i pomocy dzieciom. Rodzice mogą poprosić o list medyczny w celu uzyskania pomocy. Pomocna jest ocena przedszkolna. Pielęgniarki szkolne, personel i nauczyciele powinni być świadomi ograniczeń FOP oraz protokołów postępowania w przypadku urazów i zaostżeń, a także specjalnych potrzeb adaptacyjnych.

Deformacja kręgosłupa: Deformacja kręgosłupa jest powszechna w FOP i może występować niezależnie od zaostżeń. Szybki postęp deformacji kręgosłupa - szczególnie w dzieciństwie - powinien zostać oceniony przez eksperta w dziedzinie FOP.

Chirurgia: Unikać operacji, z wyjątkiem nagłych przypadków. Zawsze należy unikać operacji usunięcia kości heterotopowej.

Zęby: Profilaktyka stomatologiczna jest niezbędna i powinna rozpocząć się w młodym wieku. Unikaj słodkich słodczy i napojów. Unikaj blokad żuchwy, nadmiernego rozciągania szczęki i zmęczenia mięśni. Przed każdym zabiegiem należy skonsultować się z ekspertami stomatologicznymi FOP.

Referencje

Di Rocco M, Baujat G, Bertamino M, Brown M, De Cunto CL, Delai PLR, Eekhoff EMW, Haga N, Hsiao E, Keen R, Morhart R, Pignolo RJ, Kaplan FS. Międzynarodowa ankieta wśród lekarzy na temat leczenia FOP: zmodyfikowane badanie Delphi. **Orphanet J Rare Dis** Jun 12;12(1):110, 2017

Hsiao EC, Di Rocco M, Cali A, Zasloff M, Al Mukaddam M, Pignolo R, Grunwald Z, Netelenbos C, Keen R, Baujat G, Brown MA, Cho TJ, De Cunto C, Delai P, Haga N, Morhart R, Scott C, Zhang K, Diecidue RJ, Friedman CS, Kaplan FS, Eekhoff EMW. Special considerations for clinical trials in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Br J Clin Pharmacol** 85: 1199-1207, 2019

III. KLINICZNE I PODSTAWOWE PODSTAWY NAUKOWE FOP

1. Wprowadzenie

Poniżej przedstawiamy krótkie podsumowanie klinicznych i naukowych podstaw FOP w celu umieszczenia rozważań dotyczących leczenia w kontekście klinicznym i naukowym. Dostępne są kompleksowe przeglądy kliniczne FOP (Kaplan et al., 2008; Shore & Kaplan, 2010; Pignolo et al., 2013; Huning & Gillessen-Kaesbach, 2014; Kaplan et al., 2019).

Referencje

Huning I, Gillessen-Kaesbach G. Fibrodysplasia ossificans progressiva: przebieg kliniczny, mutacje genetyczne i korelacje genotyp-fenotyp. **Molec Syndromology** 5: 201-211, 2014

Kaplan FS, Pignolo RJ, Al Mukaddam M, Shore EM. Genetyczne zaburzenia kostnienia heterotopowego: fibrodysplasia ossificans progressiva i postępująca heteroplazja kostna (rozdział 112, s. 865-870). In Bilezikian J (ed). **Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism - Ninth Edition**. The American Society for Bone and Mineral Research, Washington, D.C., 2019.

Kaplan FS, LeMerrer M, Glaser DL, Pignolo RJ, Goldsby RE, Kitterman JA, Groppe J, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva. **Best Pract Res Clin Rheumatol** 22: 191-205, 2008.

Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: diagnostyka, postępowanie i horyzonty terapeutyczne. In Emerging Concepts in Pediatric Bone Disease. **Pediatric Endocrinology Reviews** 10(S-2): 437-448, 2013

Shore EM, Kaplan FS. Wrodzona ludzka choroba heterotopowego tworzenia kości. **Nat Rev Rheumatol** 6: 518-527, 2010.

2. Klasyczne cechy kliniczne FOP

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP: OMIM #135100) jest bardzo rzadkim dziedzicznym zaburzeniem tkanki łącznej charakteryzującym się wrodzonymi wadami rozwojowymi dużych palców stóp i postępującym kostnieniem heterotopowym (HO) w charakterystycznych wzorach anatomicznych (Kaplan i in., 2005; Pignolo i in., 2019).

Osoby z FOP wyglądają normalnie po urodzeniu, z wyjątkiem charakterystycznych wad rozwojowych dużych palców stóp, które są obecne u wszystkich klasycznie dotkniętych osób (Kaplan i in., 2005; Towler, Kaplan, Shore, 2020; Towler, Peck, Kaplan, Shore, 2021). W pierwszej dekadzie życia u większości dzieci z FOP występują epizodyczne, bolesne obrzęki zapalne tkanek miękkich (zwane zaostreniami) (Cohen i in., 1993; Pignolo i in., 2016). Są one często mylone z guzami. Błędna diagnoza jest powszechna, a szkody jatrogenne są wysokie (Kitterman i in., 2005; Zaghoul i in., 2008).

Podczas gdy niektóre zaostrenia ustępują samoistnie, większość przekształca miękkie tkanki łączne - w tym rozciągna, powięzi, więzadła, ścięgna i mięśnie szkieletowe - w dojrzałą kość heterotopową.

Wstążki, arkusze i płytki heterotopowej kości zastępują mięśnie szkieletowe i tkanki łączne w procesie kostnienia endochondralnego, który prowadzi do pancerza przypominającego kość i trwałego unieruchomienia. Drobne urazy, takie jak immunizacje domięśniowe, blokady zuchwy

w przypadku prac dentystycznych, zmęczenia mięśni, tępych urazów mięśni spowodowanych uderzeniami, siniakami, upadkami lub chorobami wirusowymi podobnymi do grypy mogą wywoływać bolesne nowe zaostżenia FOP prowadzące do postępującej HO. Próby chirurgicznego usunięcia heterotopowej kości często wywołują wybuchowe i bolesne nowe epizody wzrostu kości (Kaplan i in., 2005).

FOP HO postępuje w charakterystycznych wzorcach anatomicznych i czasowych wraz z wiekiem, zwykle najpierw występując w grzbietowych, osiowych, czaszkowych i proksymalnych regionach ciała, a później w brzusznych, wyrostkowych, ogonowych i dystalnych regionach. Niedawno badacze zauważyli, że HO w FOP postępuje w dobrze zdefiniowanych, ale niewyjaśnionych wzorcach przestrzennych i czasowych, które dokładnie korelują z termografiami ludzkiego ciała w podczerwieni. FOP jest wywoływana przez warianty patogenetyczne zysku funkcji w receptorze aktywiny A typu I (*ACVR1/ALK2*), kodującym kinazę receptora białka morfogenetycznego kości (BMP) typu I.

Podobnie jak w przypadku wszystkich enzymów, aktywność *ACVR1* jest zależna od temperatury. Badacze postawili hipotezę, że komórki progenitorowe tkanki łącznej (CTPC), które wyrażają wspólny heterozygotyczny wariant *ACVR1^{R206H}*, wykazują rozregulowaną odpowiedź na temperaturę w porównaniu z kontrolnymi CTPC i że temperatura CTPC FOP, które inicjują i podtrzymują HO w różnych miejscach anatomicznych, częściowo determinuje anatomiczną dystrybucję HO w FOP. Porównano sygnalizację szlaku BMP w zakresie temperatur fizjologicznych w pierwotnych CTPC wyizolowanych od pacjentów z FOP i osób z grupy kontrolnej. Sygnalizacja szlaku BMP i wynikająca z niej chondrogeniza zostały wzmocnione w CTPCs FOP w porównaniu z kontrolnymi CTPCs ($p < 0,05$). Tak więc anatomiczna dystrybucja HO w FOP może być częściowo spowodowana rozregulowaną odpowiedzią na temperaturę w FOP CTPC, która odzwierciedla lokalizację anatomiczną. Chociaż związek gradientów temperatury z przestrzennymi wzorcami HO w FOP nie wykazuje przyczynowości, odkrycia te stanowią paradygmat dla fizjologicznych podstaw anatomicznego rozmieszczenia HO w FOP i ujawniają nowy cel terapeutyczny, który można wykorzystać w FOP (Wang i in., 2021).

Silny ból, który często towarzyszy zaostżeniom wyrostka robaczkowego, jest często przypisywany zespołowi ciasnoty przedziałów (Kaplan i in., 2020). Unikalny przypadek udokumentował zespół ciasnoty przedziałów podczas ostrego zaostżenia FOP (Kaplan i in., 2020).

W dużym prospektywnym, międzynarodowym badaniu historii naturalnej FOP, osoby w wieku ≤ 65 lat z klasycznym FOP (wariant *ACVR1^{R206H}*) oceniano na początku badania i przez 36 miesięcy. Wyniki uzyskane od osób otrzymujących standardową opiekę przez okres do 3 lat w tym badaniu historii naturalnej wykazały wyniszczający wpływ i postępujący charakter FOP w przekroju poprzecznym i podłużnym, z największą progresją w dzieciństwie i wczesnej dorosłości (Pignolo i in., 2022).

Kilka mięśni szkieletowych, w tym przepona, mięśnie wewnętrzne języka i mięśnie zewnątrzgałkowe są oszczędzone przed HO w FOP. Mięsień sercowy i mięśnie gładkie są również znacznie oszczędzone przed HO (Cohen i in., 1993; Kaplan i in., 2005; Pignolo i in., 2018).

HO w FOP ma charakter epizodyczny, ale niepełnosprawność kumuluje się. Większość pacjentów z FOP jest przykuta do wózka inwalidzkiego w trzeciej dekadzie życia i wymaga dożywotniej pomocy w wykonywaniu codziennych czynności (Cohen i in., 1993; Rocke i in., 1994; Kaplan i in., 2018a; Kaplan i in., 2018b). Poważna utrata masy ciała może wynikać z ankylozy szczęki. Ciężka restrykcyjna choroba ściany klatki piersiowej i zmniejszenie czynności płuc z powodu rozwojowej artropatii stawów kostno-kręgowych i heterotopowego kostnienia ściany klatki piersiowej rozwija się wcześniej (Towler, Shore, Kaplan, 2020; Botman i in., 2021). Zapalenie płuc lub prawostronna niewydolność serca mogą komplikować sztywne unieruchomienie ściany klatki piersiowej. Poważna

niepełnosprawność FOP skutkuje niską sprawnością reprodukcyjną. Na całym świecie znanych jest mniej niż dziesięć wielopokoleniowych rodzin wykazujących dziedziczenie FOP. Mediana wieku w chwili śmierci wynosi około 40 lat, ale mediana szacowanej długości życia wynosi 56 lat. Śmierć często wynika z powikłań zespołu niewydolności klatki piersiowej lub zapalenia płuc (Kaplan et al., 2010).

Utworzono globalny rejestr zgłaszany przez pacjentów w celu scharakteryzowania przebiegu choroby i śledzenia wyników klinicznych u pacjentów z FOP. Fenotypy wyjściowe 299 pacjentów z 54 krajów są zgłaszane na podstawie zbiorczych danych z globalnego rejestru Międzynarodowego Stowarzyszenia FOP (IFOPA) ("Rejestr FOP"). Ogólnie rzecz biorąc, baza danych rejestru FOP stanowi przydatne narzędzie do poszerzania wiedzy na temat FOP, projektowania badań klinicznych i ułatwiania opartych na dowodach decyzji dotyczących optymalnego monitorowania i leczenia osób dotkniętych chorobą (Pignolo i in., 2020).

Referencje

Botman E, Smilde BJ, Hoebink M, Treurniet S, Raijmakers P, Kamp O, Teunissen BP, Bökenkamp A, Jak P, Lammertsma AA, van den Aardweg JG, Boonstra A, Eekhoff EMW. Pogorszenie czynności płuc: Wczesne powikłanie w Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. **Bone Rep** 2021 Feb 25;14:100758

Cohen RB, Hahn GV, Tabas J, Peeper J, Levitz CL, Sando A, Sando N, Zasloff M, Kaplan FS. The natural history of heterotopic ossification in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Joint Surg Am** 75: 215-219, 1993

Kaplan FS, Glaser DL, Shore EM, Deirmengian GK, Gupta R, Delai P, Morhart P, Smith R, Le Merrer M, Rogers JG, Connor JM, Kitterman JA. Fenotyp fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Rev Bone Miner Metab** 3: 183-188, 2005

Kaplan FS, Zasloff MA, Kitterman JA, Shore EM, Hong CC, Rocke DM. Early mortality and cardiorespiratory failure in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Joint Surg Am** 92: 686-691, 2010.

Kaplan FS, Al Mukaddam M, Pignolo RJ. Skumulowana analogowa skala zajęcia stawów w fibrodysplazji kostniejącej postępującej (FOP). **Bone** 101: 123-128, 2018a

Kaplan FS, Al Mukaddam M, Pignolo RJ. Wzdłużna ocena mobilności zgłaszana przez pacjentów w fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Bone** 109: 150-161, 2018b

Kaplan FS, Al Mukaddam M, Pignolo RJ. Zespół przedziału udowego u pacjenta z fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Orthopaedic Case Reports** 10: 103-107, 2020

Kitterman JA, Kantanie S, Rocke DM, Kaplan FS. Szkody jatrogenne spowodowane błędami diagnostycznymi w fibrodysplasia ossificans progressiva. **Pediatrics** 116: 654-661, 2005

Pignolo RJ, Baujat G, Brown MA, De Cunto C, Di Rocco M, Hsiao EC, Keen R, Al Mukaddam M, Sang KLQ, Wilson A, White B, Grogan DR, Kaplan FS. Historia naturalna fibrodysplasia ossificans progressiva: przekrojowa analiza przypisanych fenotypów wyjściowych. **Orphanet J Rare Dis** 2019 May 3;14(1):98

Pignolo RJ, Baujat G, Brown MA, De Cunto C, Hsiao EC, Keen R, Al Mukaddam M, Le Quan Sang KH, Wilson A, Marino R, Strahs A, Kaplan FS. Historia naturalna fibrodysplasia ossificans progressiva: prospektywne, globalne 36-miesięczne badanie. **Genet Med** 24:2422-2433, 2022

Pignolo RJ, Bedford-Gay C, Liljestrom M, Durbin-Johnson BP, Shore EM, Rocke DM, Kaplan FS. Historia naturalna zaostrzeń w fibrodysplasia ossificans progressiva: kompleksowa ocena globalna. **J Bone Miner Res** 31: 650-656, 2016

Pignolo RJ, Durbin-Johnson BP, Rocke DM, Kaplan FS. Specyficzne dla stawów ryzyko upośledzenia funkcji w fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Bone** 109: 124-133, 2018

Pignolo RJ, Cheung K, Kile S, Fitzpatrick MA, De Cunto C, Al Mukaddam M, Hsiao EC, Baujat G, Delai P, Eekhoff EMW, Di Rocco M, Grunwald Z, Haga N, Keen R, Levi B, Morhart R, Scott C, Sherman A, Zhang K, Kaplan FS. Samodzielnie zgłaszane fenotypy wyjściowe z międzynarodowego rejestru globalnego stowarzyszenia fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Bone** 2020 May; 134: 115274

Rocke DM, Zasloff M, Peeper J, Cohen RB, Kaplan FS. Age and joint-specific risk of initial heterotopic ossification in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop** 301: 243-248, 1994

Towler OW, Shore EM, Kaplan FS. Wady rozwojowe szkieletu i artropatia rozwojowa u osób z fibrodysplasia ossificans progressiva. **Bone** 2020 Jan;130:115116

Towler OW, Kaplan FS, Shore EM. Fenotyp rozwojowy dużego palca u fibrodysplasia ossificans progressiva. **Front Cell Dev Biol** 2020 Dec 8; 8: 612853

Towler OW, Peck SH, Kaplan FS, Shore EM. Rozregulowana sygnalizacja BMP poprzez ACVR1 upośledza rozwój stawów palców w fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Dev Biol** 470: 136-146, 2021

Wang H, De Cunto CL, Pignolo RJ, Kaplan FS. Przestrzenne wzorce kostnienia heterotopowego w fibrodysplasia ossificans progressiva korelują z anatomicznymi gradientami temperatury. **Bone** 149:115978, 2021

Zaghloul KA, Heuer GG, Guttenberg MD, Shore EM, Kaplan FS, Storm PB. Nakłucie lędźwiowe i interwencja chirurgiczna u dziecka z niezdiagnozowaną fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Neursurg Pediatrics** 1: 91-94, 2008

3. Inne anomalie szkieletowe FOP

Podczas gdy wady rozwojowe dużych palców stóp są charakterystyczne dla FOP, często obserwuje się inne anomalie rozwojowe. Patogeny receptor ACVR1 w FOP ma wyraźny wpływ na indukcję tworzenia kości pozaszkieletowych. Jednak ten receptor szlaku BMP ulega szerokiej ekspresji w całym rozwoju szkieletu i odgrywa kluczową rolę w chondrogenie osiowej i wyrostka robaczkowego, co skłania do podejrzeń o rozległe wady kości i stawów u osób z mutacjami ACVR1 (Towler i in., 2020).

Istnieją powszechne dowody na rozwój artropatii w całym szkielecie osiowym i wyrostka stawowego w każdym wieku u osób z FOP. Asymetryczne zwężenie i stwardnienie podchrzęstne są obecne w stawach normotopowego szkieletu, a osteofity są powszechne w biodrach i kolanach osób z FOP we wszystkich grupach wiekowych. Stawy międzykręgowe, międzykręgowe stawy międzywyrostkowe i bliższe stawy piszczelowo-strzałkowe często wykazują częściową lub całkowitą ankylozę wewnątrzstawową, szczególnie po osiągnięciu wieku podeszłego.

13. Biodra osób z FOP są często zniekształcone i dysplastyczne z krótkimi i szerokimi szyjkami kości udowych, małymi płytkami wzrostowymi i wewnątrzstawowymi osteochondromami maziowymi. Istnieją również dowody na zwyrodnieniowe fenotypy stawów po 13 roku życia, szczególnie w kręgosłupie, stawach krzyżowo-biodrowych i kończynach dolnych (Towler i in., 2020).

Zatem wpływ mutacji *ACVR1* na normotopowy szkielet osób z FOP wykracza poza wady rozwojowe dużych palców stóp i obejmuje zarówno wady morfologiczne, jak i artropatię rozwojową. Związana z tym choroba

zwyrodnieniowa stawów występująca w wielu miejscach rozpoczyna się w okresie dojrzewania i postępuje przez całe życie. Fenotypy te wydają się być niezwiązane z heterotopowym tworzeniem kości,

wskazując na potencjalną rolę ACVR1 w rozwoju i progresji choroby zwyrodnieniowej stawów (Towler i in., 2020).

Zatem FOP jest chorobą nie tylko postępującego kostnienia heterotopowego, ale także rozległej i rozległej artropatii rozwojowej i związanej z nią choroby zwyrodnieniowej stawów. Odkrycia te mają znaczenie dla zrozumienia historii naturalnej FOP oraz dla projektowania i oceny badań klinicznych z nowymi terapiami (Towler i in., 2020; Kaplan i in., 2020; Pignolo i in., 2020).

Szywność szyi jest wczesnym objawem u większości pacjentów i może poprzedzać pojawienie się HO w tym miejscu. Charakterystyczne anomalie kręgosłupa szyjnego obejmują duże tylne elementy, wysokie wąskie trzony kręgów i zmienną fuzję stawów między C2 i C7 (Schaffer i in., 2005). Chociaż kręgosłup szyjny często ulega ankylozie we wczesnym okresie życia, wszelkie minimalne ruchy szczałkowe mogą ostatecznie skutkować przewlekłymi bólami głowy i bolesnymi objawami artretycznymi.

Inne anomalie szkieletowe związane z FOP obejmują krótkie, zniekształcone kciuki z fuzją stawów międzypaliczkowych, klinodaktylię, wady rozwojowe stawów skroniowo-żuchwowych, zmienne i często asymetryczne fuzje stawów kostno-kręgowych i kostno-poprzecznych, krótkie, szerokie szyjki kości udowych oraz osteochondromy, zwłaszcza proksymalnych przyśrodkowych kości piszczelowych i udowych, ale w różnym stopniu obecne w całym normotopowym szkielecie (Deirmengian i wsp, 2008; Kaplan i in., 2009; Bauer i in., 2018; Kaplan i in., 2018; Towler i in., 2020). Często odnotowuje się wspólną sygnaturę twarzy (Hammond i in., 2012).

Podsumowując, u osób z FOP często obserwuje się liczne nieprawidłowości szkieletu i wady rozwojowe stawów, a poniższe zwykłe zdjęcia radiologiczne mogą pomóc w szybkim badaniu fenotypowym i diagnozie klinicznej:

- Przednio-tylna (AP) część dłoni
- AP obu stóp
- Boczna strona kręgosłupa szyjnego
- AP i bok klatki piersiowej
- AP miednicy
- AP i boczne obu kolan

Referencje

Bauer AH, Bonham J, Gutierrez L, Hsiao EC, Motamedi D. Fibrodysplasia ossificans progressiva: aktualny przegląd wyników badań obrazowych. **Skeletal Radiol** 47: 1043-1050, 2018

Deirmengian GK, Hebel NM, O'Connell M, Glaser DL, Shore EM, Kaplan FS. Proximal tibial osteochondromas in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Joint Surg Am** 90: 366-374, 2008.

Hammond P, Suttie M, Hennekam RC, Allanson J, Shore EM, Kaplan FS. The face signature of fibrodysplasia ossificans progressiva. **Am J Med Genet** 158A: 1368-1380, 2012

Kaplan FS, Xu M, Seemann P, Connor M, Glaser DL, Carroll L, Delai, P, Fastnact-Urban E, Forman SJ, Gillissen-Kaesbach G, Hoover-Fong J, Köster B, Morhart R, Pauli RM, Reardon W, Zaidi SA, Zasloff M, Mundlos S, Groppe J, Shore EM. Klasyczne i nietypowe fenotypy FOP są spowodowane mutacjami w receptorze BMP typu I ACVR1. **Human Mutation** 30: 379-390, 2009

Kaplan FS, Al Mukaddam M, Pignolo RJ. Ostry jednostronny ból biodra w fibrodysplasia ossificans progressiva.

Bone 109: 115-119, 2018

Kaplan FS, Al Mukaddam M, Stanley A, Towler OW, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva: zaburzenie osteochondrogeny. **Bone** 2020 Jul; 140: 115539

Pignolo RJ, Wang H, Kapan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): Segmentalny zespół progeroidalny. **Front Endocrinol (Lozanna)** 2020 Jan 10;10:908

Schaffer AA, Kaplan FS, Tracy MR, O'Brien ML, Dormans JP, Shore EM, Harland RM, Kusumi K. Developmental anomalies of the cervical spine in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva are distinctly different from those in patients with Klippel-Feil syndrome. **Spine** 30: 1379-1385, 2005

Towler OW, Shore EM, Kaplan FS. Wady rozwojowe szkieletu i artropatia rozwojowa u osób z fibrodysplasia ossificans progressiva. **Bone** 2020 Jan;130:115116

4. Cechy radiograficzne FOP

Ocena radiograficzna kości heterotopowej w FOP wykazuje prawidłowe modelowanie i przebudowę (Kaplan i in., 1994). Osoby z FOP są narażone na zwiększone ryzyko złamań zarówno normotopowego, jak i heterotopowego szkieletu ze względu na zwiększone ryzyko upadków, bezruchu i stosowania prednizonu (Pignolo i in., 2016). Złamania wydają się goić normalnie w FOP. Skany kości są nieprawidłowe, zanim HO można wykryć za pomocą konwencjonalnych radiogramów (Kaplan i in., 1994; Mahboubi i in., 2001). Opisano tomografię komputerową, rezonans magnetyczny i¹⁸F-NaF pozytonową tomografię emisyjną (PET) wczesnych zmian (Eekhoff i in., 2018; Botman i in., 2019; Botman i in., 2020). Chociaż te metody oceny są generalnie zbędne z diagnostycznego punktu widzenia, mogą zapewnić użyteczną perspektywę badawczą procesu chorobowego i są włączane do schematów oceny we współczesnych badaniach klinicznych z różnymi ocenami ilościowymi (Rajapakse i in., 2017; Al Mukaddam i in., 2018; Eekhoff i in., 2018). Diagnozę kliniczną FOP można postawić na podstawie prostej oceny klinicznej, która kojarzy szybko pojawiające się zmiany w tkankach miękkich z wadami rozwojowymi dużych palców stóp.

Referencje

Al Mukaddam M, Rajapakse CS, Pignolo RJ, Kaplan FS, Smith SE. Ocena obrazowa w fibrodysplasia ossificans progressiva: Jakościowa, ilościowa i wątpliwa. **Bone** 109: 147-152, 2018

Botman E, Raijmakers PGHM, Yaqub M, Teunissen B, Netelenbos C, Lubbers W, Schwarte LA, Micha D, Bravenboer N, Schoenmaker T, de Vries TJ, Pals G, Smit JM, Koolwijk P, Trotter DG, Lammertsma AA, Eekhoff EMW. Ewolucja kości heterotopowej w fibrodysplasia ossificans progressiva: badanie [(18)F]NaF PET/CT. **Bone** 124: 1-6, 2019

Botman E, Teunissen BP, Raijmakers P, de Graaf P, Yaqub M, Treurniet S, Schoenmaker T, Bravenboer N, Micha D, Pals G, Bökenkamp A, Netelenbos JC, Lammertsma AA, Eekhoff EM. Wartość diagnostyczna rezonansu magnetycznego w fibrodysplasia ossificans progressiva. **JBMR Plus** 2020 Apr 28;4(6):e10363

Eekhoff EMW, Botman E, Coen Netelenbos J, de Graaf P, Bravenboer N, Micha D, Pals G, de Vries TJ, Schoenmaker T, Hoebink M, Lammertsma AA, Raijmakers PGHM. Badanie [18F]NaF PET/CT jako wczesny marker kostnienia heterotopowego w fibrodysplasia ossificans progressiva. **Bone** 109: 143-

Kaplan FS, Strear CM, Zasloff MA. Radiographic and scintigraphic features of modeling and remodeling in the heterotopic skeleton of patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop** 304: 238-247, 1994

Mahboubi S, Glaser DL, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva. **Pediatr Radiol** 31: 307-314, 2001

Pignolo RJ, Bedford-Gay C, Liljestrom M, Durbin-Johnson BP, Shore EM, Rocke DM, Kaplan FS. Historia naturalna zaostrzeń w fibrodysplasia ossificans progressiva: kompleksowa ocena globalna. **J Bone Miner Res** 31: 650-656, 2016

Rajapakse CS, Lindborg C, Wang H, Newman BT, Kobe EA, Chang G, Shore EM, Kaplan FS, Pignolo RJ. Analogowa metoda radiograficznej oceny kości heterotopowej w fibrodysplasia ossificans progressiva. **Acad Radiol** 24: 321-327, 2017

5. Patologia zmian FOP

Wczesne przedkostne zmiany FOP składają się z intensywnej agregacji jednojądrzastych komórek zapalnych, w tym limfocytów, makrofagów i komórek tucznych w przestrzeniach okołonaczyniowych obrzękniętego mięśnia (Gannon i in., 1998; Gannon i in., 2001). Komórki tuczne, makrofagi i niedotlenienie komórkowe odgrywają bezpośrednią rolę w powstawaniu zmian FOP (Wang i in., 2016; Convente i in., 2018). Po fazie katabolicznej śmierci komórek mięśniowych, wysoce anaboliczna faza fibroproliferacyjna (często mylona z *agresywną młodzieńczą fibromatozą*) składa się częściowo z komórek progenitorowych Sca1+/PDGFRα+/Tie2+/CD34- fibroadipogenic progenitor (FAP), które różnicują się poprzez szlak endochondralny w dojrzałą kość heterotopową (Kaplan i in., 1993; Lounev i in., 1993). Lounev et al., 2009; Wosczyzna et al., 2012; Lees-Shepard et al., 2018).

Referencje

Convente MR, Chakkalakal SA, Yang E, Caron RJ, Zhang D, Kambayashi T, Kaplan FS, Shore EM. Pozbawienie komórek tucznych i makrofagów upośledza kostnienie heterotopowe w mysim modelu fibrodysplasia ossificans progressiva ACVR1 (R206H). **J Bone Miner Res** 33: 269-282, 2018

Gannon FH, Glaser D, Caron R, Thompson LDR, Shore EM, Kaplan FS. Mast cell involvement in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Hum Pathol** 32: 842-848, 2001

Gannon FH, Valentine BA, Shore EM, Zasloff MA, Kaplan FS. Ostry naciek limfocytarny w bardzo wczesnej zmianie fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop** 346: 19-25, 1998

Kaplan FS, Glaser DL, Shore EM, Pignolo RJ, Xu M, Zhang Y, Senitzer D, Forman SJ, Emerson SG. Hematopoietic stem cell contribution to ectopic skeletogenesis. **J Bone Joint Surg** 89: 347-357, 2007

Kaplan FS, Tabas J, Gannon FH, Finkel G, Hahn GV, Zasloff MA. The histopathology of fibrodysplasia ossificans progressiva: an endochondral process. **J Bone Joint Surg Am** 75-A: 220-230, 1993.

Lees-Shepard JB, Yamamoto M, Biswas AA, Stoessel SJ, Nicholas SE, Cogswell CA, Devarakonda PM, Schneider MJ Jr, Cummins SM, Legendre NP, Yamamoto S, Kaartinen V, Hunter JW, Goldhamer DJ. Sygnalizacja zależna od aktywiny w progenitorach fibro/adipogennych powoduje fibrodysplasia ossificans progressiva. **Nat Commun** 9:471, 2018

Lounev VY, Ramachandran R, Wosczyzna MN, Yamamoto M, Maidment AD, Shore EM, Glaser DL, Goldhamer DJ, Kaplan FS. Identification of progenitor cells that contribute to heterotopic skeletogenesis. **J Bone Joint Surg Am** 91: 652-663, 2009.

Wang H, Lindborg C, Lounev V, Kim JH, McCarrick-Walmsley R, Xu M, Mangivani L, Groppe JC, Shore EM, Schipani E, Kaplan FS, Pignolo RJ. Niedotlenienie komórkowe promuje kostnienie heterotopowe poprzez wzmocnienie sygnalizacji BMP. **J Bone Miner Res** 31: 1652-1665, 2016

Wosczyzna MN, Biswas AA, Cogswell CA, Goldhamer DJ. Multipotencjalne progenitory rezydujące w śródmiąższu mięśni szkieletowych wykazują silną aktywność osteogenną zależną od BMP i pośredniczą w kostnieniu heterotopowym. **J Bone Miner Res** 27: 1004-1017, 2012.

6. Wyniki badań laboratoryjnych w FOP

Rutynowe badania biochemiczne są zwykle prawidłowe, chociaż prostanoidy w surowicy, podstawowy czynnik wzrostu fibroblastów w moczu, białko kwasu retinowego pochodzące z chrząstki (CD-RAP) i poziomy fosfatazy alkalicznej mogą być zwiększone odpowiednio w fazie zapalnej, fibroproliferacyjnej, chondrogennej i osteogennej zaostreń (Kaplan i in., 1998; Lindborg i in., 2018). Podwyższoną liczbę krążących komórek osteoprogenitorowych odnotowano podczas wczesnych zaostreń.

W badaniu kliniczno-kontrolnym, wykorzystującym starannie zebrany i wyselekcjonowany zestaw próbek osocza od 40 pacjentów z FOP z klasyczną mutacją *ACVRI^{R206H}* oraz 40 osób z grupy kontrolnej dopasowanej pod względem wieku i płci, badacze zgłosili identyfikację biomarkerów związanych z chorobą i zaostreniem FOP przy użyciu multipleksowej analizy 113 analitów rozpuszczalnych w osoczu. Adiponektyna (związana z niedotlenieniem, stanem zapalnym i heterotopowym kostnieniem), jak również tenascyna-C (endogenny aktywator wrodzonej sygnalizacji immunologicznej poprzez szlak TLR4 i substrat dla kalikreiny-7) były silnie skorelowane z genotypem FOP, podczas gdy kalikreina-7 była silnie skorelowana z ostrym stanem zaostrenia. Chociaż wyniki te wymagają dalszych badań, rozpuszczalne w osoczu biomarkery FOP potwierdzają ostrą fazę zapalną związaną z zaostreniem aktywności choroby nałożoną na genotypowe tło przewlekłego stanu zapalnego (Pignolo, McCarrick-Walmsley i in., 2022).

Referencje

Kaplan FS, Sawyer J, Connors S, Keough K, Shore E, Gannon F, Glaser D, Rocke D, Zasloff M, Folkman J. Podstawowy czynnik wzrostu fibroblastów w moczu: biochemiczny marker przedkostnych zmian fibroproliferacyjnych u pacjentów z FOP. **Clin Orthop** 346: 59-65, 1998

Lindborg CM, Brennan TA, Wang H, Kaplan FS, Pignolo RJ. Białko wrażliwe na kwas retinowy pochodzące z chrząstki (CD-RAP): Biomarker specyficzny dla stadium heterotopowego kostnienia endochondralnego kości (HEO) w postępującej fibrodysplazji kostnienia (FOP). **Bone** 109: 153-157, 2018

Pignolo RJ, McCarrick-Walmsley R, Wang H, Qiu S, Hunter J, Barr S, He K, Zhang H, Kaplan FS. Biomarkery rozpuszczalne w osoczu dla Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) odzwierciedlają ostre i przewlekłe stany zapalne. **J Bone Miner Res** 37: 475-483, 2022

7. Etiologia i patogeneza FOP

Wczesne obserwacje u much i kręgowców doprowadziły do hipotezy, że szlak sygnałowy białka

morfofenetycznego kości (BMP) jest rozregulowany w FOP (Kaplan i in., 1990). W rzeczywistości szlak sygnałowy BMP jest

wysoce rozregulowane w FOP. Komórki FOP wykazują nadekspresję BMP4, nie mogą zwiększyć ekspresji wielu antagonistów BMP w odpowiedzi na prowokację BMP i wykazują defekt internalizacji receptora BMP ze zwiększoną aktywacją dalszych celów, co sugeruje, że zmieniona sygnalizacja receptora BMP uczestniczy w tworzeniu HO w FOP (przegląd w Kaplan i in., 2009b).

Analiza powiązań obejmująca cały genom zlokalizowała gen sprawczy FOP na chromosomie 2q23-24, locus zawierającym gen receptora aktywiny A, typ 1 (*ACVRI*) kodujący receptor BMP typu 1. Powtarzająca się heterozygotyczna mutacja missense (c.617G>A; p.R206H) w domenie aktywacji glicyna-seryna (GS) *ACVRI* została zidentyfikowana u wszystkich dotkniętych osób z klasycznymi cechami sporadycznego lub dziedzicznego FOP, ustanawiając mutację tego genu jako ostateczną przyczynę FOP i umożliwiając potwierdzenie molekularne (Shore i in., 2006; Couzin, 2006; Kaplan i in., 2009a). Model myszy knock-in został wykorzystany do potwierdzenia, że ta pojedyncza substytucja nukleotydowa jest wystarczająca do wywołania wszystkich cech związanych z FOP (Chakkalakal et al., 2012).

Modelowanie białek przewidywało destabilizację domeny GS, zgodną ze zwiększoną aktywacją sygnalizacji ACVR1 jako podstawową patogenezą ektopowej chondrogenyzy, osteogenyzy i fuzji stawów FOP (Shore i in., 2006; Groppe i in., 2007; Shen i in., 2009; van Dinther i in., 2010; Chaikaud i in., 2012; Culbert i in., 2014). Domena GS jest specyficznym miejscem wiązania dla FKBP12, wysoce konserwatywnego białka hamującego, które zapobiega nieszczelnej aktywacji receptorów typu I przy braku ligandu. ACVR1 (R206H) oddziałuje słabiej z FKBP12 pod nieobecność BMP, co sugeruje, że ta upośledzona interakcja FKBP12-ACVR1 przyczynia się częściowo do sygnalizacji szlaku niezależnego od BMP (Shen i in., 2009; Groppe i in., 2011).

Podstawowa i stymulowana ligandami dysregulacja sygnalizacji szlaku BMP jest charakterystyczna dla komórek progenitorowych tkanki łącznej od pacjentów z FOP oraz modeli FOP *in vitro* i *in vivo*. ACVR1^{R206H} powoduje FOP poprzez rozregulowanie szlaku sygnałowego BMP, częściowo poprzez aktywację receptora niezależnie od ligandów, ale także poprzez nadmierną reakcję na ligandy BMP i reakcję na normalnie antagonistyczny ligand aktywiny A (Billings i wsp., 2008; Shen et al., 2009; Culbert et al., 2014; Hatsell et al., 2015; Hino et al., 2015; Haupt et al., 2018; Wang et al., 2018; Allen et al., 2020). Ponadto FOP ACVR1 sygnalizuje brak normalnie wymaganego partnera receptora typu I i ma zmniejszone wymagania dotyczące miejsca fosforylacji seryny/treoniny w domenie GS, co dodatkowo wskazuje na utratę normalnych ograniczeń regulacyjnych dotyczących aktywacji receptora ACVR1 (Allen i in., 2020; Allen i in., 2023). Ramachandran i współpracownicy wykazali, że w patogenicznej sygnalizacji ACVR1^{R206H} pośredniczy głównie klasteryzacja receptora zależna od aktywiny A, która indukuje autoaktywację zmutowanego receptora (Ramachandran i in., 2021).

Dodatkowo, wczesne zmiany FOP dramatycznie wzmacniają sygnalizację szlaku BMP poprzez wewnątrzkomórkowy mechanizm HIF-1 α niezależny od ligandu, ustanawiając w ten sposób niedotlenienie komórkowe jako centralny mechanizm stymulacji i amplifikacji zmian FOP (Wang i in., 2016). Ostatnie badania pokazują również, że mutacja ACVR1^{R206H} FOP zmienia mechanosensing i sztywność tkanek podczas heterotopowego kostnienia (Haupt i in., 2019; Stanley i in., 2019) oraz że równoległe z indukowaniem ektopowego tworzenia kości, ACVR1^{R206H} upośledza regenerację mięśni szkieletowych, w których tworzy się HO (Barruet i in., 2021; Stanley i in., 2022).

Rozwój stawów w szkielecie ssaków zależy od precyzyjnej regulacji wielu współdziałających ze sobą szlaków sygnałowych, w tym szlaku białka morfogenetycznego kości (BMP), kluczowego regulatora rozwoju stawów, modelowania palców, wzrostu szkieletu i chondrogenyzy. W mysich modelach FOP, Towler i współpracownicy wykazali, że skutki zwiększonej sygnalizacji za pośrednictwem *Acvr1* przez mutację *Acvr1*^{R206H} nie ograniczają się do pierwszej cyfry, ale zmieniają sygnalizację BMP, lokalizację komórek progenitorowych stawów czynnika różnicowania wzrostu-5 (*Gdf5+*) i rozwój stawów w sposób

który w różny sposób wpływa na poszczególne cyfry podczas embriogenezy. Mutacja $Acvr1^{R206H}$ prowadzi do opóźnionego i zaburzonego rozwoju stawów.

i rozszczepiania w palcach, a także zmienia rozwój chrząstki i kostnienia endochondralnego w miejscach morfogenezy stawów. Odkrycia te wykazują ważną rolę sygnalizacji BMP, w której pośredniczy ACVR1, w regulacji tworzenia stawów i szkieletu, wykazują bezpośredni związek między brakiem ograniczenia sygnalizacji BMP w międzystrefie stawu palca a brakiem rozszczepienia stawu w przypuszczalnej międzystrefie oraz wskazują na ACVR1^{R206H} w upośledzonym rozwoju stawów (Towler, Peck, Kaplan, Shore, 2021).

Referencje

Allen, RS, Tajer B, Shore EM i Mullins MC. Fibrodysplasia ossificans progressiva mutant ACVR1 sygnalizuje za pomocą wielu modalności w rozwijającym się danio pęgowanym. **eLife** 9: e53761, 2020

Allen, RS, Jones WD, Hale M, Warder BN Shore EM, and Mullins MC. Reduced GS Domain Serine/Threonine Requirements of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Mutant Type I BMP Receptor ACVR1 in the Zebrafish. **J Bone Miner Res** 38: 1364-1385, 2023

Barruet E, Garcia SM, Wu J, Morales BM, Tamaki S, Moody T, Pomerantz JH, Hsiao EC. Modelowanie mutacji ACVR1^{R206H} w ludzkich komórkach macierzystych mięśni szkieletowych. **eLife** 2021 Nov 10; 10: e66107

Billings PC, Fiori JL, Bentwood JL, O'Connell MP, Jiao X, Nussbaum B, Caron RJ, Shore EM, Kaplan FS. Dysregulated BMP signaling and enhanced osteogenic differentiation of connective tissue progenitor cells from patients with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **J Bone Miner Res** 23: 305-313, 2008

Chaikuad A, Alfano I, Kerr G, Santivale CE, Boergermann JH, Triffitt JT, von Delft F, Knapp S, Knaus P, Bullock AN. Structure of the bone morphogenetic protein receptor ALK2 and implications for fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Biol Chem** 287: 36990-36998, 2012

Chakkalakal SA, Zhang D, Culbert AL, Convente MR, Caron RJ, Wright AC, Maidment AD, Kaplan FS, Shore EM. An Acvr1 Knock-in mouse has fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Miner Res** 27: 1746-1756, 2012.

Couzin J. W końcu znaleziono gen choroby kości. **Science** 312: 514-515, 2006

Culbert AL, Chakkalakal SA, Theosmy EG, Brennan TA, Kaplan FS, Shore EM. Alk2 reguluje wczesne losy chondrogenów w fibrodysplasia ossificans progressiva heterotopowego kostnienia endochondralnego. **Stem Cells** 32: 1289-1300, 2014

Groppe JC, Shore EM, Kaplan FS. Modelowanie funkcjonalne mutacji ACVR1 (R206H) w FOP. **Clin Orthop Relat Res** 462: 87-92, 2007

Groppe JC, Wu J, Shore EM, Kaplan FS. *In vitro* analysis of dysregulated R206H ALK2 kinase-FKBP12 interaction associated with heterotopic ossification in FOP. **Cells Tissues Organs** 194: 291-295, 2011

Hatsell SJ, Idone V, Wolken DM, Huang L, Kim HJ, Wang L, Wen X, Nannuru KC, Jimenez J, Xie L, Das N, Makhoul G, Chernomorsky R, D'Ambrosio D, Corpina RA, Schoenherr CJ, Feeley K, Yu PB, Yancopoulos GD, Murphy AJ, Economides AN. ACVR1(R206H) receptor mutation causes fibrodysplasia ossificans progressiva by imparting responsiveness to activin A. **Sci Transl Med** 7(303)ra137, 2015.

Haupt J, Xu M, Shore EM. Zmienna aktywność sygnalizacyjna mutacji FOP ACVR1. **Bone** 109: 232-240, 2018

Haupt J, Stanley A, McLeod CM, Cosgrove BD, Culbert AL, Wang L, Mourkioti F, Mauck RL, Shore EM. Mutacja ACVR1^{R206H} FOP zmienia mechanosensing i sztywność tkanek podczas kostnienia heterotopowego. **Mol Biol Cell** 30: 17-29, 2019

Hino K, Ikeya M, Horigome K, Matsumoto Y, Ebise H, Nishio M, Sekiguchi K, Shibata M, Nagata S, Matsuda S, Toguchida J. Neofunction of ACVR1 in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Proc Natl Acad Sci USA** 112: 15438-15443, 2015

Kaplan FS, Pignolo RJ, Shore EM. Metamorfogen FOP koduje nowy receptor typu I, który dysreguluje sygnalizację BMP. **Cytokine Growth Factor Rev** 20: 399-407, 2009b

Kaplan FS, Tabas JA, Zasloff MA. Fibrodysplasia ossificans progressiva: A clue from the fly? **Calcif Tiss Int** 47: 117-125, 1990

Kaplan FS, Xu M, Seemann P, Connor M, Glaser DL, Carroll L, Delai P, Fastnact-Urban E, Forman SJ, Gillessen-Kaesbach G, Hoover-Fong J, Köster B, Morhart R, Pauli RM, Reardon W, Zaidi SA, Zasloff M, Mundlos S, Groppe J, Shore EM. Klasyczne i nietypowe fenotypy FOP są spowodowane mutacjami w receptorze BMP typu I ACVR1. **Human Mutation** 30: 379-390, 2009a

Ramachandran A, Mehić M, Wasim L, Malinova D, Gori I, Blaszczyk BK, Carvalho DM, Shore EM, Jones C, Hyvönen M, Tolar P, Hill CS. Patogenna aktywacja ACVR1^{R206H} przez indukowane aktywiną A grupowanie receptorów i autofosforylację. **EMBO J** 2021 Jul 15;40(14):e106317.

Shen Q, Little SC, Xu M, Haupt J, Ast C, Katagiri T, Mundlos S, Seemann P, Kaplan FS, Mullins MC, Shore EM. Mutacja fibrodysplasia ossificans progressiva R206H ACVR1 aktywuje niezależną od BMP chondrogenezę i ventralizację embarga u danio pręgowanego. **J Clin Invest** 119: 3462-3472, 2009.

Shore EM, Xu M, Feldman GJ, Fenstermacher DA, Cho T-J, Choi IH, Connor JM, Delai P, Glaser DL, Le Merrer M, Morhart R, Rogers JG, Smith R, Triffitt JT, Urtizberea JA, Zasloff M, Brown MA, Kaplan FS. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. **Nature Genetics** 38: 525-527, 2006.

Stanley A, Heo SJ, Mauck RL, Mourkioti F, Shore EM. Podwyższona sygnalizacja BMP i mechaniczna poprzez YAP1 / RhoA przygotowuje progenitory mezenchymalne FOP do osteogenezy. **J Bone Miner Res** 34: 1894-1909, 2019

Stanley, A., E.D. Tichy, J. Kocan, D.W. Roberts, E.M. Shore, F. Mourkioti. Dynamics of skeletal muscle-resident stem cells during myogenesis in fibrodysplasia ossificans progressiva. **npj Regenerative Medicine** 7(1);5, 2022.

Towler OW, Peck SH, Kaplan FS, Shore EM. Rozregulowana sygnalizacja BMP poprzez ACVR1 upośledza rozwój stawów palców w fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Dev Biol** 470: 136-146, 2021

van Dinther M, Visser N, de Gorter DJJ, Doorn J, Goumans M-J, de Boer J, ten Dijke P. Mutacja ALK2 R206H związana z fibrodysplasia ossificans progressiva nadaje konstytutywną aktywność receptorowi BMP typu I i uwrażliwia komórki mezenchymalne na indukowane przez BMP różnicowanie osteoblastów i tworzenie kości. **J Bone Miner Res** 25: 1208-1215, 2010

Wang H, Lindborg C, Lounev V, Kim JH, McCarrick-Walmsley R, Xu M, Mangivani L, Groppe JC, Shore EM, Schipani E, Kaplan FS, Pignolo RJ. Niedotlenienie komórkowe promuje kostnienie heterotopowe poprzez wzmocnienie sygnalizacji BMP. **J Bone Miner Res** 31: 1652-1665, 2016

Wang H, Shore EM, Pignolo RJ, Kaplan FS. Aktywina A wzmacnia rozregulowaną sygnalizację BMP i indukowane różnicowanie chrzęstno-kostne pierwotnych komórek progenitorowych tkanki łącznej u pacjentów z fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Bone** 109: 218-224, 2018

8. Biologia molekularna rozwoju wady rozwojowej palucha koślawego w FOP

Dzieci z FOP charakterystycznie wykazują wady rozwojowe dużych palców u nóg po urodzeniu, co wskazuje, że mutacja *ACVRI* działa podczas rozwoju embrionalnego, zmieniając formację szkieletu. Duże palce u nóg są związane ze zmniejszoną ruchomością stawów, skróconą długością palców oraz brakiem, zrośnięciem i/lub zniekształceniem paliczków. Pomimo wysokiej częstości występowania wad rozwojowych palucha koślawego w populacji FOP, poświęcono im stosunkowo niewiele uwagi ze względu na ich klinicznie łagodny charakter.

Towler i wsp. (2020) zbadali radiogramy kohorty 41 pacjentów z FOP w wieku od 2 miesięcy do 48 lat, aby zapewnić szczegółową analizę cech rozwojowych, progresji i zmienności wad rozwojowych dużego palca FOP, które obejmują brak struktur szkieletowych, zniekształcone nasady, ektopowe centra kostnienia, zniekształcone pierwsze śródstopie i fuzję paliczków.

Aby wyjaśnić rolę sygnalizacji BMP, w której pośredniczy *ACVR1*, w rozwoju szkieletu palców, Towler i wsp. (2021) wykorzystali myszy model FOP knock-in, który naśladuje fenotyp pierwszej cyfry ludzkiego FOP i ustalili, że skutki zwiększonej sygnalizacji, w której pośredniczy *Acvr1*, przez mutację *Acvr1^{R206H}* nie ograniczają się do pierwszej cyfry. Zmieniona sygnalizacja BMP, lokalizacja komórek progenitorowych stawów czynnika różnicowania wzrostu-5 (*Gdf5*) i rozwój stawów zachodzą w sposób, który wpływa na poszczególne cyfry podczas embriogenezy. Mutacja *Acvr1^{R206H}* prowadzi do opóźnionej i zaburzonej specyfikacji stawów i rozszczepienia w palcach oraz zmienia rozwój chrząstki i kostnienia endochondralnego w miejscach morfogenezy stawów.

Odkrycia te wskazują na ważną rolę sygnalizacji BMP, w której pośredniczy *ACVR1*, w regulacji tworzenia stawów i szkieletu, wykazują bezpośredni związek między brakiem ograniczenia sygnalizacji BMP w międzystrefie stawu palca a brakiem rozszczepienia stawu w przypuszczalnej międzystrefie oraz wskazują na upośledzony, specyficzny dla palca rozwój stawu jako bliższą przyczynę wad rozwojowych palca w FOP (Towler i in., 2021; Towler i Shore, 2022).

Referencje

Towler OW, Kaplan FS, Shore EM. Fenotyp rozwojowy palucha koślawego w fibrodysplazji Ossificans Progressiva. **Front Cell Dev Biol.** 2020; 8: 612853, 2020

Towler OW, Peck SH, Kaplan FS, Shore EM. Rozregulowana sygnalizacja BMP poprzez *ACVR1* upośledza rozwój stawów palców w fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Dev Biol** 470: 136-146, 2021

Towler OW, Shore EM. Sygnalizacja BMP i rozwój szkieletu w fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Dev Dyn** 251: 164-177, 2022

9. Warianty FOP

Wszyscy pacjenci z klasycznymi cechami klinicznymi FOP (wady rozwojowe dużego palca u nogi i postępująca HO) mają tę samą heterozygotyczną mutację (c.617G>A; p.R206H) w domenie aktywacji glicyna-seryna *ACVRI* (~97% wszystkich pacjentów z FOP na całym świecie). U około 3% pacjentów z FOP zidentyfikowano cechy kliniczne nietypowe w porównaniu z klasyczną FOP, w szczególności większe lub mniejsze nasilenie wad rozwojowych palucha. U tych pacjentów z "wariantowym" obrazem klinicznym FOP występują nowe mutacje aktywujące inne niż R206H w genie *ACVRI*. Zaobserwowano korelacje genotyp-fenotyp między niektórymi wariantami patogennymi *ACVRI* a wiekiem wystąpienia HO lub rozwojem szkieletu embrionalnego (Kaplan i in., 2009; Kaplan i in., 2015; Haupt i in., 2018; Kaplan i in., 2022; recenzja w Huning & Gillessen-Kaesbach, 2014). Bardziej szczegółowe omówienie wariantów FOP znajduje się w sekcji V.

Referencje

Haupt, J., M. Xu i E.M. Shore. Zmienna aktywność sygnalizacyjna mutacji FOP *ACVRI*. **Bone** 109: 232-240, 2018

Huning I, Gillessen-Kaesbach G. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: przebieg kliniczny, mutacje genetyczne i korelacje genotyp-fenotyp. **Molec Syndromology** 5: 201-211, 2014

Kaplan FS, Kobori JA, Orellana C, Calvo I, Rosello M, Martinez F, Lopez B, Xu M, Pignolo RJ, Shore EM, Groppe JC. Zaangażowanie wielu układów w ciężkim wariacie fibrodysplasia ossificans progressiva (ACVR1c.772G>A; R258G): raport dwóch pacjentów. **Am J Med Genetic A** 167: 2265-2271, 2015

Kaplan FS, Groppe JC, Xu M, Towler OW, Grunvald E, Kalunian K, Kallish S, Al Mukaddam M, Pignolo RJ, Shore EM. Wariant patogenny ACVR1^{R375P} w dwóch rodzinach z łagodną fibrodysplasia ossificans progressiva. **Am J Med Genet A** 188: 806-817, 2022

Kaplan FS, Xu M, Seemann P, Connor M, Glaser DL, Carroll L, Delai, P, Fastnact-Urban E, Forman SJ, Gillessen-Kaesbach G, Hoover-Fong J, Köster B, Morhart R, Pauli RM, Reardon W, Zaidi SA, Zasloff M, Mundlos S, Groppe J, Shore EM. Klasyczne i nietypowe fenotypy FOP są spowodowane mutacjami w receptorze BMP typu I ACVR1. **Human Mutation** 30: 379-390, 2009

10. Układ odpornościowy i FOP

U wszystkich osób dotkniętych chorobą, FOP jest spowodowany heterozygotycznym wariantem missense gain-of-function w *ACVRI*. Utrata autoinhibicji zmutowanego receptora skutkuje rozregulowaną sygnalizacją szlaku BMP i jest niezbędna dla niezliczonych cech rozwojowych FOP, ale może nie być wystarczająca do wywołania epizodycznych zaostrzeń, które prowadzą do niepełnosprawności poporodowej HO i które są cechą charakterystyczną choroby. Dowody ze wszystkich poziomów badań na ludziach i modelach zwierzęcych zdecydowanie potwierdzają, że wrodzony układ odpornościowy odgrywa kluczową rolę w wywoływaniu epizodów HO.

Zaostrzenia FOP po urodzeniu silnie implikują podstawowy czynnik immunologiczny obejmujący stan zapalny i wrodzony układ odpornościowy (przeгляд w Kaplan i in., 2016; Matsuo i in., 2019). Ostatnie badania wskazują na udział komórek tucznych, makrofagów i niedotlenienia, a także kanonicznych i niekanonicznych ligandów z rodziny TGFβ/BMP w amplifikacji zmutowanej sygnalizacji ACVR1

prowadzącej do powstawania zmian FOP i wynikającej z nich HO (Kaplan i in., 2016; Wang i in., 2016; Convente i in., 2018). Ligandy BMP i aktywiny, które stymulują zmutowaną sygnalizację ACVR1, pełnią również krytyczne funkcje regulacyjne w układzie odpornościowym (przeгляд w Kaplan i in., 2016; Barriet i in., 2018). Makrofagi pochodzące od pacjentów z FOP wykazują przedłużone

Produkcja cytokin zapalnych i wyższa produkcja aktywiny A po polaryzacji podobnej do M1, co skutkuje osłabioną odpowiedzią na dodatkową stymulację LPS, identyfikując makrofagi jako źródło aktywiny A, która może napędzać heterotopowe kostnienie w FOP (Matsuo i in., 2021).

W badaniu kliniczno-kontrolnym, w którym wykorzystano starannie zebrany i wyselekcjonowany zestaw próbek osocza od 40 pacjentów z FOP z klasyczną mutacją ACVR1^{R206H} oraz 40 osób z grupy kontrolnej dopasowanej pod względem wieku i płci, opisano identyfikację biomarkerów związanych z chorobą i zaostrzeniem FOP przy użyciu multipleksowej analizy 113 analitów rozpuszczalnych w osoczu. Adiponektyna (związana z niedotlenieniem, stanem zapalnym i heterotopowym kostnieniem), jak również tenascyna-C (endogenny aktywator wrodzonej sygnalizacji immunologicznej poprzez szlak TLR4 i substrat dla kalikreiny-7) były silnie skorelowane z genotypem FOP, podczas gdy kalikreina-7 była silnie skorelowana ze stanem ostrego zaostrzenia. Rozpuszczalne w osoczu biomarkery FOP wspierają ostrą fazę zapalną związaną z zaostrzeniem aktywności choroby nałożoną na genotypowe tło przewlekłego stanu zapalnego (Pignolo i in., 2022). Przeskok między szlakami morfogenetycznymi i immunologicznymi, które regulują utrzymanie i naprawę tkanek, identyfikuje potencjalne solidne cele terapeutyczne dla FOP (Wang i in., 2018).

Lounev i wsp. donieśli niedawno, że zdrowy 35-letni mężczyzna (pacjent-R) z klasyczną wrodzoną wadą rozwojową dużego palca u nogi w przebiegu FOP i kanoniczną patogenną mutacją ACVR1^{R206H} miał skrajny niedobór postnatalnego kostnienia heterotopowego i prawie normalną ruchomość. Autorzy postawili hipotezę, że pacjentowi-R brakowało wystarczającego poporodowego czynnika zapalnego do kostnienia heterotopowego. Szeroko zakrojone badania u pacjenta i w wielu mysich modelach FOP wykazały, że niedobór MMP-9 nadaje odporność w FOP, że MMP-9 odgrywa kluczową rolę w patogenezie FOP poprzez łączenie stanu zapalnego z heterotopowym kostnieniem i co ważne ilustruje, że fenotyp kliniczny pojedynczego pacjenta może odkryć nowe strategie leczenia (Lounev i in., 2024; Wein & Yang, 2024).

Referencje

Barruet E, Morales BM, Cain CJ, Ton AN, Wentworth KL, Chan TV, Moody TA, Haks MC, Ottenhoff TH, Hellman J, Nakamura MC, Hsiao EC. Aktywacja NF- κ B/MAPK leży u podstaw zapalenia, w którym pośredniczy ACVR1, w heterotopowym kostnieniu u ludzi. **JCI Insight** 2018 Nov 15;3(22). pii: 122958

Convente MR, Chakkalakal SA, Yang E, Caron RJ, Zhang D, Kambayashi T, Kaplan FS, Shore EM. Pozbawienie komórek tucznych i makrofagów upośledza kostnienie heterotopowe w mysim modelu fibrodysplasia ossificans progressiva ACVR1 (R206H). **J Bone Miner Res** 33: 269-282, 2018

Kaplan FS, Pignolo RJ, Shore EM. Przyznawanie odporności na FOP i łapanie heterotopowego kostnienia w ustawie. **Semin Cell Dev Biol** 49: 30-36, 2016

Lounev V, Groppe JC, Brewer N, Wentworth KL, Smith V, Xu M, Schomburg L, Bhargava P, Al Mukaddam M, Hsiao EC, Shore EM, Pignolo RJ, Kaplan FS. Niedobór metaloproteiny macierzy-9 nadaje odporność w fibrodysplasia ossificans progressiva u człowieka i myszy. **J Bone Miner Res** 39: 382-398, 2024

Matsuo K, Chavez RD, Barruet E, Hsiao EC. Zapalenie w fibrodysplasia ossificans progressiva i innych postaciach kostnienia heterotopowego. **Curr Osteoporos Rep** 17: 387-394, 2019

Matsuo K, Lepinski A, Chavez RD, Barruet E, Pereira A, Moody TA, Ton AN, Sharma A, Hellman J, Tomoda K, Nakamura MC, Hsiao EC. ACVR1^{R206H} wydłuża reakcje zapalne w makrofagach pochodzących

z ludzkich indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych. **Bone** 2021 Dec; 153: 116129

Pignolo RJ, McCarrick-Walmsley R, Wang H, Qiu S, Hunter J, Barr S, He K, Zhang H, Kaplan FS. Biomarkery rozpuszczalne w osoczu dla Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) odzwierciedlają ostre i przewlekłe stany zapalne. **J Bone Miner Res** 37: 475-483, 2022

Wang H, Behrens EM, Pignolo RJ, Kaplan FS. ECSIT łączy sygnalizację TLR i BMP w komórkach progenitorowych tkanki łącznej FOP. **Bone** 109: 201-209, 2018

Wang H, Lindborg C, Lounev V, Kim JH, McCarrick-Walmsley R, Xu M, Mangivani L, Groppe JC, Shore EM, Schipani E, Kaplan FS, Pignolo RJ. Niedotlenienie komórkowe promuje kostnienie heterotopowe poprzez wzmocnienie sygnalizacji BMP. **J Bone Miner Res** 31: 1652-1665, 2016

Wein MN, Yang Y. Praktyczne spostrzeżenia dotyczące choroby na podstawie badań od łóżka do stołu w fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Miner Res** 39: 375-376, 2024

11. Czynniki epidemiologiczne, genetyczne i środowiskowe w FOP

FOP jest jedną z najrzadszych chorób u ludzi (Connor & Evans, 1982; Morales Piga et al., 2012; Baujat et al., 2017). Oszacowanie częstości występowania FOP było utrudnione ze względu na rzadkość występowania choroby i niejednorodność jej prezentacji. Badanie częstości występowania choroby przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych na podstawie kontaktu z jednym z 3 głównych ośrodków leczenia FOP (University of Pennsylvania, Mayo Clinic lub University of California San Francisco), listy członków International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Association (IFOPA) lub rejestru IFOPA FOP do 22 lipca 2020 roku. Wyniki badania sugerują, że częstość występowania FOP jest wyższa niż często cytowana wartość 0,5 na milion (Pignolo, Hsiao i in., 2021).

FOP występuje u wszystkich ras. Nie ma predyspozycji etnicznych, rasowych, płciowych ani geograficznych. Ustalono autosomalne dominujące przekazywanie z pełną penetracją, ale zmienną ekspresją. Choroba może być dziedziczona od matki lub ojca (Kaplan et al., 1993; Shore et al., 2005). Większość przypadków powstaje w wyniku spontanicznej nowej mutacji (przeгляд w Shore et al., 2005). Odnotowano efekt wieku ojcowskiego (Rogers & Chase, 1979). Może występować mozaicyzm matczynej. Na całym świecie znanych jest mniej niż dziesięć małych rodzin z wielopokoleniowymi członkami z FOP. Obserwuje się heterogenność fenotypową (Shore i in., 2005).

Zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe wpływają na fenotyp FOP. Badanie trzech par bliźniąt jednojajowych z FOP wykazało, że w każdej parze wrodzone wady rozwojowe palców stóp były identyczne. Jednak poporodowa HO różniła się znacznie w zależności od historii życia i narażenia środowiskowego na choroby wirusowe i urazy tkanek miękkich. Czynniki genetyczne wydają się być kluczowymi determinantami podczas rozwoju prenatalnego, podczas gdy czynniki środowiskowe silnie wpływają na postnatalną progresję HO (Hebela i in., 2005).

Referencje

Baujat G, Choquet R, Bouée S, et al. Częstość występowania fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) we Francji: oszacowanie na podstawie powiązania dwóch krajowych baz danych. **Orphanet J Rare Dis** 12:123, 2017

Connor JM, Evans DA. Genetic aspects of fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Med Genet** 19: 35-39, 1982

Hebela N, Shore EM, Kaplan FS. Three pairs of monozygotic twins with fibrodysplasia ossificans progressiva: the role of environment in the progression of heterotopic ossification. **Clin Rev Bone Miner Metab** 3: 205-208, 2005

Kaplan FS, McCluskey W, Hahn G, Tabas J, Muenke M, Zasloff MA. Genetic transmission of fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Joint Surg Am** 75: 1214-1220, 1993

Morales Piga A, Bachiller-Corral J, Trujillo-Tiebas MJ, Villaverde-Hueso A, Gamir-Gamir ML, Alonso-Ferreira V, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva in Spain: epidemiological, clinical, and genetic aspects. **Bone** 51:748-755, 2012

Pignolo RJ, Hsiao EC, Baujat G, Lapidus D, Sherman A, Kaplan FS. Częstość występowania fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) w Stanach Zjednoczonych: dane szacunkowe z trzech ośrodków leczenia i organizacji pacjentów. **Orphanet J Rare Dis** 16:350, 2021

Rogers JG, Chase GA. Paternal age effect in fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Med Genet** 16: 147-148, 1979

Shore EM, Feldman GJ, Xu M, Kaplan FS. The genetics of fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Rev Bone Miner Metab** 3: 201-204, 2005

12. Testy genetyczne i FOP

Ostateczne badanie genetyczne FOP poprzez analizę sekwencji DNA locus ACVR1 może potwierdzić diagnozę FOP przed pojawieniem się HO (Kaplan et al., 2008). Kliniczne podejrzenie FOP we wczesnym okresie życia na podstawie zniekształconych dużych palców może prowadzić do wczesnej diagnozy klinicznej, potwierdzających diagnostycznych badań genetycznych (w stosownych przypadkach) oraz uniknięcia szkodliwych procedur diagnostycznych i leczniczych. Lekarze klinicyści powinni być świadomi wczesnych objawów diagnostycznych FOP - wrodzonych wad rozwojowych dużych palców stóp i epizodycznego obrzęku tkanek miękkich, nawet przed pojawieniem się HO. Świadomość ta powinna skłaniać do konsultacji i badań genetycznych oraz do ustanowienia wytrwałych środków ostrożności w celu zapobiegania urazom i szkodom jatrogennym.

Referencje

Kaplan FS, Xu M, Glaser DL, Collins F, Connor M, Kitterman J, Sillence D, Zackai E, Ravitsky V, Zasloff M, Ganguly A, Shore EM. Wczesna diagnoza fibrodysplasia ossificans progressiva. **Pediatrics** 121: e1295- e1300, 2008.

13. Zwierzęce modele FOP

Zwierzęce modele FOP są ważne dla rozszyfrowania patofizjologii FOP i testowania możliwych terapii. Laboratoryjne modele zwierzęce FOP u *Drosophila*, danio przegowanego i myszy z cechami FOP umożliwiły lepsze zrozumienie biologii HO związanej ze szlakiem BMP oraz zbadanie skuteczności i bezpieczeństwa obecnie dostępnych i nowych terapii (Kaplan i wsp, 1990; Shen et al., 2009; Chakkalakal

et al., 2012; Kaplan et al., 2012; Le et al., 2012; LaBonty & Yelick, 2018; Le & Wharton, 2018; Mucha et al., 2018; LaBonty & Yelick, 2019; Allen et al., 2020; Allen et al., 2023). Mysz

Opracowano warunkowe modele knock-in klasycznej mutacji FOP, które mają kluczowe znaczenie dla ustalenia swoistości leczenia FOP, a także zbadania wielu wcześniej niezbadanych aspektów tego schorzenia (Hatsell i in., 2015; Chakkalakal i in., 2016; Lees-Shepard i in., 2018; Chakkalakal i Shore, 2019). FOP został potwierdzony klinicznie i genetycznie u dwóch domowych kotów krótkowłosych (Casal i in., 2019).

Referencje

Allen, RS, Tajer B, Shore EM i Mullins MC. Fibrodysplasia ossificans progressiva mutant *ACVR1* sygnali przez wiele modalności w rozwijającym się danio pęgowanym. **eLife** 9: e53761, 2020

Allen, RS, Jones WD, Hale M, Warder BN Shore EM, and Mullins MC. Reduced GS Domain Serine/Threonine Requirements of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Mutant Type I BMP Receptor *ACVR1* in the Zebrafish. **J Bone Miner Res** 38: 1364-1385, 2023

Casal ML, Engiles JB, Zakošek Pipan M, Berkowitz A, Porat-Mosenco Y, Mai W, Wurzburg K, Xu MQ, Allen R, O'Donnell PA, Henthorn PS, Thompson K, Shore EM. Identyfikacja identycznej ludzkiej mutacji w *ACVR1* u dwóch kotów z fibrodysplasia ossificans progressiva. **Vet Pathol** 56: 614-618, 2019

Chakkalakal SA, Shore EM. Heterotopowe kostnienie w mysich modelach fibrodysplasia ossificans progressiva. **Methods Mol Biol** 1891: 247-255, 2019

Chakkalakal SA, Uchibe K, Convente MR, Zhang D, Economides AN, Kaplan FS, Pacifici M, Iwamoto M, Shore EM. Palowaroten hamuje heterotopowe kostnienie i utrzymuje ruchomość i wzrost kończyn u myszy z ludzką mutacją *ACVR1* (R206H) fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **J Bone Miner Res** 31: 1666-1675, 2016

Chakkalakal SA, Zhang D, Culbert AL, Convente MR, Caron RJ, Wright AC, Maidment AD, Kaplan FS, Shore EM. An *Acvr1* Knock-in mouse has fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Miner Res** 27: 1746-1756, 2012.

Hatsell SJ, Idone V, Wolken DM, Huang L, Kim HJ, Wang L, Wen X, Nannuru KC, Jimenez J, Xie L, Das N, Makhoul G, Chernomorsky R, D'Ambrosio D, Corpina RA, Schoenherr CJ, Feeley K, Yu PB, Yancopoulos GD, Murphy AJ, Economides AN. *ACVR1*(R206H) receptor mutation causes fibrodysplasia ossificans progressiva by imparting responsiveness to activin A. **Sci Transl Med** 7(303)ra137, 2015.

Kaplan FS, Chakkalakal SA, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva: mechanizmy i modele metamorfozy szkieletu. **Dis Model Mech** 5: 756-762, 2012

Kaplan FS, Tabas JA, Zasloff MA. Fibrodysplasia ossificans progressiva: A clue from the fly? **Calcif Tiss Int** 47: 117-125, 1990

LaBonty M, Yelick PC. Modele zwierzęce fibrodysplasia ossificans progressiva. **Dev Dyn** 247: 279-288, 2018

LaBonty M, Yelick PC. Model fibrodysplasia ossificans progressiva u dorosłego danio pęgowanego. **Methods Mol Biol** 1891: 155-163, 2019

Le VQ, Anderson E, Akiyama T, Wharton KA. Modele FOP u *Drosophila* zapewniają wgląd mechanistyczny.

Le VQ, Wharton KA. Nadaktywna sygnalizacja BMP indukowana przez ALK2 (R206H) wymaga funkcji receptora typu II w modelu *Drosophila* dla klasycznej fibrodysplasia ossificans progressiva. **Dev Dyn** 241: 200-214, 2012

Lees-Shepard JB, Yamamoto M, Biswas AA, Stoessel SJ, Nicholas SE, Cogswell CA, Devarakonda PM, Schneider MJ Jr, Cummins SM, Legendre NP, Yamamoto S, Kaartinen V, Hunter JW, Goldhamer DJ. Sygnalizacja zależna od aktywiny w progenitorach fibro/adipogennych powoduje fibrodysplasia ossificans progressiva. **Nat Commun** 9(1):471. doi: 10.1038/s41467-018-02872-2, 2018

Mucha BE, Hashiguchi M, Zinski J, Shore EM, Mullins MC. Wariantowe mutacje receptora BMP powodujące fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) u ludzi wykazują niezależną od ligandu BMP aktywację receptora u danio przegowanego. **Bone** 109: 225-231, 2018

Shen Q, Little SC, Xu M, Haupt J, Ast C, Katagiri T, Mundlos S, Seemann P, Kaplan FS, Mullins MC, Shore EM. Mutacja fibrodysplasia ossificans progressiva R206H ACVR1 aktywuje niezależną od BMP chondrogenezę i ventralizację embarga u danio przegowanego. **J Clin Invest** 119: 3462-3472, 2009.

14. Rokowanie w FOP

Pomimo rozległej HO i poważnej niepełnosprawności, niektórzy pacjenci prowadzą produktywne życie do siódmej dekady życia. Większość jednak umiera wcześniej z powodu powikłań sercowo-płucnych związanych z ciężkim restrykcyjnym zajęciem ściany klatki piersiowej (Kaplan, 2006; Kaplan, 2013).

Zaproponowano narzędzia do skonstruowania ram koncepcyjnych dla stopnia zaawansowania klinicznego FOP. Te miary zaawansowania FOP oceniają wpływ HO i przyspieszonej dysfunkcji stawów (z powodu wrodzonych nieprawidłowości) na zdolność do wykonywania typowych czynności funkcjonalnych, a zatem opóźnienie lub brak progresji utraty funkcji z jednego etapu do następnego stanowi ostateczny test skuteczności w badaniach leków. Ramy te posłużą zarówno jako narzędzie przewidywania progresji FOP, jak i krytyczna okazja do uzasadnienia interwencji terapeutycznych. Ostatecznie, ten stopień zaawansowania klinicznego pomoże w dążeniu do wcześniejszej interwencji na etapie, na którym terapie modyfikujące przebieg choroby mogą być najbardziej skuteczne (przegląd w Pignolo & Kaplan, 2018).

W ciągu ostatniej dekady badania nad FOP zidentyfikowały solidne genetyczne, molekularne i komórkowe cele terapii. Badania kliniczne są w toku, a w przyszłości będzie ich jeszcze więcej. Jest nadzieja na przyszłość.

Referencje

Kaplan FS. Klucz do szafy jest kluczem do królestwa: wspólna lekcja chorób rzadkich. **Orphan Disease Update** 24(3): 1-9, 2006

Kaplan FS. Szkielet w szafie. **Gene** 528: 7-11, 2013

Pignolo RJ, Kaplan FS. Stopień zaawansowania klinicznego fibrodysplasia ossificans progressiva. **Bone** 109: 111-114, 2018

15. Wyzwania związane z oceną terapeutyczną w FOP

Zaostrzenia FOP są sporadyczne i nieprzewidywalne, a tempo progresji choroby jest bardzo zróżnicowane u poszczególnych osób. Kilka dużych badań nad naturalną historią FOP potwierdziło, że nie jest możliwe

aby przewidzieć wystąpienie, czas trwania lub nasilenie zaostrzenia FOP, chociaż opisano charakterystyczne wzorce anatomiczne. Rzadkość występowania FOP i nieprzewidywalny charakter schorzenia sprawiają, że niezwykle trudno jest ocenić jakąkolwiek interwencję terapeutyczną, co zostało zauważone już w 1918 roku przez Juliusa Rosenstirna (Rosenstirn, 1918):

"Choroba została zaatakowana za pomocą wszelkiego rodzaju środków zaradczych i alternatyw dla wadliwego metabolizmu; każdy z nich z mniejszym lub większym sukcesem zaobserwowanym wyłącznie przez jego pierwotnego autora, ale uznany za całkowitą porażkę przez każdego innego naśladowcę. W wielu przypadkach objawy choroby znikają często samoistnie, więc efekt terapeutyczny (jakiegokolwiek leczenia) nie powinien być bez zastrzeżeń popierany".

Słowa te są dziś tak samo aktualne, jak wtedy, gdy zostały napisane sto lat temu. Wraz z odkryciem genu FOP i pojawiającym się zrozumieniem patologii i genetyki molekularnej FOP, pojawiają się nowe strategie farmakologiczne mające na celu ostateczne leczenie FOP. Obecnie lekarze mają do czynienia z rosnącą liczbą potencjalnych interwencji medycznych. Obecnie doświadczenie kliniczne w stosowaniu tych leków w FOP jest w większości niepotwierdzone (Kaplan et al., 2017).

W następnej części niniejszego raportu dokonamy przeglądu głównych klas leków stosowanych w leczeniu objawów u pacjentów z FOP. Przedstawimy perspektywę wskazań i przeciwwskazań do stosowania takich leków.

Referencje

- Kaplan FS, Pignolo RJ, Al Mukaddam MM, Shore EM. Twarde cele dla drugiego szkieletu: horyzonty terapeutyczne dla fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Expert Opinion on Orphan Drugs** 5: 291-294, 2017.
- Rosenstirn J. A contribution to the study of myositis ossificans progressiva. **Ann Surg** 68: 485-520, 591-637, 1918

IV. PATOLOGICZNE I OPARTE NA PATOFIZJOLOGII LECZENIE FOP

Podkreślamy, że niniejszy raport odzwierciedla doświadczenia i opinie autorów na temat różnych klas leków modyfikujących objawy i ma służyć jedynie jako przewodnik po tym kontrowersyjnym obszarze terapii. Chociaż istnieją wspólne cechy fizyczne wspólne dla każdej osoby z FOP, istnieją różnice między poszczególnymi osobami, które mogą nie zmienia potencjalnych korzyści lub zagrożeń związanych z jakimkolwiek lekiem lub klasą leków omówionych tutaj. Decyzja o zastosowaniu lub odstawieniu konkretnego leku musi ostatecznie należeć do indywidualnego pacjenta i jego lekarza.

1. Wprowadzenie

Ostateczne leczenie FOP będzie prawdopodobnie oparte na zintegrowanej wiedzy na temat komórkowej i molekularnej patofizjologii tego schorzenia. Skrócony zarys naszej obecnej wiedzy przedstawiono na rycinie 1. Kilka przeglądów leczenia FOP zawiera ogólne referencje (Kaplan i wsp., 2008; Pignolo i wsp., 2013; Kaplan i wsp., 2017), ale zainteresowani klinicyści są kierowani do tych wytycznych w celu uzyskania najnowszego przeglądu leczenia objawowego.

Referencje

Kaplan FS, LeMerrer M, Glaser DL, Pignolo RJ, Goldsby RE, Kitterman JA, Groppe J, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva. **Best Pract Res Clin Rheumatol** 22: 191-205, 2008.

Kaplan FS, Pignolo RJ, Al Mukaddam MM, Shore EM. Twarde cele dla drugiego szkieletu: horyzonty terapeutyczne dla fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Expert Opinion on Orphan Drugs** 5: 291-294, 2017.

Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: diagnostyka, postępowanie i horyzonty terapeutyczne. In *Emerging Concepts in Pediatric Bone Disease*. **Pediatric Endocrinology Reviews** 10 (S-2): 437-448, 2013

2. Kortykosteroidy w FOP

Racjonalne stosowanie kortykosteroidów na wczesnym etapie zaostżenia FOP opiera się przede wszystkim na ich silnym działaniu przeciwzapalnym (Rhen i Cidlowski, 2005; Hapgood i wsp., 2016) oraz na pojawiającej się wiedzy na temat znaczenia czynników wywołujących stan zapalny w zaostżeniach FOP (Kaplan i wsp., 2005; Kaplan i wsp., 2007; Yu i wsp., 2008; Kaplan i wsp., 2016).

Powszechnie korzystne anegdotyczne doniesienia od społeczności FOP sugerują, że krótki 4-dniowy kurs wysokiej dawki kortykosteroidów, rozpoczęty w ciągu pierwszych 24 godzin zaostżenia, może pomóc zmniejszyć intensywny stan zapalny i obrzęk tkanek obserwowany we wczesnych stadiach choroby. W globalnej ocenie zaostżeń FOP z udziałem ponad 500 osób odnotowano 198 przypadków leczenia. Najczęściej stosowano środki przeciwzapalne. Siedemdziesiąt pięć procent stosowało krótkotrwałe

glikokortykoidy jako leczenie objawowe zaostrzeń w miejscach wyrostka robaczkowego. Pięćdziesiąt pięć procent stwierdziło, że glikokortykoidy sporadycznie łagodziły objawy

podczas gdy 31% zgłosiło, że zawsze tak było. Tylko 12% zgłosiło całkowite ustąpienie zaostrenia po zastosowaniu glikokortykoidów. Czterdzieści trzy procent zgłosiło nawrót objawów w ciągu 1 do 7 dni po zakończeniu kuracji glikokortykoidami (Pignolo i in., 2016). Proces kostnienia heterotopowego (HO) w FOP rozwija się etapami. Bardzo wczesny etap charakteryzuje się intensywnymi naciekami zapalnymi (Shore & Kaplan, 2010). Kortykosteroidy hamują stan zapalny poprzez wiele mechanizmów (Cruz-Topete & Cidowski, 2015). Czas trwania tego etapu i okres stosowania kortykosteroidów nadal wymaga wyjaśnienia.

Stosowanie kortykosteroidów powinno być ograniczone do:

1. Niezwykle wczesne leczenie objawowe zaostreń, które wpływają na:
 - Główne stawy (np. biodrowe)
 - Szczęką
 - Obszar podżuchwowy
2. Zapobieganie zaostreniom po poważnych urazach tkanek miękkich (ciężkich urazach)
3. Zapobieganie zaostreniom podczas nagłych, planowych, większych lub mniejszych zabiegów chirurgicznych, takich jak chirurgia stomatologiczna, naprawa spodziectwa, appendektomia itp. (stosowanie okołoperacyjne), ponieważ mogą one zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia HO.

Kortykosteroidy zasadniczo nie powinny być stosowane w leczeniu objawowym zaostreń obejmujących szyję lub tułów ze względu na długi czas trwania i nawracający charakter tych zaostreń oraz trudności w ocenie prawdziwego początku takich zaostreń. W rzadkich przypadkach, krótki cykl kortykosteroidów może być stosowany w celu przerwania cyklu nawracających zaostreń, często obserwowanych we wczesnym dzieciństwie lub w celu złagodzenia nieuleczalnego bólu. Jednak użyteczność tego podejścia nie jest powszechnie akceptowana, ponieważ zaostrenia mają tendencję do szybkiego nawrotu po zaprzestaniu leczenia kortykosteroidami.

Kortykosteroidy są najskuteczniejsze, jeśli są stosowane w ciągu pierwszych 24 godzin od nowego zaostrenia, które wpływa na ruch głównego stawu, profilaktycznie po poważnym urazie tkanek miękkich lub okołoperacyjnie, jak wspomniano powyżej. Dawka kortykosteroidów zależy od masy ciała.

Typowa dawka prednizonu w ostrych zaostreniach wynosi 2 mg/kg/dobę (do 100 mg), podawana jako pojedyncza dawka dobową przez nie więcej niż 4 dni (Tabela 1). W celu uzyskania jak najmniejszego efektu supresyjnego na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza, lek należy przyjmować rano. Jednak niektórzy pacjenci mogą lepiej tolerować lek, jeśli zostanie on podzielony na dawkowanie dwa razy dziennie. Można również stosować równoważne dawki innych steroidów. Powtórzenie kuracji może być konieczne w przypadku objawów opornych na leczenie, a kuracja zmniejszająca dawkę może być zalecana przez 10 dni do maksymalnie 2 tygodni, jeśli objawy tego wymagają.

W profilaktyce chirurgicznej solumedrol (1,6 mg/kg; do 80 mg) powinien być podawany w czasie operacji. Jeśli pacjent może przyjmować leki doustne, prednizon w dawce 2 mg/kg powinien być podawany raz dziennie w dniu operacji i przez 3 dni po operacji. Podsumowując, steroidy należy podawać łącznie w czterech dawkach dziennych.

Dane z międzynarodowego prospektywnego badania historii naturalnej wykazały, że w ciągu 36-miesięcznego okresu badania 79,8% osób rozpoczęło przyjmowanie nowych leków, z czego glikokortykoidy stanowiły 32,5% (Pignolo i in., 2022).

Alternatywnie można rozważyć dożylną terapię pulsacyjną wysokimi dawkami kortykosteroidów, ale musi być ona przeprowadzona w warunkach hospitalizacji w celu monitorowania potencjalnie niebezpiecznych skutków ubocznych nadciśnienia (Sinha & Bagga, 2008; Tabela 1).

Po odstawieniu prednizonu, niesteroidowy lek przeciwzapalny lub inhibitor COX-2 (w połączeniu z inhibitorem leukotrienów) może być stosowany objawowo przez czas trwania zaostrzenia (Tabela 1). Kortykosteroidy nie powinny być stosowane do długotrwałego przewlekłego leczenia FOP, ponieważ może to prowadzić do przewlekłego uzależnienia z powodu supresji nadnerczy i innych skutków ubocznych związanych ze steroidami, takich jak osteoporoza i jatrogena choroba Cushinga.

Kortykosteroidy są ważnym elementem leczenia zaostrzenia FOP w okolicy podżuchwowej. Obrzęk podżuchwowy u pacjentów z FOP może być nagłym przypadkiem medycznym i wymaga intensywnych środków ostrożności, aby uniknąć katastrofalnego pogorszenia stanu klinicznego. Środki te obejmują wczesną identyfikację zaostrzenia podżuchwowego, unikanie manipulacji zmianami, monitorowanie dróg oddechowych, środki ostrożności dotyczące aspiracji, wsparcie żywieniowe ze względu na trudności w połykaniu oraz stosowanie kortykosteroidów. Potencjalnie niebezpieczny charakter zaostrzeń w okolicy podżuchwowej i szczęki może dyktować nieco dłuższe stosowanie kortykosteroidów z odpowiednim zmniejszeniem dawki przez czas trwania zaostrzenia lub do ustąpienia ostrego obrzęku (Janoff i in., 1996).

Zaostrzenia często wynikają z nadużywania i urazów tkanek miękkich. Prednizon - 1-2 mg/kg (doustnie) raz dziennie przez 3-4 dni jest często stosowany w celu zapobiegania zaostrzeniom po poważnych urazach tkanek miękkich. Nie stosować po drobnych stłuczeniach lub siniakach. Prednizon należy stosować profilaktycznie zgodnie z zaleceniami dotyczącymi zabiegów stomatologicznych lub chirurgicznych.

Podczas gdy pacjenci są zachęcani do kontaktu z lekarzem przy najwcześniejszych oznakach zaostrzenia lub po poważnym urazie, wielu z nich uważa za pocieszające posiadanie zapasu prednizonu w domu na wypadek nagłej potrzeby. To podejście "pigułki w kieszeni" okazało się wykonalne i bezpieczne, z monitorowanym zmniejszeniem liczby wizyt na pogotowiu i w szpitalu.

Referencje

Cruz-Topete D, Cidowski JA. Jeden hormon dwa działania: przeciw- i prozapalne działanie glukokortykoidów. **Neuroimmunomodulation** 22: 20-32, 2015

Hapgood JP, Avenat C, Moliki JM. Niezależna od glukokortykoidów modulacja aktywności GF: Implikacje dla immunoterapii. **Pharmacol Ther** 165: 93-113, 2016

Janoff HB, Zasloff MA, Kaplan FS. Obrzęk podżuchwowy u pacjentów z fibrodysplasia ossificans progressiva. **Otolaryngol Head Neck Surg** 114: 599-604, 1996

Kaplan FS, Glaser DL, Shore EM, Pignolo RJ, Xu M, Zhang Y, Senitzer D, Forman SJ, Emerson SG. Hematopoietic stem-cell contribution to ectopic skeletogenesis. **J Bone Joint Surg Am** 89: 347-357, 2007

Kaplan FS, Pignolo RJ, Shore EM. Przyznawanie odporności na FOP i łapanie heterotopowego kostnienia w ustawie. **Semin Cell Dev Biol** 49: 30-36, 2016

Kaplan FS, Shore EM, Gupta R, Billings PC, Glaser DL, Pignolo RJ, Graf D, Kamoun M. Immunological features of fibrodysplasia ossificans progressiva and the dysregulated BMP4 Pathway. **Clin Rev Bone & Miner Metab** 3: 189-193, 2005.

Pignolo RJ, Bedford-Gay C, Liljeström M, Durbin-Johnson BP, Shore EM, Rocke DM, Kaplan FS. Historia naturalna zaostżeń w fibrodysplasia ossificans progressiva: kompleksowa ocena globalna. **J Bone Miner Res** 31:650-656, 2016

Pignolo RJ, Baujat G, Brown M, De Cunto C, Hsiao E, Keen R, Al Mukaddam M, Le Quan Sang K, Wilson A, Marino R, Strahs A, Kaplan F. The natural history of fibrodysplasia ossificans progressiva: A prospective, global 36-month study. **Genetics in Medicine** 24: 2422-2433, 2022

Rhen T & Cidlowski JA. Przeciwwzpalne działanie glikokortykoidów - nowe mechanizmy dla starych leków. **N Engl J Med** 353: 1711-1723, 2005

Shore EM, Kaplan FS. Wrodzone ludzkie choroby heterotopowego tworzenia kości. **Nat Rev Rheumatol** 6: 518-527, 2010

Sinha A, Bagga A. Pulsacyjna terapia sterydowa. **Indian J Pediatrics** 75: 1057-1066, 2008.

van Staa TP, Cooper C, Leufkens HGM, Bishop N. Dzieci i ryzyko złamań spowodowanych doustnymi kortykosteroidami. **J Bone Miner Res** 18: 913-918, 2003

Yu PB, Deng DY, Lai CS, Hong CC, Cuny GD, Boussein ML, Hong DW, McManus PM, Katagiri T, Sachidanandan C, Nobuhiro K, Fukuda T, Mishina Y, Peterson RT, Bloch KD. Hamowanie receptora BMP typu I zmniejsza kostnienie heterotopowe. **Nat Med** 14: 1363-1369, 2008

3. Inhibitory cyklooksygenazy-2 (COX-2) i NLPZ w FOP

Selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 (COX-2), niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i antagoniści receptora leukotrienowego (montelukast) mogą odgrywać rolę w leczeniu objawów FOP.

Organizm wytwarza dwa rodzaje prostaglandyn: prostaglandyny "fizjologiczne" i prostaglandyny "zapalne". Fizjologiczne prostaglandyny są normalnie produkowane w wielu tkankach organizmu i służą do ochrony narządów, takich jak żołądek, przed urazami metabolicznymi. Prostaglandyny zapalne są wytwarzane w odpowiedzi na uraz i odgrywają główną rolę w odpowiedzi zapalnej na uraz i naprawę tkanki. Tradycyjne NLPZ, takie jak aspiryna, ibuprofen i indometacyna, hamują powstawanie zarówno fizjologicznych, jak i zapalnych prostaglandyn. Selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 (COX-2) przede wszystkim hamują prostaglandyny zapalne i pozostawiają większość, ale nie wszystkie, fizjologiczne prostaglandyny stosunkowo nienaruszone (Katori & Majima, 2000; Van Ryn & Pairet, 2000).

Prostaglandyny zapalne są silnymi cząsteczkami współstymulującymi wraz z BMP w indukcji kości normotopowej i heterotopowej (Weinreb i wsp. 1997; Jones i wsp. 1999; Convente i wsp., 2015) i są podwyższone w moczu pacjentów z FOP, szczególnie w okresach zaostżenia choroby (Levitz i wsp., 1992). Obserwacje te sugerują, że obniżenie wyjściowych poziomów prostaglandyn zapalnych u pacjentów z FOP może podnieść próg dla HO nawet w obecności promiskuitycznie aktywnego ACVR1.

Badania w literaturze ortopedycznej wykazały, że obniżenie poziomu prostaglandyn zapalnych u zwierząt doświadczalnych dramatycznie podnosi próg dla HO wywołanej urazem, utrudniając w ten sposób tworzenie się kości heterotopowej (DiCesare et al. 1991). Leczenie przedoperacyjne i pooperacyjne

z NLPZ u pacjentów poddawanych endoprotezoplastyce stawu biodrowego zapobiega HO (Brunnerkreef et al., 2013; Joice et al., 2018).

W porównaniu z macierzystą klasą NLPZ, selektywne inhibitory COX-2 oferują możliwość niższego profilu ryzyka żołądkowo-jelitowego. Ponadto okres półtrwania większości inhibitorów COX-2 sprzyja schematowi dawkowania raz lub dwa razy dziennie, co może pomóc w promowaniu przestrzegania zaleceń przez pacjentów (Deeks i in. 2002).

Pojawiły się jednak poważne obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania inhibitorów COX-2 u pacjentów z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych (White i wsp. 2002; White i wsp. 2003; Grosser i wsp. 2017). Chociaż aktywność COX-2 jest niezbędna do syntezy prostaglandyn zapalnych, kontroluje ona również syntezę prostacykliny, prostaglandyny niezbędnej dla zdrowia i drożności naczyń krwionośnych, zwłaszcza w sercu i mózgu.

Chociaż pojawiły się obawy dotyczące wszystkich inhibitorów COX-2 (Fitzgerald, 2004; Topol, 2004), selektywne inhibitory COX-2 pozostają racjonalnym wyborem dla pacjentów z niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których wystąpiły poważne zdarzenia żołądkowo-jelitowe lub u pacjentów z wysokim ryzykiem poważnych zdarzeń żołądkowo-jelitowych, takich jak osoby z FOP, które mogą wymagać okresowego stosowania glukokortykoidów w leczeniu ostrych zaostrzeń.

Obecnie inhibitor COX-2 celekoksyb (Celebrex), a także etorykoksyb (Arcoxia) są dostępne w wielu krajach i wykazują zmniejszone ryzyko żołądkowo-jelitowe w porównaniu z innymi NLPZ (Feng i in. 2018). Obecnie dostępne są dane dotyczące bezpieczeństwa i farmakokinetyki celekoksybu w populacji pediatrycznej (Stempak i in., 2002). Lek ten jest stosowany u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów. Wyniki wielośrodowego badania nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w USA wykazały dobry profil bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z nioselektywnymi NLPZ w co najmniej 12-miesięcznej obserwacji (Sobel i in. 2014).

Badania nad NLPZ i selektywnymi inhibitorami COX-2 integrują ważne odkrycia z laboratorium FOP dotyczące produkcji prostaglandyn, rekrutacji komórek tucznych i uwalniania czynników angiogennych z patologicznymi wynikami ciężkich zapalnych zmian przedkostnych FOP. Jak w przypadku każdego schorzenia, względne ryzyko i korzyści potencjalnych terapii muszą być zestawione z potencjalnym ryzykiem związanym z leczoną chorobą podstawową (Hochberg, 2003).

Przy wszystkich kontrowersjach związanych z selektywnymi inhibitorami COX-2, standardowe NLPZ, które nioselektywnie hamują zarówno COX-1, jak i COX-2, pozostają opcją do rozważenia w leczeniu objawowym dzieci i dorosłych z FOP (Tabela 1). Podobnie jak w przypadku przewlekłego stosowania wszystkich NLPZ, możliwe jest ryzyko poważnych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego, a u podatnych osób mogą być uzasadnione specjalne środki ostrożności.

Dane z międzynarodowego prospektywnego badania historii naturalnej wykazały, że na początku badania najczęściej stosowanymi lekami były niesteroidowe leki przeciwzapalne, stosowane przez 28,9% osób (Pignolo i in., 2022).

Wreszcie, chociaż nie ma dowodów na to, że przewlekłe leczenie inhibitorami COX-2 lub NLPZ zapobiega zaostrzeniom w FOP, inhibitory COX-2 lub doustne / miejscowe NLPZ mogą być pomocne w objawowym leczeniu zaostrzeń i przewlekłej artropatii, gdy kortykosteroidy nie są wskazane. Miejscowe NLPZ omówiono w następnej sekcji.

Referencje

- Brunnekreef J, Hoogervorst P, Ploegmakers MJ, Rijnen WH, Schreurs BW. Is etoricoxib effective in preventing heterotopic ossification after primary total hip arthroplasty? **International Orthopaedics (SICOT)** 37: 583-587, 2013.
- Convente MR, Wang H, Pignolo RJ, Kaplan FS, Shore EM. Wkład immunologiczny w zaburzenia kostnienia heterotopowego. **Curr Osteoporos Rep** 13:116-124, 2015
- Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Skuteczność, tolerancja i bezpieczeństwo stosowania celekoksybu w górnym odcinku przewodu pokarmowego w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów i reumatoidalnego zapalenia stawów: przegląd systematyczny randomizowanych badań kontrolowanych. **British Med J** (Review) 325(7365): 619, 2002
- DiCesare PE, Nimni ME, Pen L, Yazdi M, Cheung DT. Effects of indomethacin on demineralized bone-induced heterotopic ossification in the rat. **J Orthop Res** 9: 855-861, 1999
- Feng X, Tian M, Zhang W, Mei H. Bezpieczeństwo żołądkowo-jelitowe etorykoksybu w chorobie zwyrodnieniowej stawów i reumatoidalnym zapaleniu stawów: A meta-analysis. **PLoS ONE** 2018; 13(1): e0190798.
- Fitzgerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. **N Engl J Med** 351: 1709-1711, 2004
- Grosser T, Ricciotti E, Fitzgerald GA. Farmakologia sercowo-naczyniowa niesteroidowych leków przeciwzapalnych. **Trends Pharmacol Sci** 38: 733-748, 2017
- Hochberg Mc. COX-2: gdzie jesteśmy w 2003 roku? Bądź silny i zdecydowany: kontynuuj stosowanie selektywnych inhibitorów COX-2 w zalecanych dawkach u odpowiednich pacjentów. **Arthritis Res Ther** 5: 28-31, 2003
- Joice M, Vasileiadis GI, Amanatullah DF. Niesteroidowe leki przeciwzapalne w profilaktyce kostnienia heterotopowego po całkowitej alloplastyce stawu biodrowego. **Bone Joint J** 100-B: 915-922, 2018
- Jones, MK, Wang H, Peskar BM, Levin E, Itani RM, Sarfeh IJ, Tarnawski AS. Hamowanie angiogenezy przez niesteroidowe leki przeciwzapalne: wgląd w mechanizmy i implikacje dla wzrostu raka i gojenia się wrzodów. **Nature Med** 5: 1418-1423, 1999
- Katori M, Majima M. Cyclooxygenase-2: its rich diversity of roles and possible application of its selective inhibitors. **Inflammation Res** 49: 367-392, 2000
- Levitz CL, Cohen RB, Zasloff MA, Kaplan FS. Rola prostaglandyn w tworzeniu kości. Abstracts from The First International Symposium on Fibrodysplasia Ossificans Progressiva, September 25-26, 1991, Philadelphia, Pennsylvania. **Calcif Tissue Int** 50: 385-388, 1992
- Pignolo RJ, Baujat G, Brown M, De Cunto C, Hsiao E, Keen R, Al Mukaddam M, Le Quan Sang K, Wilson A, Marino R, Strahs A, Kaplan F. The natural history of fibrodysplasia ossificans progressiva: A prospective, global 36-month study. **Genetics in Medicine** 24: 2422-2433, 2022
- Sobel RE, Lovell DJ, Brunner HI, Weiss JE, Morris PW, et al. dla Pediatric Rheumatology

Collaborative Study Group. Bezpieczeństwo celekoksybu i niselektywnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów: wyniki rejestru fazy 4. **Pediatric Rheumatol Online J** 12: 29, 2014

Stempak D, Gammon J, Klein J, Koren G, Baruchel S. Farmakokinetyka celekoksybu w pojedynczej dawce i w stanie stacjonarnym u dzieci. **Clin Pharmacol Ther** 72: 490-497, 2002

Topol EJ. Zawodzenie zdrowia publicznego - rofekoksyb, Merck i FDA. **N Engl J Med** 351: 1707-1709, 2004.

Van Ryn J, Pairet M. Doświadczenia kliniczne z inhibitorami cyklooksygenazy-2. **Inflammation Res** 48: 247-254, 1999

Weinreb M, Suponitsky I, Keila S. Systemowe podawanie anabolicznej dawki PGE2 u młodych szczurów zwiększa zdolność osteogenną szpiku kostnego. **Bone** 120: 521-526, 1997

White WB, Faich G, Borer JS, Makuch RW. Cardiovascular thrombotic events in arthritis trials of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib. **Am J Cardiol** 92: 411-418, 2003.

White WB, Faich G, Whelton A, Maurath C, Ridge NJ, Verburg KM, Geis GS, Lefkowitz JB. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. **Am J Cardiol** 89: 425-430, 2002

4. Miejscowe środki przeciwbólowe w FOP

Potencjalne zalety miejscowych niesteroidowych środków przeciwzapalnych (NLPZ) obejmują niższe początkowe wskaźniki wchłaniania ogólnoustrojowego, zmniejszone ogólnoustrojowe działania niepożądane (w tym toksyczność żołądkowo-jelitową) i ukierunkowane stosowanie na obszar (obszary) bólu (Asbill i in., 2014; Branvold & Carvalho, 2014). W leczeniu bólu mięśniowo-szkieletowego dostępnych jest kilka środków miejscowych, dostępnych w postaci żelu, sprayu lub kremu. W jednym z badań porównujących trzy dostępne środki do stosowania miejscowego, żel z ketoprofenem (2,5% wag.) okazał się lepszy niż żel z piroksykamem (0,5% wag.) i nieco lepszy niż żel z diklofenakiem (1% wag.) w leczeniu ostrych urazów tkanek miękkich, które obejmowały globalną ocenę odpowiedzi na leczenie, poprawę sztywności, ograniczenie ruchomości i ból przy ucisku i ruchu (Patel i Leswell, 1996). Żel Ketoprofen ma również zgłaszany "efekt chłodzenia". W badaniu porównawczym stosowano je trzy razy dziennie. W badaniach klinicznych miejscowe NLPZ są zwykle stosowane trzy razy dziennie w przypadku ostrego bólu.

W przypadku FOP miejscowe NLPZ były anegdotycznie stosowane zarówno w przypadku ostrego, jak i przewlekłego bólu i stosowane 3-4 razy dziennie. W przypadku stosowania żelu z ketoprofenem w dolegliwościach mięśniowo-szkieletowych związanych z FOP, początkową dawką jest zwykle 5% żel, z możliwością miareczkowania w górę do 15-20%. Stosowanie u dzieci zwykle nie przekracza 10% żelu ze względu na możliwość wchłaniania ogólnoustrojowego.

Inne środki stosowane miejscowo obejmują plaster, żel, krem lub spray z lidokainą (dostępne bez recepty w preparatach do 5%). Miejscowo stosowana lidokaina jest najbardziej odpowiednia dla pacjentów z dobrze zlokalizowanym bólem neuropatycznym.

Kapsaicyna w kremie, alkaloid pochodzący z papryczek chili i uważany za wyczerpującą substancję P z pierwotnych neuronów aferentnych (czuciowych), może mieć teoretyczną przewagę w kontrolowaniu bólu w FOP; jednak doświadczenie kliniczne jest bardzo ograniczone, a obawy o paradoksalne skutki nakazują jego bardzo ostrożne stosowanie.

Referencje

Asbill S, Sweitzer SM, Spigener S, Romero-Sandoval A. Złożone preparaty przeciwbólowe: jakie są dowody? **Intl J Pharmaceutical Compounding** 18: 278-286, 2014

Branvold A & Carvalho M. Terapia przeciwbólowa: korzyści ze stosowania złożonych transdermalnych leków przeciwbólowych. **J Gen Practice** 2: 1-8, 2014

5. Inhibitory komórek tłuszczowych w FOP

Do najbardziej typowych cech zaostrzeń FOP należą intensywny obrzęk mięśni, fibroprolifracja i angiogeneza charakterystyczne dla wczesnych przedkostnych zmian FOP oraz szybkie rozprzestrzenianie się zmian na sąsiednie tkanki. Zmiana może pojawić się w ciągu kilku godzin i może osiągnąć niepokojące rozmiary dosłownie z dnia na dzień. Nagłe pojawienie się i szybkie rozprzestrzenianie się zmiany FOP sugeruje zaangażowanie repertuaru mediatorów stanu zapalnego wraz z nieprawidłową reakcją tkanki łącznej na ranę i wskazuje na potencjalną rolę zapalnych komórek tłuszczowych i ich mediatorów w rozszerzeniu procesu chorobowego.

Komórki tłuszczowe są rdzennymi komórkami tkanki łącznej organizmu i pochodzą ze szpiku kostnego. Krążą we krwi jako zaangażowane, ale nie ostatecznie zróżnicowane komórki i migrują do wielu tkanek, w tym mięśni szkieletowych, gdzie dojrzewają i przebywają jako nieszkodliwe osoby postronne, dopóki nie zostaną sprowokowane przez bodziec urazowy lub zapalny. Komórki tłuszczowe znajdują się w pobliżu naczyń krwionośnych i nerwów. W normalnych mięśniach szkieletowych komórki tłuszczowe są rzadko rozmieszczone w tkankach łącznych między wiązkami mięśni. Komórki tłuszczowe zawierają granulki silnie zmagazynowanych substancji chemicznych, które po uwolnieniu do otaczającej tkanki wywołują obrzęk, fibroprolifrację i angiogenezę. Przez wiele lat rola komórek tłuszczowych była nieznana, ale obecnie wydaje się, że odgrywają one ważną rolę w naprawie tkanek i gojeniu się ran (Kaplan, 2002).

Gdy rekrutacja i aktywacja komórek tłuszczowych przebiega nieprawidłowo, proces ten może prowadzić do poważnych reakcji zapalnych. Zostało to już dawno rozpoznane w przypadku aktywacji komórek tłuszczowych w skórze i płucach, co skutkuje odpowiednio objawami pokrzywki i astmy. Jednak bardzo niewiele wiadomo o komórkach tłuszczowych w głębszych tkankach ciała, takich jak mięśnie szkieletowe. Komórki tłuszczowe nie są łatwo widoczne pod mikroskopem, chyba że do ich wykrycia zostaną użyte specjalne barwniki. Komórki tłuszczowe są stymulowane przez niezliczone bodźce zewnętrzne i wewnętrzne, takie jak wewnętrzne odpowiedzi immunologiczne i zewnętrzne uszkodzenia tkanek.

Komórki tłuszczowe zawierają granulki, których sekwestrowana zawartość obejmuje histaminę, heparynę, białka angiogenne i enzymy degradujące macierz, które umożliwiają uszkodzonej tkance naprawę. Silne białka angiogenne uwalniane przez komórki tłuszczowe obejmują podstawowy czynnik wzrostu fibroblastów, czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego i transformujący czynnik wzrostu beta. Komórki tłuszczowe uwalniają również litanię cząsteczek wywołujących stan zapalny, w tym czynnik martwicy nowotworów alfa, prostaglandyny i leukotrieny. Po uwolnieniu z komórek tłuszczowych, substancje te wpływają na szeroki zakres procesów biologicznych, w tym stan zapalny, funkcje odpornościowe, angiogenezę, tworzenie tkanki włóknistej, przebudowę tkanki pozakomórkowej i naprawę tkanek (Kaplan, 2002).

Intensywny obrzęk zapalny mięśni, fibroprolifracja i angiogeneza charakterystyczne dla wczesnych przedkostnych zmian FOP oraz szybkie rozprzestrzenianie się tych zmian wzdłuż płaszczyzn mięśniowych do sąsiednich tkanek sugerowały potencjalną rolę komórek tłuszczowych w procesie FOP. Ponieważ niewiele wiadomo na temat rezydentnych komórek tłuszczowych w mięśniach szkieletowych, przeprowadzono kompleksową analizę rozmieszczenia komórek tłuszczowych w prawidłowych mięśniach szkieletowych, w niezaangażowanych mięśniach FOP, w zmianach FOP, w zapalnych i

genetycznych chorobach mięśni oraz w eksperymentalnie wywołanych zwierzęcych modelach HO (Gannon i in., 2001; Brennan i in., 2017; Convente i in., 2018).

Odkrycia Gannona i wsp. (2001) były zaskakujące i nieoczekiwane. Mobilizację i aktywację zapalnych komórek tłuszczowych stwierdzono na wszystkich etapach rozwoju zmian FOP. Dane te udokumentowały ważną rolę komórek tłuszczowych w patologii zmian FOP (Gannon i in., 2001):

Uszkodzenie tkanek u pacjentów z FOP prowadzi do migracji makrofagów, komórek tłuszczowych i limfocytów do normalnie wyglądających mięśni szkieletowych. Mediatorzy uwalniane przez komórki tłuszczowe stymulują cykl obrzęku zapalnego, zwłóknienia i angiogenezy, który jest nasilony na przedniej krawędzi postępującej zmiany FOP. Reaktywne fibroblasty w tkance mięśniowej wytwarzają białka, które prowadzą do dalszej proliferacji komórek tłuszczowych i samopodtrzymującej się eskalacji procesu chorobowego znanego jako zaostrzenie. Ostatecznie, transformujący czynnik wzrostu beta, uwalniany przez komórki tłuszczowe i komórki progenitorowe tkanki łącznej, ogranicza rekrutację i migrację limfocytów, a tym samym rozmiar i zasięg powiększającej się zmiany, podczas gdy endogenna nadmierna aktywność ACVR1/ALK2 w rdzeniu zmiany fibroproliferacyjnej napędza zmianę w kierunku kostnienia na drodze endochondralnej.

Obserwacja mobilizacji komórek tłuszczowych w zmianach FOP zapewniła nową i wcześniej nierozpoznaną możliwość oceny terapii przeciw komórkom tłuszczowym w ograniczaniu rozprzestrzeniania się zmian FOP. W mysim modelu FOP oceniano pourazowe zmiany FOP i stwierdzono, że prozapalna odpowiedź cytokinowa TNF α , IL-1 β i IL-6 była podwyższona i przedłużona w mysich zmianach FOP i w mysich komórkach tłuszczowych FOP. Co ważne, pozbawienie komórek tłuszczowych i makrofagów znacząco osłabiło HO wywołaną urazem u myszy z FOP (Brennan i in., 2017; Convente i in., 2018).

Komórki tłuszczowe, makrofagi, limfocyty i związane z nimi mediatorzy stanu zapalnego można również zmniejszyć za pomocą stabilizatorów komórek tłuszczowych, długo działających leków przeciwhistaminowych bez sedacji, inhibitorów leukotrienów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, inhibitorów kinazy tyrozynowej c-kit i inhibitorów cox-2. Stabilizatory błony komórek tłuszczowych mogą zmniejszać uwalnianie czynników angiogennych i chemotaktycznych, podczas gdy leki przeciwhistaminowe i inhibitory leukotrienów mogą zmniejszać dalsze skutki uwolnionych mediatorów (Simmons, 2004). Wykorzystanie wywołanego urazem, konstytutywnie aktywnego transgenicznego mysiego modelu hamowania komórek tłuszczowych FOP za pomocą kromoliny spowodowało dramatyczne zmniejszenie HO (Brennan i in., 2017). Kromolina znacząco zmniejsza całkowitą liczbę komórek tłuszczowych, a w szczególności zmniejsza liczbę degranulujących i spoczynkowych degranulowanych komórek tłuszczowych w przedkostnych zmianach FOP.

Wykazano, że inhibitor kinazy tyrozynowej c-kit, imatynib, indukuje apoptozę komórek tłuszczowych i zmniejsza HO w modelu uszkodzenia ścięgna Achillesa (Werner i in., 2013), a także w wywołanym urazem, konstytutywnie aktywnym transgenicznym mysim modelu FOP (Wang i in., 2016). Imatynib był z powodzeniem stosowany w celu zmniejszenia nadreaktywności dróg oddechowych i liczby komórek tłuszczowych w ciężkiej astmie (Cahill i in., 2017) oraz w celu złagodzenia ciężkich i nieubłaganych zaostrzeń w FOP (Kaplan i in., 2018; Kaplan i in., 2021). Montelukast był również stosowany anegdotycznie w FOP, ale jego ogólnoustrojowa skuteczność jako inhibitora komórek tłuszczowych w FOP jest nieznana. Optymalne stosowanie tych leków i ich potencjalna długoterminowa skuteczność w FOP jest obecnie nieznana.

Referencje

Brennan TA, Lindborg CM, Bergbauer CR, Wang H, Kaplan FS, Pignolo RJ. Hamowanie komórek tłuszczowych

jako podejście terapeutyczne w fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Bone** 109: 259-266, 2017

Cahill KN, Katz HR, Cui J, Lai J, Kazani S, Crosby-Thompson A, Garofalo D, Castro M, Jarjour N, DiMango E, Erzurum S, Trevor JL, Shenoy K, Chinchilli VM, Wechsler ME, Laidlaw TM, Boyce JA, Israel E. KIT Inhibition by Imatinib in Patients with Severe Refractory Asthma. **N Engl J Med** 376: 1911-1920, 2017

Convente MR, Chakkalakal SA, Yang E, Caron RJ, Zhang D, Kambayashi T, Kaplan FS, Shore EM. Zubożenie komórek tucznych i makrofagów upośledza kostnienie heterotopowe w mysim modelu fibrodysplasia ossificans progressiva *Acvr1^{R206H}*. **J Bone Miner Res** 33: 269-282, 2018

Gannon FH, Glaser D, Caron R, Thompson LDR, Shore EM, Kaplan FS. Zaangażowanie komórek tucznych w fibrodysplasia ossificans progressiva. **Hum Pathol** 32: 842-848, 2001

Kaplan AP. Przewlekła pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy. **N Engl J Med** 346: 175-179, 2002

Kaplan FS, Andolina JR, Adamson PC, Teachey DT, Finklestein JZ, Ebb DH, Whitehead B, Jacobs B, Siegel DM, Keen R, Hsiao E, Pignolo RJ. Wczesne obserwacje kliniczne dotyczące stosowania mesylanu imatynibu w FOP: opis siedmiu przypadków. **Bone** 109: 276-280, 2018

Kaplan FS, Teachey DT, Andolina JR, Siegel DM, Mancilla EE, Hsiao EC, Al Mukaddam M, Rocke DM, Pignolo RJ. Stosowanie imatynibu u trojga dzieci z fibrodysplazją kostniejącą postępującą (fibrodysplasia ossificans progressiva). **Bone** 2021 Sep; 150: 116016

Simmons FER. Advances in H_1 antihistamines. **N Engl J Med** 351: 2203-2217, 2004

Wang H, Lindborg C, Lounev V, Kim JH, McCarrick-Walmsley R, Xu M, Mangiavini L, Groppe JC, Shore EM, Schipani E, Kaplan FS, Pignolo RJ. Niedotlenienie komórkowe promuje kostnienie heterotopowe poprzez wzmocnienie sygnalizacji BMP. **J Bone Miner Res** 31: 1652-65, 2016

Werner CM, Zimmermann SM, Wurgler-Hauri CC, et al. Zastosowanie imatynibu w zapobieganiu heterotopowemu kostnieniu. **HSSJ** 9: 166-170, 2013

6. Bisfosfoniany w FOP

Bisfosfoniany są silną klasą leków, które mają głęboki wpływ na przebudowę kości i wywierają swój główny efekt poprzez zmniejszenie żywotności osteoklastów. Bisfosfoniany są zatem szeroko stosowane u dorosłych i dzieci w leczeniu wielu chorób kości, w których resorpcja kości przewyższa tworzenie kości - zaburzenia takie jak osteoporoza wywołana sterydami, osteoporoza idiopatyczna, osteogenesis imperfecta, choroba Pageta, dysplazja włóknista i rak kości (Orcel & Beaudreuil, 2002; Nogginuera et al., 2003; Chen & Sambrook, 2012; Baroncelli & Bertelloni, 2014).

Ponadto bisfosfoniany były stosowane eksperymentalnie i anegdotycznie w objawowym leczeniu zaostrzeń FOP. Pierwszy klinicznie stosowany bisfosfonian, etidronian, podawany w wysokich dawkach, silnie hamował mineralizację nowo powstałych chrząstek i białek kostnych i został zaproponowany jako możliwy sposób leczenia FOP i innych zaburzeń HO. Etidronian był badany w FOP ze względu na jego hamujący wpływ na mineralizację kości i jego potencjał do upośledzenia kostnienia w wysokich dawkach (Brantus & Meunier, 1998). Niestety, przy wysokich dawkach przez długi czas etidronian powodował osteomalację (miękkie kości) i upośledzał kostnienie całego układu kostnego, a nie tylko heterotopowej kości "drugiego szkieletu". Jego użyteczność jest zatem ograniczona.

Etidronian został również wycofany w USA.

W przeciwieństwie do etidronianu, nowsze aminobisfosfoniany nie mają znaczącego wpływu na hamowanie mineralizacji lub powodowanie osteomalacji. W 2005 roku Schuetz i współpracownicy donieśli o ogólnie korzystnym, ale anegdotycznym wpływie wysokich dawek aminobisfosfonianów na zapobieganie nawrotom HO u pacjentów wysokiego ryzyka z ustaloną HO, którzy zostali poddani operacji wycięcia heterotopowej kości. Jeden z pięciu zgłoszonych pacjentów miał FOP (Schuetz et al., 2005).

Nowsze aminobisfosfoniany były stosowane anegdotycznie przez wiele lat jako wspomagające leczenie objawowe opornych na leczenie zaostrzeń w FOP. W ciągu ostatnich 15 lat wielu pacjentów w społeczności FOP stosowało pamidronian empirycznie w celu objawowego złagodzenia opornych na leczenie zaostrzeń, zwłaszcza tych, które są długotrwałe lub nie reagują na kortykosteroidy. Około trzy czwarte anegdotycznie zgłasza szybką poprawę objawów i oznak zaostrzenia, podczas gdy jedna czwarta zgłasza brak poprawy objawów lub oznak zaostrzenia (F. Kaplan, obserwacja osobista).

Co ważne, wydaje się, że u żadnego z pacjentów leczonych dożylnie aminobisfosfonianami nie występuje ochronny wpływ na występowanie kolejnych zaostrzeń. Podczas gdy te niepotwierdzone nie są naukowo uzasadnione; stanowią one ważny zestaw niepotwierdzonych obserwacji, które wymagają dalszych rygorystycznych badań naukowych w kontrolowanych badaniach klinicznych.

Protokoły bisfosfonianów stosowane w uzupełniającym, objawowym leczeniu zaostrzeń FOP różniły się nieznacznie między pacjentami (w zależności od wieku, masy ciała i miejsca zajęcia), ale ogólnie były podobne. Najczęściej stosowany protokół podsumowano w części V - Klasy leków (Tabela 1).

U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia monitorowano stężenie wapnia w surowicy, aby upewnić się, że znajduje się ono w prawidłowym zakresie, ponieważ hipokalcemia jest przeciwwskazaniem do stosowania dożylnego pamidronianu lub któregośkolwiek z aminobisfosfonianów (Rosen & Brown, 2003). Wszyscy pacjenci otrzymywali odpowiednią dzienną doustną suplementację wapnia i witaminy D w trakcie i po zakończeniu leczenia. Na początku badania należy również oznaczyć stężenie wapnia, fosforanów, albumin, fosfatazy alkalicznej, 25-hydroksywitaminy D, BUN, kreatyniny i morfologii krwi (CBC) w surowicy.

Harmonogramy leczenia oparto na opublikowanych wytycznych dla dzieci i młodzieży z osteogenesis imperfecta, ponieważ grupa ta stanowi największą znaną grupę dzieci i młodzieży, u których stosowano dożylnie aminobisfosfoniany (Rauch et al., 2002; Falk et al., 2003; Rauch et al., 2003; DiMeglio & Peacock 2006). Leczenie tych dzieci pozwoliło nam ekstrapolować protokoły i dane dotyczące bezpieczeństwa dla FOP. Zoledronian był ostatnio stosowany u dorosłych i dzieci i oferuje możliwość stosowania krótszych schematów leczenia. Jednak skutki uboczne u małych dzieci nie są w pełni znane, a bardziej długotrwała ekspozycja na pamidronian jest preferowana w FOP, zwłaszcza jeśli jest podawany podczas ostrego zaostrzenia (George i in., 2015).

Pacjenci w wieku od dwóch do trzech lat otrzymywali pamidronian w dawce 0,75 mg/kg/dobę przez trzy kolejne dni w powolnym wlewie dożylnym przez 4-5 godzin każdego dnia. Pacjenci w wieku powyżej trzech lat otrzymywali pamidronian w dawce 1,0 mg/kg/dobę przez trzy kolejne dni w powolnej infuzji dożylniej przez 4-5 godzin każdego dnia, z maksymalną dawką 60 mg na dobę. Pierwszego dnia pierwszego cyklu leczenia pacjent otrzymuje połowę dawki. Niższe całkowite dawki pamidronianu ($\frac{1}{2}$ wymienionej dawki w dniach 2 i 3) i znacznie dłuższy czas trwania infuzji (8-10 godzin) były zgłaszane anegdotycznie i były dobrze tolerowane. Trzydniowy cykl leczenia należy powtarzać wyłącznie w przypadku opornych na leczenie zaostrzeń choroby i nie częściej niż 4 razy w roku.

Alternatywnym podejściem jest podawanie pamidronianu dożylnie w odstępie około jednego tygodnia i ocena pacjenta w celu sprawdzenia, czy pomiędzy podaniami wystąpiła odpowiedź medyczna. W wielu przypadkach stwierdzono, że dwie dawki są wystarczające. Pamidronian nie powinien być stosowany rutynowo w leczeniu zaostrzeń. Powinien być stosowany przede wszystkim w leczeniu wspomagającym zaostrzeń, gdy inne metody leczenia objawowego zawiodły.

Pamidronian należy rozcieńczyć w soli fizjologicznej zgodnie z poniższą tabelą (wytyczne dzięki uprzejmości F.H. Glorieux: Shriner's Hospital for Children, Montreal):

mg pamidronianu	ml soli fizjologicznej	ml/godz.
0-5	50	15
5.1-10	100	30
10.1-15	150	45
15.1-25	250	75
25.1-50	500	150
50.1-60	600	180

Maksymalne stężenie pamidronianu powinno wynosić 0,1 mg/ml. Przewód dożylny należy przepłukać pod koniec infuzji, aby zapewnić podanie pełnej dawki.

Skutki uboczne dożylnych wlewów pamidronianu u pacjentów z FOP obejmowały objawy grypopodobne, takie jak gorączka, dreszcze i bóle mięśni. Objawy te można często złagodzić poprzez wstępne leczenie acetaminofenem. U jednego pacjenta wystąpiła tężyczka (niekontrolowane skurcze mięśni spowodowane niskim poziomem witaminy D we krwi przed rozpoczęciem leczenia pamidronianem), a u jednego pacjenta wystąpiło obwodowe zapalenie żył (zapalenie żyły) w miejscu wlewu dożylnego, które wymagało dożylnego leczenia antybiotykami.

Opublikowany opis przypadku dokumentuje rozwój jatrogennej osteopetrozy u dziecka leczonego 60 mg dożylnego pamidronianu co trzy tygodnie przez dwa lata. Dziecko nie miało FOP, a łączne dawki znacznie przekraczały wszelkie opublikowane zalecenia dotyczące stosowania pamidronianu w chorobach układu kostnego (Whyte i in., 2003).

Należy zwrócić uwagę na kilka ważnych, rzadkich, ale poważnych powikłań bisfosfonianów - martwicę kości szczęki (ONJ) i niskoenergetyczne nietypowe złamania kości udowej. Poniższe referencje zawierają szczegółowe przeglądy tych rzadkich, ale poważnych powikłań (Bilezikian, 2006; Black et al., 2010; Khosla et al., 2007; Shane et al., 2010; Vargas-Franco et al., 2018). Pacjenci rozważający stosowanie bisfosfonianów powinni w miarę możliwości poddać się badaniu stomatologicznemu przed rozpoczęciem leczenia.

Bisfosfoniany mają długi okres półtrwania i mogą pozostawać w szkielecie przez wiele lat po infuzji. U kobiet w wieku rozrodczym ryzyko narażenia płodu na bisfosfoniany w przypadku przyszłych ciąży jest nieznane.

Niedawne badanie wykazało, że hamowanie osteoklastów nie wpływa na HO nasiloną przez mutację związaną z FOP (Kawao i in., 2016), więc jakkolwiek wpływ aminobisfosfonianów na HO, jeśli istnieje, nie wynika z aktywności antyosteoklastycznej, ale z innych, mniej zbadanych mechanizmów. Oczywiście jest, że jeśli aminobisfosfoniany są naprawdę korzystne w leczeniu

zaostrzeń FOP, muszą istnieć

Mechanizm działania jest bardzo krótki i zasadniczo różni się od mechanizmu hamowania osteoklastów, z którego lek czerpie swoje korzystne działanie w normotopowym szkielecie.

Jedną z intrygujących linii badawczych dotyczy roli komórek zapalnych w wywoływaniu HO. Kan i współpracownicy wykazali, że ogólnoustrojowo dostarczane bisfosfoniany silnie i specyficznie hamowały monocyty i prowadziły do znacznego zahamowania HO wywołanej urazem w mysim modelu HO transgenicznym BMP4 (Kan i in., 2009).

Wykazano również, że dożylne aminobisfosfoniany modułują makrofagi i różne subpopulacje limfocytów w krążeniu i mogą być odpowiedzialne za związane z dawką skutki uboczne w postaci objawów grypopodobnych. Nie możemy jeszcze wykluczyć, że aminobisfosfoniany mogą wpływać na wczesną infiltrację limfocytów i monocytów do mięśni szkieletowych obserwowaną w zmianach FOP. Jest również prawdopodobne, że aminobisfosfoniany bezpośrednio hamują aktywność metaboliczną monocytów i makrofagów, które odgrywają tak kluczową rolę w odpowiedzi wrodzonego układu odpornościowego w FOP (Convente i in., 2018).

Kilka badań dostarcza dodatkowych wskazówek. Badania te dokumentują silne działanie antyangiogenne aminobisfosfonianów poprzez obniżenie poziomu czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) w surowicy i podstawowego czynnika wzrostu fibroblastów (bFGF) u pacjentów z rakiem z przerzutami do kości (Santini i in., 2002; Wood i in., 2002). Pojawiły się przekonujące dowody na to, że aminobisfosfoniany hamują adhezję, migrację i przeżycie komórek śródbłonka poprzez tłumienie wielu szlaków sygnałowych zależnych od prenylacji (Hasmim i in., 2007). Inne niezależne badania wykazały, że aminobisfosfoniany mają silne właściwości antyangiogenne poprzez hamowanie różnicowania komórek śródbłonka (Yamada i in., 2009). Podsumowując, dane te zdecydowanie sugerują, że aminobisfosfoniany mogą być silnymi środkami antyangiogennymi.

Inne możliwe mechanizmy, za pomocą których aminobisfosfoniany mogą wpływać na zmiany FOP, obejmują bezpośrednie hamowanie proliferacji szybko dzielącej się populacji komórek. Taki efekt odnotowano w badaniach wpływu aminobisfosfonianów na komórki nowotworowe *in vitro* (Tassone i in., 2000; Green, 2003). Możliwe jest, że pamidronian i zoledronian mogą wpływać na jeden lub więcej typów komórek we wczesnych zmianach FOP. Inne badanie wykazało (Idris et al., 2008), że aminobisfosfoniany powodują apoptozę osteoblastów i hamują tworzenie guzków kostnych *in vitro*, co sugeruje, że aminobisfosfoniany mogą mieć bezpośredni wpływ na hamowanie zdolności osteoblastycznych, szczególnie we wczesnych guzkach kostnych, jak w FOP.

Pozostaje niejasne, czy bisfosfoniany mają wpływ na zaostrzenia, chociaż anegdotycznie wydają się zmniejszać objawy zaostrzenia u niektórych pacjentów. Podobnie jak w przypadku wszystkich leków, należy dokładnie ocenić ryzyko i korzyści. Jedynie rygorystycznie kontrolowane badania *in vitro* i *in vivo*, a także badania kliniczne kontrolowane placebo będą w stanie ostatecznie rozszyfrować te możliwości i zapewnić solidną racjonalną podstawę do określenia, czy jeden lub więcej aminobisfosfonianów może odgrywać korzystną rolę w leczeniu FOP.

Co najważniejsze, dożylne aminobisfosfoniany są wskazane do zapobiegania i leczenia utraty kości związanej ze sterydami lub osteoporozą rodzimego szkieletu, z których oba są częstym problemem u pacjentów z FOP (Nogginuera i in., 2003; Staa i in., 2003; Chen i Sambrook, 2012; Baroncelli i Bertelloni, 2014; Buckley i Humphrey, 2018). Dentyści powinni być poinformowani o wcześniejszym stosowaniu bisfosfonianów.

Warto zauważyć, że denosumab, przeciwciało monoklonalne przeciwko ligandowi RANK, jest silnym

lekiem antyresorpcyjnym zatwierdzonym do leczenia osteoporozy i niektórych nowotworów. O ile nam wiadomo, denosumab nie był stosowany u pacjentów z FOP. Niedawne doniesienia o zwiększonym ryzyku złamań kompresyjnych kręgosłupa

z odstawieniem denosumabu, jak również zwiększone ryzyko hipokalcemii u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek, prowadzą do zalecenia niestosowania denosumabu w FOP w tym czasie.

Referencje

- Baroncelli GI, Bertelloni S. Stosowanie bisfosfonianów w pediatrii. **Horm Res Paediatr** 82: 290-302, 2014
- Bilezikian JP. Osteonekroza szczęki - czy bisfosfoniany stwarzają ryzyko? **N Engl J Med** 355: 2278-2281, 2006.
- Black DM, Kelly MP, Genant HK, Palermo L, Eastell R, Bucci-Rechtweg, Cauley J, Leung PC, Boonen S, Santora A, de Papp A, Bauer DC. Bisfosfoniany i złamania podkrętarzowe lub trzonu kości udowej. **N Engl J Med** 362: 1761-1771, 2010.
- Brantus JF, Meunier PJ. Effects of intravenous etidronate and oral corticosteroids in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop** 346: 117-120, 1998
- Buckley L, Humphrey MB. Osteoporoza indukowana glukokortykoidami. **New Engl J Med** 379: 2547-2556, 2018
- Chen JS, Sambrook PN. Terapie antyresorpcyjne w osteoporozie: przegląd kliniczny. **Nat Rev Endocrinol** 8: 81-91, 2012.
- Convente MR, Chakkalakal SA, Yang E, Caron RJ, Zhang D, Kambayashi T, Kaplan FS, Shore EM. Pozbawienie komórek tucznych i makrofagów upośledza kostnienie heterotopowe w mysim modelu fibrodysplasia ossificans progressiva ACVR1 (R206H). **J Bone Miner Res** 33: 269-282, 2018
- DiMeglio LA, Peacock M. Dwuletnie badanie kliniczne doustnego alendronianu w porównaniu z dożylnym pamidronianem u dzieci z osteogenesis imperfecta. **J Bone Miner Res** 21: 132-140, 2006
- Falk MJ, Heeger S, Lynch KA, DeCaro KR, Bohach D, Gibson KS, Warman ML. Dożylna terapia bisfosfonianami u dzieci z osteogenesis imperfecta. **Pediatrics** 111: 573-578, 2003
- George S, Weber DR, Kaplan P, Hummel K, Monk HM, Levine MA. Krótkoterminowe bezpieczeństwo stosowania kwasu zoledronowego u młodych pacjentów z chorobami kości: rozległe doświadczenie instytucjonalne. **J Clin Endocrinol Metab** 100: 4163-4171, 2015.
- Green JR. Przeciwnowotworowe działanie bisfosfonianów. **Cancer** 97 (supplement): 840-847, 2003
- Hasmim M, Bieler G, Rüegg C. Zoledronian hamuje adhezję, migrację i przeżycie komórek śródbłonka poprzez tłumienie wielu szlaków sygnałowych zależnych od prenylacji. **J Throm Haemost** 5: 166-173, 2007.
- Idris AI, Rojas J, Greig IR, Van't Hof RJ, Ralston SH. Aminobisfosfoniany powodują apoptozę osteoblastów i hamują tworzenie guzków kostnych in vitro. **Calcif Tissue Int** 82: 191-201, 2008
- Kan L, Liu Y, McGuire TL, Berger DM, Awatramani RB, Dymecki SM, Kessler JA. Dysregulacja lokalnych komórek macierzystych/progenitorowych jako wspólny mechanizm komórkowy kostnienia

Kawao N, Yano M, Tamura Y, Okumoto K, Okada K, Kaji H. Rola osteoklastów w kostnieniu heterotopowym nasilonym przez mutację aktywinopodobnej kinazy 2 u myszy z fibrodysplazją kostniejącą postępującą. **J Bone Miner Metab** 34: 517-525, 2016

Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendrys DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum L, Silverman SL, Van Poznak CH, Watts N, Woo SB, Shane E. Związana z bisfosfonianami martwica kości szczęki: raport grupy zadaniowej Amerykańskiego Towarzystwa Badań Kości i Mineralów. **J Bone Miner Res** 22: 1479-1491, 2007.

Nogginuera A, Ros JB, Pavia C, Alcover E, Valls C, Villaronga M, Gonzalez E. Bisphosphonates, a new treatment for glucocorticoid-induced osteoporosis in children. **J Pediatr Endocrinol Metab** 16: 529-536, 2003.

Orcel P, Beaudreuil J. Bisfosfoniany w chorobach kości innych niż osteoporoza. **Joint Bone Spine** 69: 19-27, 2002

Rauch F, Plotkin H, Zeitlin L, Glorieux FH. Bone mass, size, and density in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate therapy. **J Bone Miner Res** 18: 610-614, 2003

Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. **J Clin Invest** 110: 1293-1299, 2002

Rosen CJ, Brown S. Ciężka hipokalcemia po dożylniej terapii bisfosfonianami w utajonym niedoborze witaminy D. **N Engl J Med** 348: 1503-1504, 2003

Santini D, Vincenzi B, Avvisati G, Dicuonzo G, Battistoni F, Gavasci M, Salerno A, Denaro V, Tonini G. Pamidronian indukuje modyfikacje krążących czynników angiogenetycznych u pacjentów z rakiem. **Clin Cancer Res** 8: 1080-1084, 2002

Schuetz P, Mueller B, Christ-Crain M, Dick W, Haas H. Amino-bisfosfoniany w kostnieniu heterotopowym: pierwsze doświadczenia w pięciu kolejnych przypadkach. **Spinal Cord** 43: 604-610, 2005

Shane E. Evolving data about subtrochanteric fractures and bisphosphonates. **N Engl J Med** 362: 1825-1827, 2010.

Staa TPV, Cooper C, Leufkens HGM, Bishop N. Dzieci i ryzyko złamań spowodowanych doustnymi kortykosteroidami. **J Bone Miner Res** 18: 913-918, 2003

Tassone P, Forciniti S, Galea E, Morrone G, Turco MC, Martinelli V, Tagliaferri P, Venuta S. Hamowanie wzrostu i synergistyczna indukcja apoptozy przez zoledronian i deksametazon w ludzkich liniach komórkowych szpiczaka. **Leukemia** 14: 841-844, 2000

Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, McAlister WH, Mumm S. Osteopetroza wywołana bisfosfonianami. **N Engl J Med** 349: 457-463, 2003

Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcene A, Devy L, Foidart JM, Castronovo V, Green JR. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. **J Pharmacol Exp Therap** 302: 1055-1061, 2002

Yamada J, Tsuno NH, Kitayama J, Tsuchiya T, Yoneyama S, Asakage M, Okaji Y, Nishikawa T, Tanaka J, Takahashi K, Nagawa H. Właściwości antyangiogenne kwasu zoledronowego poprzez hamowanie różnicowania komórek progenitorowych śródbłonna. **J Surg Res** 151: 115-120, 2009

Vargas-Franco JW, Castaneda B, R dini F, G mez DF, Heymann D, L zot F. Paradoksalne działania niepożądane bisfosfonianów na ukł d kostny: Co wiemy i co możemy zrobi ? **J Cell Physiol** 233: 5696-5715, 2018

7. Stosowanie poza wskazaniami silnych leków w leczeniu stanu zapalnego w FOP

Badania kliniczne nad rzadkimi chorobami zwykle koncentrują się na jednym celu i jednej potencjalnej terapii na raz. Jednak konieczno c opieki klinicznej w warunkach rzeczywistych wymaga elastyczności w leczeniu chorób objawowych, zwłászcza gdy nie są dostępne inne alternatywy. Zatwierdzone leki na jedną chorob  mogą mieć potencjalne skutki poza celem dla innej choroby, a tym samym mogą być odpowiednio do stosowania poza wskazaniami na zasadzie wsp czucia. Wczesne niepotwierdzone doświadczenia z takimi lekami mogą sugerowa  przydatne parametry do monitorowania istotnych punktów końcowych w przyszłych badaniach klinicznych.

W ostatnim czasie wzrosło zainteresowanie wieloma lekami stosowanymi poza wskazaniami, które mogą przynosi  korzyści w leczeniu FOP. Wiele z tych leków moduluje ukł d odpornościowy. Leki te nie mają szczegółowych wyników dotyczących blokowania kostnienia heterotopowego. W chwili obecnej stosowanie leków pozarejestacyjnych jest zalecane tylko u pacjentów z opornymi na leczenie, ciężkimi zaostrzeniami, które nie zareagowały na standardowe terapie i u których nie ma dodatkowych przeciwwskazań lub interakcji z lekami.

ICC opublikowało oświadczenie w sprawie stosowania leków poza wskazaniami w leczeniu FOP. Można je znaleźć na stronie internetowej ICC (ICCFOP.org).

Imatynib w leczeniu FOP:

W przypadku FOP często nieustanne zaostrzenia, ciągły dyskomfort i postępująca utrata ruchomości osiowej we wczesnym dzieciństwie stanowią szczególne wyzwanie w leczeniu objawowym FOP. Obecnie nie ma odpowiednich rozwiązań tego problemu. Badania naukowe zidentyfikowały wiele potencjalnych celów terapii FOP, a nowi kandydaci na leki są opracowywani do testów klinicznych. Podejście uzupełniające ma na celu zidentyfikowanie zatwierdzonych leków, które mogłyby być ponownie wykorzystane przeciwko okre slonym celom w FOP.

Jednym z takich leków jest mesylan imatynibu, inhibitor kinazy tyrozynowej pierwotnie opracowany do stosowania u pacjentów z przewlekłą białaczk  szpikową (CML). Imatynib ma pożądanym efekt atakowania wielu celów zaangażowanych we wczesne niedotlenienie i etapy zapalne zaostrzeń FOP, w tym HIF1- α , PDGFR α , c-KIT i wiele kinaz MAP (Cahill i in., 2017; Galli, 2017). Warto zauważyć, że imatynib jest skuteczny w leczeniu ogólnoustrojowej choroby komórek tucznych i hamuje wiele białek zapalnych związanych z powstawaniem HO. Zatem imatynib ma potencjalny wpł w na g łwne cele terapeutyczne FOP.

Opierając się na przekonujących przesłankach biologicznych, mocnych danych przedklinicznych i korzystnym profilu bezpieczeństwa, imatynib został przepisany na podstawie pozarejestacyjnej w warunkach niebadawczych u siedmiorga dzieci z ciągłymi zaostrzeniami FOP, g łwnie w regionach osiowych, które nie reagowały na standardowe schematy leczenia (Wang i in., 2016; Kaplan i in., 2018).

Wszystkie siedmioro dzieci nie wykazało żadnej trwałej odpowiedzi objawowej na standardowe leki stosowane w leczeniu objawów FOP, takie jak kortykosteroidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, kromolina lub dożylne bisfosfoniary.

Wszystkie siedmioro dzieci zostało skierowanych do hematologa-onkologa dziecięcego lub reumatologa dziecięcego w celu rozważenia leczenia imatynibem po szczegółowej konsultacji z rodzicami na temat względnego ryzyka i korzyści związanych z pozarejestrycyjnym stosowaniem imatynibu w FOP. Rodzice zostali poinformowani, że imatynib był stosowany poza wskazaniami.

i nie był częścią badania klinicznego. Rodzice zostali również poinformowani, że postępy będą monitorowane klinicznie, a radiogramy nie będą wykonywane rutynowo.

Anegdotyczne doniesienia w tych przypadkach dokumentują, że lek był dobrze tolerowany z ogólnym zgłoszonym zmniejszeniem intensywności zaostrzeń u sześciorga dzieci, które przyjmowały lek. Co więcej, rodzice wszystkich sześciorga dzieci, które były w stanie przyjmować imatynib codziennie, zauważyli subiektywne zmniejszenie intensywności zaostrzeń po kilku tygodniach stosowania leku (Kaplan et al., 2018).

Podejścia typu off-on-off-on (O4) oferują możliwość szybkiej oceny potencjalnej skuteczności objawowej i tolerancji leku u ograniczonej liczby pacjentów i mogą pomóc w zaprojektowaniu bardziej ukierunkowanych badań klinicznych, które można włączyć do badania. Kaplan i wsp. (2021) opisali troje dzieci z klasyczną FOP, u których wystąpiły nawracające zaostrzenia choroby płuc i które były leczone schematem O4 imatynibu. U wszystkich trojga dzieci rodzice i lekarz prowadzący zgłosili mniej zaostrzeń, zmniejszenie obrzęku i poprawę funkcjonowania w codziennych czynnościach, gdy dzieci były "na" imatynibie niż gdy były "na" imatynibie. Mediana czasu do uzyskania poprawy po podaniu imatynibu wynosiła 2-3 tygodnie. Niepotwierdzone doświadczenie O4 z imatynibem zgłoszone u trojga dzieci z FOP, które miały nawracające zaostrzenia płuc, wspiera projekt krótkiego badania kontrolowanego placebo w celu oceny potencjalnej skuteczności imatynibu w zmniejszaniu objawów u dzieci z opornymi na leczenie zaostrzeniami FOP (Kaplan i in., 2021).

Obecnie nie ma ostatecznych dowodów na to, że imatynib zapobiega lub łagodzi zaostrzenia w FOP. Jednak wczesne obserwacje kliniczne przemawiają za wdrożeniem badań klinicznych imatynibu u dzieci z niekontrolowanymi zaostrzeniami FOP (Kaplan i in., 2018; Kaplan i in., 2021).

Tofacitinib w leczeniu FOP:

Ponieważ zaostrzenia FOP są związane ze stanem zapalnym, postawiono hipotezę, że inhibitory JAK mogą kontrolować aktywną FOP poprzez blokowanie wielu szlaków sygnałowych stanu zapalnego (Nikishina i in., 2023). Autorzy przedstawili swoje obserwacje dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności tofacitinibu u 13 pacjentów z FOP opornych na standardowe leczenie. Trzynastu genetycznie potwierdzonych pacjentów z FOP (siedmiu chłopców i sześć dziewcząt w wieku od 2 do 20 lat) leczono tofacitinibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę. U wszystkich pacjentów początkowo nie powiodło się leczenie NLPZ, kortykosteroidami i bisfosfonianami. Pacjentów oceniano przez 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia tofacitinibem i kontynuowano przez co najmniej 12 miesięcy w okresie leczenia tofacitinibem.

W trakcie badania mediana częstości zaostrzeń zmniejszyła się z 10 w ciągu 12 miesięcy przed punktem wyjściowym do 0 w ciągu kolejnych 12 miesięcy i 0 w ciągu 24 miesięcy leczenia. U dwunastu pacjentów nie odnotowano pogorszenia wskaźnika CAJIS w trakcie badania; u jednego pacjenta wskaźnik CAJIS pogorszył się o 1 punkt. Poprawę zakresu ruchu w dużych stawach odnotowano u 31% pacjentów.

Skutecznie zmniejszono dawkę NLPZ, doustnych i dożylnych kortykosteroidów ze 100%, 61,5% i 15,4% (wartość wyjściowa) do 46,2%, 7,7% i 15,4% (wartość wyjściowa).

0% (12 miesięcy) i 22,2%, 0% i 0% (24 miesiące). Pacjenci dobrze tolerowali lek. Nie zarejestrowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych. Autorzy stwierdzili, że tofacitinib był dobrze tolerowaną opcją, która może zmniejszyć liczbę zaostrzeń FOP i że potrzebne są dalsze badania potencjału terapeutycznego inhibitorów kinazy JAK u pacjentów z FOP (Nikishina i in., 2023).

Warto zauważyć, że inhibitory kinazy JAK mogą prowadzić do toksyczności nerkowej i wątrobowej. Istnieją obawy, że tofacitinib prowadzi do zwiększonego ryzyka zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej, a także niektórych rodzajów raka, zdarzeń związanych z sercem i zgonu. FDA wydała ostrzeżenie w postaci czarnej skrzynki wyszczególniające te obawy (1 września 2021 r.).

Terapie anty-IL1 w FOP (anakinra, kanakinumab):

Wiele badań sugeruje, że IL-1 jest głównym regulatorem stanu zapalnego (Barruet i in., 2018; Matsuo i in., 2019; Matsuo i in., 2021; Lounev i in., 2024). Zainteresowanie to doprowadziło do pozarejestacyjnych prób terapii anty-IL1, takich jak anakinra (która celuje w receptor IL1) i kanakinumab (który blokuje IL-1beta) w leczeniu składników zapalnych FOP. Wstępne doniesienia o pacjencie z Izraela wykazały obiecujące wyniki w kontrolowaniu zaostrzeń. Niedawno opublikowano kolejną serię przypadków czterech pacjentów otrzymujących przez dłuższy czas leki anty-IL1, wykazując znaczny spadek aktywności zaostrzeń (Haviv i in., 2024). Kiedy terapia została na krótko przerwana u jednego pacjenta, zaostrzenia FOP powróciły; zostało to następnie stłumione przez ponowne rozpoczęcie terapii anty-IL1.

Canakinumab jest szczególnie interesujący, ponieważ jest podawany co 4-8 tygodni. Anakinra, która jest lekiem podawanym codziennie, wiązała się z bólem w miejscu wstrzyknięcia zarówno u pacjentów z FOP, jak i bez FOP. Oba te leki są lekami immunosupresyjnymi, a zatem mogą zwiększać ryzyko poważnych infekcji. Długotrwałe stosowanie do 6 lat w zespole okresowym związanym z kriopiryną (CAPS) i innych stanach zapalnych wykazało dobre bezpieczeństwo i tolerancję (Walker i in., 2021). Jednak skuteczność zmniejszania powstawania nowych HO w FOP i długoterminowe bezpieczeństwo stosowania w FOP pozostają niejasne.

Inne leki przeciwzapalne:

Nie ma przekonujących niepotwierdzonych danych na poparcie stosowania innych leków przeciwzapalnych, w tym metotreksatu, rytuksymabu, inhibitorów TNF- α lub rapamycyny. W związku z tym stosowanie tych leków w podstawowym leczeniu FOP nie jest wskazane.

Oświadczenie Międzynarodowej Rady Klinicznej ds. FOP (ICC; maj 2024 r.) dotyczące leków pozarejestacyjnych stosowanych w leczeniu FOP

Międzynarodowa Rada Kliniczna (ICC) ds. FOP jest świadoma kilku ostatnich publikacji opisujących pozarejestacyjne stosowanie silnych leków w leczeniu stanu zapalnego w FOP. Te potencjalne metody leczenia obejmują stosowanie anakinry (Haviv i in., 2019), kanakinumabu (Haviv i in., 2019; 2024), tofacitinibu (Nikishina i in., 2023) oraz imatinibu (Kaplan i in., 2018; Kaplan i in., 2021). Doniesienia te wydają się wykazywać pewne korzyści, szczególnie w leczeniu zaostrzeń FOP i bólu związanego z zaostrzeniem.

Ponadto istnieją ostatnie doniesienia o lekach, takich jak minocyklina (Lounev i in., 2024), momelotynib (Oh i in., 2020) i pakrytynib (Oh i in., 2023), które wykazują aktywność w zwierzęcych modelach FOP lub które mogą być bezpośrednio ukierunkowane na aktywność ACVR1. Nie ma danych klinicznych dotyczących ryzyka lub korzyści związanych z tymi terapiami w leczeniu pacjentów z FOP.

Dane dotyczące tych leków stosowanych poza wskazaniami i badanych są bardzo ograniczone. Nie mamy żadnych lub ograniczone dane na temat:

- 1) czy korzyści wynikają jedynie ze zmniejszenia zaostrzeń (co odnotowano w przypadku wszystkich tych leków);
- 2) czy istnieje jakakolwiek korzyść dla funkcji lub zmniejszenia kostnienia heterotopowego w FOP;

3) długoterminowe bezpieczeństwo tych leków u pacjentów z FOP; oraz

4) co się stanie, gdy pacjent odstawi lek.

Dysponujemy również bardzo niewielką ilością lub brakiem systematycznych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tych leków u dzieci z FOP, mimo że wiele z tych leków było stosowanych u dzieci z chorobami innymi niż FOP.

Te wstępne badania potwierdzają potrzebę przeprowadzenia większych, dobrze kontrolowanych badań klinicznych na ludziach w celu określenia bezpieczeństwa i skuteczności tych leków w FOP.

Do czasu zakończenia tych badań, ICC zaleca rozważanie tych leków tylko w sytuacjach, w których spełnione są wszystkie trzy minimalne kluczowe kryteria:

1. Zaostrzenia FOP są uważane za ciężkie i nieuleczalne lub w przypadku niezwykle ciężkiego lub szybkiego postępu choroby, oraz
2. Po wyczerpaniu standardowych metod leczenia (ICCFOP.org) oraz
3. Zespół kliniczny uważa, że leki mogą być stosowane bezpiecznie (tj. brak innych przeciwwskazań, brak podstawowych problemów z infekcją, brak sytuacji z obniżoną odpornością, brak interakcji z lekami itp).

ICC zwraca szczególną uwagę na leki, o których wiadomo, że wchodzi w poważne interakcje z palowarotenem. Obejmuje to wszystkie leki podobne do tetracyklin, takie jak minocyklina lub doksycyklina. Przyjmowanie tych leków z palowarotenem lub innymi retinoidami może powodować pseudotumor cerebri, niebezpieczny stan wysokiego ciśnienia wewnątrz czaszki, który może uszkodzić mózg i układ nerwowy.

Ze względu na profile ryzyka wszystkich tych leków, ICC NIE zaleca stosowania leków pozarejestacyjnych jako środków zapobiegawczych.

Jeśli chcesz rozważyć zastosowanie tych leków u siebie lub swojego dziecka, szczegółowo omów zalety i wady ze swoimi lekarzami i klinicystami FOP. **Interakcje leków i indywidualne ryzyko są różne i mogą być poważne.** Ryzyko to należy omówić na poziomie indywidualnym pacjenta.

Twierdzenia mediów społecznościowych dotyczące bezpieczeństwa lub skuteczności nie są tym samym, co otwarta dyskusja medyczna na temat potencjalnych zagrożeń i korzyści. ICC wierzy w indywidualny wybór. To, czy ktoś podejmie potencjalną terapię lub czy uważa, że terapia działa, jest indywidualną decyzją, która musi zostać podjęta przy jasnym przedstawieniu wszystkich dostępnych zagrożeń i korzyści.

ICC zaleca również przegląd aktywnych badań klinicznych przed podjęciem decyzji dotyczących stosowania tych leków poza wskazaniami. Przyjmowanie któregośkolwiek z tych niezarejestrowanych lub badanych leków może dyskwalifikować Ciebie lub Twoje dziecko z udziału w formalnych badaniach klinicznych. Ponadto badania kliniczne są ściśle monitorowane pod kątem bezpieczeństwa i skuteczności, a informacje z tych badań klinicznych mogą pomóc społeczności FOP w rozwijaniu różnych opcji terapeutycznych i wspieraniu przyszłych zatwierdzeń leków. Informacje pochodzące ze stosowania leku poza badaniem klinicznym nie są wystarczające do zatwierdzenia leku.

Jeśli zdecydujesz się na stosowanie tych leków lub jakichkolwiek innych leków, które nie są uważane za standardowe dla pacjentów z FOP, powinno to być ściśle monitorowane we współpracy z zespołem klinicznym FOP. Jeśli uczestniczysz w badaniu klinicznym, musisz omówić wszelkie potencjalne zmiany w terapii przed rozpoczęciem przyjmowania nowego leku. Leki stosowane poza wskazaniami są często niedozwolone podczas udziału w badaniu klinicznym.

Referencje

- Barruet E, Morales BM, Cain CJ, Ton AN, Wentworth KL, Chan TV, Moody TA, Haks MC, Ottenhoff TH, Hellman J, Nakamura MC, Hsiao EC. Aktywacja NF- κ B/MAPK leży u podstaw zapalenia, w którym pośredniczy ACVR1, w heterotopowym kostnieniu u ludzi. **JCI Insight** 2018 Nov 15;3(22). pii: 122958
- Cahill KN, Katz HR, Cui J, Lai J, Kazani S, Crosby-Thompson A, Garofalo D, Castro M, Jarjour N, DiMango E, Erzurum S, Trevor JL, Shenoy K, Chinchilli VM, Wechsler ME, Laidlaw TM, Boyce JA, Israel E. KIT Inhibition by Imatinib in Patients with Severe Refractory Asthma. **N Engl J Med** 376: 1911-1920, 2017
- Galli SJ. Komórki tuczne i KIT jako potencjalne cele terapeutyczne w ciężkiej astmie. **N Engl J Med** 376: 1983-1984, 2017
- Haviv R, Moshe V, De Benedetti F, Prencipe G, Rabinowicz N, Uziel Y. Is fibrodysplasia ossificans progressiva an interleukin-1 driven auto-inflammatory syndrome? **Pediatr Rheumatol Online J** 2019 grudzień 21:17 (1):84
- Haviv R, Zeitlin L, Moshe V, Ziv A, Rabinowicz N, De Benedetti F, Prencipe G, Matteo V, De Cunto CL, Hsiao EC, Uziel Y. Long term use of interleukin-1 inhibitors reduce flare activity in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. **Rheumatology** (Oxford). 2024 May 11:keae255
- Kaplan FS, Andolina JR, Adamson PC, Teachey DT, Finklestein JZ, Ebb DH, Whitehead B, Jacobs B, Siegel DM, Keen R, Hsiao E, Pignolo RJ. Wczesne obserwacje kliniczne dotyczące stosowania mesylanu imatynibu w FOP: opis siedmiu przypadków. **Bone** 109: 276-280, 2018
- Kaplan FS, Teachey DT, Andolina JR, Siegel DM, Mancilla EE, Hsiao EC, Al Mukaddam M, Rocke DM, Pignolo RJ. Stosowanie imatynibu u trojga dzieci z fibrodysplazją kostniejącą postępującą (fibrodysplasia ossificans progressiva). **Bone** 150:116016, 2021
- Lounev V, Groppe JC, Brewer N, Wentworth KL, Smith V, Xu M, Schomburg L, Bhargava P, Al Mukaddam M, Hsiao EC, Shore EM, Pignolo RJ, Kaplan FS. Niedobór metaloproteiny macierzy-9 nadaje odporność w fibrodysplasia ossificans progressiva u człowieka i myszy. **J Bone Miner Res** 39: 382-398, 2024
- Matsuo K, Chavez RD, Barruet E, Hsiao EC. Zapalenie w fibrodysplasia ossificans progressiva i innych postaciach kostnienia heterotopowego. **Curr Osteoporos Rep** 17: 387-394, 2019
- Matsuo K, Lepinski A, Chavez RD, Barruet E, Pereira A, Moody TA, Ton AN, Sharma A, Hellman J, Tomoda K, Nakamura MC, Hsiao EC. ACVR1^{R206H} wydłuża reakcje zapalne w makrofagach pochodzących z ludzkich indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych. **Bone** 2021 Dec; 153: 116129
- Nikishina IP, Arsenyeva SV, Matkava VG, Arefieva AN, Kaleda MI, Smirnov AV, Blank LM, Kostik MM. Pomyślne doświadczenia leczenia tofacitinibem u pacjentów z Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. **Pediatr Rheumatol Online J** 2023 29 sierpnia; 21 (1): 92
- Oh ST, Mesa RA, Harrison CN, Bose P, Gerds AT, Gupta V, Scott BL, Kiladjian JJ, Lucchesi A, Kong T, Buckley SA, Tyavanagimatt S, Harder BG, Roman-Torres K, Smith J, Craig AR, Mascarenhas J, Verstovsek S. Pacritinib jest silnym inhibitorem ACVR1 z istotną korzyścią dla niedokrwistości u pacjentów z mielofibrozą. **Blood Adv** 7: 5835-5842, 2023

Oh ST, Talpaz M, Gerds AT, Gupta V, Verstovsek S, Mesa R, Miller CB, Rivera CE, Fleischman AG, Goel S, Heaney ML, O'Connell C, Arcasoy MO, Zhang Y, Kawashima J, Ganz T, Kowalski M, Brachmann CB. Inhibitor ACVR1/JAK1/JAK2 momelotynib odwraca zależność od transfuzji i hamuje hepcydynę w badaniu fazy 2 dotyczącym mielofibrozy. **Blood Adv** 4: 4282-4291, 2020

Walker UA, Tilson HH, Hawkins PN, Poll TV, Noviello S, Levy J, Vritzali E, Hoffman HM, Kuemmerle-Deschner JB; CACZ885D2401 Study Investigators. Długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność terapii kanakinumabem u pacjentów z zespołem okresowym związanym z kriopiryną: wyniki z rejestru β -Confident.

RMD Open 2021 maj; 7(2): e001663

Wang H, Lindborg C, Lounev V, Kim JH, McCarrick-Walmsley R, Xu M, Mangivani L, Groppe JC, Shore EM, Schipani E, Kaplan FS, Pignolo RJ. Niedotlenienie komórkowe promuje kostnienie heterotopowe poprzez wzmocnienie sygnalizacji BMP. **J Bone Miner Res** 31: 1652-1665, 2016

8. Leki zwiotczające mięśnie w FOP

Wczesne zaostrzenia FOP są związane z intensywną infiltracją komórek tłuszczowych, makrofagów i limfocytów do mięśni szkieletowych i często towarzyszą im intensywne zmiany zapalne w obszarach miejscowo uszkodzonych lub martwiczych mięśni szkieletowych. Obszary względnie zdrowego mięśnia szkieletowego graniczące z uszkodzeniem podlegają zatem zmianom metabolicznym, które mogą prowadzić do skurczu mięśni i skrócenia włókien.

Rozsądne krótkotrwałe stosowanie leków zwiotczających mięśnie, takich jak cyklobenzapryna (Flexeril), metaksalon (Skelaxin) lub baklofen (Liorisal), może pomóc zmniejszyć skurcz mięśni i utrzymać bardziej funkcjonalną aktywność nawet w warunkach rozwijającej się zmiany FOP (Glaser & Kaplan, 2005). Jest to szczególnie prawdziwe w przypadku bolesnych zaostrzeń obejmujących kończyny. Przewlekłe stosowanie leków zwiotczających mięśnie między epizodami zaostrzeń nie jest zalecane ze względu na liczne interakcje lekowe i działanie na ośrodkowy układ nerwowy (depresyjne). Należy zwrócić szczególną uwagę na harmonogramy dawkowania, ponieważ niektóre leki zwiotczające mięśnie (takie jak baklofen) muszą być odstawiane powoli, aby uniknąć skutków ubocznych, a inne (takie jak cyklobenzapryna) mogą być stosowane tylko przez krótkie okresy czasu do 2-3 tygodni.

Referencje

Glaser DL, Kaplan FS. Treatment considerations for the management of fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Rev Bone Miner Metab** 3: 243-250, 2005.

9. Środki chemioterapeutyczne i radioterapia w FOP

Ostateczna diagnoza FOP jest często opóźniona ze względu na rzadkość występowania schorzenia i brak powiązania guzowatych obrzęków tkanek miękkich z wrodzonymi wadami rozwojowymi dużych palców stóp. W rezultacie wiele dzieci z FOP jest błędnie diagnozowanych jako cierpiące na szeroki zakres łagodnych lub złośliwych schorzeń. Nie jest zatem zaskakujące, że wiele dzieci z FOP było leczonych niepotrzebną chemioterapią, niebezpiecznymi wycięciami chirurgicznymi i szkodliwą radioterapią przed postawieniem ostatecznej diagnozy FOP. Ważne byłoby, aby retrospektywnie odnotować, czy radioterapia lub którykolwiek ze środków chemioterapeutycznych był pomocny w zmianie naturalnej historii choroby.

Nie ma przekonujących anegdotycznych dowodów na to, że radioterapia lub którykolwiek ze standardowych środków chemioterapeutycznych, takich jak aktynomycyna, adriamycyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, ifosfamid, winblastyna, winkrystyna lub inne, były pomocne dla pacjentów z FOP. W rzeczywistości wiele z tych

leki powodowały szkodliwe długoterminowe skutki uboczne. Stosowanie tych metod jest zatem przeciwwskazane w leczeniu FOP (Glaser & Kaplan, 2005; Kaplan et al., 2008).

Referencje

Glaser DL, Kaplan FS. Treatment considerations for the management of fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Rev Bone Miner Metab** 3: 243-250. 2005

Kaplan FS, Le Merrer M, Glaser DL, Pignolo RJ, Goldsby R, Kitterman JA, Groppe J, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Best Practice & Research - Clinical Rheumatology** 22: 191-205, 2008.

10. Przeszczep szpiku kostnego w FOP

Komórki macierzyste pochodzące ze szpiku kostnego są zaangażowane w ektopowe tworzenie kości w FOP (przegląd w Kaplan et al., 2007). Zastąpienie tych komórek macierzystych przez przeszczep szpiku kostnego zostało zasugerowane jako możliwe lekarstwo na FOP. Jednak ostateczny udział komórek macierzystych pochodzących ze szpiku kostnego w tworzeniu heterotopowej kości pozostaje niejasny. Przeprowadzono dokładne obserwacje kliniczne pacjenta z FOP, który przeszedł przeszczep szpiku kostnego dwadzieścia pięć lat wcześniej w celu leczenia nawracającej niedokrwistości aplastycznej. Zastąpienie szpiku kostnego pacjenta z FOP normalnym szpikiem kostnym dawcy wyleczyło jego śmiertelny stan szpiku kostnego, ale nie było wystarczające, aby zapobiec dalszemu HO i progresji FOP. Jednak ostra immunoablacja i przewlekła immunosupresja zahamowały aktywność FOP (Kaplan i in., 2007).

W uzupełniających badaniach transplantacyjnych na myszach, komórki krwi pochodzące ze szpiku kostnego przyczyniały się do wczesnych etapów zapalnych i późnych etapów repopulacji szpiku w tworzeniu kości indukowanym BMP4, ale nie były obecne w etapach fibroproliferacyjnych, chondrogennych lub osteogennych zmian podobnych do FOP (Kaplan i in., 2007).

Podsumowując, wyniki te wykazały, że przeszczep szpiku kostnego nie wyleczył FOP u tego pacjenta, najprawdopodobniej dlatego, że komórki krwiotwórcze ze szpiku kostnego nie były źródłem komórek, które utworzyły zmiany FOP. Należy jednak zauważyć, że normalne komórki pochodzące ze szpiku kostnego były w stanie stymulować HO u osób podatnych genetycznie (Kaplan i in., 2007). Niedawne eksperymenty genetyczne i badania przeszczepu szpiku kostnego w mysich modelach FOP potwierdzają to odkrycie (Chakkalakal i in., 2016; Dey i in., 2016), chociaż populacja rezydentnych makrofagów tkankowych pochodzenia niehematopoetycznego pozostaje możliwym czynnikiem wyzwalamym.

Odkrycia te mają ogromne znaczenie badawcze i kluczowe znaczenie kliniczne, a także dobitnie pokazują, jak wiele można się nauczyć dzięki uważnej obserwacji poszczególnych pacjentów. Ilustrują one również znaczenie układu odpornościowego w wywoływaniu zaostrzeń FOP. Obecnie jednak ogólne stosowanie silnych leków immunosupresyjnych nie jest zalecane w rutynowym leczeniu FOP i prawdopodobnie byłoby niezwykle niebezpieczne i prawdopodobnie zagrażające życiu, gdyby zostało szeroko zastosowane w społeczności FOP. Obecnie (i do czasu przeprowadzenia dalszych badań na odpowiednich modelach zwierzęcych) to międzynarodowe konsorcjum zaleca niestosowanie przewlekłych leków immunosupresyjnych w leczeniu FOP.

Referencje

Chakkalakal SA, Uchibe K, Convente MR, Zhang D, Economides AN, Kaplan FS, Pacifici M, Iwamoto M, Shore EM. Palovaroten hamuje heterotopowe kostnienie i utrzymuje ruchomość i wzrost kończyn u myszy z ludzką mutacją ACVR1 (R206H) fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **J Bone Miner Res** 31: 1666-1675, 2016

Dey D, Bagarova J, Hatsell SJ, Armstrong KA, Huang L, Ermann J, Vonner AJ, Shen Y, Mohedas AH, Lee A, Eekhoff EM, van Schie A, Demay MB, Keller C, Wagers AJ, Economides AN, Yu PB. Dwie linie progenitorowe rezydujące w tkankach napędzają różne fenotypy kostnienia heterotopowego. **Sci Transl Med** 2016 Nov 23;8(366):366ra163.

Kaplan FS, Glaser DL, Shore EM, Pignolo RJ, Xu M, Zhang Y, Senitzer D, Forman SJ, Emerson SG. Hematopoietic stem-cell contribution to ectopic skeletogenesis. **J Bone Joint Surg Am** 89: 347-357, 2007

11. Różni agenci i podejścia w FOP

Przewlekłe stosowanie środków antyangiogennych, środków wiążących wapń, kolchicyny, antybiotyków fluorochinolonowych, inhibitorów mineralizacji, agonistów PPAR-gamma, inhibitorów TNF- α i warfaryny było opisywane anegdotycznie lub zgłaszane z niezadowolającymi lub niejednoznacznymi wynikami (Moore i in., 1986; Bocciardi i Ravazzolo, 2010; Gatti i in., 2010; Kaplan i in., 2010).

Operacja szczękowo-twarzowa została zgłoszona u jednego pacjenta z FOP i była korzystna dla pacjenta z punktu widzenia jakości życia, pomimo nawrotu HO. Istnieje 100% ryzyko nawrotu HO po operacji szczęki, co powinno być wysoce odradzane i pozostać wyborem postępowania w ostateczności (Eekhoff i in., 2017).

Chociaż istnieje jeden opis przypadku udanego chirurgicznego wycięcia kości heterotopowej u pacjenta z FOP, takie podejście nie jest zalecane, ponieważ literatura jest pełna ofiar po podobnych przygodach (Benetos i in., 2006).

Referencje

Benetos IS, Mavrogenis AF, Themistocleous GS, Kanellopoulos AD, Papagelopoulos PJ, Soucacos PN. Optimal treatment of fibrodysplasia ossificans progressiva with surgical excision of heterotopic bone, indomethacin, and irradiation. **J Surg Orthop Adv** 15: 99-104, 2006.

Bocciardi R, Ravazzolo R. Czy istnieją biologiczne podstawy leczenia fibrodysplasia ossificans progressiva rosiglitazonem? Potencjalne korzyści i działania niepożądane. **PPAR Res** 2010;2010:541927

Eekhoff EMW, Netelenbos JC, de Graaf P, Hoebink M, Bravenboer N, Micha D, Pals G, de Vries TJ, Lammertsma AA, Raijmakers PG, van Es RJ. Flare-Up After Maxillofacial Surgery in a Patient with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: An [18F]-NaF PET/CT Study and a Systematic Review. **JBMR Plus** 2: 55-58, 2017

Gatti D, Viapiana O, Rossini M, Silvano A. Terapia rosiglitazonem wiąże się z istotną poprawą kliniczną u pacjenta z fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Miner Res** 25: 1460-1462, 2010.

Kaplan FS, Pignolo RJ, Shore EM. Postrzeganie FOP przez różowe okulary. **J Bone Miner Res** 25: 2295-2296, 2010

Moore, SE, Jump A, Smiley JD. Effect of warfarin sodium therapy on excretion of 4-carboxy-L-glutamic acid in scleroderma, dermatomyositis, and myositis ossificans progressiva. **Arthritis Rheum** 29: 344-351, 1986

12. Leczenie wspomagające w FOP

Obecnie istnieje jedna zatwierdzona metoda leczenia FOP, ale tylko w niektórych jurysdykcjach. Leczenie ma głównie charakter wspomagający. Glikokortykoidy w dużych dawkach mają ograniczone zastosowanie, ale są najskuteczniejsze w leczeniu wczesnych zaostrzeń zapalnych dotyczących głównych stawów szkieletu wyrostka stawowego i szczęki, zwłaszcza gdy są stosowane natychmiast po wystąpieniu zaostrzenia. Doustne i miejscowe niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory cyklooksygenazy-2, stabilizatory komórek tłuszczowych, inhibitory leukotrienów i sporadycznie dożylnie aminobisfosfoniany są zgłaszane przez pacjentów w celu radzenia sobie z przewlekłym bólem, objawami zapalenia stawów lub postępującą chorobą (Kaplan i in., 2008; Pignolo i in., 2013). Zostały one omówione w poprzednich sekcjach.

Badania mające na celu opracowanie metod leczenia FOP koncentrowały się na ukierunkowanym hamowaniu receptora ACVR1, ligandów ACVR1, sygnalizacji szlaku BMP, przedkostnych chondrogennych anlagenów HO oraz zapalnych czynników wyzwalających aktywność choroby i dają nadzieję na przyszłość.

Referencje

Kaplan FS, LeMerrer M, Glaser DL, Pignolo RJ, Goldsby RE, Kitterman JA, Groppe J, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva. **Best Pract Res Clin Rheumatol** 22: 191-205, 2008.

Kaplan FS, Pignolo RJ, Al Mukaddam MM, Shore EM. Twarde cele dla drugiego szkieletu: horyzonty terapeutyczne dla fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Expert Opinion on Orphan Drugs** 5: 291-294, 2017.

Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: diagnostyka, postępowanie i horyzonty terapeutyczne. In *Emerging Concepts in Pediatric Bone Disease*. **Pediatric Endocrinology Reviews** 10(S-2): 437-448, 2013

13. Ostateczne cele terapeutyczne w FOP

"Przy tak wielu odkryciach na temat działania BMP, możliwe jest opracowanie leków, które blokowałyby część szlaku BMP, a tym samym zapobiegałyby postępowi tej strasznej, koszmarnej choroby".

- Brigid Hogan (Roush, 1996)

Ostatecznym celem badań nad FOP jest opracowanie metod leczenia, które zapobiegają, zatrzymują, a nawet odwrócą postęp choroby. Zapobieganie i leczenie HO w FOP, podobnie jak w przypadku każdej z bardziej powszechnych postaci HO, będzie ostatecznie opierać się na co najmniej jednym z czterech

podejść: zakłócaniu indukcyjnych szlaków sygnałowych, tłumieniu czynników wyzwalających stan zapalny, zmianie odpowiednich czynników wywołujących stan zapalny.

komórek osteoprogenitorowych w tkankach docelowych i/lub modyfikując środowisko tkankowe tak, aby mniej sprzyjało osteogenezie heterotopowej (Reviewed in Wentworth et al., 2019; Pignolo & Kaplan, 2020).

Identyfikacja powtarzającej się heterozygotycznej mutacji punktowej typu missense, która powoduje FOP u wszystkich klasycznie dotkniętych osób, stanowi konkretny cel farmaceutyczny i racjonalny punkt interwencji w krytycznym szlaku sygnałowym. Odkrycie genu FOP identyfikuje ACVR1 jako podatny cel farmaceutyczny w leczeniu FOP (Shore i in., 2006). Prawdopodobne strategie terapeutyczne mające na celu zahamowanie sygnalizacji BMP w FOP obejmują technologię hamującego RNA (Kaplan i in., 2012), przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko ACVR1 (Kaplan i in., 2017), małowzrostkowe selektywne inhibitory transdukcji sygnału (STI) ACVR1 (Hong i in., 2009; Kaplan i in., 2017; Williams i in., 2021), małowzrostkowe inhibitory transdukcji sygnału przeciwko wyzwalaczom zapalnym i komórkom osteoprogenitorowym (Kaplan i in., 2018), 2018), agoniści receptora kwasu retinowego gamma (RAR γ) (Shimono i in., 2011; Chakkalakal i in., 2016; Kaplan i Shore, 2011), przeciwciała przeciwko aktywinie A (Hatsell i in., 2015; Hino i in., 2016; Kaplan i in., 2016; Vanhoutte et al., 2020) oraz hamowanie sygnalizacji HIF1- α / mTOR (Wang et al., 2016; Hino et al., 2017; Maekawa et al., 2020), środki senoterapeutyczne (Wang et al., 2022) i terapia genowa (Eekhoff et al., 2022). Informacje na temat badań klinicznych dotyczących FOP można znaleźć na stronie: <http://www.clinicaltrials.gov>

Dwa ostatnie badania wykazały, że przeciwciała anti-ACVR1 mogą nasilać heterotopowe kostnienie u myszy z FOP. Właściwość ta wynikała z dimeryzacji zmutowanego ACVR1 za pośrednictwem przeciwciał anti-ACVR1. I odwrotnie, ACVR1 typu dzikiego było hamowane przez przeciwciała anti-ACVR1. Dane te budzą poważne obawy dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności oraz wskazują, że dwuwartościowe przeciwciała anti-ACVR1 nie powinny być rozważane jako terapie FOP (Aykul i in., 2022; Lees-Shepard i in., 2022). Z kolei niedawne badanie przeprowadzone w Japonii wykazało, że blokujące przeciwciała monoklonalne może zapobiegać HO w mysim modelu FOP (Katagiri i in., 2023), co prowadzi do wniosku, że swoistość przeciwciał może mieć kluczowe znaczenie terapeutyczne.

Wykazano, że uszkodzenie mięśni w FOP powoduje akumulację komórek starzejących się, a starzenie się promuje przeprogramowanie tkanki w kierunku chondrogennego przeznaczenia w mięśniach FOP, ale nie w mięśniach typu dzikiego. Farmakologiczne usuwanie komórek starzejących się i redukcja fenotypu wydzielniczego związanego ze starzeniem (SASP) łagodzi HO w mysich modelach FOP. Tak więc leki senolityczne stanowią dowód słuszności przyszłej strategii terapeutycznej w FOP (Wang i in., 2022).

W ostatnim czasie odnotowano znaczne zainteresowanie badaniami klinicznymi nad nowymi i pilnie potrzebnymi metodami leczenia FOP. Międzynarodowa Rada Kliniczna ds. FOP (ICC) została utworzona w 2016 r. w celu zapewnienia skonsolidowanego i skoordynowanego doradztwa w zakresie najlepszych praktyk opieki klinicznej i badań klinicznych dla osób cierpiących na FOP. Komitet ds. badań klinicznych ICC opracował szczegółową listę kluczowych kwestii, które obejmują specyficzne i unikalne potrzeby społeczności FOP - kwestie te zostały zatwierdzone przez całą ICC. Rozważania te uzupełniają ustalone protokoły opracowywania i przeprowadzania solidnych badań klinicznych, stanowiąc podstawę pomagającą zapewnić bezpieczeństwo uczestników z FOP w badaniach klinicznych (Hsiao i in., 2018). Chociaż istnieje ryzyko, istnieje również wiele korzyści i nadziei (Kaplan i in., 2020).

Jest jeszcze zbyt wcześnie, aby określić, które z tych podejść lub ich kombinacji będzie najbardziej skuteczne, a wszystkie są intensywnie badane w badaniach przedklinicznych i/lub klinicznych (www.clinicaltrials.gov; https://www.ifopa.org/ongoing_clinical_trials_in_fop). Znaczna część obecnych ogólnościowych wspólnych wysiłków badawczych w zakresie FOP koncentruje się na tym obszarze badań, a szczegółowe opisy prac i postępów można znaleźć w Dwudziestym

Dziewiątym Rocznym Raporcie Wspólnego Projektu Badawczego FOP (Kaplan, Al Mukaddam, Shore i in., 2024), a także w ostatnich recenzjach.

Referencje

- Aykul S, Huang L, Wang L, Das NM, Reisman S, Ray Y, Zhang Q, Rothman N, Nannuru KC, Kamat V, Brydges S, Troncone L, Johnsen L, Yu PB, Fazio S, Lees-Shepard J, Schutz K, Murphy AJ, Economides AN, Idone V, Hatsell SJ. Przeciwciała anty-ACVR1 nasilają kostnienie heterotopowe w fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) poprzez aktywację ACVR1 mutanta FOP. **J Clin Invest** 2022 Jun 15; 132(12): e153792.
- Chakkalakal SA, Uchibe K, Convente MR, Zhang D, Economides AN, Kaplan FS, Pacifici M, Iwamoto M, Shore EM. Palovaroten hamuje heterotopowe kostnienie i utrzymuje ruchomość i wzrost kończyn u myszy z ludzką mutacją ACVR1 (R206H) fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **J Bone Miner Res** 31: 1666-1675, 2016
- Eekhoff EMW, de Ruiter RD, Smilde BJ, Schoenmaker T, de Vries TJ, Netelenbos C, Hsiao EC, Scott C, Haga N, Grunwald Z, De Cunto CL, di Rocco M, Delai PLR, Diecidue RJ, Madhuri V, Cho TJ, Morhart R, Friedman CS, Zasloff M, Pals G, Shim JH, Gao G, Kaplan F, Pignolo RJ, Micha D. Gene Therapy for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Feasibility and Obstacles. **Hum Gene Ther** 33:782-788, 2022
- Hatsell SJ, Idone V, Wolken DM, Huang L, Kim HJ, Wang L, Wen X, Nannuru KC, Jimenez J, Xie L, Das N, Makhoul G, Chernomorsky R, D'Ambrosio D, Corpina RA, Schoenherr CJ, Feeley K, Yu PB, Yancopoulos GD, Murphy AJ, Economides AN. ACVR1(R206H) receptor mutation causes fibrodysplasia ossificans progressiva by imparting responsiveness to activin A. **Sci Transl Med** 7(303)ra137, 2015.
- Hino K, Horigome K, Nishio M, Komura S, Nagata S, Zhao C, Jin Y, Kawakami K, Yamada Y, Ohta A, Toguchida J, Ikeya M. Activin-A enhances mTOR signaling to promote aberrant chondrogenesis in fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Clin Invest** 127: 3339-3352, 2017
- Hino K, Ikeya M, Horigome K, Matsumoto Y, Ebise H, Nishio M, Sekiguchi K, Shibata M, Nagata S, Matsuda S, Toguchida J. Neofunction of ACVR1 in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Proc Natl Acad Sci USA** 112: 15438-15443, 2015
- Hong CC, Yu PB. Zastosowanie drobnocząsteczkowych inhibitorów BMP w fizjologii i chorobach. **Cytokines Growth Factor Rev** 20: 409-418, 2009.
- Hsiao EC, Di Rocco M, Cali A, Zasloff M, Al Mukaddam M, Pignolo RJ, Grunwald Z, Netelenbos C, Keen R, Baujat G, Brown MA, Cho TJ, De Cunto C, Delai P, Haga N, Morhart R, Scott C, Zhang K, Diecidue RJ, Friedman CS, Kaplan FS, Eekhoff EMW. Special considerations for clinical trials in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Br J Clin Pharmacol** 85: 1199-1207, 2019
- Kaplan FS, Al Mukaddam M, Shore EM. Dwudziesty dziewiąty roczny raport wspólnego projektu badawczego fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Strona internetowa IFOPA i strona internetowa ICC** (www.ifopa.org; www.iccfop.org), 2024
- Kaplan FS, Al Mukaddam M, Baujat G, Cali A, Cho-T-J, DeCunto C, Delai P, Diecidue RJ DiRocco M, Friedman C, Grunwald Z, Haga N, Hsiao EC, Keen R, Morhart R, Netelenbos JC, Scott C, Zasloff MA, Zhang K, Eekhoff EMW, Pignolo RJ. Editorial - The twilight zone: benefit, risk & hope in clinical trials for FOP. **ICCFOP.org; IFOPA.org**. 3 grudnia 2020 r.

- Kaplan FS, Andolina JR, Adamson PC, Teachey DT, Finklestein JZ, Ebb DH, Whitehead B, Jacobs B, Siegel DM, Keen R, Hsiao E, Pignolo RJ. Wczesne obserwacje kliniczne dotyczące stosowania mesylanu imatynibu w FOP: opis siedmiu przypadków. **Bone** 109: 276-280, 2018
- Kaplan J, Kaplan FS, Shore EM. Przywrócenie normalnego poziomu sygnalizacji BMP i różnicowania osteogennego w mezenchymalnych komórkach progenitorowych FOP poprzez celowanie specyficzne dla zmutowanego allelu. **Gene Therapy** 19: 786-790, 2012
- Kaplan FS, Pignolo RJ, Al Mukaddam MM, Shore EM. Twarde cele dla drugiego szkieletu: horyzonty terapeutyczne dla fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Expert Opinion on Orphan Drugs** 5: 291-294, 2017.
- Kaplan FS, Pignolo RJ, Shore EM. Przyznawanie odporności na FOP i łapanie heterotopowego kostnienia w ustawie. **Semin Cell Dev Biol** 49: 30-36, 2016
- Kaplan FS, Shore EM. Derailing heterotopic ossification and RARing to go. **Nat Med** 17: 420-421, 2011
- Katagiri T, Tsukamoto S, Kuratani M, Tsuji S, Nakamura K, Ohte S, Kawaguchi Y, Takaishi K. Blokujące przeciwciało monoklonalne ujawnia dimeryzację wewnątrzkomórkowych domen ALK2 związaną z zaburzeniami genetycznymi. **Nat Commun** 2023 May 25;14(1): 2960
- Lees-Shepard JB, Stoessel SJ, Chandler JT, Bouchard K, Bento P, Apuzzo LN, Devarakonda PM, Hunter JW, Goldhamer DJ. Przeciwciało anti-ACVR1 nasila heterotopowe kostnienie przez progenitory fibroadipogenne u myszy z fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Clin Invest** 2022 Jun 15;132(12):e153795.
- Maekawa H, Kawai S, Nishio M, Nagata S, Jin Y, Yoshitomi H, Matsuda S, Toguchida J. Profilaktyczne leczenie rapamycyną łagodzi naturalnie rozwijające się i indukowane epizodami kostnienie heterotopowe u myszy z ekspresją ludzkiego zmutowanego ACVR1. **Orphanet J Rare Dis** 2020 May 24;15(1):122
- Pignolo RJ, Kaplan FS. Cele lecznicze, projekt badań klinicznych i proponowane postępowanie farmakologiczne w fibrodysplasia ossificans progressiva. **Expert Opinion on Orphan Drugs** s. 1-9, 2020
- Shimono K, Tung W-e, Macolino C, Chi A, Didizian JH, Mundy C, Chandraratna RA, Mishina Y, Enomoto-Iwamoto M, Pacifici M, Iwamoto M. Potent inhibition of heterotopic ossification by nuclear retinoic acid receptor- γ agonists. **Nat Med** 17: 454-460, 2011
- Shore EM, Xu M, Feldman GJ, Fenstermacher DA, Cho T-J, Choi IH, Connor JM, Delai P, Glaser DL, Le Merrer M, Morhart R, Rogers JG, Smith R, Triffitt JT, Urtizberea JA, Zasloff M, Brown MA, Kaplan FS. Powtarzająca się mutacja w receptorze BMP typu I ACVR1 powoduje dziedziczną i sporadyczną fibrodysplasia ossificans progressiva. **Nat Genetics** 38: 525-527, 2006
- Vanhoutte F, Liang S, Ruddy M, Zhao A, Drewery T, Wang Y, DelGizzi R, Forleo-Neto E, Rajadhyaksha M, Herman G, Davis JD. Farmakokinetyka i farmakodynamika garetosmabu (anty-aktywiny A): Wyniki pierwszego badania fazy 1 na ludziach. **J Clin Pharmacol** 2020 Jun 18
- Wang H, Lindborg C, Lounev V, Kim JH, McCarrick-Walmsley R, Xu M, Mangiavini L, Groppe JC, Shore EM, Schipani E, Kaplan FS, Pignolo RJ. Niedotlenienie komórkowe promuje heterotopowe kostnienie poprzez wzmocnienie sygnalizacji BMP. **J Bone Miner Res** 31: 1652-65, 2016

Wang H, Zhang Q, Kaplan FS, Pignolo RJ. Clearance of Senescent Cells from Injured Muscle Abrogates Heterotopic Ossification in Mouse Models of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. **J Bone Miner Res** 37: 95-107, 2022

Wentworth KL, Masharani U, Hsiao EC. Postępy terapeutyczne w blokowaniu kostnienia heterotopowego w fibrodysplasia ossificans progressiva. **Br J Clin Pharmacol** 85: 1180-1187, 2019

Williams EP, Bagarova J, Kerr G, Xia DD, Place ES, Dey D, Shen Y, Bocobo GA, Mohedas AH, Huang X, Sanderson PE, Lee A, Zheng W, Economides AN, Smith JC, Yu PB, Bullock AN. Sarakatinib jest skutecznym kandydatem klinicznym w fibrodysplasia ossificans progressiva. **JCI Insight** 2021 Mar 11: 95042

Yang YS, Kim JM, Xie J, Chaugule S, Lin C, Ma H, Hsiao E, Hong J, Chun H, Shore EM, Kaplan FS, Gao G, Shim JH. Tłumienie heterotopowego kostnienia w fibrodysplasia ossificans progressiva przy użyciu dostarczania genu AAV. **Nat Commun** 2022 Oct 19;13(1):6175

14. Wyniki badań klinicznych w FOP

W tej części Wytycznych przedstawiono w skrócie recenzowane, opublikowane wyniki zarejestrowanych badań klinicznych (clinicaltrials.gov) dotyczących FOP. Zainteresowanych czytelników odsyłamy do pełnych manuskryptów.

Palowaroten

W kontrolowanym placebo badaniu fazy II z podwójnie ślepą próbą ([NCT02190747](#)) oceniano palowaroten, dostępny doustnie selektywny agonista receptora gamma kwasu retinowego, w zapobieganiu HO u pacjentów z FOP.

Chociaż wyniki te nie były istotne statystycznie, wspierały one dalszą ocenę palowarotenu w zapobieganiu HO w FOP w większych badaniach (Pignolo, Baujat i in., 2022).

W publikacji w **The Journal of Bone & Mineral Research** doniesiono, że palowaroten, agonista receptora RAR γ , zmniejsza nowe kostnienie heterotopowe (HO) w otwartym badaniu fazy 3 (Pignolo, Hsiao i in., 2022). W jednoramiennym, otwartym badaniu fazy 3 MOVE ([NCT03312634](#)) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo palowarotenu u pacjentów z FOP. Wyniki porównano z badaniem historii naturalnej FOP (NHS; [NCT02322255](#)) uczestników nieleczonych poza standardową opieką. Pierwszorzędownym punktem końcowym była roczna zmiana nowej objętości HO w porównaniu z uczestnikami NHS (w niskodawkowej tomografii komputerowej całego ciała [WBCT]). Dwunastomiesięczne analizy okresowe spełniły kryteria daremności. 18-miesięczne analizy pośrednie post hoc wykazały 99,4% prawdopodobieństwo jakiegokolwiek zmniejszenia nowej HO z palowarotenenem w porównaniu z uczestnikami NHS. Zannualizowana liczba nowych przypadków HO była o 60% niższa w grupie MOVE w porównaniu z grupą NHS. Wszyscy pacjenci leczeni palowarotenenem zgłosili ≥ 1 zdarzenie niepożądane (AE); 97,0% zgłosiło ≥ 1 zdarzenie niepożądane związane z retinoidami; 29,3% zgłosiło ≥ 1 poważne zdarzenie niepożądane, w tym przedwczesne zamknięcie kości piszczelowej (PPC)/zaburzenie kości piszczelowej u 21/57 (36,8%) pacjentów w wieku < 14 lat.

Analizy obliczeniowe post hoc z wykorzystaniem WBCT wykazały zmniejszoną gęstość mineralną, zawartość i wytrzymałość kości kręgow oraz zwiększone ryzyko złamań kręgow u pacjentów leczonych palowarotenenem. Tak więc analizy post hoc wykazały dowody na umiarkowaną skuteczność palowarotenu w zmniejszaniu nowej HO w FOP, ale wysokie ryzyko PPC u niedojrzałych szkieletowo pacjentów (Pignolo, Hsiao i in., 2023).

Palovaroten został zatwierdzony do stosowania w FOP przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) w dniu 16 sierpnia 2023 r. do stosowania u chłopców w wieku powyżej 10 lat i dziewcząt w wieku powyżej 8 lat (gdy osiągnięto 90% ich wzrostu, w oparciu o średnie krajowe). Należy zauważyć, że nie oczekuje się, aby palovaroten zmieniał aktywność flary, ponieważ głównym celem molekularnym jest tworzenie nowego kostnienia heterotopowego. Ponadto palovaroten nie powinien być przyjmowany z niektórymi lekami ze względu na ryzyko interakcji, w tym

tetracykliny (takie jak tetracyklina, doksycyklina, minocyklina itp.) lub leki silnie indukujące Cyp3A4.

Międzynarodowa Rada Kliniczna ds. FOP (ICC) wydała następujące oficjalne oświadczenie w sierpniu 2023 r.:

Oświadczenie Międzynarodowej Rady Klinicznej (ICC) dotyczące palowarotenu w FOP

Międzynarodowa Rada Kliniczna (ICC) ds. FOP jest świadoma ostatnich decyzji Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), Europejskiej Agencji Leków i Health Canada w sprawie stosowania palowarotenu w leczeniu fibrodysplazji kostniejącej postępującej (FOP). ICC nie ma bezpośredniego wpływu na te decyzje regulacyjne, ponieważ uważamy, że ważne jest, aby procesy przeglądu i regulacji przebiegały zgodnie z ustalonymi zasadami naukowymi i prawnymi.

W dniu 16 sierpnia 2023 r. amerykańska FDA ogłosiła zatwierdzenie palowarotenu do leczenia FOP. Palowaroten został oceniony przez inne agencje regulacyjne, w tym zatwierdzony przez Health Canada w styczniu 2022 r. i odrzucony przez Europejską Agencję Leków (EMA) w czerwcu 2023 r.

Komitet doradczy FDA w czerwcu 2023 r. wydał niejednogólną pozytywną rekomendację, z istotnymi obawami dotyczącymi stosunku korzyści do ryzyka, znacznego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych oraz polegania na analizach danych post-hoc.

FOP jest wyniszczającą chorobą genetyczną, w której postępujące nieprawidłowe tworzenie kości (kostnienie heterotopowe, HO) prowadzi do utraty mobilności, niezależności i jakości życia. Do tej pory dostępne są jedynie metody leczenia objawowego. Palowaroten jest małą cząsteczką w klasie retinoidów i stanowi pierwszy lek zatwierdzony specjalnie w celu zmniejszenia tworzenia nowych HO u pacjentów z FOP.

ICC dokonała przeglądu danych publicznie przedstawionych komitetowi doradczemu FDA w czerwcu 2023 r., a także dokonała przeglądu publikacji z badania historii naturalnej (Pignolo i in. Genet. Med 2022) oraz badania III fazy MOVE (Pignolo i in., J Bone Mineral Res 2023). Pierwotna analiza danych wzbudziła poważne obawy co do skuteczności palowarotenu w blokowaniu powstawania nowych HO i w rzetelności spełnienia kryteria daremności dotyczące przerwania badania z powodu tych obaw.

Badanie danych po odślepieniu ujawniło braki w planowanej metodzie analizy. Wielokrotne późniejsze analizy post-hoc, przeprowadzone zarówno przez Ipsen, jak i FDA, sugerowały, że palowaroten prawdopodobnie zmniejszył tworzenie nowych HO o 50-60%. Badanie III fazy MOVE wykazało również, że palowaroten miał znaczące skutki uboczne, w tym ryzyko wczesnego zamknięcia płytki wzrostu u młodszych pacjentów z FOP i powikłania związane z lekami z grupy retinoidów (wysypka skórna, suchość skóry i oczu, możliwa utrata kości itp.)

Członkowie ICC zdecydowanie wspierają ciągły rozwój terapii w leczeniu niszczycielskich skutków FOP.

Palowaroten stanowi pierwszy krok w tym kierunku, zatwierdzony w USA, Kanadzie i Zjednoczonych Emiratach Arabskich. Jednak ICC uważa również, że istnieją znaczące ograniczenia istniejących danych - w szczególności z konieczności krótkoterminowe wyniki badań klinicznych leku, który ma być stosowany przez całe życie; wciąż niezadane pytania dotyczące dokładnej skuteczności redukcji tworzenia kości HO; niejasny wpływ na długoterminowe wyniki funkcjonalne; oraz potencjał znacznych skutków ubocznych i toksyczności kości, zwłaszcza u dzieci.

W związku z tym ICC zaleca:

- *Jeśli pacjent z FOP rozważa stosowanie palowarotenu, należy szczegółowo omówić z pacjentem i jego zespołem medycznym potencjalne korzyści i zagrożenia opisane w ulotce dołączonej do opakowania, w publikacji dotyczącej badania MOVE oraz w kolejnych publikacjach.*
- *Należy wyraźnie omówić dodatkowe zagrożenia, w tym potencjalny wpływ na zdrowie kości (utrata masy kostnej), suchość skóry / błon śluzowych i powikłania, potencjalne powikłania dotyczące oczu oraz ryzyko wad rozwojowych płodu w czasie ciąży. ICC popiera dalszą ścisłą długoterminową obserwację tych potencjalnych powikłań.*
- *Należy przeprowadzić długoterminowe, szczegółowe badanie bezpieczeństwa i skuteczności palowarotenu, takie jak rejestr lub sformalizowane badanie długoterminowe.*
- *Standardowe terapie, zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych dotyczących leczenia FOP (dostępnych na stronie ICCFOP.org), powinny być nadal stosowane w połączeniu z palowaroteniem, w zależności od potrzeb i zgodnie z zaleceniami zespołu medycznego pacjenta.*
- *Należy ułatwić dostęp do palowarotenu po przystępnej cenie na całym świecie, w tym zapewnić rozsądne koszty terapii.*
- *Ze względu na znaną teratogenność leków z grupy retinoidów, podczas stosowania palowarotenu należy uważnie monitorować pacjentów w celu zapobiegania ciąży.*
- *Należy wymagać starannej edukacji w zakresie potencjalnych interakcji lekowych, w tym z antybiotykami, takimi jak tetracyklina lub doksycyklina.*
- *Pacjenci nie powinni stosować palowarotenu o jakości innej niż farmaceutyczna.*

ICC nadal wspiera otwarte dyskusje i udostępnianie danych we wszystkich badaniach klinicznych i badaniach, w których badane są potencjalne terapie FOP.

Podczas gdy większość członków ICC uważa, że palowaroten może przynosić korzyści w opiece nad pacjentami z FOP, wielu członków ICC miało poważne obawy dotyczące jego zatwierdzenia i stosowania. Obawy te obejmują wysokie ryzyko wpływu na płytkę wzrostu u małych dzieci z FOP, co prowadzi do potencjalnego stwierdzenia, że palowaroten nigdy nie powinien być stosowany u rosnących dzieci. Ponadto długoterminowe ryzyko związane z leczeniem palowaroteniem pozostaje nieznanne i może skutkować poważnymi wtórnymi powikłaniami, które nie zostały jeszcze zidentyfikowane. Co więcej, stosowanie palowarotenu może wpływać na zdolność pacjenta do przyjmowania niektórych leków lub uczestniczenia w badaniach klinicznych.

Wytyczne dotyczące leczenia FOP na stronie ICCFOP.org zostaną zaktualizowane o dodatkowe informacje, gdy palowaroten będzie dostępny na rynku w jurysdykcjach, w których został zatwierdzony. Ponadto ICC planuje przyszły manuskrypt przeglądowny dotyczący palowarotenu".

W publikacji w **Nature Medicine** doniesiono, że dożylny garetosmab, inhibitor aktywiny A, zmniejsza heterotopowe kostnienie i zaostrzenia u dorosłych z FOP w małym, wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu fazy 2 [LUMINA-1 ([NCT03188666](#)) Di Rocco i in., 2023].

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej garetosmab lub placebo. W okresie 1 zaobserwowano tendencję do zmniejszania HO przez garetosmab w porównaniu z placebo (24,6%), głównie dzięki niemal całkowitemu zapobieganiu nowym zmianom. Zaostrzenia były znacznie zmniejszone. U pacjentów otrzymujących placebo, którzy przeszli na garetosmab w okresie 2, u żadnego pacjenta nie wystąpiły nowe zmiany HO. Garetosmab wiązał się z większą liczbą zdarzeń niepożądanych niż placebo: łagodnym nawracającym krwawieniem z nosa, madarozą i infekcjami skóry/tkanek miękkich. Ogólnie rzecz biorąc, zdarzenia niepożądane AE miały przeważnie łagodne nasilenie. Pięć zgonów (5/44; 11,4%) wystąpiło albo w okresie 2, albo w otwartym przedłużeniu badania. Zgony były związane z wyjściowym nasileniem choroby u niektórych, istniejącymi wcześniej chorobami współistniejącymi u innych i wystąpiły po 8-16 dawkach (mediana: 15) garetosmabu w otwartej etykietce/okresach obserwacji. Garetosmab zmniejszał zaostrzenia i zapobiegał powstawaniu nowych zmian HO u pacjentów z FOP. Chociaż zgłaszane działania niepożądane miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego, liczba zgonów była nieoczekiwanie wysoka jak na tak małe badanie. Pięć zgonów (5 z 44; 11,4%) wystąpiło w okresie otwartej próby. Chociaż uznano, że jest mało prawdopodobne, aby były one związane z garetosmabem, nie można wykluczyć związku przyczynowego (Di Rocco i in., 2023).

Referencje

- Pignolo RJ, Baujat G, Hsiao EC, Keen R, Wilson A, Packman J, Strahs AL, Grogan DR, Kaplan FS. Palovarotene for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP): Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Phase 2 Trial. **J Bone Miner Res** 37: 1891-1902, 2022
- Pignolo RJ, Hsiao EC, Al Mukaddam M, Baujat G, Berglund SK, Brown MA, Cheung AM, De Cunto C, Delai P, Haga N, Kannu P, Keen R, Le Quan Sang KH, Mancilla EE, Marino R, Strahs A, Kaplan FS. Reduction of New Heterotopic Ossification (HO) in the Open-Label, Phase 3 MOVE Trial of Palovarotene for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP). **J Bone Miner Res** 38: 381-394, 2023
- Di Rocco M, Forleo-Neto E, Pignolo RJ, Keen R, Orcel P, Funck-Brentano T, Roux C, Kolta S, Madeo A, Bubbear JS, Tabarkiewicz J, Szczepanek M, Bachiller-Corral J, Cheung AM, Dahir KM, Botman E, Rajmakers PG, Al Mukaddam M, Tile L, Portal-Celhay C, Sarkar N, Hou P, Musser BJ, Boyapati A, Mohammadi K, Mellis SJ, Rankin AJ, Economides AN, Trotter DG, Herman GA, O'Meara SJ, DelGizzi R, Weinreich DM, Yancopoulos GD, Eekhoff EMW, Kaplan FS. Garetosmab w fibrodysplasia ossificans progressiva: randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie fazy 2. **Nat Med** 29: 2615-2624, 2023

V. SZCZEGÓLNE WZGLĘDY MEDYCZNE W FOP

1. Wprowadzenie

U osób z FOP mogą również wystąpić typowe problemy (choroby pęcherzyka żółciowego, zapalenie wyrostka robaczkowego, przeziębienia, bóle ucha itp. Ogólnie rzecz biorąc, najbezpieczniejszym sposobem diagnozowania i leczenia tych problemów u pacjenta z FOP jest zadanie pytania: "Jak oceniłbym tego pacjenta, gdyby nie miał FOP?". Następnie można zastosować "filtr FOP", aby zapytać: "Biorąc pod uwagę charakter możliwego współistniejącego problemu medycznego i względne ryzyko, jakie ten konkretny problem stanowi w odniesieniu do FOP, czy istnieją jakieś procedury diagnostyczne lub lecznicze, które powinny lub nie powinny być podejmowane (a może alternatywne procedury diagnostyczne mogą być bardziej odpowiednie)?" Stosując takie podejście, często można rozwiązać dylematy diagnostyczne i zapewnić odpowiednią opiekę. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z ekspertami w dziedzinie FOP (Kaplan i in., 2018; patrz rozdział XII - Dane kontaktowe autorów).

Oprócz typowych problemów medycznych, z którymi mogą borykać się osoby z FOP, istnieje szereg specjalnych kwestii medycznych dla pacjentów z FOP, które zasługują na szczególną uwagę. Zostały one przedstawione poniżej.

2. Zapobieganie urazom w FOP

Zapobieganie urazom tkanek miękkich i uszkodzeniom mięśni pozostaje cechą charakterystyczną leczenia FOP. Należy unikać wstrzyknięć domięśniowych. Rutynowe szczepienia przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi w dzieciństwie podawane domięśniowo stwarzają znaczne ryzyko trwałego kostnienia heterotopowego (HO), podobnie jak nakłucia tętnic, podczas gdy szczepienia przeciwko odrze, śwince i różyczce podawane podskórnym i rutynowe nakłucia żyły stwarzają niewielkie ryzyko (Lanchoney i in., 1995). Biopsje zmian FOP nigdy nie są wskazane i prawdopodobnie spowodują dodatkowe HO. Planowe amputacje nigdy nie są wskazane.

Trwała ankyloza szczęki może zostać wywołana przez minimalny uraz tkanek miękkich podczas rutynowej opieki stomatologicznej. Konieczne jest zachowanie szczególnych środków ostrożności podczas wykonywania zabiegów stomatologicznych u osób z FOP. Należy unikać nadmiernego rozciągania szczęki i domięśniowych iniekcji znieczulenia miejscowego. Blokady żuchwy powodują uraz mięśni, który prowadzi do HO, a leki znieczulające miejscowo są niezwykle toksyczne dla mięśni szkieletowych (Luchetti i in., 1996).

Upadki pacjentów z FOP mogą prowadzić do poważnych obrażeń i zaostrzeń. U pacjentów z FOP występuje samonapędzający się cykl upadków. Drobne urazy tkanek miękkich często prowadzą do poważnych zaostrzeń FOP, które skutkują HO i zeszywnieniem stawów. Ograniczenie ruchomości wynikające z ankylozy stawów poważnie upośledza mechanizmy równowagi i powoduje niestabilność, co skutkuje większą liczbą upadków (Glaser i in., 1998).

Upadki w populacji z FOP częściej skutkują poważnymi urazami głowy, utratą przytomności, wstrząsami mózgu oraz urazami szyi i pleców, w porównaniu do osób, które nie cierpią na FOP. Osoby z FOP często nie są w stanie używać kończyn górnych do amortyzowania skutków upadku. Pacjenci z FOP są znacznie bardziej narażeni na przyjęcie do szpitala po upadku i trwałą zmianę funkcji fizycznej z powodu upadku. W grupie 135 pacjentów z FOP, 67% zgłoszonych upadków spowodowało zaostrzenie FOP. Używanie

kasku przez młodych pacjentów może pomóc zmniejszyć częstotliwość poważnych urazów głowy, które mogą wynikać z upadków (Glaser i in., 1998).

Środki zapobiegające upadkom powinny być ukierunkowane na modyfikację aktywności, poprawę bezpieczeństwa w gospodarstwie domowym, korzystanie z urządzeń do poruszania się (takich jak laska, jeśli to możliwe) oraz stosowanie ochronnych nakryć głowy. Pomocne może być również przekierowanie aktywności na mniej fizycznie interaktywne zabawy. Całkowite unikanie okoliczności wysokiego ryzyka może ograniczyć liczbę upadków, ale może również zagrozić poziomowi funkcjonalności i niezależności pacjenta i może być nie do zaakceptowania dla wielu osób. Dostosowanie środowiska życia w celu zmniejszenia liczby upadków w domu może obejmować instalację poręczy podtrzymujących na schodach, zabezpieczenie luźnych dywanów, usunięcie przedmiotów z chodników i wyeliminowanie nierówności podłogi, w tym progów ościeżnic drzwiowych. Zapobieganie upadkom spowodowanym zaburzeniami równowagi rozpoczyna się od stabilizacji chodu. Korzystanie z laski lub urządzenia stabilizującego może poprawić równowagę u wielu pacjentów. W przypadku bardziej mobilnych osób, użycie laski lub chodzika pomoże w stabilizacji.

W razie upadku należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną, zwłaszcza w przypadku podejrzenia urazu głowy lub szyi. Każdy uraz głowy lub szyi należy uznać za poważny, dopóki nie zostanie udowodnione inaczej. Kilka typowych oznak i objawów poważnego urazu głowy obejmuje nasilający się ból głowy, zawroty głowy, senność, ośpienie, osłabienie, dezorientację lub utratę przytomności. Objawy te często pojawiają się dopiero kilka godzin po urazie. Pacjent z FOP powinien zostać dokładnie zbadany przez pracownika służby zdrowia, jeśli podejrzewa się uraz głowy lub szyi.

Jak wspomniano wcześniej, stosowanie prednizonu należy rozważyć profilaktycznie po poważnych urazach tkanek miękkich lub w okresie okołoperacyjnym. Dawka kortykosteroidów zależy od masy ciała. Typowa dawka prednizonu wynosi 1-2 mg/kg/dobę (do 100 mg), podawana jako pojedyncza dawka dobową przez nie więcej niż 4 dni (Tabela 1). W celu uzyskania jak najmniejszego efektu supresyjnego na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza, leki należy przyjmować rano.

Referencje

Glaser DL, Rocke DM, Kaplan FS. Katastrofalne upadki u pacjentów z fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop** 346: 110-116, 1998

Lanchoney TF, Cohen RB, Rocke DM, Zasloff MA, Kaplan FS. Permanent heterotopic ossification at the injection site after diphtheria-tetanus-pertussis immunizations in children who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Pediatrics** 126: 762-764, 1995

Luchetti W, Cohen RB, Hahn GV, Rocke DM, Helpin M, Zasloff M, Kaplan FS. Poważne ograniczenie ruchów żuchwy po wstrzyknięciu środka miejscowo znieczulającego u pacjentów z fibrodysplasia ossificans progressiva. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 81: 21-25, 1996

3. Guzki skóry głowy w FOP

Guzki na skórze głowy to ogniska zapalne na głowie, często pojawiające się w dzieciństwie - często są to pierwsze poporodowe objawy FOP. Guzki na skórze głowy mają niewielkie znaczenie kliniczne pomimo ich często dużych rozmiarów i niepokojącego wyglądu.

Guzki na skórze głowy są odnotowywane w bardzo niewielu publikacjach (Kitterman i wsp., 2005; Piram i wsp., 2011; Kardile i wsp., 2012; Al Kaissi i wsp., 2016). Są one często zgłaszane jako pierwszy objaw FOP, począwszy od okresu noworodkowego (około 10% przypadków (Kitterman i wsp., 2005), ale mogą być również niedostatecznie rozpoznany objawem w każdym wieku. Mediana wieku wystąpienia wynosi 1,5

roku (Piram i in., 2011).

Klinicznie guzki skóry głowy mogą być pojedyncze lub liczne, nieruchome, o zmiennej wielkości, od wielkości orzecha włoskiego do dużej objętości, takiej jak piłka tenisowa. Mogą być bezobjawowe lub bolesne tylko na początku. Zwykle pojawiają się i ustępują samoistnie lub mogą rozwinąć się po urazie lub infekcji, lub u dziecka, które pozornie jest zdrowe.

Radiogramy nie są konieczne, ale zazwyczaj wykazują początkowe pogrubienie tkanek miękkich z niewielkimi strefami HO po kilku miesiącach. Należy unikać biopsji/wycięcia chirurgicznego lub aspiracji cienkoigłowej do badań cytologicznych i histologicznych. Wyniki badań histopatologicznych u trzech pacjentów zostały opisane przez Piram et al., 2011 jako proliferacja krótkich komórek w kształcie wrzeczona w głębokiej tkance podskórnej, z obfitym zrębem kolagenowym i rozproszonymi komórkami zapalnymi (komórki tuczne i limfocyty T) oraz licznymi naczyniami.

Korelacja między ich obecnością a genotypem nie jest szczegółowa w kilku zgłoszonych przypadkach, ale wydaje się, że są one związane z klasyczną mutacją R206H w ACVR1 w wielu badanych przypadkach.

Występowanie pojedynczych lub mnogich guzków na skórze głowy w okresie niemowlęcym jest ważnym wczesnym objawem FOP i może być pierwszą oznaką poporodowego zaostrzenia choroby. Obecność guzków na skórze głowy w okresie niemowlęcym powinna skłonić do natychmiastowego zbadania dużych palców stóp - scenariusz kliniczny, który może odpowiednio przyspieszyć prawidłową diagnozę FOP.

Tak więc, co ważne, gdy widoczne są guzki na skórze głowy, należy zbadać palce! Co ważniejsze, nie wolno wykonywać biopsji. Można zalecić leczenie objawowe, ale nie stosuje się sterydów, ponieważ nie dotyczy to stawów. Pomimo często niepokojącego wyglądu, leczenie nie jest konieczne. Obrzęk ustępuje z czasem - a jeśli dojdzie do kostnienia, często dochodzi do przebudowy, ponieważ zmiany są zintegrowane z rosnącą czaszką.

Referencje

Al Kaissi A, Kenis V, Ben Ghachem M, Hofstaetter J, Grill F, Ganger R, Kircher SG. Różnorodność fenotypów klinicznych u pacjentów z fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Clin Med Res** 8: 246-253, 2016

Kitterman JA, Kantanie S, Rocke DM, Kaplan FS. Szkody jatrogenne spowodowane błędami diagnostycznymi w FOP. **Pediatrics** 116: 654-661, 2005

Kardile M, Nayak S, Nagaraja HS, Mishra AK. Fibrodysplasia ossificans progressiva u czteroletniego dziecka. **J Orthop Case Rep** 2: 17-20, 2012

Piram M, Le Merrer M, Bughin V, De Prost Y, Fraitag S, Bodemer C. Scalp nodules as a presenting sign of fibrodysplasia ossificans progressiva: a register-based study. **J Am Acad Dermatol** 64: 97-101, 2011.

4. Deformacja kręgosłupa w FOP

Deformacje kręgosłupa są powszechne u osób z FOP. Badanie przeprowadzone na 40 pacjentach z FOP wykazało, że 65% z nich miało radiologiczne objawy skoliozy. Początkową nieprawidłowością kliniczną była szybko rozwijająca się skolioza związana ze spontanicznym uszkodzeniem tkanek miękkich przykręgowych. Po ustaleniu, deformacje te prowadzą do szybkiej, trwałej utraty mobilności i postępującej deformacji kręgosłupa wraz ze wzrostem (Shah i in., 1994).

Utworzenie jednostronnego mostka kostnego wzdłuż kręgosłupa przed osiągnięciem dojrzałości szkieletowej ogranicza wzrost po ipsilateralnej stronie kręgosłupa, podczas gdy wzrost jest kontynuowany bez przeszkód po stronie przeciwnej. Jeśli most kostny występuje obustronnie, a oba mosty są względnie symetryczne, lub jeśli most kostny tworzy się po osiągnięciu dojrzałości szkieletowej, skolioza nie wystąpi.

Ciężka skolioza w FOP może prowadzić do pochylenia miednicy, podobnego do tego obserwowanego w skoliozach wynikających z innych przyczyn, a pochylenie może zaburzać równowagę tułowia, a także równowagę w pozycji stojącej i/lub siedzącej.

Anegdotyczne doświadczenia pięciu pacjentów sugerują, że tradycyjne podejście operacyjne do skoliozy u pacjentów z FOP może poważnie zaostrić chorobę. Co więcej, u trzech pacjentów z tej serii, u których skolioza została skorygowana operacyjnie, postęp krzywizny kręgosłupa utrzymywał się nawet po artrodezii kręgosłupa. U dwóch z tych pacjentów artrodeza została wykonana z tyłu, a nie z przodu. W związku z tym dalszy wzrost kręgosłupa do przodu nasilił deformację rotacyjną.

Wskazania do korekcji deformacji kręgosłupa związanych z bardziej typowymi rodzajami skoliozy nie dotyczą pacjentów z FOP. Przy ograniczonej dostępnej wiedzy ryzyko poważnych powikłań (w szczególności zaostrenie HO w miejscach odległych od pola operacyjnego), które są związane z korekcją deformacji kręgosłupa w FOP, prawdopodobnie przewyższa korzyści (Shah i in., 1994). Jednak wraz z większą wiedzą na temat historii naturalnej FOP i nowszych technik chirurgicznych, te stare twierdzenia są poddawane dokładnej ponownej analizie w poszczególnych przypadkach.

Badanie trzech pacjentów z szybko rozwijającymi się deformacjami podbródka sugeruje, że bardziej agresywne podejście chirurgiczne może być konieczne w celu zapobiegania i/lub korygowania takich szybko postępujących deformacji u pacjentów z FOP (Moore i in., 2009).

Referencje

Moore R, Dormans J, Drummond DS, Shore EM, Kaplan FS, Auerbach J. Chin-on-chest deformation in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **J Bone Joint Surg Am** 91: 1497-1502, 2009.

Shah P, Zasloff MA, Drummond, D, Kaplan FS. Deformacja kręgosłupa u pacjentów z FOP. **J Bone Joint Surg Am** 76: 1442-1450, 1994

5. Czynność krążeniowo-oddechowa w FOP

Niedawne badanie historii naturalnej wykazało, że osoby z mutacją ACVR1R206H mają zwiększoną częstość występowania zaburzeń przewodzenia serca w elektrokardiogramie. Nieprawidłowości przewodzenia były obecne w 45,3% wyjściowych EKG, przy czym większość nieprawidłowości sklasyfikowano jako niespecyficzne opóźnienie przewodzenia śródkomorowego (37,7%). Dokładniej, 22,2% pacjentów w wieku powyżej 18 lat miało zaburzenia przewodzenia, co było znacznie wyższe niż w opublikowanym wcześniej badaniu zdrowej populacji (5,9%; n = 3978) ($p < 0,00001$). Pacjenci z FOP w wieku poniżej 18 lat również mieli wysoką częstość występowania zaburzeń przewodzenia (62,3%). Dane z 12-miesięcznej obserwacji były podobne do wyników wyjściowych. Nieprawidłowości w przewodzeniu nie korelowały z deformacjami ściany klatki piersiowej, skoliozą, wynikami testów czynności płuc ani zwiększonymi wynikami w skali Cumulative Analog Joint Involvement Scale (CAJIS). Echokardiogramy 22 pacjentów z FOP ujawniły osiem strukturalnych nieprawidłowości serca, z których tylko jedna

korelowała z nieprawidłowościami przewodzenia (Kou i in., 2020).

Podsumowując, u osób z FOP mogą występować subkliniczne zaburzenia przewodzenia objawiające się w EKG, niezależnie od kostnienia heterotopowego. Chociaż klinicznie istotna choroba serca nie jest zwykle związana z FOP, a kliniczne implikacje dla ryzyka sercowo-naczyniowego pozostają niejasne, wiedza na temat zmian w EKG i echokardiogramie jest ważna dla opieki klinicznej i badań naukowych u pacjentów z FOP. Dalsze badania nad tym, w jaki sposób ACVR1/ALK2^{R206H} wpływa na zdrowie serca, pomogą wyjaśnić podstawowy mechanizm (Kou i in., 2020).

U pacjentów z FOP rozwija się zespół niewydolności klatki piersiowej (TIS), który może prowadzić do zagrażających życiu powikłań. Cechy przyczyniające się do TIS u pacjentów z FOP obejmują:

- Wady rozwojowe kostno-kostne z ortotopową ankylozą stawów kostno-kostnych
- Skostnienie mięśni międzyżebrowych, mięśni przykręgosłupowych i rozciągnięć
- Postępująca deformacja kręgosłupa, w tym kifoskolioza lub lordoza piersiowa

Zapalenie płuc, hipoksemia, hiperkarbia, nadciśnienie płucne i prawostronna niewydolność serca to główne zagrożenia dla życia wynikające z TIS u pacjentów z FOP. Środki profilaktyczne mające na celu zmaksymalizowanie czynności płuc, zminimalizowanie niewydolności oddechowej oraz zapobieganie grypie i zapaleniu płuc są pomocne w zmniejszeniu zachorowalności i śmiertelności z powodu TIS u pacjentów z FOP (Kussmaul i in., 1998; Kaplan i Glaser, 2005; Kaplan i in., 2010). Pulmonolog powinien być wcześniej zaangażowany w regularne oceny spirometryczne i badania snu w razie potrzeby.

U osób z FOP dochodzi do postępującego ograniczenia rozszerzalności klatki piersiowej, co skutkuje restrykcyjną chorobą płuc, ze zmniejszoną pojemnością życiową, ale bez przeszkód w przepływie powietrza. Osoby z zaawansowaną chorobą mają bardzo ograniczone rozszerzanie klatki piersiowej i polegają na przeponie podczas wdechu (Kussmaul i in., 1998). Niska pojemność wdechowa w wielu przypadkach skutkuje niskim natężeniem przepływu wydechowego.

W konsekwencji osoby z FOP są narażone na niedodmę, zatrzymanie wydzieliny, hipoksemię, hiperkarbię i zapalenie płuc. Wszyscy pacjenci mieli nieprawidłową spirometrię wtórną do TIS. Infekcja klatki piersiowej w obecności zmniejszonej rezerwy płucnej jest głównym zagrożeniem dla życia pacjentów z FOP. Wielu pacjentów miało nieprawidłowe elektrokardiogramy, z dowodami dysfunkcji prawej komory. Sugeruje się, że obecność ciężkiej restrykcyjnej choroby ściany klatki piersiowej wiąże się z wysoką częstością występowania nieprawidłowości prawej komory (Kaplan i in., 2010).

Niewydolność oddechowa i serce płucne są cechami ciężkiego TIS (Shah i wsp., 1974). W szczegółowym opisie tego problemu (Bergofsky i wsp., 1979) odnotowano przerost prawej komory serca w co najmniej 10% przypadków.

Nadciśnienie płucne było częstym stwierdzeniem, które autorzy przypisali zwiększonemu oporowi naczyniowemu i skutkom przedłużonej hipowentylacji pęcherzyków płucnych.

Problemy z oddychaniem obserwowane u pacjentów z FOP są podobne do tych obserwowanych u pacjentów z osłabieniem mięśni oddechowych, takich jak uszkodzenie rdzenia kręgowego w odcinku szyjnym lub inne nieprawidłowości szkieletowe, takie jak kifoskolioza. Strategie podobne do tych stosowanych w tych innych populacjach w celu zmaksymalizowania funkcjonalności mięśni oddechowych i oczyszczania wydzielin mogą być korzystne u osób z FOP.

Trening mięśni wdechowych i wydechowych powinien być rutynowo praktykowany i rozpoczęty w wieku diagnozy. Dostępnych jest wiele różnych spirometrów zachęcających do głębokiego

oddychania. Urządzenia do treningu mięśni wdechowych umożliwiają progresywny trening przepony.

Należy zwrócić szczególną uwagę na zapobieganie i leczenie współistniejących infekcji klatki piersiowej. Takie środki powinny obejmować profilaktyczne szczepienia przeciwko pneumokokowemu zapaleniu płuc i grypie (podawane podskórnie), fizjoterapię klatki piersiowej i szybkie leczenie antybiotykami wczesnego zakażenia klatki piersiowej.

Jeśli to możliwe, należy unikać operacji górnej części brzucha, ponieważ zaburza ona oddychanie przeponowe. Pomocne mogą być badania snu w celu oceny bezdechu sennego. Pomocne mogą być również urządzenia do oddychania wspomaganego dodatnim ciśnieniem, takie jak maski BiPAP® (dwupoziomowe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych) bez użycia dodatkowego tlenu. Nocny CPAP i nieinwazyjna wentylacja powietrzem z otoczenia mogą być skutecznymi metodami leczenia nocnej hipowentylacji/hipoksemii.

Pacjenci z FOP, którzy mają zaawansowany TIS i którzy używają niemonitorowanego tlenu, mają wysokie ryzyko nagłej śmierci. Nagła korekta ciśnienia tlenu w obecności przewlekłej retencji dwutlenku węgla hamuje napęd oddechowy. Pacjenci z FOP i ciężkim TIS nie powinni używać dodatkowego tlenu w warunkach niemonitorowanych (Kaplan & Glaser, 2005; Kaplan et al., 2010).

Podczas hospitalizacji lub w bardziej zaawansowanej chorobie osoby z FOP mogą mieć problemy z usuwaniem wydzieliny. Może to prowadzić do niedodmy, zapalenia płuc i niewydolności oddechowej wymagającej intubacji dotchawiczej. Klirens wydzieliny jest zwiększany przez odpowiednie nawodnienie, guaifenezynę, leki rozszerzające oskrzela i mukolityki, w zależności od potrzeb. Jeśli rozważana jest intubacja dotchawicza lub zabieg chirurgiczny, zalecana jest nosowa intubacja tchawicy (Kilmartin et al. 2014). W przypadku zabiegów chirurgicznych lub interwencyjnych najważniejszy jest starannie opracowany plan znieczulenia. Planowanie ekstubacji tchawicy należy rozważyć w stosunku do wykonania tracheostomii, jeśli spodziewana jest zbliżająca się niewydolność oddechowa z powodu zaawansowanego TIS. Opieka pooperacyjna powinna być przypisana do oddziału intensywnej terapii.

Wiele można również zrobić w zakresie profilaktyki. Osoby z FOP często rodzą się z wrodzonymi wadami stawów krzyżowo-biodrowych, które powodują pewien stopień ograniczenia klatki piersiowej nawet przed pojawieniem się kości heterotopowej, chociaż ograniczenia te mogą nie prowadzić do żadnych problemów klinicznych we wczesnym okresie życia. Jednakże, z powodu tych ograniczeń, osoby z FOP są bardziej skłonne do polegania, nawet we wczesnym okresie życia, na oddychaniu przeponowym. Zaleca się, aby osoby z FOP były oceniane przez pulmonologa przed końcem pierwszej dekady życia w celu wykonania podstawowych testów czynności płuc i echokardiogramów. Wyniki tych badań mogą dodatkowo pomóc w prowadzeniu opieki profilaktycznej nad układem sercowo-płucnym.

Dostępnych jest kilka urządzeń do rozluźniania wydzieliny, od stosunkowo prostych urządzeń ręcznych, które powodują wibracje ścian dróg oddechowych podczas wydechu, przez odzież, która wibruje ścianę klatki piersiowej, po zaawansowane technologicznie specjalistyczne łóżka, które obracają się i oscylują. Należy zachować ostrożność podczas korzystania z takich urządzeń u pacjentów ze słabym kaszlem, ponieważ mogą oni nie być w stanie wykrztusić wydzieliny po jej rozluźnieniu. Zastosowanie mechanicznej insuflacji - insuflacja może nieinwazyjnie odciągać zatrzymaną wydzielinę od osób z nieskutecznym kaszlem. Urządzenie może znacznie zwiększyć szczytowy przepływ wydechowy kaszlu u osób z upośledzoną funkcją mięśni wydechowych. Połączenie metody rozluźniania wydzieliny z ekshalacją w celu ich usunięcia może zapobiec niewydolności oddechowej i potrzebie wentylacji mechanicznej. Jednak wszystkie urządzenia udarowe powinny być używane z ostrożnością ze względu na ryzyko wywołania urazu.

Różne aktywności mogą pomóc zmaksymalizować siłę przepony i być może zmniejszyć ryzyko współistniejących problemów płucnych. Oprócz okresowego stosowania spirometrii motywacyjnej, należy zachęcać do innych aktywności, takich jak głębokie oddychanie, pływanie/hydroterapia i śpiew, które mogą pomóc w poprawie długoterminowej czynności płuc.

Nadciśnienie płucne (PH) jest powikłaniem TIS, które jest częstą cechą FOP. Wczesne objawy są niespecyficzne i obejmują duszność podczas wysiłku i zmęczenie. W FOP wysoki wskaźnik podejrzeń jest uzasadniony, jeśli ciężka restrykcyjna choroba płuc lub umiarkowana choroba występuje przez dłuższy czas. W przypadku podejrzenia PH należy wykonać przezklatkowe badanie echokardiograficzne, ponieważ umożliwia ono nieinwazyjną ocenę skurczowego ciśnienia w tętnicy płucnej (zwykle > 25 mm Hg w PH) oraz ocenę zarówno prawego, jak i lewego serca.

oraz wielkość i czynność lewego serca. Chociaż cewnikowanie prawego serca potwierdza rozpoznanie PH, można je odroczyć w FOP w przypadku znanej ciężkiej restrykcyjnej choroby płuc lub innych przyczyn proksymalnych, takich jak zaawansowana lewostronna choroba serca lub przewlekła hipoksja. Jeśli to możliwe, leczenie choroby podstawowej jest głównym celem postępowania w przypadku PH; jednak w FOP PH jest najczęściej związane z restrykcyjną chorobą płuc, która nie jest łatwa do leczenia z powodu bezruchu jamy klatki piersiowej. Dlatego też w FOP terapia PH jest ukierunkowana na samo PH i jest najlepiej prowadzona przez pulmonologów.

Istnieją niepotwierdzone dowody na stosowanie inhibitorów fosfodiesterazy-5, takich jak syldenafil lub tadalafil, i należy je rozważyć jako początkową doustną terapię łagodnego do umiarkowanego PH.

Referencje

Bergofsky EH. Niewydolność oddechowa w zaburzeniach klatki piersiowej. **Am Rev Resp Dis** 119: 643-669, 1979

Kaplan FS, Glaser DL. Thoracic insufficiency syndrome in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Rev Bone Miner Metab** 3: 213-216, 2005.

Kaplan FS, Zasloff MA, Kitterman JA, Shore EM, Hong CC, Rocke DM. Early mortality and cardiorespiratory failure in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Joint Surg Am** 92: 686-691, 2010.

Kilmartin, E, Grunwald, Z, Kaplan FS, Nussbaum BL. Znieczulenie ogólne do zabiegów stomatologicznych u pacjentów z fibrodysplasia ossificans progressiva: przegląd 42 przypadków u 30 pacjentów. **Anesth Analg** 118: 298-301, 2014

Kou S, De Cunto C, Baujat G, Wentworth KL, Grogan DR, Brown MA, Di Rocco M, Keen R, Al Mukaddam M, le Quan Sang KH, Masharani U, Kaplan FS, Pignolo RJ, Hsiao EC. Pacjenci z mutacjami ACVR1(R206H) mają zwiększoną częstość występowania zaburzeń przewodzenia serca w elektrokardiogramie w badaniu historii naturalnej fibrodysplasia ossificans progressiva. **Orphanet J Rare Dis** 2020 Jul 29;15(1):193

Kussmaul WG, Esmail AN, Sagar Y, Ross J, Gregory S, Kaplan FS. Pulmonary and cardiac function in advanced fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop** 346: 104-109, 1998

Shah PB, Zasloff MA, Drummond D, Kaplan FS. Deformacja kręgosłupa u pacjentów z fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Joint Surg Am** 76: 1442-1450, 1994

6. Zdrowie układu oddechowego w FOP

Zdrowie układu oddechowego jest ważne dla każdego. Jest to szczególnie ważne w przypadku osób z FOP, ponieważ FOP może poważnie zmniejszyć wydolność oddechową z powodu deformacji ściany klatki piersiowej, kostnienia heterotopowego i skoliozy (Shah i in., 1994; Towler i in., 2020; Botman i in., 2021).

Utrzymanie dobrej kondycji układu oddechowego obejmuje kilka elementów:

Środki ostrożności dotyczące infekcji, szczególnie w sezonie grypowym: Upewnij się, że wszyscy pacjenci z FOP i członkowie ich rodzin regularnie myją ręce i używają żelu z alkoholem. Unikaj miejsc, w których infekcja może być łatwo przenoszona. W przypadku konieczności narażenia, zalecamy, aby osoby z FOP

nosiły prostą maskę chirurgiczną, aby zmniejszyć ryzyko wdychania zakażonych kropelek (np. podczas kichania). Maski te nie mają na celu odfiltrowania wszystkich wirusów i bakterii zakaźnych, ale zrównoważają potrzebę zmniejszenia ryzyka zakażenia.

narażenie na większe kropelki przy komfortowym oddychaniu. Alternatywnie, wysokiej jakości maska N95 lub KN95 może być bardzo skuteczna w zmniejszaniu narażenia.

Utrzymanie wydolności oddechowej: Zalecamy 15-30 minut dziennie aktywnej aktywności oddechowej. Nie powinno to być niewygodne ani powodować bólu, ale ma pomóc w utrzymaniu zdrowej przepony i innych mięśni oddechowych. Zalecane aktywności obejmują energiczne wokalizacje (np. śpiewanie, jak w chórze; głośna ciągła aktywność wokalna, np. śpiewanie pod prysznicem), dmuchanie baniek itp.

Dla niektórych spirometr motywacyjny może stanowić uzupełnienie energicznych wokalizacji. Urządzenia te mogą być używane do pomiaru pojemności płuc. Zalecamy jednak używanie ich jako sposobu na utrzymanie pojemności płuc i upewnienie się, że płuca są dobrze wentylowane.

Pacjenci z FOP, którzy decydują się na coroczne szczepienia przeciwko grypie, powinni stosować szczepionkę podskórną, podawaną przez doświadczonego lekarza. Szczepionka przeciw grypie nie powinna być podawana podczas zaostrzenia i nie wcześniej niż co najmniej 2 tygodnie po ustąpieniu zaostrzenia. Niezależnie od tego, czy pacjent z FOP zdecyduje się na szczepienie przeciwko grypie, wszyscy członkowie najbliższej rodziny, osoby kontaktowe w gospodarstwie domowym i opiekunowie powinni zostać zaszczepieni.

W przypadku, gdy szczepionka przeciw grypie nie jest dostępna z jakiegokolwiek powodu, rozsądnym środkiem ostrożności jest posiadanie pod ręką gotowego zapasu Oseltamiwiru (Tamiflu) w sezonie grypowym. Przy pierwszych objawach grypy (gorączka lub uczucie gorączki/ dreszcze, kaszel, ból gardła, katar lub zatkały nos, bóle mięśni lub ciała, bóle głowy, zmęczenie (znużenie), wymioty i biegunka), należy przyjąć pierwszą dawkę Oseltamiwiru, a następnie natychmiast skontaktować się z lekarzem (Jefferson et al., 2014).

Pacjenci powinni również rozważyć szczepienia przeciwko innym chorobom układu oddechowego, w tym przeciwko pneumokokom i COVID-19.

19. Dodatkowe informacje można znaleźć w odpowiednich sekcjach.

Dostępnych jest wiele rodzajów spirometrów motywacyjnych i wiele różnych strategii utrzymywania czynności płuc. IFOPA oferuje dwa rodzaje w zależności od wieku i potrzeb szczęki.

Gwizdek Peak Flow (dla małych dzieci)

Dla małych dzieci zalecany jest gwizdek szczytowy. Gwizdki te wydają dźwięk, gdy powietrze jest wdmuchiwane wystarczająco szybko przez gwizdek. Najważniejszą częścią tego urządzenia jest wcześniejsze wzięcie głębokiego oddechu - a nie faktyczna zdolność do generowania dźwięku gwizdka!

Pacjent powinien:

1. Usiądź prosto lub stań.
2. Umieść gwizdek w ustach i upewnij się, że wargi są szczelnie zamknięte.
3. Powoli wdychaj powietrze tak mocno, jak to możliwe (to najważniejsza część). Wstrzymaj oddech na około 10 sekund.
4. Zrób szybki wydech przez gwizdek, aby wygenerować dźwięk.
5. Odpoczywaj pomiędzy oddechami.
6. Powtórz 10 razy, z krótkimi przerwami na odpoczynek.

7. Pacjent powinien przerwać ćwiczenie, jeśli w dowolnym momencie poczuje zawroty głowy, tkliwość lub dyskomfort w klatce piersiowej.

Gwizdek powinien być ustawiony na podstawie szacowanego przepływu szczytowego pacjenta w zwykły dzień (tj. powinien być w stanie gwizdać). Standardowe tabele z wartościami FEV1 nie są przydatne w FOP ze względu na obecność klatki piersiowej

Jednak wcześniejsze wartości PFT mogą służyć jako wskazówka. Celem jest zachęcanie do głębokich oddechów, aby zminimalizować niedodmę, a nie zwiększanie przepływu szczytowego. Gwizdek przepływu służy jako zachęta dla dzieci.

Spirometr motywacyjny

Spirometr motywacyjny jest przeznaczony dla starszych dzieci i dorosłych. Dostępnych jest wiele modeli. Cel jest jednak taki sam we wszystkich modelach - wykonywanie powolnych, głębokich oddechów w celu rozszerzenia płuc.

Pacjent powinien:

1. Usiądź wyprostowany na krześle lub łóżku lub stań wyprostowany.
2. Trzymaj spirometr przed twarzą na wysokości oczu. Wielu pacjentów z FOP nie będzie w stanie tego zrobić z powodu zeszywnienia stawów kończyn górnych. Mogą oni potrzebować pomocy lub mieć spirometr umieszczony wystarczająco blisko, aby móc z niego korzystać, ale bez konieczności trzymania go obiema rękami.
3. Zamknij usta wokół ustnika, aby go uszczelnić.
4. Powoli zrób pełny wydech.
5. Powoli wdychaj powietrze przez usta tak głęboko, jak to możliwe.
6. Tłok podniesie się wraz z wdechem.
7. Wstrzymaj oddech na 10 sekund (w tym czasie tłok może opaść), a następnie zrób wydech.
8. Powtórz 10 razy, z krótkimi przerwami na odpoczynek.
9. Zatrzymaj się i odpocznij, jeśli w dowolnym momencie poczujesz zawroty głowy.
10. Wykonuj tę procedurę dwa razy dziennie.

Referencje

Botman E, Smilde BJ, Hoebink M, Treurniet S, Raijmakers P, Kamp O, Teunissen BP, Bökenkamp A, Jak P, Lammertsma AA, van den Aardweg JG, Boonstra A, Eekhoff EMW. Pogorszenie czynności płuc: Wczesne powikłanie w Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. **Bone Rep** 2021 Feb 25;14:100758

Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Onakpoya I, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Heneghan CJ. Inhibitory neuraminidazy w zapobieganiu i leczeniu grypy u zdrowych dorosłych i dzieci. **Cochrane Database Syst Rev** 2014 Apr 10;(4)

Shah PB, Zasloff MA, Drummond D, Kaplan FS. Deformacja kręgosłupa u pacjentów z fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Joint Surg** 76-A: 1442-1450, 1994

Towler OW, Shore EM, Kaplan FS. Wady rozwojowe szkieletu i artropatia rozwojowa u osób z fibrodysplasia ossificans progressiva. **Bone** 2020 Jan;130:115116.

7. Szczepienia w FOP na choroby inne niż grypa i Covid-19

Szczepionki przeciwko różnym chorobom zakaźnym znacznie zmniejszyły zachorowalność i śmiertelność z powodu chorób zakaźnych (Roush i in., 2007). Ponieważ osoby z FOP są narażone na te same choroby zakaźne, co ogół populacji, szczepienia ochronne są niezbędne w przypadku FOP. Istnieje jednak kilka głównych kwestii i środków ostrożności dotyczących immunizacji osób z FOP, które omówiono poniżej.

Praktyk Szczepień (ACIP) Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom (CDC) opublikował wykresy z zaleceniami dotyczącymi szczepień dla dzieci, młodzieży i dorosłych. Tabelę dla dzieci i młodzieży można znaleźć na stronie: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html>

Wykres dla dorosłych znajduje się na stronie: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html> Ponadto strony te zawierają wiele innych informacji na temat szczepień, w tym przyjazne dla rodziców tabele szczepień, zasoby dla rodziców, zasoby dla dorosłych, zasoby dla pracowników służby zdrowia, oświadczenia dotyczące szczepień oraz aktualne informacje kliniczne na temat szczepionek przeciwko Covid-19. Papierowe kopie kart szczepień można uzyskać bezpłatnie za pośrednictwem tych stron.

Te zalecenia dotyczące szczepień, ostatnio zaktualizowane w lutym 2023 r., zostały zatwierdzone przez Amerykańską Akademię Pediatrii, Amerykańską Akademię Lekarzy Rodzinnych oraz Amerykańskie Kolegium Położników i Ginekologów.

W przypadku większości szczepionek podawanych w dzieciństwie ACIP zaleca podawanie domięśniowe (IM). **Zastrzyki domięśniowe są jednak przeciwwskazane w FOP ze względu na ryzyko kostnienia heterotopowego (HO) w miejscu wstrzyknięcia, a czasami w innych częściach ciała.** Lanchoney i współpracownicy donieśli, że wstrzyknięcie domięśniowe szczepionki przeciw błonicy, krztuścowi i tężcowi (DPT) spowodowało zaostrzenie i późniejszą HO u 27% dzieci z FOP, a w niektórych przypadkach trwała utratę ruchomości stawów (Lanchoney i in., 1995).

Ponadto podskórne (SubQ) wstrzyknięcie szczepionek typu DPT może również powodować zaostrzenia, HO i utratę ruchomości stawów (F. Kaplan, komunikacja osobista). W związku z tym wydaje się, że niektóre niezidentyfikowane składniki szczepionek typu DPT mogą powodować zaostrzenia i późniejszą HO u osób z FOP niezależnie od drogi podania. **Biorąc pod uwagę te doświadczenia, zaleca się, aby nie podawać szczepionek typu DPT osobom z FOP.**

Inne szczepionki podawane drogą podskórną nie powodowały zaostrzeń ani HO u osób z FOP. W szczególności nie odnotowano przypadków zaostrzeń po podskórnej immunizacji szczepionkami MMR lub MMRV, mimo że zawierają one żywe wirusy.

U osób z hemofilią zastrzyki domięśniowe mogą powodować krwotok. Ze względu na to ryzyko Światowa Federacja Hemofilii zaleca podawanie wszystkich szczepionek osobom chorym na hemofilię drogą SubQ (Srivastava i in., 2020). Standardową praktyką w większości ośrodków leczenia hemofilii jest zalecanie podawania wszystkich szczepionek drogą SubQ (Ragni i in., 2000; Ritchey, 2005; Carpenter i in., 2015; Schaefer i in., 2017). Jednak spośród szczepionek zalecanych do podawania domięśniowego i podawanych SubQ pacjentom z hemofilią, do tej pory tylko szczepionki przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A (Ragni i in., 2000), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (Carpenter i in., 2015) i błonicy i tężcowi (Cook, 2008; Schaefer i in., 2017) okazały się skuteczne w zapewnianiu odporności. Nie ma opublikowanych danych dotyczących skuteczności innych szczepionek IM podawanych SubQ.

Obawy związane z podawaniem kilku szczepionek SubQ dotyczą powstawania ziarniniaków w miejscu wstrzyknięcia (Pembroke & Marten, 1979). Te ziarniniaki są uważane za wynik nadwrażliwości na aluminium, adiuwant innych składników szczepionki. W prospektywnym badaniu kohortowym w Szwecji Bergfors i współpracownicy stwierdzili, że długotrwałe, intensywnie swędzące ziarniniaki wystąpiły u mniej niż 1% dzieci otrzymujących zastrzyki ze szczepionki DPT. Częstość występowania ziarniniaków była podobna niezależnie od tego, czy zastrzyki były podawane domięśniowo czy podskórnie (Bergfors i in., 2003 i 2014). Co więcej, ziarniniaki nie były zgłaszane w przypadku szczepionek SubQ podawanych pacjentom z hemofilią (Ritchey, 2005; J. Huang, komunikacja osobista). Nic nam nie wiadomo o

powstawaniu ziarniniaków po jakiegokolwiek immunizacji u osób z FOP.

W oparciu o powyższe informacje może wydawać się rozsądne zalecenie, aby osoby z FOP otrzymywały wszystkie zalecane szczepienia we wstrzyknięciu SubQ. Sytuacja jest jednak bardziej skomplikowana. Kilka rutynowych szczepień jest skoniugowanych ze składnikami szczepień przeciwko błonicy lub tężcowi. Ponieważ nie zidentyfikowano składnika (składników) szczepień typu DPT, które powodują zaostrzenia FOP i HO, rozsądne może być, aby pacjenci z FOP unikali szczepień skoniugowanych ze składnikami szczepień DPT (patrz sekcje 4 i 5 poniżej).

Zalecenia dotyczące szczepień w FOP:

W poniższych sekcjach wymieniono szczepionki zalecane przez ACIP do rutynowej immunizacji osób w wieku od urodzenia do 18 lat oraz osób dorosłych wraz z naszymi ostrzeżeniami dotyczącymi podawania ich osobom z FOP. Mediana wieku rozpoznania FOP wynosi nieco poniżej 6 lat (Kitterman et al., 2005). W związku z tym wiele szczepień zostanie już podanych doustnie do czasu zdiagnozowania FOP u danej osoby.

Zalecenie ogólne: Nie należy podawać **ŻADNYCH** szczepień osobom z FOP podczas zaostrzenia choroby. Zaleca się odczekanie od 6 do 8 tygodni po klinicznym ustąpieniu zaostrzenia.

Zalecenia dotyczące określonych szczepień:

1. Szczepionki zalecane przez ACIP do podawania SubQ wszystkim i wydają się być bezpieczne dla pacjentów z FOP: (Nie zawierają składników błonicy ani tężca).

- Szczepionka przeciwko odrze, śwince i różyczce (MMR; nazwy handlowe: M-M-R II, Priorix)
- Szczepionka przeciwko ospie wietrznej i półpaścowi (VAR; nazwa handlowa: Varivax)
- Szczepionka przeciwko odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej (MMRV; nazwa handlowa: ProQuad)
- Inaktywowana szczepionka przeciw polio (IPV; nazwa handlowa: Ipol)
- 23-walentna szczepionka polisacharydowa przeciwko pneumokokom (PPSV23; nazwa handlowa: Pneumovax-23)

2. Szczepionki zalecane przez ACIP do podawania w postaci domięśniowej, ale skuteczne w postaci podskórnej i prawdopodobnie bezpieczne dla pacjentów z FOP: (Nie zawierają składników błonicy ani tężca).

- Szczepionka przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A (HepA; nazwy handlowe: Havrix, VAQTA)
- Szczepionka przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HepB; nazwy handlowe: Energix-B, Recombivax-HB, Heplisav-B)

3. Szczepionki zalecane przez ACIP do podawania domięśniowego są prawdopodobnie bezpieczne dla pacjentów z FOP, ale nie ma danych na temat ich skuteczności po podaniu SubQ: (Nie zawierają składników błonicy ani tężca).

- Szczepionka przeciwko meningokokom serogrupy B (MenB; nazwy handlowe: Bexsero; Trumenba)
- Szczepionka przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV; nazwa handlowa: Gardasil-9)
- Szczepionka przeciw Haemophilus influenzae typu B (HiB; nazwa handlowa: PedvaxHIB). **Należy pamiętać, że jest to jedyna marka szczepionki HiB, która nie jest skoniugowana ze składnikiem błonicy lub tężca.**

4. Szczepionki zalecane przez ACIP do podawania domięśniowego, ale nie ma danych na temat ich skuteczności po podaniu SubQ, a te szczepionki mogą NIE być bezpieczne dla pacjentów z FOP, ponieważ są skoniugowane ze składnikiem błonicy lub tężca:

- Szczepionka przeciwko Haemophilus influenzae typu B (HiB; nazwy handlowe: Hiberix; Act HiB)
- Meningokoki serogrup A, C, W, Y (nazwy handlowe: Menactra; Menveo)
- 13-walentna skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom (PCV13; nazwa handlowa: Prevnar-13)
- 15-walentna skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom (PCV15; nazwa handlowa: Vaxneuvance)
- Szczepionka skojarzona HiB/MenC (nazwy handlowe: Menitorix; Menhibrix)

5. Szczepionki przeciwko błonicy, krztuścowi i tężcowi:

Szczepionki te nie są rutynowo zalecane w FOP ze względu na doświadczenie, że mogą powodować zaostrzenia, HO i trwałą utratę ruchomości stawów (Lanchoney i in., 1995; F. Kaplan, komunikacja osobista). Dlatego należy podjąć pewne środki ostrożności w celu uniknięcia lub leczenia chorób, którym te szczepionki zapobiegają.

Mogą jednak wystąpić pewne sytuacje, w których szczepionka musi zostać podana, aby zapobiec chorobie zagrażającej życiu (patrz sekcja C 4 poniżej):

- A. **Błonica** jest rzadką chorobą w Stanach Zjednoczonych, z mniej niż 1 przypadkiem rocznie w ciągu ostatnich 20 lat. W przypadku klinicznego podejrzenia błonicy należy postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi diagnostyki i leczenia CDC (<https://www.cdc.gov/diphtheria/index.html>) i Amerykańskiej Akademii Pediatrii (Kimberlin et al., 2021, Diphtheria) i skonsultować się ze specjalistą chorób zakaźnych.
- B. **Krztusiec** stanowi szczególne zagrożenie dla niemowląt i osób z niewydolnością oddechową (często występującą w FOP). Wszystkie kontakty domowe osób z FOP powinny zostać zaszczepione przeciwko krztuścowi. W przypadku wystąpienia lokalnej epidemii krztuśca, osoby z FOP nie powinny uczęszczać do szkoły w czasie jej trwania. W przypadku podejrzenia krztuśca u osoby z FOP należy rozpocząć wczesne leczenie antybiotykami zgodnie z zaleceniami CDC (<https://www.cdc.gov/pertussis/>) i Amerykańskiej Akademii Pediatrii (Kimberlin i in., 2021, Pertussis). Jeśli u osoby z kontaktu domowego zdiagnozowano krztusiec, osoba z FOP powinna otrzymać profilaktykę poekspozycyjną.
- C. **Tężec**. W przypadku rany uznanej za zagrożoną tężcem należy postępować zgodnie z wytycznymi "Wound Management for Tetanus Prevention" CDC (<https://www.cdc.gov/tetanus/index.html>) i Amerykańskiej Akademii Pediatrii (Kimberlin i in., 2021, Tetanus). Ponadto zaleca się konsultację ze specjalistą chorób zakaźnych. W leczeniu ostrej postaci choroby należy rozważyć zastosowanie immunoglobuliny przeciw tężcowej (TIG) podawanej podskórnie.

Dodatkowe uwagi dotyczące metody TIG dla FOP obejmują:

- 1) Jeśli TIG ma być podawany domięśniowo, miejsce wstrzyknięcia należy wybrać w pobliżu stawów lub mięśni, które utraciły już swoją funkcję. Może to być miejsce niestandardowe. W ten sposób, jeśli dojdzie do zaostrzenia, istnieje mniejsze prawdopodobieństwo znacznego pogorszenia mobilności. Alternatywnie, TIG można podawać podskórnie, ale skuteczność nie jest znana. Jednak ostatnie dane dotyczące pacjentów z obniżoną odpornością wskazują, że immunoglobuliny mogą być skutecznie podawane SubQ.
- 2) Ponieważ wstrzyknięcie TIG domięśniowo może wywołać zaostrzenie, należy profilaktycznie podawać prednizon w dawce 2 mg/kg/dobę (maksymalnie do 100 mg/dobę) przez 2 dni. Następnie należy zmniejszać dzienną dawkę o 50% co drugi dzień. Należy pamiętać, że jest to krótszy cykl niż zwykle stosowany w leczeniu zaostrzenia, który zwykle wynosi 4 dni przy dawce 2 mg/kg/dobę. Profilaktyczne podawanie prednizonu jest zalecane tylko w przypadku TIG i nie jest konieczne w przypadku innych szczepień.
- 3) Ponieważ wstrzyknięcie domięśniowe może wywołać znaczny stan zapalny, należy podać ibuprofen bezpośrednio przed wstrzyknięciem i kontynuować standardowe dawkowanie dostosowane do wieku i masy ciała przez 7 dni, nawet jeśli nie występują żadne objawy.

- 4) W przypadku, gdy TIG nie jest dostępny i jedyną opcją jest zastosowanie szczepionki zawierającej Td, szczepionka Td powinna być podawana SubQ, a pacjentowi z FOP należy profilaktycznie podawać prednizon w dawce 2 mg/kg/dobę (maksymalnie do 100 mg/dobę) przez 2 dni. Następnie należy zmniejszać dzienną dawkę prednizonu o 50% co drugi dzień. Należy pamiętać, że jest to krótszy cykl niż zwykle stosowany w leczeniu zaostrzenia, który zwykle wynosi 4 dni przy dawce 2 mg/kg/dobę, a następnie codziennie zmniejsza się dawkę.
- 6. Szczepionki przeciwko rotawirusom (nazwy handlowe: Rotarix, RotaTeq)** to doustne szczepionki zawierające żywe wirusy. CDC zaleca stosowanie tych szczepionek u niemowląt w wieku od 2 do 6 miesięcy w celu zapobiegania zapaleniu żołądka i jelit wywołanemu przez rotawirusy. Ponieważ u większości osób z FOP diagnozę stawia się dopiero w późniejszym okresie życia, wiele z nich otrzymało już jedną z tych szczepionek przed zdiagnozowaniem FOP.
- 7. Szczepionka przeciwko dendze (nazwa handlowa: Dengvaxia)** jest zalecana wyłącznie dzieciom i młodzieży w wieku od 9 do 16 lat, u których potwierdzono laboratoryjnie wcześniejsze zakażenie wirusem dengi i które mieszkają na obszarze endemicznego występowania dengi.
- 8. Inne szczepionki**
- A. **Szczepionki przeciwko Covid-19.** Patrz sekcja dotycząca szczepionek przeciwko COVID-19
- B. **Szczepionka przeciwko cholercie (nazwy handlowe: Dukoral; Shancol; Euvichol-Plus):** Te doustne szczepionki są zalecane wyłącznie w następujących przypadkach: (i) na obszarach, gdzie występuje lokalne przenoszenie cholery; (ii) podczas kryzysów humanitarnych o wysokim ryzyku cholery; oraz (iii) podczas ognisk cholery. Żadna z tych szczepionek nie jest obecnie dostępna w Stanach Zjednoczonych. Nie są dostępne żadne dane dotyczące tych szczepionek w FOP. (<https://www.cdc.gov/cholera/vaccines.html>)
- C. **Szczepionka przeciwko japońskiemu zapaleniu mózgu (JE-Vax; nazwa handlowa: Ixiaro)** jest rutynowo podawana w kilku krajach azjatyckich, w których istnieje wysokie ryzyko wystąpienia tej choroby. Szczepionka ta jest podawana domięśniowo; nie ma informacji dotyczących podawania szczepionki Ixiaro podskórnie. Ze względu na wysoki wskaźnik śmiertelności i następstw neurologicznych japońskiego zapalenia mózgu (Hills i in., 2019), osoby planujące wizytę w Azji powinny omówić z lekarzem, czy efekt ochronny szczepionki przeważa nad ryzykiem zaostrzeń lub HO po podaniu szczepionki domięśniowo.
- D. **Szczepionka przeciwko wścieklicznie (nazwy handlowe: Imovax; RabAvert)** to szczepionki z hodowli komórkowej zalecane przez CDC i podawane w dniach 0, 3, 7 i 14 po ekspozycji na wścieklicznę (<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/rabies.html>). Obie szczepionki mogą być podawane drogą śródskórną, która jest równie immunogenna i bezpieczna jak IM (<https://www.who.int/teams/control-of-neglected-tropical-diseases/rabies/vaccinations-and-immunization>).
- E. **Gruźlica: Szczepionka Bacille Calmette-Guerin (BCG)** jest rutynowo podawana niemowlętom w celu zapobiegania gruźlicy w krajach i obszarach o wysokim ryzyku zachorowania. W zależności od preparatu, BCG może być podawana przezskórnie za pomocą urządzenia do wielokrotnego nakłuwania (<https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm20>)

[2934.pdf](#)) lub wstrzykiwana śródskórną (Hawkrige et al., 2008).

- F. **Szczepionka przeciwko durowi brzuszemu (nazwy handlowe: Typhim Vi; Vivotif):** Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaleca uodpornienie w celu ochrony przed dorem brzusznyą wyłącznie osobom przebywającym na obszarach wysokiego ryzyka zachorowania na tę chorobę. Szczepionka Typhim Vi jest podawana domięśniowo

osoby w wieku >2 lat; szczepionka Vivotif jest podawana doustnie osobom w wieku >6 lat. Osoby z FOP, które planują podróż do obszarów o wysokim ryzyku zachorowania na dur brzuszny, powinny skonsultować się z lekarzem, aby zdecydować, czy ryzyko zachorowania na dur brzuszny jest większe niż ryzyko związane ze szczepionką. Dwie inne szczepionki przeciwko durowi brzuszemu (Typbar Vi i Pedatyph) są skoniugowane z toksoidem tężcowym i **nie** powinny być podawane osobom z FOP.

- G. **Szczepionka przeciw żółtej febrze (nazwy handlowe: YF-VAX, Stamaril).** Szczepionka YF-VAX jest zalecana dla osób w wieku 9 miesięcy i starszych, które podróżują lub mieszkają na obszarach zagrożonych transmisją żółtej gorączki w Ameryce Południowej i Afryce. Szczepionka jest podawana podskórną. Obecnie dostępność szczepionki YF-VAX jest ograniczona. Szczepionka Stamaril nie jest dostępna w Stanach Zjednoczonych.
- H. **Szczepionki przeciwko półpaścowi (nazwy handlowe: Shingrix; Vostarax) ACIP** zaleca szczepionkę przeciwko półpaścowi wyłącznie osobom w wieku 50 lat i starszym w celu zapobiegania półpaścowi (Herpes Zoster), który jest spowodowany reaktywacją wirusa Zoster-Varicella wywołującego ospę wietrzną. Dostępne są dwie szczepionki. Shingrix to rekombinowana szczepionka, która nie zawiera żywego wirusa. Vostarax to szczepionka zawierająca żywe wirusy. W przypadku osób z FOP w wieku 50 lat i starszych szczepionki te należy podawać podskórną.
- I. **Syncytialny wirus oddechowy (RSV).** Obecnie istnieją dwie zatwierdzone szczepionki (Arexvy lub Abrysvo) przeciwko RSV. Obie szczepionki są podawane domięśniowo i **nie** powinny być podawane osobom z FOP.

Referencje

- Bergfors E, Hermansson G, Nystrom-Kronander U, Falk L, Valter L, Trollfors B. Jak powszechne są długotrwałe, intensywnie swędzące ziarniniaki poszczepienne i alergia kontaktowa na aluminium wywołane przez obecnie stosowane szczepionki pediatryczne? Prospektywne badanie kohortowe. **Eur J Pediatr** 173: 1297-1307, 2014.
- Bergfors E, Trollfors B, Inerot A. Nieoczekiwanie wysoka częstość występowania uporczywych swędzących guzków i opóźnionej nadwrażliwości na glin u dzieci po zastosowaniu adsorbowanych szczepionek jednego producenta. **Vaccine** 22: 64-69, 2003
- Carpenter SL, Soucie JM, Presley RJ, Ragni MV, Wicklund BM, Silvey M, Davidson H. Szczepienie przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B drogą podskórną jest skuteczne u dzieci z zaburzeniami krzepnięcia: analiza uniwersalnej bazy danych. **Haemophilia** 21: e39-e43, 2015
- Cook IF. Oparta na dowodach droga podawania szczepionek. **Hum Vaccin** 26: 67-73, 2008
- Hawkrigde A, Hatherill M, Little F, Goetz MA, Barker L, Mahomed H, Sadoff J, Hanekom W, Gaiter L. Efficacy of percutaneous versus intradermal BCG in the prevention of tuberculosis in South African infants: randomized trial. **BMJ** 337:a2052, 2008
- Hills SL, Walter EB, Atmar RL, Fischer M. Szczepionka przeciwko japońskiemu zapaleniu mózgu: zalecenia Komitetu Doradczego ds. Praktyk Immunizacyjnych. **MMWR** 19:68:1-33, 2019
- Kimberlin DW, *et al.* **Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases (32nd Ed).**

Amerykańska Akademia Pediatrii. **Błonica**, s. 304-307; **Krztusiec**, s. 578-589; **Tężec**, s. 750-755, 2021 r.

Kitterman JA, Kantanie S, Roche DM, Kaplan FS. Szkody jatrogenne spowodowane błędami diagnostycznymi w fibrodysplasia ossificans progressiva. **Pediatrics** 116: e654-e661, 2005

Lanchoney TF, Cohen RB, Roche DM, Zasloff MA, Kaplan FS. Permanent heterotopic ossification at the injection site after diphtheria-tetanus-pertussis immunizations in children who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Pediatr** 126: 762-764, 1995

Pembroke AC i Marten RH. Nietypowe reakcje skórne po szczepieniu przeciw błonicy i tężcowi. **Clin Exp Dermatol** 4: 345-348, 1979

Ragni MV, Lusher JM, Koerper MA, Manco-Johnson M, Krause DS. Bezpieczeństwo i immunogenność podskórnej szczepionki przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A u dzieci z hemofilią. **Haemophilia** 6: 98-103, 2000

Ritchey AK. Podawanie szczepionek niemowlętom i dzieciom chorym na hemofilię. Badanie przeprowadzone w ośrodkach kompleksowego leczenia hemofilii w regionie III. **Blood** 106: 4079, 2005

Roush SW, Murphy TV i grupa robocza Vaccine-Preventable Disease Table. Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States. **JAMA** 298: 2155-2163, 2007

Schaefer BA, Gruppo RA, Mullins ES, Tarango C: Podskórne szczepienia przeciwko błonicy i tężcowi u dzieci z hemofilią: badanie pilotażowe i przegląd piśmiennictwa. **Haemophilia** 23: 904-909, 2017

Srivastava A, *et al.* WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd Ed. **Haemophilia** 26 Suppl 6: 1-158, 2020

8. Szczepienia przeciw grypie w FOP

Grypa jest główną przyczyną zachorowalności i śmiertelności na całym świecie. Jest ona szczególnie niebezpieczna dla osób z FOP (Scarlett *et al.*, 2004). Każdego roku szczepionki przeciw grypie są produkowane w oparciu o przewidywane szczepy, które będą dominować w następnym cyklu. Centra Kontroli i Zapobiegania Chorobom (CDC) zalecają szczepienia przeciwko grypie do końca października w Stanach Zjednoczonych. W innych krajach mogą być dostępne inne harmonogramy i rodzaje/marki szczepionek. Termin szczepienia należy ustalić z lokalnym świadczeniodawcą opieki zdrowotnej.

Najpopularniejsze formy szczepień przeciwko grypie są podawane domięśniowo (IM) lub w postaci żywego atenuowanego wirusa dostarczanego donosowo. W niektórych latach dostępne mogą być transdermalne i śródskórne szczepionki przeciw grypie (podawane przez plaster przez skórę lub wstrzykiwane tuż pod skórę, ale nie do głębszych tkanek). Dostępność opiera się na ocenie produkcji i skuteczności, które są przeprowadzane co roku dla danej partii szczepionki.

Żywe atenuowane szczepionki przeciw grypie nie są zalecane

Żywe atenuowane szczepionki donosowe przeciwko grypie (takie jak Flumist® w Stanach Zjednoczonych) były zgłaszane jako związane z zaostrzeniami u niektórych pacjentów z FOP (F. Kaplan, komunikacja osobista). Z tego powodu szczepionka donosowa nie jest zalecana pacjentom z FOP lub członkom ich rodzin.

Preferowane są szczepionki transdermalne lub śródskórne, jeśli są dostępne.

Jeśli dostępne są transdermalne lub śródskórne formy szczepionki przeciw grypie, zalecamy, podobnie jak przez wiele lat, stosowanie tych dróg. Informacje na temat sezonowej szczepionki przeciw grypie w Stanach Zjednoczonych można znaleźć na stronie internetowej CDC: <https://www.cdc.gov/flu/vaccines/index.htm>.

Podskórna alternatywna droga podania szczepionki przeciw grypie

W latach, w których formy transdermalne lub śródskórne nie są dostępne, zalecamy, aby osoby żyjące z FOP otrzymywały szczepionkę przeciw grypie przy użyciu zmodyfikowanego protokołu, w którym zwykła szczepionka przeciw grypie jest podawana podskórnie. Chociaż nie ma jasnych danych na temat skuteczności takiego rozwiązania, wcześniejsze badania sugerują, że szczepionka będzie skuteczna pomimo podania inną drogą. Należy pamiętać, że prawdopodobnie będzie to wymagało podania szczepionki przeciw grypie przez lekarza lub gabinet lekarski, ponieważ wiele miejsc (np. aptek) nie odejdzie od normalnego protokołu wstrzyknięcia domięśniowego.

- W przypadku dzieci należy podać podskórnie jedną dawkę (zazwyczaj 0,25 ml, w zależności od preparatu) szczepionki domięśniowej. Nie podawać szczepionki domięśniowo.
- W przypadku osób dorosłych należy podać dwie dawki szczepionki pediatrycznej (zazwyczaj 0,25 ml każda) domięśniowo, podskórnie, w dwóch różnych miejscach. Alternatywnie, zwykła dawka dla dorosłych (zazwyczaj 0,5 ml, w zależności od preparatu) powinna zostać podzielona i podana jako dwa oddzielne wstrzyknięcia podskórne w dwóch różnych miejscach. Miejsca te nie muszą być od siebie oddalone. Wstrzyknięcie 0,5 ml podskórnie w dowolne miejsce może być niewygodne. ICC NIE zaleca podawania szczepionki domięśniowo.

Specjalne środki ostrożności dotyczące szczepień pacjentów z FOP

W przypadku wszystkich szczepień u osób żyjących z FOP zaleca się, aby:

- Miejsce wstrzyknięcia należy wybrać w pobliżu stawu lub grupy mięśni, które zostały już dotknięte przez HO, oraz w miejscu, które nie spowodowałoby komplikacji w przypadku powstania kości heterotopowej. W ten sposób, jeśli dojdzie do zaostrzenia, jest mniej prawdopodobne, że spowoduje to utratę mobilności.

- Wszystkim pacjentom zaleca się przyjęcie wraz ze szczepionką dawki acetaminofenu lub ibuprofenu w celu złagodzenia dyskomfortu, jaki może wywołać szczepionka.

- Szczepień nie należy podawać w ciągu 2 tygodni od wystąpienia zaostrzenia lub objawów przypominających zaostrzenie. Zaleca się odczekanie co najmniej 2 tygodni, ale najlepiej 6-8 tygodni, ponieważ zaostrzenia mogą często występować w skupiskach czasowych. Strategia ta jest stosowana w celu zmniejszenia ryzyka wywołania przez szczepionkę kolejnego zaostrzenia.

Członkowie rodziny mieszkający w tym samym domu i opiekunowie powinni otrzymać standardowe domięśniowe szczepienie przeciwko grypie zgodnie z harmonogramem. Szczepionka w aerozolu do nosa NIE jest zalecana dla osób będących w bliskim kontakcie z osobami chorymi na FOP, ponieważ atenuowany wirus, choć słabszy, nadal może powodować łagodny przebieg grypy u osób z kontaktu.

Należy pamiętać, że osoby żyjące z FOP powinny unikać JAKICHKOLWIEK immunizacji podczas aktywnego zaostrzenia - i przez co najmniej 6-8 tygodni po nim.

Leki przeciwwirusowe - Oseltamiwir/Tamiflu

Jeśli u osoby żyjącej z FOP lub u kogokolwiek żyjącego z osobą z FOP lub opiekującego się nią wystąpią objawy sugerujące grype, należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę (w tym ocenę pod kątem innych

infekcji, takich jak COVID lub RSV) i rozważyć leczenie przeciwwirusowe (tj. oseltamiwir, Tamiflu®). Oseltamiwir jest skuteczny tylko przeciwko grypie i nie działa przeciwko zwykłemu przeziębieniu lub innym wirusom. Skuteczność oseltamiwiru jest najwyższa we wczesnej fazie infekcji, dlatego ważna jest szybka pomoc medyczna, gdy pojawią się objawy (zazwyczaj połączenie wysokiej gorączki i objawów ze strony górnych dróg oddechowych). Badanie wymazu z nosa

może być konieczne potwierdzenie zakażenia grypą. Oseltamiwir nie ma długiego okresu trwałości, więc ogólnie zalecamy, aby recepta była dostępna "na poczekaniu" w całodobowej aptece i aby lek został rozpoczęty po potwierdzeniu zakażenia grypą przez lekarza (Jefferson i in., 2014).

Zapobieganie infekcjom dla każdego

Każdy powinien praktykować codzienne działania zapobiegawcze, aby powstrzymać rozprzestrzenianie się zarazków, zgodnie z informacjami udostępnionymi przez CDC na ich stronie internetowej pod adresem <https://www.cdc.gov/flu/protect/preventing.htm>.

1. Staraj się unikać bliskiego kontaktu z osobami chorymi.
2. Podczas choroby należy jak najbardziej ograniczyć kontakt z innymi, aby ich nie zarazić.
3. Jeśli jesteś chory z objawami grypy, CDC zaleca pozostanie w domu przez co najmniej 24 godziny po ustąpieniu gorączki, z wyjątkiem konieczności skorzystania z opieki medycznej lub innych potrzeb. (Gorączka powinna ustąpić przez 24 godziny bez stosowania leków obniżających gorączkę).
4. Zakrywaj nos i usta chusteczką, gdy kaszlesz lub kichasz. Po użyciu wyrzuć chusteczkę do kosza.
5. Często myj ręce wodą z mydłem. Jeśli mydło i woda nie są dostępne, użyj środka do dezynfekcji rąk na bazie alkoholu.
6. Unikaj dotykania oczu, nosa i ust. Zarazki rozprzestrzeniają się w ten sposób.
7. Czyść i dezynfekuj powierzchnie i przedmioty, które mogą być skażone zarazkami grypy.
8. Więcej informacji na temat działań - poza szczepieniami i przyjmowaniem leków - które ludzie i społeczności mogą podjąć, aby spowolnić rozprzestrzenianie się chorób takich jak grypa, można znaleźć w części Codzienne działania profilaktyczne i interwencje nefarmaceutyczne (NPI).

Referencje

Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Onakpoya I, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Heneghan CJ. Inhibitory neuraminidazy w zapobieganiu i leczeniu grypy u zdrowych dorosłych i dzieci. **Cochrane Database Syst Rev** 2014 Apr 10;(4)

Scarlett RF, Rocke DM, Kantanie S, Patel JB, Shore EM, Kaplan FS. Influenza-like viral illnesses and flare-ups of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Clin Orthop Rel Res** 423: 275-279, 2004

9. Środki ostrożności związane z koronawirusem (COVID-19) i wskazówki dla pacjentów z FOP i ich rodzin

Pandemia koronawirusa (COVID-19) nadal stanowi znaczące zagrożenie dla ludności na całym świecie w związku z pojawiającymi się nowymi wariantami wirusa SARS-CoV-2. ICC zaleca, aby osoby żyjące z FOP nadal stosowały środki ostrożności, aby zapobiec zakażeniu wirusem SARS-CoV-2, który wywołuje chorobę COVID-19.

ICC przedstawia niniejszą aktualizację poprzedniego oświadczenia z maja 2022 roku. Niniejszy dokument koncentruje się na zaktualizowanych informacjach dotyczących zakażenia COVID-19 i szczepień u pacjentów z FOP, zatwierdzeniu szczepień przeciwko COVID-19 u dzieci w wieku 6 miesięcy i starszych, a także dawkach przypominających i leczeniu.

Zalecenia szybko się zmieniają i są specyficzne dla danego kraju. Większość krajów zakończyła obowiązywanie przepisów nadzwyczajnych dotyczących COVID-19.

ICC nie zawiera zaleceń dotyczących tego, czy pacjent z FOP powinien lub nie powinien otrzymać szczepionkę przeciwko COVID.

Decyzja o przyjęciu szczepionki jest **kwestią osobistą** i opiera się na bilansie ryzyka i korzyści, co należy omówić z zespołem medycznym. ICC nadal zaleca, aby szczepionki przeciwko COVID-19 były podawane tą samą drogą, którą zostały zatwierdzone (tj. domięśniowo).

Opublikowano dodatkowe informacje na temat szczepień przeciwko COVID-19 i COVID u pacjentów z FOP. (<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-022-02246-4> and <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-023-02638-0>)

- Wśród 23 pacjentów z FOP, którzy otrzymali domięśniowe szczepienie przeciwko COVID-19. Najczęstszymi objawami były ból, zmęczenie i obrzęk. Objawy te są podobne do tych zgłaszanych przez populację ogólną. U jednego z 23 pacjentów doszło do zaostrzenia choroby. Żaden z pacjentów, którzy otrzymali szczepionkę COVID-19, nie był hospitalizowany.
- Wśród 19 pacjentów z FOP z zakażeniem COVID-19. Najczęstszymi objawami były zmęczenie, utrata smaku lub węchu oraz kaszel. U dwóch z 19 pacjentów z FOP wystąpiły zaostrzenia, a 3 pacjentów było hospitalizowanych.

Szczepionki są obecnie ogólnie dostępne dla dzieci w wieku 6 miesięcy lub starszych. ICC nie wydaje zaleceń dotyczących tego, czy pacjent z FOP powinien lub nie powinien otrzymać szczepionkę przeciwko COVID. Porozmawiaj ze swoim zespołem medycznym, ponieważ lokalne zalecenia dotyczące czasu przyjęcia szczepionki lub kwalifikowalności do szczepienia mogą się różnić.

ICC nie wydaje zaleceń dotyczących szczepień przypominających lub przeciw nim, ale należy je rozważyć, jeśli wcześniej wykonano szczepienia i znajdujesz się w obszarze wysokiego ryzyka. Przed otrzymaniem dawki przypominającej należy skonsultować się z zespołem medycznym, aby omówić, czy jest ona odpowiednia i bezpieczna.

Pacjenci z FOP są narażeni na wysokie ryzyko powikłań związanych z zakażeniem COVID-19 i powinni omówić ze swoim zespołem medycznym, czy stosowanie przeciwciał monoklonalnych lub leków przeciwretrowirusowych byłoby korzystne w przypadku zakażenia SARS-CoV2.

- Przeciwciała monoklonalne są podawane dożylnie i są zatwierdzone dla dorosłych i dzieci (w wieku ≥ 12 lat, wających ≥ 40 kg). Interwencje te należy rozpocząć jak najwcześniej i przed upływem 10 dni od wystąpienia objawów. Należy pamiętać, że niektóre przeciwciała monoklonalne nie są skuteczne przeciwko najnowszym szczepom wirusa SARS-CoV2.
- Leki antyretrowirusowe to zatwierdzone tabletki. Zasadniczo należy je podać w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów.
- Dostępność i zalecenia dotyczące stosowania tych metod leczenia szybko się zmieniają i zależą od kraju. Niektóre z tych terapii mogą nie działać przeciwko szczepom dominującym w danym regionie. W celu uzyskania zaleceń należy skonsultować się z lokalnym zespołem medycznym
- Porozmawiaj ze swoim lekarzem, aby upewnić się, że nie występują żadne interakcje z lekami.

Jeśli uczestniczysz w badaniu klinicznym, ważne jest, aby omówić wszelkie szczepionki lub terapie z lekarzami prowadzącymi badanie.

Dane kliniczne dotyczące zakażeń FOP i COVID/SARS-CoV2 zostały opublikowane tutaj:

Spółeczny i kliniczny wpływ COVID-19 na pacjentów z fibrodysplasia ossificans progressiva | Orphanet Journal of Rare Diseases | Pełny tekst (biomedcentral.com)

<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-022-02246-4>

<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-023-02638-0>

Maskowanie pozostaje ważnym elementem kontroli rozprzestrzeniania się SARS-CoV-2. ICC zdecydowanie zaleca stosowanie ściśle przylegających masek N95, KN95 lub KF94, gdy tylko jest to możliwe, aby chronić użytkownika przed zakażeniem wirusem SARS-CoV-2. Jeśli te maski nie są dostępne lub są niewygodne, kolejnym najlepszym wyborem będzie noszenie 3-warstwowej maski chirurgicznej.

ICC jest świadoma niedawnej publikacji sugerującej, że zastosowanie podskórnego wstrzyknięcia szczepionki może nadal wywoływać odpowiednią odpowiedź na szczepienie. Jednak w badaniu tym szczepionkę prawdopodobnie podano płytką drogą domięśniową. Ponadto w literaturze istnieje wiele doniesień o ciężkich reakcjach na podskórne wstrzyknięcie szczepionki COVID. Skuteczność podskórnego podawania szczepionki przeciwko COVID-19 pozostaje nieudowodniona. W związku z tym ICC nadal zaleca przestrzeganie zaleceń producenta dotyczących szczepień i NIE przyjmowanie domięśniowych szczepionek COVID drogą podskórną.

Jeśli zdecydujesz się przyjąć szczepionkę przeciwko COVID lub dawkę przypominającą, zalecamy:

- Omów swoje plany z lekarzem. Zapoznaj się z wszelkimi potencjalnymi alergiami lub wcześniejszymi reakcjami, takimi jak anafilaksja, które należy wziąć pod uwagę przed przyjęciem szczepionki.
- Jeśli uczestniczysz w badaniu klinicznym lub badaniu, ważne jest, aby omówić wszelkie szczepionki lub terapie z lekarzami prowadzącymi badanie.
- Szczepionkę należy przyjąć zalecaną drogą i dawką (tj. domięśniowo (IM) w przypadku obecnie dostępnych szczepionek). Bezpieczeństwo i skuteczność przyjmowania szczepionki domięśniowej drogą podskórną nie jest znane i może powodować bardziej nieoczekiwane reakcje zapalne lub słabe reakcje immunologiczne i obecnie nie jest zalecane.
- Jeśli to możliwe, należy przyjąć szczepionkę w miejscu, które jest już zrośnięte, ponieważ wszystkie szczepionki wydają się wywoływać miejscową reakcję (ból i obrzęk ramienia). Na przykład, jeśli lewe biodro lub prawe ramię są zrośnięte, należy użyć mięśni wokół tych miejsc.
- Podobnie jak w przypadku innych szczepionek, pacjenci z FOP powinni być wolni od zaostrzeń przez co najmniej 2 tygodnie przed otrzymaniem szczepionki.
- Zastrzyk powinien być wykonany przez doświadczoną pielęgniarkę, lekarza lub farmaceutę.
- Należy użyć najkrótszej dostępnej igły (zależy to od ośrodka klinicznego). Lekarz powinien mieć świadomość, że pacjenci z FOP mogą mieć ukrytą HO i przerzedzone mięśnie w miejscu wstrzyknięcia. Jeśli to możliwe, należy unikać wstrzykiwania bezpośrednio obok istniejącej kości HO.
- Przed szczepieniem należy przygotować ibuprofen lub acetaminofen. Należy również

przygotować prednizon na wypadek zaostrzenia choroby.

- Objawy zgłaszane przez pacjentów z FOP po szczepieniu przeciwko COVID są podobne do tych zgłaszanych w populacji ogólnej (gorączka niskiego stopnia, ból głowy, bóle mięśni, zmęczenie itp.)

- Należy upewnić się, że lekarz zapoznał się z wytycznymi dotyczącymi leczenia ICC, w szczególności w zakresie szczepień i leczenia zaostrzeń (patrz poniżej). Należy powiadomić lekarza o planowanym szczepieniu i jego terminie.
- W dniu wstrzyknięcia:
 - Lokalny zespół może nie zezwolić na przyjmowanie ibuprofenu lub acetaminofenu przed wstrzyknięciem (jest to spowodowane tym, że mogą oni najpierw sprawdzić objawy COVID).
 - Po otrzymaniu zastrzyku może nastąpić krótki okres obserwacji.
 - Po zakończeniu przyjmuj ibuprofen (2-3 razy dziennie) lub acetaminofen (2-3 razy dziennie) zgodnie z instrukcjami na etykiecie przez kolejne 48 godzin, niezależnie od objawów.
 - Odpoczywaj i dbaj o nawodnienie.
 - W przypadku zaostrzenia należy skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania wskazówek. Konieczne może być podanie krótkiej dawki prednizonu, ale należy to zrównoważyć z immunosupresyjnym działaniem steroidów. Zazwyczaj stosowana dawka w przypadku zaostrzenia to prednizon w dawce 2 mg/kg/dobę do 100 mg przez 4 dni; lekarz może zalecić rozpoczęcie leczenia od niższej dawki, w zależności od objawów.
 - Nawet jeśli przyjmiesz szczepionkę, nadal musisz zachować dystans fizyczny, nosić maski i odpowiednio myć ręce

ICC nie może zagwarantować, że te kroki "zadziałają", aby zapobiec powikłaniom. U pacjentów z FOP, którzy otrzymali szczepionkę przeciwko COVID zgłoszono zaostrzenie lub aktywność podobną do zaostrzenia. Wszystkie leki i terapie wiążą się z ryzykiem, dlatego ważne jest, aby omówić swoją konkretną sytuację z lekarzem, aby zdecydować, czy szczepionka jest odpowiednia w danej sytuacji.

Upewnij się, że ukończyłeś pełny zalecany schemat szczepień (tj. wykonaj obie dawki, jeśli szczepionka zaleca 2 dawki).

Przedyskutuj ze swoim lekarzem, czy powinieneś wykonać szczepienie przypominające i czy jest to dla Ciebie odpowiednie, na przykład w celu uwzględnienia lokalnych wariantów SARS-CoV2. Jest to obszar aktywnych badań, więc będzie musiał być aktualizowany w miarę otrzymywania przez ICC dodatkowych informacji.

Jak opracowanie szczepionki zmienia sytuację?

Rozwój i dystrybucja szczepionek miały duży wpływ na pandemię COVID.

Wyniki szczepień i pojawianie się wariantów to obszary intensywnych badań prowadzonych na całym świecie, a dziedzina ta nadal szybko się rozwija.

Czas trwania odporności zapewnianej przez szczepionki nie jest znany, ale wydaje się, że nie jest on

dożywotni.

ICC zaleca, aby członkowie rodziny i opiekunowie FOP zostali w pełni zaszczepieni na SARS-CoV2, jeśli jest to dla nich bezpieczne.

Szczepionki mogą wykazywać skuteczność po ponad 2 tygodniach, więc nie ma ochrony bezpośrednio po szczepieniu. Ponadto szczepionki nie zapewniają całkowitej odporności na wirusa SARS-CoV-2 i mogą nie działać przeciwko wszystkim formom wirusa SARS-CoV-2.

Każdy, kto otrzyma szczepionkę, powinien nadal stosować maskowanie, higienę rąk i dystans fizyczny.

Należy omówić z lokalnymi dostawcami opieki korzyści i ryzyko związane z zatwierdzonymi lokalnie szczepionkami i dawkami przypominającymi.

Bardzo ważne jest zachowanie dystansu społecznego i noszenie maski, gdy przebywasz z osobami spoza gospodarstwa domowego

Zalecenia w przypadku pozytywnego wyniku testu na obecność wirusa SARS-CoV2 u pacjenta z FOP lub jego opiekuna

Powiadom swojego lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, aby pomóc w koordynacji opieki.

Należy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi izolacji/kwarantanny oraz wymaganego czasu trwania i procedur. Wszyscy, w tym osoba z dodatnim wynikiem SARS-CoV2, powinni przez cały czas nosić maskę, aby uniknąć przenoszenia wirusa.

Pacjenci, u których wynik testu na obecność wirusa SARS-CoV2 jest ujemny, ale występują u nich podobne objawy, powinni zostać przebadani pod kątem grypy.

Pacjenci z FOP są narażeni na wysokie ryzyko powikłań związanych z zakażeniem COVID-19 i powinni omówić ze swoim zespołem medycznym, czy stosowanie przeciwciał monoklonalnych lub leków przeciwretrowirusowych byłoby korzystne w przypadku zakażenia SARS-CoV-2. Głównym powodem leczenia byłoby zmniejszenie powikłań oddechowych, ponieważ pacjenci z FOP są narażeni na wysokie ryzyko powikłań oddechowych i są trudni do intubacji. Dostęp do tych leków może być jednak ograniczony w danym regionie. Przedyskutuj ze swoim lekarzem, czy te leki są dla Ciebie odpowiednią opcją.

- Przeciwciała monoklonalne są podawane dożylnie i są zatwierdzone dla dorosłych i dzieci (w wieku ≥ 12 lat, ważących ≥ 40 kg). Interwencje te należy rozpocząć jak najwcześniej i przed upływem 10 dni od wystąpienia objawów.
- Leki przeciwretrowirusowe to tabletki zatwierdzone do leczenia COVID-19. Zasadniczo należy je podać w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów.
- Dostępność i zalecenia dotyczące stosowania tych metod leczenia szybko się zmieniają i zależą od kraju. Należy skonsultować się z lokalnym zespołem medycznym.
- Przed rozpoczęciem terapii przeciwvirusowej należy omówić z lekarzem wszelkie potencjalne interakcje z lekami.

Referencje

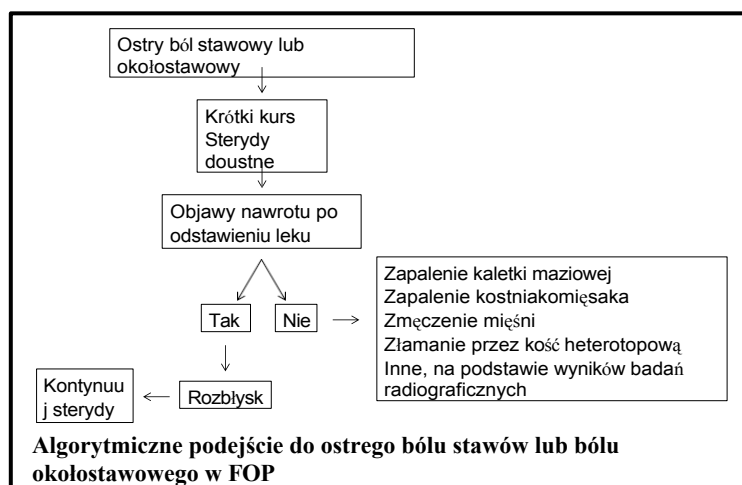
Kou S, Kile S, Kambampati SS, Brady EC, Wallace H, De Sousa CM, Cheung K, Dickey L, Wentworth KL, Hsiao EC. Społeczny i kliniczny wpływ COVID-19 na pacjentów z fibrodysplasia ossificans

10. Leczenie ostrego i przewlekłego bólu w FOP

Uwagi ogólne

Według rejestru pacjentów IFOPA (Mantick i in., 2018), prawie 90% osób z FOP odczuwa dolegliwości bólowe. Główne przyczyny ostrego bólu w FOP są pochodzenia mięśniowo-szkieletowego i obejmują zaostrzenia, przejściowe zapalenie kaletki maziowej, zapalenie osteochondrom, zmęczenie mięśni i złamania przez heterotopową kość.

Najważniejszym aspektem leczenia ostrego bólu jest odróżnienie ostrego bólu spowodowanego zaostrzeniami od innych etiologii. W badaniu dotyczącym historii naturalnej zaostrzeń w FOP (Pignolo i in., 2016), najbardziej bolesne zaostrzenia występują w biodrach i kolanach. Ilościowe testy sensoryczne u pacjentów z FOP wykazały znaczną nadwrażliwość na ciepło i ból mechaniczny, co sugeruje nowy fenotyp bólu neuropatycznego (Yu i in., 2023).



Na podstawie niedawnej oceny klinicznych i radiograficznych wyników ostrego bólu stawu biodrowego w FOP (Kaplan i wsp., 2018; patrz sekcja Diagnostyka różnicowa bólu stawu biodrowego), można zaproponować algorytmiczne podejście do ostrego bólu stawowego lub okołostawowego (rysunek). Po początkowym krótkim kursie sterydów w celu empirycznego leczenia możliwego zaostrzenia, obserwacja objawów z odbicia z odstawieniem jest krytycznym węzłem dla dalszych decyzji dotyczących leczenia. Brak objawów z odbicia (tj. ustąpienie dolegliwości bólowych) sugeruje, że etiologia bólu nie jest związana z zaostrzeniem. Obecność utrzymujących się lub pogarszających się objawów po

Jednak przerwanie leczenia zdecydowanie sugeruje zaostrzenie jako prawdopodobną przyczynę. Zwykle zdjęcia radiologiczne zajętego stawu mogą być pomocne w leczeniu ostrego bólu okołostawowego.

Najczęstsze przyczyny przewlekłego bólu w FOP obejmują neuropatie, zapalenie stawów, uogólniony zespół przewlekłego bólu w zaawansowanej FOP i inne przyczyny bólu, takie jak ból żołądkowo-jelitowy (patrz rozdział dotyczący kwestii żołądkowo-jelitowych). Podejście do bólu przewlekłego opiera się na rozróżnieniu pomiędzy etiologią neuropatyczną i nocyceptywną. Ból neuropatyczny wynika z uszkodzenia lub patologii w obrębie układu nerwowego i może mieć charakter ośrodkowy lub obwodowy. W FOP neuropatie są główną przyczyną bólu neuropatycznego, związanego z zespołami uwięźnięcia i/lub uszkodzeniem nerwów, i mogą być spowodowane zjawiskami obwodowego lub ośrodkowego układu nerwowego nieodłącznie związanymi z przyczyną FOP (Kan i in., 2011; Kan i in., 2012; Peng i in., 2021; Yu i in., 2023). Ból nocyceptywny jest wywoływany przez bodźce, które zagrażają lub prowokują rzeczywiste uszkodzenie tkanek. W FOP głównymi przyczynami bólu nocyceptywnego są ból mięśniowo-szkieletowy (np. ból pleców, zespół bólu mięśniowo-powięziowego, ból kostki), ból zapalny i ból

spowodowany przyczynami mechanicznymi / uciskowymi (np. ból trzewny spowodowany rozszerzeniem HO).

W leczeniu przewlekłego bólu w FOP należy stosować ogólne zasady leczenia bólu. Najlepszym podejściem jest ukierunkowanie na etiologię bólu, o ile jest znana, i podjęcie rozsądnych prób zrozumienia przynajmniej rodzaju bólu, gdy etiologia jest nieznana. Optymalne wyniki często wynikają z

Wiele podejść stosowanych wspólnie, koordynowanych przez multidyscyplinarny zespół. Niektóre uzupełniające, niefarmakologiczne metody mogą być skuteczne w leczeniu bólu. Wreszcie, leczenie depresji może przynieść ulgę w bólu niezależnie od korekty zaburzeń nastroju.

Leczenie bólu przewlekłego opiera się na komponentach neuropatycznych i nocyceptywnych. Wytyczne dotyczące leczenia zespołów bólowych innych niż FOP są zgodne co do tego, że leki pierwszego rzutu w bólu neuropatycznym obejmują ligandy kanału wapniowego alfa2-delta (np. gabapentynę lub pregabalinę) lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (Gilron i in., 2015; Finnerup i in., 2015). Inhibitory wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI) są identyfikowane jako leki pierwszego lub drugiego rzutu (np. duloksetyna, wenlafaksyna), choć mogą być preferowane w stosunku do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Spośród trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, profile działań niepożądanych wydają się faworyzować trójpierścieniowe leki z grupy amin drugorzędowych (np. nortryptylina i dezipramina), chociaż skuteczność jest taka sama w przypadku innych trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, takich jak amitryptylina. Terapia skojarzona jest często wymagana, ponieważ mniej niż połowa pacjentów z bólem neuropatycznym reaguje na pojedynczy lek. Jednak dowody dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia skojarzonego są skąpe. Inne leki drugiego rzutu, które mogą być stosowane obejmują tramadol i inne leki przeciwpadaczkowe (np. karbamazepina lub okskarbazepina). Opioidy powinny być uważane za opcję trzeciego rzutu w FOP, zarówno ze względu na potencjał nadużywania, jak i fakt, że aktywacja komórek tucznych i ogólnoustrojowe uwalnianie histaminy są częstymi skutkami ubocznymi opioidów, zwłaszcza kodeiny i meperydiny (Blunk i in., 2004). Środki miejscowe mogą być stosowane jako terapia wspomagająca.

Farmakologiczne podejście do bólu nocyceptywnego rozpoczyna się od oceny czynników ryzyka, które mogą przeciwwskazać, ograniczać lub w inny sposób zwracać uwagę na możliwość wystąpienia potencjalnych skutków ubocznych związanych ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), stanowiących podstawę leczenia (McCormack, 1994; Roelofs i in., 2008). Czynniki ryzyka obejmują zaawansowany wiek, choroby nerek, wątroby, układu krążenia lub ryzyko ich wystąpienia, chorobę wrzodową i stosowanie glikokortykosteroidów. Ten ostatni czynnik ma bezpośrednie zastosowanie w FOP, a ogólnoustrojowe NLPZ nie powinny być stosowane jednocześnie ze steroidami. Po ocenie czynników ryzyka, kolejnym krokiem w leczeniu bólu nocyceptywnego jest ocena poziomu bólu. Ból o nasileniu łagodnym do umiarkowanego może być początkowo leczony środkami stosowanymi miejscowo (patrz część dotycząca środków stosowanych miejscowo) i/lub acetaminofenem/paracetamolem.

Ból nie kontrolowany przez środki miejscowe lub acetaminofen/paracetamol powinien być leczony NLPZ oraz inhibitorem pompy protonowej lub inhibitorem COX-2 z lub bez acetaminofenu/paracetamolu. Istnieją kontrowersje dotyczące maksymalnej bezpiecznej dziennej dawki acetaminofenu, ale dzienna dawka od 3 g do 3,25 g wydaje się mieścić w bezpiecznym maksymalnym zakresie (Heard i in., 2007).

Leczenie umiarkowanie silnego lub silnego bólu bez komponentu zapalnego lub z czynnikami ryzyka stosowania NLPZ należy rozpocząć od acetaminofenu/paracetamolu i przejść do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, jeśli ból nie jest odpowiednio kontrolowany. Umiarkowanie silny lub silny ból z komponentem zapalnym powinien być początkowo leczony NLPZ oraz inhibitorem pompy protonowej lub inhibitorem COX-2 z lub bez acetaminofenu/paracetamolu. Stosowanie inhibitorów COX-2 może zmniejszyć prawdopodobieństwo toksyczności NLPZ ze strony przewodu pokarmowego (Silverstein i in., 2000). Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą być również stosowane, jeśli ból nie jest odpowiednio kontrolowany. Dodanie baklofenu lub innego środka zwiotczającego mięśnie może być odpowiednie przez krótki okres czasu, jeśli ból ma charakter spazmatyczny (patrz sekcja dotycząca środków zwiotczających mięśnie). Z powodów wymienionych powyżej, opioidy powinny być również uważane za opcję trzeciego rzutu w FOP w leczeniu bólu nocyceptywnego.

Istnieje wiele przyczyn ostrego i przewlekłego bólu w FOP, a każda osoba musi zostać dokładnie oceniona przed zaplanowaniem i wdrożeniem skutecznego leczenia (Kaplan i in., 2008). Wiele zaostrzeń FOP, szczególnie tych w okolicy bioder i kolan, jest niezwykle bolesnych i może wymagać krótkiego kursu dobrze monitorowanej narkotycznej analgezji, oprócz stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych, inhibitorów COX-2 i / lub doustnych lub dożylnych glikokortykoidów. Inne rodzaje przejściowego bólu

Zespoły te mogą być spowodowane neuropatiami wynikającymi z ostrych zaostrzeń, przejściowego zapalenia kaletki maziowej, zapalenia osteochondrom, zapalenia stawów i zmęczenia mięśni, aby wymienić tylko kilka.

Do tej pory wiele pozostaje nieznanych w odniesieniu do dynamiki bólu i zdrowia emocjonalnego w FOP podczas zaostrzeń, a także w spokojnych fazach choroby bez zaostrzeń. Aby wyjaśnić występowanie i wpływ bólu w FOP, w badaniu przeanalizowano kwestionariusze oparte na systemie informacyjnym pomiaru wyników zgłaszanych przez pacjentów, wypełnione przez 99 pacjentów uczestniczących w międzynarodowym rejestrze FOP w okresie 30 miesięcy (Peng i in., 2019). W badaniu zaobserwowano, że podczas gdy umiarkowany do silnego ból (≥ 4 , skala bólu 0-10) był powszechnie związany z zaostrzeniami (56-67%), zaskakująco 30-55% pacjentów odczuwało podobny poziom bólu w stanach bez zaostrzeń. Ponadto, niezależnie od stanu zaostrzenia, nasilenie bólu u pacjentów z FOP było odwrotnie skorelowane ze zdrowiem emocjonalnym, zdrowiem fizycznym i ogólną jakością życia. Odkrycia te zdecydowanie sugerują potrzebę lepszego zrozumienia bólu i zdrowia emocjonalnego w FOP w okresach zaostrzeń i spoczynku (Peng i in., 2019).

Osoby z przewlekłym bólem rozproszonego pochodzenia mięśniowo-szkieletowego mogą wymagać bardziej specjalistycznych programów leczenia bólu kierowanych przez specjalistów leczenia bólu. Należy podjąć próby zminimalizowania przewlekłego dyskomfortu i zmaksymalizowania funkcji fizycznych i poznawczych. W większości przypadków należy unikać środków odurzających, aby zminimalizować ryzyko uzależnienia od nich. Chociaż niektórzy pacjenci mogą wymagać przewlekłego stosowania narkotycznych leków przeciwbólowych w późnym stadium choroby, należy starać się uważnie monitorować ten proces, aby uniknąć zaparć i zahamowania oddychania.

Stosowanie alternatywnych lub uzupełniających terapii nie zostało dobrze zbadane, ale może zapewnić opcje zmniejszenia stosowania ogólnoustrojowych leków przeciwbólowych. Edukacja w zakresie neuronauki bólu może być przydatna i wykazano, że jest skuteczną interwencją we wszystkich rodzajach bólu (Louw i in., 2016). Akupunktura nie jest zalecana ze względu na możliwość uszkodzenia tkanek.

Należy rozważyć inne techniki medycyny komplementarnej lub integracyjnej w leczeniu bólu, w tym stosowanie biofeedbacku, basenów terapeutycznych, relaksacji terapeutycznej, autohipnozy, terapii poznawczo-behawioralnej, delikatnego masażu/akupresury i marihuany leczniczej (jeśli jest dostępna). Terapie te należy omówić z lekarzem prowadzącym, aby upewnić się, że nie występują żadne niekorzystne interakcje z innymi lekami lub terapiami, ani przeciwwskazania dla danego pacjenta. Ponadto zabiegi takie jak akupresura i delikatny masaż muszą być wykonywane w sposób, który nie zwiększa ryzyka urazu lub wywołania zaostrzenia. W celu uzyskania skierowania do renomowanego lekarza medycyny komplementarnej lub integracyjnej należy skonsultować się z lekarzem podstawowej opieki zdrowotnej lub lokalnym zespołem leczenia bólu.

W przypadku osób cierpiących na bardziej przewlekłe dolegliwości bólowe pomocna i zalecana może być konsultacja ze specjalistą ds. leczenia bólu.

Medyczna marihuana

Znane są przypadki niepotwierdzonego stosowania medycznej marihuany wśród pacjentów z FOP. Ta klasa leków jest reprezentowana przez grupę związków pochodzących z podgatunków roślin z rodzaju *Cannabis* i dostarczanych w celu uzyskania potencjalnie korzystnych efektów poprzez wdychanie, połykanie i miejscowe stosowanie na skórę lub błonę śluzową policzka. W chwili pisania tego tekstu 33 stany USA i Dystrykt Kolumbii mają programy zezwalające na używanie konopi indyjskich w określonych schorzeniach, a w innych krajach obowiązują różne przepisy. Większość stanów zezwala na stosowanie

marihuany w przypadku różnych schorzeń, w tym tych najbardziej związanych z FOP, takich jak kacheksja/zespół wyniszczenia, spastyczność mięśni, silny i przewlekły ból oraz silne nudności (Belendiuk i in., 2015). W Stanach Zjednoczonych lekarze nie przepisują medycznej marihuany, a jedynie zaświadczenia o stanie zdrowia, który kwalifikuje pacjentów do programów stanowych.

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (NASEM) przeprowadziło kompleksowy przegląd wpływu marihuany i kannabinoidów na zdrowie (NASEM, 2017). NASEM zgłosiło rozstrzygające lub istotne dowody na to, że konopie indyjskie lub kannabinoidy są skuteczne w leczeniu przewlekłego bólu u dorosłych, jako leki przeciwwymiotne i w celu poprawy spastyczności mięśni. Przewlekły ból jest najczęstszym powodem, dla którego osoby stosują medyczną marihuane; jednak jej stosowanie musi być częścią kompleksowej strategii leczenia objawów, a nie pojedynczą metodą kontroli bólu, co podkreśla znaczenie kontynuowania innych terapii. W tym kontekście warto zauważyć, że stosowanie medycznej marihuany wiąże się ze znacznie niższymi wskaźnikami śmiertelności z powodu przedawkowania opioidów (Bachhuber i in., 2014).

Doustne ekstrakty z konopi indyjskich z naturalnie występujących fitokannabinoidów, doustnie podawany $\Delta 9$ -Tetrahydrokannabinol (THC) i nabiximole (połączenie THC-kannabidiol [CBD]) są zwykle podawanymi formami, ale dostępne są również syntetyczne kannabinoidy. Spośród różnych preparatów, oparte na dowodach twierdzenia dotyczące skuteczności klinicznej mogą dotyczyć tylko wędzonych lub waporyzowanych kwiatów roślin, doustnego THC pochodzenia roślinnego, kombinacji THC-CBD i syntetycznego THC. NASEM zauważył jednak, że istnieją istotne dowody na związek między paleniem konopi indyjskich a chorobami układu oddechowego, kolizjami pojazdów silnikowych (MVC), niższą masą urodzeniową potomstwa oraz schizofrenią lub innymi psychozami (NASEM, 2017). Należy zachować ostrożność przy rozważaniu stosowania medycznej marihuany u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, ponieważ rozwój mózgu trwa do tego wieku, a potencjalny trwały wpływ marihuany na sprawność poznawczą nie jest znany (NASEM, 2017). Trudno jest również ekstrapolować dostępne dowody dotyczące medycznej marihuany, biorąc pod uwagę różnice w produktach uzyskanych w ramach programów państwowych ze względu na techniki ogrodnicze, metody ekstrakcji leków i sposoby dostarczania leków.

Referencje

Bachhuber MA, Saloner B, Cunningham CO, Barry CL. Przepisy dotyczące medycznej marihuany i śmiertelność z powodu przedawkowania opioidowych leków przeciwbólowych w Stanach Zjednoczonych w latach 1999-2010 [opublikowana korekta pojawia się w JAMA Intern Med. 2014;174(11):1875]. **JAMA Intern Med** 174: 1668-1673, 2014

Belendiuk KA, Baldini LL, Bonn-Miller MO. Narracyjny przegląd bezpieczeństwa i skuteczności marihuany w leczeniu powszechnie zatwierdzonych przez państwo zaburzeń medycznych i psychiatrycznych. **Addict Sci Clin Pract** 2015; 10:10

Blunk JA, Schmelz M, Zeck S, Skov P, Likar R, Koppert W. W aktywacji komórek tucznych i odpowiedzi naczyniowej wywołanej opioidami nie pośredniczą receptory mu-opioidowe: badanie mikrodializy *in vivo* na ludzkiej skórze. **Anesth Analg** 98: 364-370, 2004

Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Farmakoterapia bólu neuropatycznego u dorosłych: przegląd systematyczny i metaanaliza. **Lancet Neurol** 14: 162, 2015

Gilron I, Baron R, Jensen T. Ból neuropatyczny: zasady diagnostyki i leczenia. **Mayo Clin Proc** 90: 532, 2015

Heard K, Green JL, Bailey JE, et al. Randomizowane badanie mające na celu określenie zmian aminotransferazy alaninowej podczas 10-dniowego podawania paracetamolu (acetaminofenu) osobom spożywającym umiarkowane ilości alkoholu. **Aliment Pharmacol Ther** 26: 283, 2007

Kan L, Kitterman JA, Procissi D, Chakkalakal S, Peng CY, McGuire TL, Goldsby RE, Pignolo RJ, Shore

EM, Kaplan FS, Kessler JA. CNS demyelination in fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Neurol** 259: 2644-2655, 2012

Kan L, Lounev VY, Pignolo RJ, Duan L, Liu Y, Stock SR, McGuire TL, Lu B, Gerard NP, Shore EM, Kaplan FS, Kessler JA. Sygnalizacja substancji P pośredniczy w heterotopowym kostnieniu zależnym od BMP. **J Cell Biochem** 112: 2759-2772, 2011

Kaplan FS, Al Mukaddam M, Pignolo RJ. Ostry jednostronny ból biodra w fibrodysplazji kostniejącej postępującej (FOP). **Bone** 109: 115-119, 2018

Kaplan FS, Le Merrer M, Glaser DL, Pignolo RJ, Goldsby R, Kitterman JA, Groppe J, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Best Practice & Research - Clinical Rheumatology** 22: 191-205, 2008.

Louw A, Zimney K, Puenteadura EJ, Diener I. Skuteczność edukacji neurobiologicznej w zakresie bólu mięśniowo-szkieletowego: Systematyczny przegląd literatury. **Physiother Theory Pract** 32: 332-355, 2016

Mantick N, Bachman E, Baujat G, Brown M, Collins O, De Cunto C, Delai P, Eekhoff M, Zum Felde R, Grogan DR, Haga N, Hsiao E, Kantanie S, Kaplan F, Keen R, Milosevic J, Morhart R, Pignolo R, Qian X, di Rocco M, Scott C, Sherman A, Wallace M, Williams N, Zhang K, Bogard B. The FOP Connection Registry: Projekt międzynarodowego rejestru sponsorowanego przez pacjentów dla Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. **Bone** 109: 285-290, 2018

McCormack K. Niesteroidowe leki przeciwzapalne i rdzeniowe przetwarzanie nocyceptywne. **Pain** 59: 9, 1994

Narodowe Akademie Nauk, Inżynierii i Medycyny. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: Obecny stan dowodów i zalecenia dotyczące badań. Waszyngton, DC: **The National Academies Press**, 2017

Peng K, Cheung K, Lee A, Sieberg C, Borsook D, Upadhyay J. Podłużna ocena bólu, zaostrzenia i zdrowia emocjonalnego w fibrodysplasia ossificans progressiva: Analizy międzynarodowego rejestru FOP. **JBMR Plus** 2019 Mar 1;3(8):e10181.

Peng K, Karunakaran KD, Labadie R, Velu M, Cheung C, Lee A, Yu PB, Upadhyay J. Stłumione oscylacje kory przedczołowej wiążą się z bólem klinicznym w fibrodysplasia ossificans progressiva. **Orphanet J Rare Dis** 2021 Jan 30;16(1):54.

Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, et al. Niesteroidowe leki przeciwzapalne w leczeniu bólu krzyża: uaktualniony przegląd Cochrane. **Spine** 33:1766, 2008

Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Toksyczność żołądkowo-jelitowa celekoksybu w porównaniu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi w chorobie zwyrodnieniowej stawów i reumatoidalnym zapaleniu stawów: badanie CLASS: Randomizowane badanie kontrolowane. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. **JAMA** 284: 1247, 2000

Yu X, Ton AN, Niu Z, Morales BM, Chen J, Braz J, Lai MH, Barruet E, Liu H, Cheung K, Ali S, Chan T, Bigay K, Ho J, Nikolli I, Hansberry S, Wentworth K, Kriegstein A, Basbaum A, Hsiao EC. Mutacja aktywująca ACVR1- powoduje ból neuropatyczny i nadpobudliwość neuronów czuciowych u ludzi. **Pain** 164: 43- 58, 2023.

11. Problemy neurologiczne w FOP

Objawy neurologiczne są często zgłaszane przez pacjentów z FOP. Aby określić częstość występowania objawów neurologicznych i ich charakterystykę u osób z FOP, przeprowadzono ogólnoswiatową ankietę wśród 470 pacjentów będących członkami Międzynarodowego Stowarzyszenia FOP (IFOPA) przy użyciu kwestionariusza dotyczącego objawów neurologicznych. Uzyskano 168 odpowiedzi (105 kobiet, 63 mężczyzn; wiek 1,5-68 lat) z 30 krajów, co stanowi 36% członków IFOPA.

Przewlekłe objawy neurologiczne były zgłaszane przez 86 (51%) osób. Częstość występowania bólu neuropatycznego (NP) była znacznie zwiększona ($p < 0,001$) w porównaniu z populacją ogólną i dziesięciokrotnie częstsza u kobiet (15%) niż u mężczyzn (1,6%). Spośród osób z NP, 94% zgłosiło inne nieprawidłowości sensoryczne.

Częstość występowania nawracających silnych bólów głowy (HA) (26%) była podobna do tej w populacji ogólnej, ale częstość występowania u kobiet z FOP (36%) była prawie czterokrotnie większa niż u mężczyzn. Częstość występowania NP, HA i innych zaburzeń czuciowych była znacznie wyższa u kobiet po okresie dojrzewania; 33% zgłaszało nasilenie objawów podczas miesiączki. Pogorszenie objawów neurologicznych podczas zaostrzeń FOP zgłosiło 23%. Trzech pacjentów z FOP (1,8%) zgłosiło mioklonie, częstość występowania znacznie większa niż w populacji ogólnej ($p < 0,001$). To ogólnoswiatowe badanie wykazało, że objawy neurologiczne są powszechne w FOP. Objawy te są prawdopodobnie związane z rozregulowaną sygnalizacją BMP w ośrodkowym i/lub obwodowym układzie nerwowym (Kitterman i in., 2012). Podobne wyniki uzyskano w badaniu obejmującym pacjentów z FOP, którzy zostali włączeni do rejestru IFOPA (Yu i in., 2023).

Aby dokładniej wyjaśnić te nietypowe objawy neurologiczne, dwa mysie modele rozregulowanej sygnalizacji BMP istotnej dla FOP zostały ocenione pod kątem potencjalnej patologii OUN za pomocą nieinwazyjnych badań rezonansu magnetycznego (MRI) oraz metod histologicznych i immunohistochemicznych. W jednym modelu BMP4 ulegało nadekspresji pod kontrolą promotora enolazy specyficznej dla neuronów; drugi model to knock-in klasycznej mutacji FOP w ACVR1. Retrospektywnie zbadano skany MRI czterech pacjentów z FOP.

Zmiany demielinizacyjne i ogniskowe zmiany zapalne OUN w obu modelach myszy były konsekwentnie obserwowane, ale nie w grupie kontrolnej typu dzikiego. Zmiany w istocie białej OUN stwierdzono również u każdego z czterech badanych pacjentów z FOP.

Odkrycia te sugerują, że rozregulowana sygnalizacja BMP zaburza prawidłową homeostazę tkanek docelowych, w tym OUN, gdzie ogniskowa demielinizacja może objawiać się jako objawy neurologiczne często obserwowane w FOP (Kan i in., 2012). Podczas gdy większość zmian w OUN u pacjentów z FOP jest przypadkowa, bezobjawowa i dobrze skompensowana, spójne wyniki rozwojowe w OUN w niektórych ciężkich wariantach FOP potwierdzają hipotezę, że nadmierna aktywność sygnalizacji BMP może mieć konsekwencje dla rozwoju i naprawy OUN (Kaplan i in., 2015; Severino i in., 2016).

Ponadto badania wykazały, że gen ACVR1 jest ważny w nocyceptorach (komórkach wyczuwających ból i sygnały drażniące). Ludzkie indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste (iPSC) niosące mutację ACVR1^{R206H} wykazywały zwiększoną aktywność w odpowiedzi na bodźce drażniące, co potwierdza kliniczne stwierdzenie bólu nocyceptywnego u pacjentów z FOP.

Podsumowując, pacjenci z FOP zgłaszali częstsze występowanie problemów neurologicznych, w tym bólu, zarówno podczas zaostrzenia FOP, jak i poza nim. Należy dokładnie zbadać źródła bólu. Pacjenci cierpiący na ból neuropatyczny mogą odnieść korzyści z niektórych klas leków, takich jak gabapentyna i pregabalina - stosowność i wybór leków należy omówić z lekarzami pacjenta. Ponadto pacjenci z FOP, którzy doświadczają przewlekłego bólu, powinni rozważyć skorzystanie z pomocy klinicznego zespołu

leczenia bólu w celu oceny i leczenia. Wreszcie, niektóre osoby z FOP zgłaszają przewlekłe bóle głowy, jak wspomniano powyżej. Jeśli bóle głowy nie ustępują, pacjenci powinni zostać skierowani do neurologa, który może zalecić szczegółową ocenę i leczenie.

Referencje

- Kan L, Kitterman JA, Procissi D, Chakkalakal S, Peng C-Y, McGuire TL, Goldsby RE, Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS, Kessler JA. CNS demyelination in fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Neurol** 259: 2644-2655, 2012
- Kaplan FS, Kobori JA, Orellana C, Calvo I, Rosello M, Martinez F, Lopez B, Xu M, Pignolo RJ, Shore EM, Groppe JC. Zaangażowanie wielu układów w ciężkim wariacie fibrodysplasia ossificans progressiva (ACVR1c.772G>A; R258G): raport dwóch pacjentów. **Am J Med Genetic A** 167A: 2265-2271, 2015
- Kitterman JA, Strober JB, Kan L, Rocke DM, Cali A, Peeper J, Snow J, Delai PLR, Morhart R, Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Objawy neurologiczne u osób z fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Neurol** 259: 2636-2643, 2012
- Severino M, Bertamino M, Tortora D, Morana G, Uccella S, Bocciardi R, Ravazzolo R, Rossi A, Di Rocco M. Nowe bezobjawowe zmiany w OUN u pacjentów z mutacjami ACVR1/ALK2 powodującymi fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Med Genet** 53: 859-864, 2016
- Yu X, Ton AN, Niu Z, Morales BM, Chen J, Braz J, Lai MH, Barruet E, Liu H, Cheung K, Ali S, Chan T, Bigay K, Ho J, Nikolli I, Hansberry S, Wentworth K, Kriegstein A, Basbaum A, Hsiao EC. Mutacja aktywująca ACVR1- powoduje ból neuropatyczny i nadpobudliwość neuronów czuciowych u ludzi. **Pain** 164: 43- 58, 2023

12. Artropatia rozwojowa i choroba zwyrodnieniowa stawów w FOP

FOP jest chorobą charakteryzującą się nie tylko postępującym kostnieniem heterotopowym, ale także rozległą i rozległą artropatią rozwojową i związaną z nią chorobą zwyrodnieniową stawów.

W badaniu przeprowadzonym przez Towlera i współpracowników (Towler i in., 2020) stwierdzono rozległe dowody artropatii rozwojowej w całym szkielecie osiowym i wyrostka stawowego we wszystkich grupach wiekowych. Asymetryczne zwężenie i stwardnienie podchrzęstne, radiologiczne cechy charakterystyczne zwyrodnieniowego zapalenia stawów, były obecne w stawach normotopowego szkieletu.

Biodra pacjentów z FOP były często zniekształcone i dysplastyczne. Osteofity (ostrogi kostne) były powszechne w biodrach i kolanach osób z FOP we wszystkich grupach wiekowych. Stawy kostno-kostne, międzykręgowe stawy międzywyrostkowe w całym kręgosłupie i bliższe stawy piszczelowo-strzałkowe często wykazywały częściową lub całkowitą ankylozę (fuzję) wewnątrzstawową, szczególnie po 13. roku życia. Zwyrodnieniowe fenotypy stawów po 13. roku życia stwierdzono szczególnie w kręgosłupie, stawach krzyżowo-biodrowych i kończynach dolnych.

W związku z tym choroba zwyrodnieniowa stawów występuje w wielu miejscach, rozpoczyna się w okresie dojrzewania i postępuje przez całe życie. Fenotypy te wydają się być niezwiązane z heterotopowym tworzeniem kości, co wskazuje na potencjalną rolę ACVR1 w rozwoju i progresji choroby zwyrodnieniowej stawów. Tak więc wpływ mutacji ACVR1 na normotopowy szkielet osób z FOP wykracza poza wady rozwojowe dużych palców u nóg i obejmuje zarówno wady morfologiczne, jak i artropatię rozwojową. Odkrycia te mają niezwykle znaczenie dla zrozumienia historii naturalnej FOP, leczenia zapalenia stawów związanego z FOP przez całe życie (zwłaszcza w okresie dojrzewania i

dorosłości) oraz projektowania i oceny badań klinicznych z nowymi terapiami.

Referencje

Towler OW, Shore EM, Kaplan FS. Wady rozwojowe szkieletu i artropatia rozwojowa u osób z fibrodysplasia ossificans progressiva. **Bone** 130: 115116, 2020

13. Diagnostyka różnicowa bólu biodra w FOP

Zaostrzenia w obrębie bioder są jednymi z najbardziej przerażających i upośledzających powikłań FOP. W niedawnym badaniu (Kaplan i wsp., 2018) oceniono 25 kolejnych osób z klasyczną FOP, u których wystąpił ostry jednostronny ból biodra. U wszystkich 25 osób podejrzewano zaostrzenie bólu biodra na podstawie wywiadu klinicznego i korzystnej odpowiedzi na czterodniowy kurs doustnego prednizonu w dużych dawkach. Dziesięć osób (40%) doświadczyło nawrotu objawów bólu i/lub sztywności w ciągu siedmiu dni po odstawieniu prednizonu, a następnie u wszystkich dziesięciu osób rozwinęła się HO lub zmniejszona ruchomość chorego biodra. Żadna z 14 osób, które doświadczyły trwałego złagodzenia objawów po podaniu doustnym prednizonu, nie doświadczyła HO lub zmniejszonej ruchomości.

Incydentalne wyniki badań radiograficznych w momencie zgłoszenia były wieloczynnikowe i obejmowały osteochondromy bliższego odcinka kości udowej (18/25; 72%), chorobę zwyrodnieniową stawów (17/25; 68%), rozwojową dysplazję stawu biodrowego (15/25; 60%), wcześniej istniejącą HO (12/25; 48%), osteochondromatozę maziówkową wewnątrzstawową (8/25; 32%) lub złamania urazowe przez wcześniej istniejącą kość heterotopową (1/25; 4%). Patologia rozwojowa stawu może utrudniać ocenę kliniczną bólu biodra w FOP.

Najbardziej użyteczną metodą podejrzewania zaostrzenia skłonного do kostnienia stawu biodrowego był brak trwałej odpowiedzi na krótki kurs doustnego prednizonu. Ocena obrzęku tkanek miękkich za pomocą ultrasonografii lub rezonansu magnetycznego okazała się obiecująca w identyfikacji zaostrzeń skłonnych do kostnienia i wymaga dalszej analizy w badaniach prospektywnych; jednak zwykle zdjęcia radiologiczne były w stanie wiarygodnie zidentyfikować prawdopodobne przyczyny bólu biodra niezwiązanego z zaostrzeniem. Co ciekawe, większość złamań leczonych nieoperacyjnie u osób z FOP goi się z niewielką liczbą zaostrzeń, upośledzoną ruchomością lub kostnieniem heterotopowym (Lindborg i in., 2023).

Referencje

Kaplan FS, Al Mukaddam M, Pignolo RJ. Ostry jednostronny ból biodra w fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Bone** 109: 115-119, 2018

Lindborg CM, Al Mukaddam M, Baujat G, Cho TJ, De Cunto CL, Delai PLR, Eekhoff EMW, Haga N, Hsiao EC, Morhart R, de Ruitter R, Scott C, Seemann P, Szczepanek M, Tabarkiewicz J, Pignolo RJ, Kaplan FS. Większość złamań leczonych nieoperacyjnie u osób z Fibrodysplasia Ossificans Progressiva goi się z niewielką liczbą zaostrzeń, heterotopowego kostnienia i utraty mobilności. **Clin Orthop Relat Res** 481: 2447-2458, 2023

14. Obrzęk kończyn w FOP

Obrzęk kończyn jest częstym problemem u pacjentów z FOP, jednak niewiele wiadomo na temat tego powikłania. W opublikowanym badaniu dokonano przeglądu szczegółowej dokumentacji medycznej dużej grupy pacjentów z FOP w celu określenia częstości występowania i naturalnej historii obrzęku kończyn (Moriatis i in., 1997). Ostry obrzęk kończyn wystąpił w związku z zaostrzeniem choroby w prawie

wszystkich przypadkach. Ostry obrzęk kończyn górnych był ogniskowy i guzkowy, w przeciwieństwie do ostrego obrzęku kończyn dolnych, który był bardziej rozproszony. Intensywna angiogeneza i obrzęk widoczne w ocenie histopatologicznej przedkostnych zmian FOP mogą odgrywać rolę w

patogenezę obrzęku kończyny. Ponadto proksymalne zmiany w kończynie mogą powodować mechaniczne zablokowanie drenażu limfatycznego dystalnej kończyny, nasilając w ten sposób obrzęk.

Ostry i często ciężki obrzęk kończyn obserwowany w ostrych zaostrzeniach FOP jest przypisywany intensywnemu zapaleniu, angiogenezie i wyciekowi kapilarnemu widocznemu we wczesnych zmianach FOP. Obrzęk kończyny związany z ostrym zaostrzeniem FOP może urosnąć do niezwykle i alarmujących rozmiarów i prowadzić do pozanaczyniowego ucisku nerwów i tkanek limfatycznych. Pojawienie się tak masywnego ostrego obrzęku kończyn dolnych może prowokować poważne rozważania na temat zakrzepicy żył głębokich.

Masywny obrzęk tkanek może utrzymywać się przez 3-6 miesięcy po wystąpieniu ostrego obrzęku. W miarę dojrzewania tkanki włóknisto-chrząstnej do tkanki chrząstno-kostnej, a ostatecznie do kości, obrzęk zmniejsza się. W ciągu kolejnych sześciu miesięcy obrzęk może powoli ustępować lub utrzymywać się jako przewlekły obrzęk kończyny. Ponieważ mięśnie szkieletowe w kończynach dolnych są zastępowane przez heterotopową kość, normalne działanie pompujące mięśni zostaje utracone, co dodatkowo pogarsza zastój limfy i zależny obrzęk. Postępująca ankyloza stawów postępuje nieubłaganie i następuje utrata ruchomości, co dodatkowo zwiększa zastój żylny i limfatyczny oraz zależny obrzęk (Moriatis i in., 1997).

W przypadku wystąpienia obrzęku limfatycznego kluczowe znaczenie ma unikanie infekcji i błędnego koła obrzęk limfatyczny-zapalenie tkanki łącznej-obrzęk limfatyczny. Paciorkowcowe zapalenie tkanki łącznej związane z obrzękiem limfatycznym może mieć agresywny przebieg z poważnymi objawami i zachorowalnością. Profilaktyczna pielęgnacja skóry dotkniętej kończyny w celu zapobiegania owrzodzeniom, zapaleniu skóry, maceracji i grzybiczy stóp jest również ważna dla zmniejszenia wrót wejścia dla mikroorganizmów. Epizody zapalenia tkanki łącznej mogą uszkodzić układ limfatyczny i predysponować do nawracających epizodów zapalenia tkanki łącznej (Al Naiami & Cox, 2009).

U niektórych pacjentów z zaawansowaną FOP obejmującą kończyny dolne oprócz obrzęku limfatycznego występuje zastój żylny. Przeprowadzenie ostatecznych badań w celu wykluczenia zakrzepicy żył głębokich może być trudne do uzyskania i zinterpretowania ze względu na poważne istniejące deformacje i zeszywnienie stawów w wyniku wcześniejszych zaostrzeń. Decyzja o podaniu pacjentowi leków przeciwwakrzepowych nie powinna być podejmowana bez istotnych dowodów na zakrzepicę żył głębokich. Diagnostyka różnicowa ostrego obrzęku kończyny górnej nie jest tak trudna, jak diagnostyka różnicowa ostrego obrzęku kończyny dolnej u pacjentów z FOP. Różnice w regionalnym wyglądzie zmian FOP nie mogą być obecnie wyjaśnione, ale mogą być spowodowane czynnikami mechanicznymi wpływającymi na rozciąganie i płaszczyny powięzi (Moriatis i wsp., 1997).

Obrzęk kończyn jest często trudny do skutecznego leczenia u pacjentów z FOP. Niesteroidowe leki przeciwzapalne i glikokortykoidy na ogół nie są skuteczne. Pończochy podtrzymujące są słabo tolerowane przez większość pacjentów, a uniesienie dotkniętych kończyn jest często niemożliwe z powodu zeszywnienia głównych stawów, szczególnie w późniejszym okresie procesu chorobowego. Pończochy podtrzymujące mogą być pomocne, jeśli są tolerowane. Stosowanie pneumatycznych urządzeń uciskowych nie zostało ocenione. Ponadto wiele osób zgłaszało niepotwierdzone korzystne efekty po leczeniu w klinikach obrzęku limfatycznego.

Istnieją dwa różne rodzaje terapii obrzęku limfatycznego. Metoda Voddera jest najczęściej stosowana w klinikach, chociaż metoda Chikly'ego, która obejmuje "mapowanie" przepływu limfy i potencjalne wykorzystanie alternatywnych ścieżek do przekierowania przepływu limfy, może być bardziej przydatna dla pacjentów z FOP, u których HO i / lub trwające zaostrzenia mogą zakłócać normalne kanały przepływu limfy (Chikly i in., 2000; Chikly i in., 2005). Kliniki leczenia obrzęku limfatycznego mogą również zapewnić pacjentom środki pomagające kontrolować obrzęk limfatyczny i są wysoce zalecane.

Referencje

Al Niaimi F, Cox N. Zapalenie tkanki łącznej i obrzęk limfatyczny: A vicious cycle. **J Lymphoedema** 4: 38-42, 2009

Chikly, BJ. Techniki manualne dotyczące układu limfatycznego: pochodzenie i rozwój. **J Am Osteopathic Association** 105: 457-464, 2005.

Chikly, BJ. Lymph Drainage Therapy (LDT) Manual Lymphatic Mapping and its Clinical Applications to Lymphedema. **Publikacja National Lymphedema Network (NLN)** 12(3), 2000 r.

Moriatis JM, Gannon FH, Shore EM, Bilker W, Zasloff M, Kaplan FS. Obrzęk kończyn u pacjentów z fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop Rel Res** 336: 247-253, 1997

15. Odleżyny w FOP

Uszkodzenie skóry i odleżyny są częstymi i uciążliwymi problemami u osób z zaawansowaną FOP. Uszkodzenie skóry może wystąpić w wyniku zwiększonego nacisku na normotopową lub heterotopową kość.

Odleżyny mogą pojawić się nagle, szybko postępować i być trudne do leczenia (Reddy et al., 2001; Boyko et al., 2018). Środki zapobiegawcze obejmują:

- Odpowiednie odżywianie
- Codzienne kontrole skóry
- Częste zmiany pozycji
- Korzystanie z materaca lub łóżka redukującego nacisk
- Stosowanie opatrunków lub poduszek zmniejszających ucisk. Jeśli odleżyna zostanie wykryta na wczesnym etapie, gdy skóra jest rumieniowa, ale nie ma otwartej rany, leczenie będzie znacznie łatwiejsze. Odleżyny obejmujące otwarte rany wymagają znacznie większej opieki.

Postępuj zgodnie z tymi sugestiami natychmiast po zidentyfikowaniu problemu:

- Często zmieniaj pozycje i używaj specjalnych poduszek zaprojektowanych w celu zmniejszenia nacisku.
- Utrzymuj obszar w czystości, aby zapobiec infekcji. Ranę I stopnia (bez otwartej skóry) można delikatnie przemyć wodą i łagodnym mydłem. Poważniejsze rany należy przemywać roztworem soli fizjologicznej, który można nabyć w aptece. Należy unikać stosowania środków antyseptycznych, takich jak nadtlenek wodoru lub jodyna, które mogą uszkodzić skórę i opóźnić gojenie.
- Należy zwracać szczególną uwagę na pofałdowane obszary skóry i utrzymywać je w stanie wolnym od wilgoci. Obszary te mogą być szczególnie problematyczne dla pacjentów z FOP, gdy cyrkulacja powietrza jest ograniczona. Utrzymywanie tych obszarów w suchości jest bardzo ważne, a proste środki, takie jak użycie cienkiej ściereczki z mikrofibry, mogą być pomocne.

- Użyj specjalnego opatrunku/bandaży, który chroni rany i wspomaga gojenie. Do znanych marek należą Tegaderm i Duoderm. Opatrunki te pomagają utrzymać wilgotność rany (w celu promowania wzrostu komórek), jednocześnie utrzymując otaczającą tkankę suchą. Nie należy ich stosować na zmianach, które mogą być zainfekowane.

- Wanny z hydromasażem mogą być pomocne, ponieważ pomagają utrzymać skórę w czystości i naturalnie usuwają martwą tkankę.
- W razie potrzeby uszkodzona tkanka może zostać usunięta. Aby rana goiła się prawidłowo, musi być wolna od martwej i/lub zainfekowanej tkanki. Istnieje kilka sposobów, aby zrobić to bezpiecznie, nawet w przypadku FOP.
- Perforująca kość może zostać usunięta pod osłoną kortykosteroidów, jeśli jest to absolutnie konieczne.
- Ważna jest koordynacja z zespołem zajmującym się leczeniem ran.

Referencje

Boyko TV, Longaker MT, Yang GP. Przegląd aktualnego postępowania w przypadku odleżyn. **Adv Wound Care** 7: 57-67, 2018

Reddy M, Gill SS, Rochon PA. Zapobieganie odleżynom: przegląd systemowy. **JAMA** 296: 974-984, 2006

16. Dermatologia i FOP

Skóra jest największym organem ludzkiego ciała i często odzwierciedla choroby ogólnoustrojowe i ich konsekwencje, dostarczając wskazówek do diagnozy. Przez wiele lat lekarze i badacze zauważyli związek między FOP a niektórymi chorobami skóry, włosów i paznokci. Chociaż wiele aspektów tych niepotwierdzonych ustaleń dermatologicznych będzie przedmiotem przyszłych badań, można stwierdzić, że warunki te można z grubsza podzielić na 4 główne typy:

- Stany dermatologiczne związane z konsekwencjami FOP - bezruch, pozycja ciała, słabe krążenie krwi.
- Stany dermatologiczne związane ze stosowaniem leków (prednizon, NLPZ, leki przeciwbólowe i leki biorące udział w badaniach klinicznych).
- Choroby dermatologiczne związane z samą FOP - związane z mutacją genetyczną i szlakiem sygnałowym.
- Uwarunkowania dermatologiczne unikalne dla każdej osoby z FOP - genetyczne, środowiskowe i/lub zawodowe.

Stany dermatologiczne związane z następstwami FOP

Odleżyny są częstym problemem skórnym, który często występuje u osób z FOP. Heterotopowa kość może blokować dopływ krwi do skóry i powodować powstawanie odleżyn. Ważne jest, aby uniknąć tego problemu, amortyzując wrażliwe wyrostki kostne i lecząc odleżyny, gdy tylko zostaną wykryte.

Heterotopowa kość często przecina stawy, tworząc fałdy ciała, które są niezwykle trudne do osiągnięcia i oczyszczenia, tworząc żyzne pola do rozwoju zmian międzypalcowych, a także infekcji grzybiczych i bakteryjnych. Pracownicy służby zdrowia muszą być świadomi tych możliwych warunków i minimalizować ryzyko poważnych infekcji, które mogą prowadzić do sepsy (Kang i in., 2019).

Heterotopowa kość może również prowadzić do upośledzenia krążenia, ponieważ ucisk naczyń krwionośnych i limfatycznych powoduje słabe dotlenienie skóry, która staje się sucha i wypryskowa. Zaleca się unikanie gorących pryszniców, wysokich temperatur i mydeł zawierających laurylosiarczany.

Ponadto, środki nawilżające skórę są

zalecane. Należy skonsultować się z dermatologiem w sprawie ewentualnego zastosowania sterydów i antybiotyków (Kang et al., 2019).

Niektórzy pacjenci z zaawansowaną FOP zgłaszali występowanie pęcherzy przy braku tarcia lub urazu. Może to wynikać z upośledzonego krążenia limfatycznego. Jeśli ciśnienie limfy jest podwyższone, mogą tworzyć się napięte pęcherze zawierające przezroczysty płyn limfatyczny.

Ucisk naczyń limfatycznych może być również przyczyną obrzęku limfatycznego, a w skrajnych przypadkach słoniowacizny kończyny z owrzodzeniami i zmianami brodawkowatymi. Badanie ultrasonograficzne może pomóc wykluczyć zakrzepicę żył głębokich (Moriatis et al., 1997).

Stany dermatologiczne związane ze stosowaniem leków

Stosowanie niektórych leków może mieć wpływ na skórę, paznokcie i włosy. Przyczyną może być wiele leków, ale najczęstszymi winowajcami są leki przeciwzapalne i przeciwbólowe. Nierzadko pacjenci z FOP mają wysypki skórne lub pokrzywkę z powodu częstego stosowania leków przeciwbólowych lub przeciwzapalnych. Reakcje na leki mogą objawiać się między innymi rumieniem polimorficznym (ze zmianami na skórze i błonach śluzowych), utrwalonym rumieniem barwnikowym, pokrzywką, trądzikiem monomorficznym lub dyshydrozą (Kang i in., 2019).

Stosowanie prednizonu, nawet przez krótki czas, może również powodować problemy skórne, takie jak trądzik, przerzedzenie skóry i włosów, rumień twarzy, hirsutyzm, rozstępy lub upośledzone gojenie się ran. Niektóre leki testowane w badaniach klinicznych również mają wpływ na skórę. Palovaroten może powodować między innymi suchość skóry i błon śluzowych, retinoidowe zapalenie skóry, suchość warg i skłonność do infekcji skóry.

Garetosmab może powodować marskość wątroby, trądzik, zapalenie mieszków włosowych, czyraki, karbunkuły i ropnie.

Stany dermatologiczne związane z samą FOP - powiązane z mutacją genetyczną i szlakiem sygnałowym

FOP to nie tylko choroba kości. Sposób, w jaki mutacja genetyczna wpływa na różne układy organizmu jest nadal w dużej mierze nieznaną. Objawy dermatologiczne i ich powiązania z FOP są nadal badane. Anegdotycznie zaobserwowano jednak pewne wspólne cechy:

Zaostrzenia. Podczas zaostrzeń FOP skóra na dotkniętym obszarze może być delikatna, rumieniowa lub ciepła (Pignolo i in., 2016). Po utworzeniu się kości heterotopowej skóra może wyglądać na błyszczącą i twardą w dotyku, z utratą włosów. Ważne jest, aby uniknąć pomylenia z chorobami dermatologicznymi, takimi jak między innymi twardzina skóry. W tym miejscu ponownie podkreślamy znaczenie diagnostyczne wad rozwojowych dużych palców stóp i rozwoju postępującego kostnienia heterotopowego - charakterystycznych objawów klinicznych klasycznej FOP (Błaszczuk i in., 2003).

Guzki na skórze głowy. Guzki na skórze głowy mogą pojawić się w dzieciństwie. Zwykle znikają one samoistnie (McFarland i in., 1984).

Utrata włosów. Utrata włosów jest czasami zgłaszana jako objaw FOP, szczególnie w przypadku ciężkich wariantów FOP. Pacjenci zgłaszają również inne kwestie związane z włosami (rzadkie brwi, mniej i jaśniejsze włosy na ciele itp.) Te dodatkowe cechy mogą być również niedostatecznie zgłaszanymi objawami FOP (Pignolo i in., 2020).

Nadwrażliwość na ukąszenia owadów. Może to być związane ze zwiększoną ogólnoustrojową reaktywnością komórek tucznych w FOP (Pignolo i in., 2020).

Rzadkie nowotwory skóry. Rak z komórek Merkla (rzadki, agresywny, złośliwy pierwotny skórny guz neuroendokryny) był rzadko obserwowany u niektórych pacjentów z FOP - prawdopodobnie związany z dożywotnym stosowaniem kortykosteroidów lub ekspozycją na słońce (Kang i in., 2019).

Inne nieprawidłowości skórne. U niektórych pacjentów z FOP odnotowano inne nieprawidłowości skórne, od przebarwień skóry po stany związane z układem odpornościowym, takie jak łojotokowe zapalenie skóry.

Oczywiście istnieje ogromna potrzeba oceny tych kwestii dermatologicznych w szerszej społeczności FOP w celu określenia częstości występowania i ryzyka chorób związanych ze skórą w FOP.

Uwarunkowania dermatologiczne unikalne dla każdej osoby z FOP - genetyczne, środowiskowe i/lub zawodowe

Ocena dermatologiczna pacjenta z FOP musi być staranna i kompleksowa. Choć powyższe elementy mogą być odnotowane w FOP, ich względna częstość występowania nie jest znana.

Referencje

Błaszczyk M, Majewski S, Brzezińska-Wcisło L, Jabłońska S. Fibrodysplasia ossificans progressiva. **Eur J Dermatol** 13: 234-237, 2003

Kang S, Masayuki A, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ. **Dermatologia Fitzpatricka**, wydanie 9th, 2019 r.

McFarland GS, Robinowitz B, Say B. Fibrodysplasia ossificans progressive presenting as fibrous scalp nodules. **Cleve Clin Q** 51: 549-552, 1984

Moriatis JM, Gannon FH, Shore EM, Bilker W, Zasloff MA, Kaplan FS. Obrzęk kończyn u pacjentów z fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop Rel Res** 336: 247-253, 1997

Pignolo RJ, Bedford-Gay C, Liljeström M, Durbin-Johnson BP, Shore EM, Rocke DM, Kaplan FS. Historia naturalna zaostżeń w fibrodysplasia ossificans progressiva: kompleksowa ocena globalna. **J Bone Miner Res** 31: 650-656, 2016

Pignolo RJ, Wang H, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: segmentalny zespół progeroidalny. **Frontiers in Endocrinology** 10 (Artykuł 908): 1-8, 2020

17. Wrastające paznokcie u stóp

Wrastające paznokcie, zwłaszcza dużego palca, są powszechne u osób z FOP. Pacjenci z FOP są predysponowani do wrastania paznokci z powodu wrodzonych wad rozwojowych stóp i paznokci, nacisku podczas chodzenia na palcach, niewłaściwego przycinania paznokci, źle dopasowanego obuwia i leków retinoidowych. Wrastające paznokcie mogą prowadzić do bólu, dyskomfortu i niemożności utrzymania ciężaru ciała na chorej stopie, a także do zwiększonego ryzyka infekcji.

Zapobieganie wrastaniu paznokci obejmuje obcinanie paznokci pod kątem 90 stopni w stosunku do palca (i nigdy zbyt krótko; paznokieć musi znajdować się nad łożyskiem paznokcia) i eliminowanie nacisku na palec (przy użyciu odpowiedniego obuwia).

Grzybica paznokci to powszechna infekcja grzybicza paznokci, która może powodować wrastanie paznokci. Osłabiony układ odpornościowy (stosowanie sterydów), urazy i problemy z krążeniem mogą ułatwić wniknięcie grzyba do paznokcia. Możliwe jest zaobserwowanie zmian koloru i zgrubienia paznokcia, który może być zdeformowany i wrastający. Leczenie wrastających paznokci polega na stosowaniu leków przeciwgrzybiczych pod kierunkiem dermatologa.

W zależności od nasilenia, w przypadku wrastającego paznokcia mogą być konieczne różne interwencje. W przypadku objawów łagodnego bólu i minimalnego stanu zapalnego wystarczające mogą być nieinwazyjne procedury, takie jak zmiana obuwia, kąpiele w ciepłej wodzie, środki antyseptyczne i dostępne bez recepty miejscowe antybiotyki (takie jak kremy Bacitracin i Polymyxin B). Doustne antybiotyki są stosowane w

leczeniu nakładających się infekcji bakteryjnych. W cięższych przypadkach uzasadnione jest skierowanie do dermatologa/specjalisty od ran. W niektórych przypadkach u pacjentów z FOP można bezpiecznie usunąć tkankę ziarniniakową wokół paznokcia za pomocą kauteryzacji.

18. Złamania w FOP

Osoby z FOP są narażone na zwiększone ryzyko złamań zarówno szkieletu normotopowego, jak i heterotopowego ze względu na zwiększone ryzyko upadków, bezruchu i stosowania prednizonu. Wykazano również, że palowaroten (SOHONOS), zatwierdzony w USA, Kanadzie i Australii, zmniejsza gęstość mineralną kości i może być związany ze zwiększonym ryzykiem złamań (informacje o przepisywaniu leku SOHONOS).

W FOP złamania mogą występować zarówno w kości normotopowej, jak i heterotopowej (Pignolo i in., 2016). Złamania kości heterotopowej występują często i szybko się goją (Einhorn & Kaplan, 1994). Uniesienie, odpoczynek, szynowanie i miejscowe stosowanie lodu są często pomocne w kontrolowaniu bólu i obrzęku i mogą być uzupełnione ostrym stosowaniem narkotycznej analgezji, jeśli to konieczne. Złamania kości normotopowej muszą być dokładnie ocenione, jak u każdego pacjenta. Zamknięta redukcja i szynowanie są wystarczające w przypadku większości złamań. Otwarta redukcja lub wewnętrzna fiksacja jest rzadko uzasadniona i może prowadzić do szybkiego wystąpienia HO. Gojenie może być opóźnione w przypadku kości osteoporotycznej.

W retrospektywnym badaniu Kaplan i wsp. (2023) zbadali, w jakim stopniu nieoperacyjne leczenie złamania prowadzi do zaostrzenia FOP, powstania HO i utraty mobilności. Autorzy zadali następujące pytania: (1) Jaki odsetek złamań miał radiograficzne dowody zrostu lub braku zrostu (2) Jaki odsetek pacjentów miał kliniczne objawy zaostrzenia FOP z powodu złamania? (3) Jaki odsetek złamań rozwinął radiograficzne dowody HO? (4) Jaki odsetek pacjentów utracił ruchomość po złamaniu?

Autorzy przeanalizowali retrospektywnie 31 pacjentów (13 mężczyzn, 18 kobiet; w wieku od 5 do 57 lat, mediana wieku 22 lata), którzy doznali 41 złamań szkieletu normotopowego, leczonych nieoperacyjnie na pięciu kontynentach w ciągu 20 lat i obserwowanych przez co najmniej 18 miesięcy po złamaniu i nawet przez 20 lat. Dokumentacja kliniczna każdego pacjenta została przejrzana przez lekarza kierującego i zarejestrowano następujące dane dla każdego złamania: płeć biologiczna, wariant patogenetyczny genu *ACVRI*, wiek w momencie złamania, mechanizm złamania, lokalizacja złamania, początkowa metoda leczenia, stosowanie prednizonu w momencie złamania zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia FOP w celu zapobiegania zaostrzeniom, zgłaszane przez pacjentów zaostrzenia po złamaniu, kontrolne zdjęcia radiologiczne złamania, jeśli były dostępne, tworzenie HO w wyniku złamania określone co najmniej 6 tygodni po złamaniu oraz zgłaszana przez pacjentów utrata ruchu. Radiogramy po złamaniu były dostępne w 76% (31 z 41) złamań u 25 pacjentów.

Gojenie radiologiczne odnotowano w 97% (30 z 31) złamań po 6 tygodniach od incydentu złamania. Bezbolesny brak zrostu odnotowano u jednego pacjenta, który doznał przemieszczonego złamania rzepki i HO. Trzech pacjentów [7%; (3 z 41) złamań] zgłosiło zwiększony ból i/lub obrzęk w miejscu złamania lub w jego pobliżu w ciągu kilku dni po unieruchomieniu złamania, co prawdopodobnie wskazywało na zaostrzenie FOP w danym miejscu. Tych samych trzech pacjentów zgłosiło pozostałą utratę ruchu rok po złamaniu w porównaniu ze stanem sprzed złamania. Dziesięć procent (3 z 31) złamań, dla których dostępne były radiogramy kontrolne, rozwinęło HO. Zgłaszana przez pacjentów utrata ruchomości wystąpiła w 10% (4 z 41) złamań. Dwóch z czterech pacjentów zgłosiło zauważalną utratę ruchu, a pozostali dwaj pacjenci zgłosili, że staw był całkowicie nieruchomy (zesztywniały).

Większość złamań leczonych nieoperacyjnie u osób z FOP zagoiła się z niewielką liczbą zaostrzeń i HO oraz zachowaniem mobilności, co sugeruje oddzielenie naprawy złamań i HO, które są dwoma procesami kostnienia endochondralnego wywołanymi stanem zapalnym. Odkrycia te podkreślają znaczenie rozważenia nieoperacyjnego leczenia złamań u osób z FOP. Ocena gęstości mineralnej kości i jakości kości w FOP jest trudna ze względu na deformację kości i HO. Należy rozważyć leczenie bisfosfonianami u

pacjentów, którzy doznali złamania w wyniku niewielkiego urazu/kruchości po wygojeniu złamania. Warto zauważyć, że u pacjenta ze złamaniem biodra leczonego palowarotenem nadal rozwijała się HO, chociaż nie jest jasne, czy ilość HO została obniżona w wyniku leczenia palowarotenem (Singh i in., 2020).

Referencje

Einhorn TA, Kaplan FS. Traumatyczne złamania kości heterotopowej u pacjentów z fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop Rel Res** 308: 173-177, 1994

Lindborg CM, Al Mukaddam M, Baujat G, Cho TJ, De Cunto CL, Delai PLR, Eekhoff EMW, Haga N, Hsiao EC, Morhart R, de Ruiter R, Scott C, Seemann P, Szczepanek M, Tabarkiewicz J, Pignolo RJ, Kaplan FS. Większość złamań leczonych nieoperacyjnie u osób z Fibrodysplasia Ossificans Progressiva goi się z niewielką liczbą zaostrzeń, heterotopowego kostnienia i utraty mobilności. **Clin Orthop Relat Res** 481: 2447-2458, 2023

Pignolo RJ, Bedford-Gay C, Liljeström M, Durbin-Johnson BP, Shore EM, Rocke DM, Kaplan FS. Historia naturalna zaostrzeń w fibrodysplasia ossificans progressiva: kompleksowa ocena globalna. **J Bone Miner Res** 31: 650-656, 2016

Singh S, Kidane J, Wentworth KL, Motamedi D, Morshed S, Schober AE, Hsiao EC. Chirurgiczne leczenie obustronnych złamań biodra u pacjenta z fibrodysplasia ossificans progressiva leczonego agonistą RAR- γ palovarotenem: opis przypadku. **BMC Musculoskelet Disord** 2020 Apr 3;21(1):204

19. Podwichnięcia skroniowo-żuchwowe w FOP

Podwichnięcia mogą być powszechne w FOP z powodu wad rozwojowych stawów. Większość z nich ma charakter przewlekły i występuje od urodzenia, jak na przykład podwichnięcie stawu śródstopno-paliczkowego palucha. Niektóre z nich mogą być jednak bardziej ostre.

Brak zaostrzeń w stawie skroniowo-żuchwowym (TMJ) i nagłe zamknięcie sugeruje raczej problem mechaniczny, taki jak ostre podwichnięcie lub zwichnięcie szczęki - a nie zaostrzenie. Jest to stosunkowo łatwe do wykluczenia za pomocą tomografii komputerowej stawu skroniowo-żuchwowego. Kluczową historyczną wskazówką dotyczącą podwichnięcia stawu skroniowo-żuchwowego w FOP jest brak zaostrzenia i nagłe zamknięcie. Często jest to bolesne, ale może być mniej bolesne w FOP. Obecnie wiemy, że wiele stawów FOP jest w różnym stopniu zniekształconych - nie tylko wielki palec u nogi (Towler i in., 2020). Anomaliom rozwojowym szczęki poświęcono bardzo mało uwagi.

Staw skroniowo-żuchwowy u pacjentów z FOP jest podatny na problemy. Może to być spowodowane nieprawidłowościami rozwojowymi, jak wspomniano powyżej. Staw skroniowo-żuchwowy w FOP nie kształtuje się normalnie. Kłykcie żuchwy są często płaskie, a łąkotki (podobnie jak w kolanie) są często zniekształcone. Rzadko prosimy pacjentów z FOP o maksymalne otwarcie ust, ale gdybyśmy to zrobili, zobaczylibyśmy, że nie dzieje się to normalnie. Przypisujemy CAJIS zero, jeśli występuje dobre funkcjonalne otwarcie (ale nie maksymalne, ponieważ nie testujemy tego).

Jeśli staw skroniowo-żuchwowy nie jest podwichnięty lub zwichnięty i jeśli jest zrośnięty, nie należy próbować go otwierać na siłę. Większość pacjentów dobrze sobie radzi z wieloma małymi posiłkami i przecierami - nie są one idealne - ale znośne. Bardzo niewielu pacjentów potrzebuje zgłębnika nosowo-żołądkowego, ale ci, którzy to robią, zwykle dobrze go tolerują. Przdodozgryz w FOP może często pomóc w dostępie do jedzenia. W razie potrzeby można usunąć tylne zęby, aby ułatwić dostęp do zębów, jedzenie i strach przed wymiotami.

Referencje

Towler OW, Shore EM, Kaplan FS. Wady rozwojowe szkieletu i artropatia rozwojowa u osób z fibrodysplasia ossificans progressiva. **Bone** 2020 Jan; 130:115116

20. Wytyczne dotyczące żywienia, wapnia i witaminy D w FOP

Pacjenci z FOP są narażeni na wysokie ryzyko niedoborów żywieniowych i witaminowych z powodu wielu czynników, w tym między innymi problemów żołądkowo-jelitowych, szczęki z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, nudności i słabego apetytu (Mantick i in., 2018).

Odpowiednie odżywianie jest szczególnie ważne u pacjentów z FOP, aby zapobiec znacznej utracie masy ciała, zespołowi tętnicy kregkowej górnej (SMA) i odleżynom. W przypadku pacjentów z zeszywniającą szczęką zalecamy skierowanie do dietetyka; w wyjątkowych sytuacjach pacjenci mogą potrzebować rurki do karmienia. Idealna masa ciała będzie trudna do określenia ze względu na niedokładne pomiary wzrostu i obliczenia BMI, ale zalecamy monitorowanie masy ciała i zajęcie się niezamierzoną utratą masy ciała (> 5% masy ciała w ciągu 6-12 miesięcy), gdy tylko zostanie zauważona (Wong i in., 2014).

Pacjenci z FOP mogą również mieć niedobory witamin, w tym niedobór witaminy D, zwłaszcza jeśli spędzają większość czasu w pomieszczeniach zamkniętych. Spożycie wapnia może być również nieoptymalne ze względu na błędne przekonanie, że może ono dodatkowo pogorszyć kostnienie heterotopowe.

Zalecamy, aby pacjenci otrzymywali zalecane spożycie wapnia (RDA) zgodnie z wytycznymi Instytutu Medycyny z 2011 r., które wynosi 1000 mg wapnia pierwiastkowego dziennie dla osób dorosłych w wieku 18-50 lat. Zalecamy, aby spożycie wapnia było uzyskiwane za pomocą diety (na przykład mleka, sera, jogurtu lub produktów spożywczych wzbogaconych wapniem, takich jak sok pomarańczowy i mleko migdałowe) i ograniczyć suplementy wapnia do nie więcej niż 600 mg dziennie. Nadmierne spożycie wapnia, zwłaszcza w postaci suplementów, może zwiększać ryzyko wystąpienia kamieni nerkowych, na które podatni są pacjenci z FOP. Ważne jest również, aby pacjenci z FOP utrzymywali odpowiednie nawodnienie, aby uniknąć kamieni nerkowych.

Zalecamy również, aby pacjenci otrzymywali RDA dla witaminy D zgodnie z wytycznymi Instytutu Medycyny z 2011 r., która wynosiłaby 600 jednostek witaminy D3 dziennie dla dorosłych w wieku 18-50 lat. Zalecamy pomiar stężenia 25-OH-witaminy D w surowicy i uzupełnianie jej w razie potrzeby w celu utrzymania poziomu >20-30 ng/dl. Niski poziom 25-OH-witaminy D w surowicy jest związany z osteomalacją/rykoszetami, które mogą prowadzić do zwiększonego ryzyka normotopowych złamań kości. Ponadto niski poziom witaminy D zwiększa ryzyko hipokalcemii po dożylnym podaniu bisfosfonianów.

Referencje

Instytut Medycyny. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC. **The National Academies Press**, 2011

Mantick N, Bachman E, Baujat G, Brown M, Collins O, De Cunto C, Delai P, Eekhoff M, Zum Felde R, Grogan DR, Haga N, Hsiao EC, Kantanie S, Kaplan FS, Keen R, Milosevic J, Morhart R, Pignolo RJ, Qian X, Di Rocco M, Scott C, Sherman A, Wallace M, Williams N, Zhang K, Bogard B. The FOP connection registry: Projekt międzynarodowego rejestru sponsorowanego przez pacjentów dla Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. **Bone** 109: 285-290, 2018

Smith B, Hakim-Zargar M, Thomson J. Niski wskaźnik masy ciała: czynnik ryzyka zespołu tętnicy kregkowej górnej u nastolatków poddawanych fuzji kręgosłupa z powodu skoliozy. **J Spinal Disord Tech** 22: 144-148, 2009

21. Profilaktyczna higiena jamy ustnej w FOP

Osoby z FOP mają anomalie rozwojowe stawów skroniowo-żuchwowych (TMJ) (Connor & Evans, 1982; Renton et al., 1982; Carvalho et al., 2011). Spontaniczna lub pourazowa ankyloza stawów skroniowo-żuchwowych jest powszechna w FOP i prowadzi do poważnej niepełnosprawności z wynikającymi z tego trudnościami w jedzeniu i słabą higieną jamy ustnej. Należy zachować szczególną ostrożność, aby nie prowokować zaostrzeń TMJ (Luchetti i in., 1996). Skostnienie mięśnia żwacza powoduje najmniejsze otwarcie jamy ustnej, a skostnienie łuku jarzmowego powoduje największe otwarcie jamy ustnej. Zatem lokalizacja HO wpływa na zakres otwarcia ust (Schoenmaker i in., 2022).

Zarządzanie ryzykiem jakiegokolwiek formy choroby jamy ustnej jest niezbędne u pacjentów z FOP, szczególnie w okresie dzieciństwa (Young et al., 2007). Zapobieganie rozwojowi próchnicy lub chorób przyzębia ma kluczowe znaczenie dla zapobiegania długoterminowym powikłaniom stomatologicznym i jamy ustnej u pacjentów z FOP.

Fluoryzacja wody jest zalecana dla wszystkich pacjentów z FOP. Zaleca się stosowanie pasty do zębów z wysoką dawką fluoru (gdy dana osoba jest w stanie płuć), a także stosowanie żeli i płukanek z fluorem, aby zapobiec konieczności uzupełniania ubytków stomatologicznych (Hujoel i in., 2018). Dzieci, które nie są w stanie wypłuć, mogą użyć ziarenka ryżu zwykłej fluoryzowanej pasty do zębów.

Częste nitkowanie i szczotkowanie zębów jest konieczne u pacjentów z FOP, jak u każdego, ale może być trudne ze względu na ograniczone otwieranie szczęki w miarę postępu FOP. Ultradźwiękowe, elektryczne lub zasilane bateryjnie szczoteczki do zębów z małymi główkami, wykałaczki wodne i nici dentystyczne mogą również pomóc w higienie jamy ustnej. Jeśli są one sugerowane, należy skonsultować się z lekarzem jamy ustnej w sprawie odpowiedniej i najlepszej techniki korzystania z tych urządzeń.

Pacjenci z FOP, którzy mają wystarczające otwarcie jamy ustnej, mogą być leczeni zwykłymi narzędziami dentystycznymi, tak jak w przypadku osób nie dotkniętych chorobą, ale należy zachować szczególną ostrożność, aby zapobiec nadmiernemu rozciągnięciu stawów skroniowo-żuchwowych podczas zabiegów stomatologicznych. U pacjentów z zeszywniającymi stawami skroniowo-żuchwowymi pomocne może być profesjonalne instrumentarium i specjalne szczoteczki do zębów, ale często są one ograniczone do stosowania na powierzchniach policzkowych. Płukanki przeciwbakteryjne i fluorkowe mogą być jedyną metodą dotarcia do powierzchni językowych i podniebiennych (Nussbaum i in., 2005).

W przypadku pacjentów ze szczera kawitacją zaleca się stosowanie 38% fluorku srebra (SDF) jako niechirurgicznego podejścia do leczenia. Zaleca się stosowanie uszczelniaczy szkło-jonomerowych zarówno w uzębieniu pierwotnym, jak i stałym (Slayton i in., 2018). Można również zastosować technikę SMART (Silver modified atraumatic technique). Częściowe usunięcie próchnicy bez znieczulenia i umieszczenie wypełnienia szkło-jonomerowego może często wystarczyć do czasu złuszczenia pierwotnego zęba trzonowego (Innes i in., 2016; Wong i in., 2017).

W przypadku pacjentów z FOP ze szczera kawitacją wymagających drobnych zabiegów odtwórczych, które można wykonać w gabinecie stomatologicznym przy użyciu infiltracji lub znieczulenia międzyligamentowego lub lasera (ale **nigdy** blokady żuchwy), leczenie można przeprowadzić bez stosowania prednizonu przed zabiegiem. Podejście to wymaga oceny przed zabiegiem maksymalnego otwarcia ust i umieszczenia podpory ustnej molt lub McKesson 3-4 mm mniej niż maksymalne otwarcie. Częste przerwy są korzystne, aby ograniczyć stres i urazy tkanek miękkich. Możliwe są wielokrotne wizyty. Sugerowane są jednak dwutygodniowe odstępy między wizytami.

U pacjentów, którzy mają trudności z utrzymaniem higieny jamy ustnej lub u których występuje zapalenie dziąseł, zaleca się płukanie jamy ustnej chlorheksydyną. Chlorheksydyna jest zwykle stosowana raz dziennie przez 6 tygodni, a następnie raz dziennie przez jeden tydzień w miesiącu. Długotrwałe stosowanie chlorheksydyny może powodować przebarwienia zębów.

Pacjenci z wysokim ryzykiem próchnicy lub trudnościami w utrzymaniu prawidłowej higieny jamy ustnej mogą poprosić dentystę o profesjonalne nałożenie lakieru fluorkowego lub żywicy bio-erozującej i fluorkowej. Lakier fluorkowy powinien być nakładany 3-4 razy w roku - często w połączeniu z fluorkiem srebra (SDF) (Gao i in., 2016). Istnieją dobre dowody na to, że te metody są skuteczne w hamowaniu demineralizacji zębów (Donly, 2003; Lin et al., 2009; Pitts & Zero, 2016; Slayton et al., 2018). Co najmniej trzy miesiące

Zaleca się profesjonalną obserwację tych pacjentów. W przypadku pacjentów, u których występują wczesne stadia rozwoju zmian międzyzębowych, sugeruje się zastosowanie techniki infiltracji żywicy oraz użycie lakieru fluorkowego i/lub SDF (Slayton i in., 2018).

Badanie śliny jest wysoce zalecane u pacjentów z FOP. Należy przeprowadzić ocenę jakościową i ilościową. Przepływ śliny, zarówno spoczynkowy, jak i stymulowany, oraz zdolność buforowania powinny być wykonywane jako poziom wyjściowy i jeśli pacjent przyjmuje jakiegokolwiek leki. Wiele leków stosowanych w badaniach klinicznych FOP powoduje suchość w ustach. Jeśli pacjent ma niewystarczający spoczynkowy i stymulowany przepływ śliny, pomocne jest nawykowe płukanie jamy ustnej wodą po spożyciu jakiegokolwiek pokarmu. Pomocne mogą być również substytuty śliny. W przypadku pacjentów, którzy mogą mieć niskie pH lub niezdolność do buforowania, stosowanie pasty MI, musu do zębów lub amorficznego fosforanu kazeiny - ACP może być korzystne, podobnie jak stosowanie gumy zawierającej ksylitol i / lub płukanek (Pitts & Zero, 2016). Inne produkty do leczenia MIX (kserostomii wywołanej lekami) mogą być również dostępne w zależności od kraju pochodzenia.

Należy wdrożyć wszelkie działania, które mogą zminimalizować ryzyko pogorszenia stanu zdrowia jamy ustnej. W tej sekcji skupiono się na farmakologicznym leczeniu choroby, a nie chirurgicznym. Jest to szczególnie ważne w przypadku osób z FOP, u których inwazyjne leczenie stomatologiczne może wywołać zaostrzenie choroby.

Poniżej znajduje się lista takich sugestii:

Pacjenci pediatryczni w wieku poniżej 3 lat:

- Pierwsza wizyta u specjalisty zajmującego się zdrowiem jamy ustnej - najpóźniej w wieku jednego roku.
- Po każdym karmieniu piersią lub butelką należy rozpocząć czyszczenie jamy ustnej.
- Używaj fluoryzowanej pasty do zębów wielkości ziaren ryżu, zwłaszcza jeśli mieszkasz w obszarze bez fluoryzacji.
- Zminimalizowanie stosowania miękkich pokarmów próchnicotwórczych. Cukier jest wszechobecny i obecny w wielu produktach spożywczych powszechnie podawanych dzieciom. Jogurt jest dobrym przykładem żywności, która może zawierać nadmiar cukru.
- Lakier fluorkowy zalecany dwa razy w roku dla dzieci z grupy wysokiego ryzyka.

Pacjenci pediatryczni w wieku powyżej 3 lat:

- Ocenić ryzyko rozwoju choroby jamy ustnej, a w przypadku wysokiego ryzyka sugerowane są 3 comiesięczne wizyty u specjalisty. Jeśli nie jest to możliwe, należy rozpocząć stosowanie pasty do zębów z wysoką dawką fluoru (ziarna wielkości ryżu) oraz częste codzienne szczotkowanie i nitkowanie zębów.

Pacjenci pediatryczni w wieku powyżej 5 lat (którzy mogą pluć):

- Rozpoczęcie stosowania pasty do zębów z fluorem - w przypadku wysokiego ryzyka należy stosować pastę do zębów z wysoką dawką fluoru i profesjonalnie nakładać lakier fluorkowy co najmniej 2-3 razy w roku.
- Nadal monitorować i kierować dietą o niskiej zawartości cukru.
- Większość dzieci nie jest w stanie skutecznie nitkować zębów przed ukończeniem 10-11 roku

życia i skorzysta z pomocy. Można używać nici dentystycznych. Rodzic powinien być jednak świadomy zanieczyszczenia krzyżowego i upewnić się, że płucze nić dentystyczną po nitkowaniu każdego obszaru zęba.

- Monitorowanie oddychania przez nos lub usta - chrapanie lub zaciskanie zębów. Oddychanie przez usta może powodować zmiany w rozwoju jamy ustnej i zwiększać ryzyko chorób jamy ustnej.

- Pacjenci z prawidłowym otwarciem jamy ustnej mogą być leczeni zwykłymi narzędziami dentystycznymi, jednak należy zachować ostrożność, aby zapobiec nadmiernemu rozciągnięciu stawu skroniowo-żuchwowego i mięśni. Uraz i niedotlenienie są znanymi czynnikami wyzwalającymi epizody FOP.
- Ortodoncja - (patrz sekcja dotycząca ortodoncji)
- W przypadku pacjentów, u których występują zmiany próchnicowe, należy rozważyć zastosowanie SDF, koncepcji częściowego usuwania próchnicy (inteligentne uzupełnienia) z wykorzystaniem szkłojononimerów i koron Halla. Żadne z tych zastosowań nie wymaga użycia znieczulenia miejscowego.

Młodzież i dorośli:

- U pacjentów, którzy mają prawidłowe otwarcie jamy ustnej i są w grupie niskiego ryzyka - zaleca się regularną pielęgnację, szczotkowanie, nitkowanie, stosowanie fluoryzowanej pasty do zębów i monitorowanie diety. Wizyty u specjalisty dwa razy w roku powinny być wystarczające.
- Ortodoncja (patrz sekcja dotycząca ortodoncji)
- Każdy pacjent, u którego występuje wysokie ryzyko chorób jamy ustnej, powinien być badany co najmniej raz na trzy miesiące, jeśli to możliwe.
- W przypadku pacjentów z jakimkolwiek zmniejszeniem rozwarcia ust, dysfunkcją szczęki lub trudnościami w utrzymaniu prawidłowej higieny jamy ustnej zalecane są następujące rozwiązania:

o Pasta do zębów z wysoką dawką fluoru

o Badanie śliny (jakościowe i ilościowe) oraz odpowiednia interwencja na podstawie wyników.

o Fluorek srebra z diamina (SDF) 38% nałożony na dowolną zmianę początkową (ubytek), a następnie założenie fluorku szklano-jononimerowego o wysokiej zawartości fluoru, płukanie ksylitolem

o Monitorowanie i minimalizowanie spożycia cukru

o Stosowanie płukanek lub lakierów z chlorheksydyną

o Lakier z fluorem

o W przypadku minimalnych zmian międzyzębowych - SDF - i / lub techniki infiltracji żywicy i lakier fluorkowy

o Pomoce do szczotkowania i nitkowania zębów. Przykładami są elektryczne szczoteczki do zębów z małymi główkami, szczoteczki wodne i nici dentystyczne.

Elektryczna szczoteczka do zębów powinna być używana zgodnie z zaleceniami każdej marki.

Wytyczne dotyczące szczotkowania są jednak ogólnie podobne we wszystkich markach: należy pozwolić szczoteczce wykonywać ruchy szczotkowania i po prostu umieścić szczoteczkę na czyszczonym obszarze bez wykonywania dodatkowych ruchów okrężnych lub ruchów w przód i w tył.

W przypadku pacjentów z częściową lub całkowitą ankylozą stawu skroniowo-żuchwowego, zwłaszcza tych, którzy podczas jedzenia przesuwają jedzenie na jedną stronę jamy ustnej, zaleca się płukanie jamy ustnej po każdym posiłku i odczekanie co najmniej 30 minut po płukaniu przed szczotkowaniem zębów. Obecnie wiadomo, że jakość mikrobiomu i kwasowość jamy ustnej znacząco wpływają na szkliwo i dziąsła.

o CMP (pasta MI)

o Guma zawierająca ksylitol.

Referencje

- Carvalho DR, Farage L, Martins BJ, Speck-Martins CE, Craniofacial findings in fibrodysplasia ossificans progressiva: computerized tomography evaluation. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 111: 499-502, 2011
- Connor JM & Evans DA. Pozastawowa ankyloza w fibrodysplasia ossificans progressiva. **Br J Oral Surg** 20: 117-121, 1982
- Donly KJ. Fluoride Varnishes. **J Calif Dental Assoc** 31: 217-219, 2003
- Gao SS, Zhao IS, Hiraishi N, Duangthip D, Mei ML, Lo ECM, Chu CH. Badania kliniczne fluorku srebra w zatrzymywaniu próchnicy u dzieci: A Systematic Review. **JDR Clin Trans Res** 1: 201-210, 2016
- Hujoel PP, Hujoel MLA, Kotsakis GA. Osobista higiena jamy ustnej a próchnica zębów: Systematyczny przegląd randomizowanych badań kontrolowanych. **Gerodontology** May, 2018
- Innes NPT et al: Zarządzanie zmianami próchnicowymi: Consensus recommendations and terminology. **Advances in Dental Research** 28: 49-57, 2016
- Lin R, Hildebrand T, Donly KJ. Remineralizacja *in vitro* związana z bio-erodowalną fluoryzowaną żywicą i lakierem fluorkowym. **Am J Dentist** 22: 203-205, 2009
- Luchetti W, Cohen RB, Hahn GV, Rocke DM, Helpin M, Zasloff M, Kaplan FS. Poważne ograniczenie ruchów żuchwy po wstrzyknięciu środka miejscowo znieczulającego u pacjentów z fibrodysplasia ossificans progressiva. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 81: 21-25, 1996
- Nussbaum BL. Opieka stomatologiczna nad pacjentami, którzy nie są w stanie otworzyć ust. **Dental Clin North Am** 53: 323-328, 2009
- Nussbaum BL, Grunwald Z, Kaplan FS. Oral and dental healthcare and anesthesia for persons with fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Rev Bone Miner Metab** 3: 239-242, 2005
- Pitts N, Zero D. Biała księga na temat zapobiegania próchnicy zębów i postępowania z nią: fdiworldental.org/media/93783/2016-fdi_cpp-white_paper.pdf, 2016
- Renton P, Parkin SF, Stamp TC. Nieprawidłowe stawy skroniowo-żuchwowe w fibrodysplasia ossificans progressiva. **Br J Oral Surg** 230: 31-38, 1982
- Schoenmaker T, Dahou Bouchankouk A, Özkan S, Gilijamse M, Bouvy-Berends E, Netelenbos C, Lobbezoo F, Eekhoff EMW, de Vries TJ. Limitations of Jaw Movement in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: A Review. **Front Med (Lozanna)**. 2022 Mar 22;9:852678
- Wong A, Subar PE, Young DA. Próchnica zębów: Aktualizacja trendów stomatologicznych i terapii. **Adv Pediatr** 64: 307-330, 2017
- Young JM, Diecidue RJ, Nussbaum BL. Postępowanie w jamie ustnej u pacjenta z fibrodysplasia ossificans progressiva. **Spec Care Dentist** 27: 101-104, 2007

22. Ekstrakcja zębów mądrości

Usunięcie zębów mądrości może być rozważane, jeśli:

- Zęby mądrości wyrzynają się i jeśli znajdują się w bliskim sąsiedztwie sąsiedniego zęba trzonowego i niektórych nerwów oraz innych struktur.
- Ustalono, że zęby mądrości mogą powodować przyszłe komplikacje lub są częściowo wyrżnięte.

OSTRZEŻENIE: Ekstrakcja zębów mądrości u pacjentów z FOP z prawidłową funkcją szczęki zawsze wiąże się z ryzykiem zaostrzeń i lub ankylozy szczęki, nawet przy zachowaniu starannych środków ostrożności. Dlatego też względne ryzyko i korzyści wynikające z wczesnego usunięcia zębów mądrości muszą być rozpatrywane indywidualnie.

Technika usuwania:

Jeśli pacjent ma zrośniętą szczękę, do ekstrakcji można zastosować dojście policzkowe. Jeśli otwór w jamie ustnej jest prawidłowy, usunięcie zębów mądrości można wykonać z normalnego dostępu.

Usuwanie zębów do jedzenia i wymiotów:

W przypadku pacjenta ze zrośniętą szczęką można rozważyć jednostronne usunięcie zębów przedtrzonowych lub trzonowych zarówno w górnej, jak i dolnej szczęce, co umożliwi zarówno karmienie, jak i wymioty. Ważne jest również, aby wziąć pod uwagę stan zębów tylnych i zdolność do utrzymania procedur czyszczenia. Czasami wskazane mogą być obustronne ekstrakcje.

Antybiotyki:

Profilaktyka antybiotykowa jest zawsze zalecana, ale musi być dokładnie przeanalizowana, ponieważ niektóre antybiotyki są przeciwwskazane u pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych. Należy skonsultować się z lekarzem prowadzącym w celu ustalenia, czy pacjent bierze udział w badaniu klinicznym i jaki antybiotyk będzie odpowiedni.

Kortykosteroidy:

Profilaktyka kortykosteroidami jest niezbędna w przypadku ekstrakcji zębów mądrości u osób z FOP, jak opisano w sekcji 2.

23. Ortodoncja i FOP

Większość osób poszukuje opieki ortodontycznej ze względów estetycznych i funkcjonalnych. W przypadku populacji z FOP wizerunek własny jest równie ważny, jak w populacji ogólnej. Terapia ortodontyczna może być bezpiecznie przeprowadzona u pacjentów z FOP, którzy mają normalne lub prawie normalne otwarcie jamy ustnej (Luchetti i in., 1996).

U pacjentów z FOP często rozwija się hipoplazja żuchwy z przodozgryzem szczęki, w związku z czym można rozważyć leczenie ortodontyczne (Hammond i in., 2012). Jednak wielu pacjentów uważa, że przodozgryz zapewnia dostęp do jedzenia, a także do higieny jamy ustnej i zębów. Przodozgryz i przodożuchwie mogą wpływać na stawy skroniowo-żuchwowe i powinny być korygowane. W przypadku dzieci z funkcjonalnymi stawami skroniowo-żuchwowymi i zgryzami otwartymi przednimi, które są mniejsze niż 15 mm, ortodoncja nie jest zalecana, ponieważ przodozgryz ułatwi odżywianie i późniejszą opiekę stomatologiczną, jeśli w końcu dojdzie do ankylozy stawu skroniowo-żuchwowego.

Gdy rozważana jest opieka ortodontyczna, należy stosować krótkie terminy wizyt, aby zmniejszyć obciążenie stawów skroniowo-żuchwowych.

Zaleca się również stosowanie terapii bezekstrakcyjnej. Aby zapobiec potrzebie ekstrakcji u pacjentów z FOP, może być wskazane wyrównanie przednich segmentów dla estetyki, pozostawiając stłoczenie zębów tylnych bez leczenia. Stłoczenie zębów tylnych może być lepszą alternatywą niż ryzyko zaostżenia i ankylozy stawu skroniowo-żuchwowego

które mogą towarzyszyć ekstrakcji (Levy et al., 1999). Zastosowanie ortodoncji Invisalign może być korzystne, ponieważ generowane siły są znacznie mniejsze niż w przypadku tradycyjnej ortodoncji, a codzienne utrzymanie zdrowia jamy ustnej jest znacznie łatwiejsze. Obecnie dostępne są techniki skanowania wewnątrzustnego, które mogą być szczególnie przydatne dla pacjentów mających trudności z pobieraniem wycisków. Brakuje danych na temat związku między siłami ortodontycznymi a ruchem zębów i HO. Większość opisów przypadków wskazuje, że ortodoncja może być wykonywana u pacjentów z FOP.

Referencje

Hammond P, Suttie M, Hennekam RC, Allanson J, Shore EM, Kaplan FS. The face signature of fibrodysplasia ossificans progressiva. **Am J Med Genet** 158A: 1368-1380, 2012

Levy CE, Berner TF, Bendixen R. Rehabilitacja osób z fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Rev Bone Miner Metab** 3: 251-256, 2005

Luchetti W, Cohen RB, Hahn GV, Rocke DM, Helpin M, Zasloff M, Kaplan FS. Poważne ograniczenie ruchów żuchwy po wstrzyknięciu miejscowego środka znieczulającego u pacjentów z fibrodysplasia ossificans progressiva. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 81: 21-25, 1996

Slayton RL, Urquhart O, Araujo MWB, Fontana M, Guzmán-Armstrong S, Nascimento MM, Nový BB, Tinanoff N, Weyant RJ, Wolff MS, Young DA, Zero DT, Tampi MP, Pilcher L, Banfield L, Carrasco-Labra A. Oparte na dowodach wytyczne dotyczące praktyki klinicznej w zakresie nierestytycyjnego leczenia zmian próchnicowych. Raport Amerykańskiego Towarzystwa Stomatologicznego. **JADA** 149: 837-849, 2018

24. Zaostrzenia podżuchwowe w FOP

Zaostrzenia podżuchwowe są jednymi z najbardziej niepokojących ze wszystkich zaostrzeń, ponieważ mogą powodować trudności w oddychaniu i połykaniu. Rzadko jednak ruchy żuchwy są zaburzone przez zaostrzenia izolowane do tego regionu. Ze względu na ich znaczenie dla funkcji życiowych, zaostrzenia podżuchwowe zasługują na szczególną uwagę (Janoff i in., 1996; Leavitt i in., 2009).

Kompleksowe badanie obrzęku podżuchwowego u pacjentów z FOP zostało przeprowadzone przez Janoff i wsp. i opublikowane w 1996 roku. Dwunastu (11%) ze 107 przebadanych pacjentów miało podżuchwowy HO, który początkowo u siedmiu pacjentów był mylony ze świnką, obrzękiem naczyń ruchowym, ropniem, mononukleozą lub nowotworem. Przebadano dwóch pacjentów płci męskiej i dziesięć pacjentek w wieku od 6 do 47 lat (średnia: 21 lat). Dziesięciu pacjentów przeżyło po zastosowaniu odpowiednich środków ostrożności. Jeden pacjent, który wymagał tracheostomii w trybie nagłym i wspomagania wentylacji, również przeżył. Inny pacjent zmarł z powodu niedożywienia spowodowanego przewlekłymi trudnościami w połykaniu.

Skuteczny program leczenia obejmuje wczesną identyfikację zaostrzenia podżuchwowego, wsparcie żywieniowe i terapię glikokortykoidami. Obrzęk podżuchwowy u pacjentów z FOP może być nagłym przypadkiem medycznym i wymaga intensywnych środków ostrożności, aby uniknąć katastrofalnego pogorszenia stanu klinicznego. Środki te obejmują unikanie manipulacji zmianami, monitorowanie dróg oddechowych i środki ostrożności dotyczące aspiracji.

Obrzęk podżuchwowy należy uznać za zmienną cechę FOP z ważnymi potencjalnymi dodatkowymi konsekwencjami klinicznymi (Janoff i in., 1996).

W opisie pojedynczego przypadku obrzęku podżuchwowego u pacjenta z FOP (Leavitt et al., 2009)

zauważono, że zaostżenia podżuchwowe mogą być kłopotliwe i zagrażać drogom oddechowym lub połykaniu. Autorzy zauważają, że pacjenci z FOP często mają ograniczone ruchy żuchwy i związane z tym problemy stomatologiczne, a stomatolodzy często błędnie diagnozują pacjentów z FOP z zaostżeniami podżuchwowymi jako mających ropnie zębów lub obrzęki podżuchwowe.

infekcja odontogenna. Co gorsza, wszelkie manipulacje tkanek miękkich jamy ustnej, głowy lub szyi przyspieszają stan zapalny i pogarszają problem kliniczny zaostrzeń w okolicy podżuchwowej.

Pacjenci z podżuchwowym zaostrzeniem FOP muszą być prawidłowo zdiagnozowani, aby można było podjąć intensywne środki zapobiegawcze w celu uniknięcia katastrofalnego pogorszenia stanu klinicznego. Ważnym wyzwaniem w opiece nad pacjentami z podżuchwowym zaostrzeniem FOP jest skuteczne radzenie sobie z ostrymi objawami i związanym z nimi dyskomfortem, przy jednoczesnym unikaniu interwencji, która prawdopodobnie spowoduje dokładne uszkodzenie.

W oparciu o nasze bogate doświadczenie kliniczne zalecamy następujące rozwiązania:

1. Wszyscy lekarze leczący pacjentów z FOP powinni być świadomi, że ostry obrzęk podżuchwowy może być objawem choroby w każdym wieku i może wystąpić w dzieciństwie u pacjentów z szybkim postępem choroby.
2. Diagnoza FOP powinna zostać przekazana lekarzowi prowadzącemu, aby ostra zmiana podżuchwowa mogła być leczona w kontekście choroby podstawowej pacjenta.
3. Należy unikać manipulowania ostrymi zmianami, ponieważ nawet niewielki uraz może prowadzić do katastrofalnego zaostrzenia z zagrożeniem dla dróg oddechowych.
4. Pacjenci z ostrym zaostrzeniem podżuchwowym powinni spać z uniesioną głową, jeśli to możliwe, aby zmniejszyć ryzyko niedrożności dróg oddechowych.
5. Pacjenci z ostrym zaostrzeniem podżuchwowym powinni być ściśle monitorowani podczas ostrej fazy obrzęku i powinni być natychmiast hospitalizowani w przypadku niedrożności dróg oddechowych.
6. Pokarm powinien być przecierowy lub półpłynny. Klarowne płyny często wywołują epizody zadławienia podczas zaostrzeń podżuchwowych, ponieważ zaangażowane są mięśnie poruszające językiem na dnie jamy ustnej.
7. Pacjentów należy zachęcać do częstego spożywania posiłków, aby zminimalizować utratę masy ciała.
8. Należy również rozważyć dodatkowe wysokokaloryczne suplementy diety.
9. Należy podjąć staranne środki ostrożności, aby zapobiec aspiracji pokarmu.
10. Doustne glikokortykoidy w dużych dawkach należy rozważyć w bardzo wczesnym leczeniu ostrych zaostrzeń podżuchwowych. Glikokortykoidem z wyboru jest prednizon, a dawka wynosi 2 mg/kg masy ciała (do 100 mg) przyjmowana doustnie raz dziennie przez cztery dni przy najwcześniejszych oznakach ostrego zaostrzenia. Chociaż zaostrzenia te nie trwają dłużej niż zaostrzenia w innych lokalizacjach, funkcjonalne konsekwencje zaostrzeń w okolicy podżuchwowej mogą uzasadniać dłuższy cykl leczenia glikokortykosteroidami lub drugi cykl sterydów, jeśli po zaprzestaniu stosowania sterydów wystąpi nawrót ciężkiego obrzęku tkanek miękkich. Jeśli zastosowany zostanie drugi czterodniowy cykl leczenia wysokimi dawkami glikokortykoidów, sterydy należy odstawić powoli przez następne dwa do trzech tygodni. Po przerwaniu leczenia glikokortykosteroidami można rozważyć stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub inhibitora COX-2 przez kolejne 6-8 tygodni.

Referencje

Janoff, HB, Zasloff MA, Kaplan FS. Obrzęk podżuchwowy u pacjentów z fibrodysplasia ossificans progressiva. **Otolaryngol Head Neck Surg** 114: 599-604, 1996

Leavitt BD, Teeples TJ, Viozzi CF. Obrzęk przestrzeni podżuchwowej u pacjenta z fibrodysplasia ossificans progressiva: dylemat diagnostyczny. **J Oral Maxillofac Surg** 67: 668-673, 2009.

25. Połykanie i FOP

Połykanie może być jednym z najtrudniejszych problemów u niektórych osób z FOP. Mechanizm połykania jest złożony i obejmuje nerwy czaszkowe i obwodowe, a także zewnętrzne mięśnie języka (które są często zaangażowane w zaostżenia przestrzeni podżuchwowej), a także rzadkie zajęcie przez FOP mięśni szkieletowych górnej jednej trzeciej przełyku. W rezultacie przewlekła dysfagia (trudności z połykaniem) może objawiać się mechanicznymi trudnościami w połykaniu, aspiracją pokarmu, kaszlem, nawracającym zapaleniem płuc (z powodu aspiracji), trudnościami w radzeniu sobie z wydzielinami, skrajnym dyskomfortem, niepokojem i lękiem przed jedzeniem, a także postępującą utratą masy ciała i wynikającym z niej niedożywieniem.

Jeśli występują przewlekłe problemy z połykaniem, należy wykonać badania połykania oraz skonsultować się z laryngologiem, specjalistą FOP oraz specjalistą FOP-Anestezjologiem. W celu ominięcia poważnie rozregulowanego mechanizmu połykania konieczne może być zastosowanie zgłębników żołądkowo-jelitowych (G- Tubes), które są na ogół dobrze tolerowane.

Referencje

Janoff HB, Zasloff MA, Kaplan FS. Obrzęk podżuchwowy u pacjentów z fibrodysplasia ossificans progressiva. **Otolaryngol Head Neck Surg** 114: 599-604, 1996

26. Znieczulenie stomatologiczne w FOP

Pacjenci z Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP), podobnie jak wszyscy inni pacjenci, powinni mieć możliwość korzystania z opieki stomatologicznej w najlepszych możliwych warunkach znieczulenia, zapewniających bezbolesne leczenie.

W związku z tym zaleca się stosowanie miejscowego znieczulenia stomatologicznego, wyraźnie zaznaczając, że **blokady żuchwy są zabronione**, ponieważ prowadzą do kostnienia mięśni skrzydłowych i szybkiej ankylozy stawu skroniowo-żuchwowego (Luchetti i in., 1996).

Znieczulenie nasiękowe jest trudne do wykonania w tylnych zębach trzonowych żuchwy zębów stałych. Skuteczne znieczulenie w zębach mlecznych żuchwy można osiągnąć poprzez infiltrację przez kość wyrostka zębodołowego. Użycie lasera do tkanek twardych może wykluczyć zastosowanie znieczulenia, szczególnie w przypadku małych zmian.

Infiltracja między więzadłami może być pomocna, jeśli zostanie wykonana ostrożnie. Jednak u niektórych pacjentów ten rodzaj znieczulenia miejscowego może nie być możliwy. Znieczulenie ogólne (GA) może być potrzebne do opieki stomatologicznej u pacjentów z FOP (Nussbaum i in., 1996; Nussbaum i in., 2005).

Fuzja kręgosłupa szyjnego, ankyloza stawu skroniowo-żuchwowego, zespół niewydolności klatki piersiowej, restrykcyjna choroba ściany klatki piersiowej i wrażliwość na urazy jamy ustnej komplikują zarządzanie drogami oddechowymi i znieczulenie oraz stanowią zagrożenie dla życia u osób z FOP.

W jednej z placówek przeprowadzono retrospektywny przegląd kart pacjentów z FOP, którzy zostali poddani GA w celu leczenia złożonych zabiegów stomatologicznych (Kilmartin i in., 2014).

Nawet w przypadku prostych zabiegów, jeśli pacjent nie otworzy wystarczająco ust, nawet czujna opieka może być źródłem niepewności operacyjnej (połknięcie / wdychanie), zmuszając zespół do przeprowadzenia opieki w znieczuleniu ogólnym.

Trzydziestu pacjentów poddano 42 znieczuleniom ogólnym. Znieczulenie ogólne było najczęściej podawane po zabezpieczeniu dróg oddechowych poprzez intubację światłowodową. GA można bezpiecznie podawać pacjentom z FOP podczas zabiegów stomatologicznych, zwracając uwagę na zarządzanie drogami oddechowymi i opiekę okołoperacyjną przy zastosowaniu podejścia multidyscyplinarnego. Przytomna intubacja nosowo-włóknowa powinna być uważana za pierwszy wybór w zarządzaniu drogami oddechowymi. Większość pacjentów może zostać wypisana do domu tego samego dnia co zabieg stomatologiczny.

Ta duża seria przypadków pokazuje, że resuscytacja krążeniowo-oddechowa w przypadku zabiegów stomatologicznych może być bezpiecznie przeprowadzona u pacjentów z FOP przy zastosowaniu wielodyscyplinarnego podejścia. Ze względu na trudne zarządzanie drogami oddechowymi w literaturze i rutynowe stosowanie wielu specjalności medycznych, zalecamy, aby pacjenci z FOP byli leczeni w placówce, w której możliwe jest podejście multidyscyplinarne.

Anestezjolog powinien ocenić pacjenta przed operacją, najlepiej przed dniem zabiegu. Otolaryngolog powinien być natychmiast dostępny podczas zabiegu, aby pomóc w zarządzaniu drogami oddechowymi i w razie potrzeby wykonać awaryjną tracheostomię. Stomatolog i chirurg szczękowo-twarzowy powinni być zaangażowani w każdy przypadek, aby kompleksowa rehabilitacja jamy ustnej z ekstrakcjami zębów mogła odbywać się w jednym ustawieniu GA, co jest bezpieczniejsze i wygodniejsze dla pacjenta.

Mogą być potrzebni inni lekarze, tacy jak pediatrzy, lekarze medycyny rodzinnej, kardiolog, pulmonolog i intensywiści.

Światłowodowa intubacja nosowa na czczo powinna być uważana za pierwszy wybór w zakresie udrażniania dróg oddechowych. Istnieje kilka powodów, dla których wybrano GA z rurką dotchawiczą w tej serii przypadków.

Po pierwsze, należy unikać rutynowych wstrzyknięć znieczulenia miejscowego do zabiegów stomatologicznych, zwłaszcza blokad żuchwy, ponieważ mogą one wywoływać zaostrzenia i powodować fuzję stawu skroniowo-żuchwowego.

Po drugie, dostęp do jamy ustnej może być utrudniony, jeśli pacjent ma zmniejszone otwarcie ust. Jeśli fragment zęba zostałby upuszczony do jamy ustnej niezaintubowanego pacjenta ze zrośniętą szczęką, jego odzyskanie mogłoby być niemożliwe. Rurka dotchawicza zapewnia niezbędną ochronę dróg oddechowych.

Po trzecie, dentysta oraz chirurg szczękowo-twarzowy mogą wymagać pozycji Trendelenburga przez długi czas. Taka pozycja może powodować dyskomfort pacjenta i prowadzić do upośledzenia oddychania, szczególnie u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą płuc.

Rozważenie pozycji jest niezbędne; ciała pacjentów są często zespolone w sztywnej pozycji. Wszystkie punkty nacisku muszą być wyścielane, a szyja podparta. Jeśli kręgosłup szyjny pacjenta jest zespolony w zgięciu, stroma pozycja Trendelenburga jest często potrzebna do odpowiedniej ekspozycji zębów. Rozważania dotyczące pozycji Trendelenburga obejmują wyścielanie ramion pacjentów i zabezpieczenie pacjentów na łóżku, aby upewnić się, że ich ciała nie przesuwają się na stole operacyjnym.

Po czwarte, zalecamy podawanie kortykosteroidów w okresie okołoperacyjnym w celu zapobiegania i łagodzenia zaostrzeń. 4-dniowy okołoperacyjny kurs kortykosteroidów powinien być podawany zgodnie z aktualnymi wytycznymi i rozpocząć się przed rozpoczęciem zabiegu.

Podsumowując, wielodyscyplinarne podejście do okołoperacyjnego leczenia pacjentów z FOP powinno być standardem opieki. Pacjenci powinni być wstępnie leczeni kortykosteroidami i starannie przygotowani

do operacji. GA można bezpiecznie podawać pacjentom z FOP podczas zabiegów stomatologicznych; sugeruje się przytomną intubację nosowo-włóknową jako pierwszy wybór do zarządzania drogami oddechowymi. Większość pacjentów może zostać wypisana do domu tego samego dnia, co zabieg stomatologiczny.

W celu uzyskania konsultacji przedoperacyjnej dotyczącej GA dla pacjentów z FOP, prosimy o kontakt:

Zvi Grunwald, M.D.

James D. Wentzler Profesor i emerytowany przewodniczący
Wydziału Anestezjologii
Thomas Jefferson University and Hospitals
111 South 11th Street, Suite G-8490
Philadelphia, PA 19107, USA
Tel: 215-955-6161
Komórka: 215-206-7362
Faks: 215-923-5507
E-mail: zvi.grunwald@jefferson.edu

Referencje

Kilmartin E, Grunwald Z, Kaplan FS, Nussbaum BL. Znieczulenie ogólne do zabiegów stomatologicznych u pacjentów z fibrodysplasia ossificans progressiva: przegląd 42 przypadków u 30 pacjentów. **Anesth Analg** 118: 298-301, 2014

Luchetti W, Cohen RB, Hahn GV, Rocke DM, Helpin M, Zasloff M, Kaplan FS. Poważne ograniczenie ruchów żuchwy po wstrzyknięciu środka miejscowo znieczulającego u pacjentów z fibrodysplasia ossificans progressiva. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 81: 21-25, 1996

Nussbaum BL, Grunwald Z, Kaplan FS. Oral and dental healthcare and anesthesia for persons with fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Rev Bone Miner Metab** 3: 239-242, 2005

Nussbaum BL, O'Hara, I, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: opis przypadku z wytycznymi dotyczącymi stomatologii dziecięcej i postępowania anestezjologicznego. **ASDC J Dent Child** 63: 448-450, 1996

27. Znieczulenie ogólne w FOP

Uwagi ogólne

Fuzja kręgosłupa szyjnego, ankyloza stawu skroniowo-żuchwowego, zespół niewydolności klatki piersiowej, restrykcyjna choroba ściany klatki piersiowej i wrażliwość na urazy jamy ustnej komplikują zarządzanie drogami oddechowymi i znieczulenie oraz stanowią zagrożenie dla życia osób z FOP. Ze względu na wyzwania związane z zarządzaniem drogami oddechowymi, znieczulenie ogólne (GA) jest potrzebne do większości zabiegów u pacjentów z FOP i jest niezwykle złożoną kwestią (Kilmartin i in., 2014)

GA można bezpiecznie podawać pacjentom z FOP, zwracając uwagę na zarządzanie drogami oddechowymi i opiekę okołoperacyjną przy użyciu podejścia multidyscyplinarnego. Przytomna intubacja nosowo-świetłowodowa powinna być uważana za pierwszy wybór w zarządzaniu drogami oddechowymi.

Ze względu na pojawiające się w literaturze doniesienia o trudnym leczeniu dróg oddechowych i rutynowym stosowaniu wielu specjalności medycznych, zalecamy, aby pacjenci z FOP byli leczeni w placówce, w której możliwe jest podejście multidyscyplinarne.

Anestezjolog powinien ocenić pacjenta przed operacją, najlepiej przed dniem zabiegu. Otolaryngolog powinien być natychmiast dostępny podczas zabiegu, aby pomóc w zarządzaniu drogami oddechowymi i

w razie potrzeby wykonać awaryjną tracheostomię. Inni lekarze, tacy jak pediatrzy, lekarze medycyny rodzinnej, kardiolodzy, pulmonolodzy i intensywiści, mogą być potrzebni.

Podsumowując, wielodyscyplinarne podejście do okołoperacyjnego leczenia pacjentów z FOP musi być standardem opieki. Pacjenci powinni być wstępnie leczeni kortykosteroidami i starannie przygotowani do operacji. Intubacja nosowo-włóknowa na czczo jest sugerowana jako pierwszy wybór w zarządzaniu drogami oddechowymi. Nawet drobne zabiegi powinny być zaplanowane w dużym szpitalu, jednak w przypadku indywidualnych pacjentów można rozważyć wypis tego samego dnia. Jeśli rozważana jest hospitalizacja pooperacyjna, należy przypisać pacjenta do oddziału intensywnej terapii.

W celu uzyskania konsultacji przedoperacyjnej dotyczącej GA dla pacjentów z FOP, prosimy o kontakt:

Zvi Grunwald, M.D.

James D. Wentzler Profesor i emerytowany przewodniczący

Wydziału Anestezjologii

Thomas Jefferson University and Hospitals

111 South 11th Street, Suite G-8490

Philadelphia, PA 19107, USA

Tel: 215-955-6161:

Komórka: 215-206-7362

Faks: 215-923-5507

E-mail: zvi.grunwald@jefferson.edu

Przygotowanie przedoperacyjne

Wizyta przedoperacyjna i spotkanie z anestezjologiem przed datą operacji ma kluczowe znaczenie dla przeprowadzenia bezpiecznego i sprawnego znieczulenia ogólnego. Anestezjolog powinien zapoznać się z FOP, dowiedzieć się o stopniu zaawansowania choroby u danego pacjenta i dokładnie zaplanować okołoperacyjną opiekę anestezjologiczną.

W przypadku pacjenta z zaawansowaną chorobą, zespołem niewydolności klatki piersiowej, znaczną ankylozą wielu stawów i/lub ograniczoną mobilnością i chorobami współistniejącymi, anestezjolog powinien zaplanować zebranie wielodyscyplinarnego zespołu składającego się co najmniej z anestezjologa i chirurga doświadczonego w zarządzaniu drogami oddechowymi w nagłych wypadkach. Dzielenie się planem znieczulenia z pacjentem i rodziną jest przydatne w celu rozproszenia obaw i wspierania współpracy w dniu operacji.

Specjalna opieka i umiejętności wymagane przez anestezjologa do leczenia pacjenta z FOP mogą nie być dostępne w lokalizacjach peryferyjnych lub szpitalach lokalnych. W takich sytuacjach lekarz kierujący, pacjent i rodzina powinni starać się o skierowanie do dużego ośrodka medycznego z lekarzami, którzy są wykwalifikowani w opiece nad pacjentami z FOP, a anestezjolog może wykonać nosową intubację tchawicy.

Zalecamy podawanie kortykosteroidów w okresie okołoperacyjnym w celu zapobiegania i łagodzenia zaostrzeń związanych z większością zabiegów chirurgicznych. Czterodniowy kurs kortykosteroidów pooperacyjnych powinien być podawany zgodnie z aktualnymi wytycznymi i rozpocząć się w dniu operacji - przed rozpoczęciem zabiegu.

Postępowanie śródoperacyjne

Pozycjonowanie: Rozważenie pozycji jest niezbędne, ponieważ ciała pacjentów są często zespolone w sztywnej pozycji. Wszystkie punkty nacisku muszą być wyściełane, a szyja podparta. Rozważania dotyczące pozycji Trendelenburga obejmują wyściełanie ramion pacjentów i zabezpieczenie pacjentów na

stole operacyjnym, aby zapewnić, że

ich ciała nie przesuwają się podczas zabiegu chirurgicznego. Dodatkowa wyściółka pomoże zminimalizować urazy tkanek miękkich podczas zabiegu chirurgicznego. Stół na sali operacyjnej powinien być dostosowany do potrzeb pacjenta.

Monitorowanie: W przypadku większości zabiegów chirurgicznych wymagane jest rutynowe monitorowanie (EKG, nieinwazyjne ciśnienie krwi, pulsoksymetria, końcowo-wydechowy CO₂ i temperatura). Poważne choroby współistniejące, długotrwałe zabiegi chirurgiczne lub upośledzony układ sercowo-oddechowy mogą wymagać dodatkowych monitorów. U pacjentów, których kończyny górne są skostniałe w przywiedzeniu i zgięciu, założenie mankieta do pomiaru ciśnienia krwi może być trudne lub niemożliwe. Mankiet można założyć na kończynę dolną. Cienki Warstwa wyściółki pod mankietem może zmniejszyć wpływ częstego napełniania mankieta na kończynę.

Dostęp dożylny: Ostrożne nakłucie żyły i krótkotrwałe zastosowanie opaski uciskowej są zazwyczaj łagodne. Cewniki dożylne lub tętnicze mogą rzadko prowadzić do powstania skostniałego przewodu w miejscu wprowadzenia. W związku z tym do wprowadzenia należy wybrać najmniejszy cewnik dożylny odpowiedni do danej procedury.

Znieczulenie ogólne i sedacja: Podanie znieczulenia ogólnego i utrzymanie drożności dróg oddechowych są szczególnie trudne u pacjentów z FOP i powinny być zaplanowane z należytą starannością. Przedstawiono wytyczne dotyczące znieczulenia ogólnego (Kilmartin i in., 2014).

Lekarze i pacjenci mogą ulec pokusie stosowania technik sedacji i wykonywania drobnych zabiegów chirurgicznych w gabinecie lub placówce ambulatoryjnej. Ryzyko katastrofalnych w skutkach nagłych wypadków związanych z drogami oddechowymi znacznie przewyższa potencjalne korzyści płynące z tej opcji. Zabiegi powinny być wykonywane wyłącznie w placówkach wyposażonych w umiejętności i systemy wsparcia niezbędne do zapewnienia bezpiecznego wyniku. W przypadku pacjentów z zaawansowaną chorobą zaleca się, aby nawet drobne zabiegi (kolonoskopia, zabiegi stomatologiczne) były wykonywane w dużym ośrodku medycznym w znieczuleniu ogólnym z zabezpieczeniem dróg oddechowych poprzez nosową intubację dotchawiczą.

Pacjenci, którzy mogą otworzyć usta: U pacjentów, którzy są w stanie otworzyć usta, konieczne jest unikanie nadmiernego rozciągania stawu skroniowo-żuchwowego podczas laryngoskopii bezpośredniej. Ostrożne ułożenie pacjenta i głowy, utrzymanie pozycji do wachania i użycie Glidescope (GlideScope® Video laryngoscope; GVL®) z minimalnym otwarciem ust jest jednym ze sposobów zabezpieczenia dróg oddechowych. Należy poważnie rozważyć użycie maski krtaniowej (LMA). Ustanowienie intubacji dotchawiczej w warunkach nagłych jest niezwykle trudne, co skutkuje znaczną zachorowalnością i śmiertelnością (recenzja w Kilmartin i in., 2014).

W przypadkach, w których odpowiednie otwarcie ust jest wątpliwe, zalecana jest intubacja nosowo-tchawicza.

Pacjenci, którzy nie mogą otworzyć ust: U pacjentów, u których występuje zespolenie kręgów szyjnych, ograniczone otwieranie ust lub zeszywnienie stawu skroniowo-żuchwowego, dostęp ustny do intubacji dotchawiczej nie jest możliwy. W przypadku tych pacjentów zalecana jest intubacja nosowo-tchawicza z użyciem światłowodu w stanie uśpienia w lekkiej sedacji. Rozsądnym wyborem może być deksmedetomidyna. Zabieg powinien być wykonywany przez dobrze wyszkolony zespół anestezjologiczny, który ma doświadczenie w tego typu procedurach (Tumolo et al., 2006; Kilmartin et al., 2014). Zespół powinien składać się z dwóch doświadczonych anestezjologów. Chirurg zapasowy (zwykle otorynolaryngolog) doświadczony w wykonywaniu tracheostomii powinien być

obecny z natychmiast dostępną tacą tracheotomijną. Światłowodowa intubacja dotchawicza jest wykonywana z uwzględnieniem podawania środków zwężających naczynia krwionośne do nosa i stosowania nasmarowanych rurek nosowo-gardłowych, zaczynając od małej i zwiększając średnicę do 32-34 Fr.

Wszyscy pacjenci poddawani intubacji powinni otrzymywać profilaktycznie steroidy (metyloprednizolon w dawce 50 mg dożylnie co 6 godzin, a następnie doustny prednizon w dawce zmniejszonej po osiągnięciu tolerancji na przyjmowanie doustne), aby zmniejszyć ryzyko śmiertelnego obrzęku i obrzęku dróg oddechowych.

Leczenie bólu okołoperacyjnego i znieczulenie regionalne

U większości pacjentów z FOP występują zaawansowane skostnienia w okolicy piersiowo-łędźwiowej, uniemożliwiające dostęp do znieczulenia rdzeniowego lub zewnątrzoponowego. Co więcej, takie podejście może prowadzić do katastrofalnych zaostrzeń.

Pacjenci, którzy otrzymują przedoperacyjne leki przeciwbólowe, w tym opioidy, mogą stanowić poważne wyzwanie dla anestezjologa. Należy rozważyć dożylnie podanie ketaminy. Stosowanie opioidów powinno być ograniczone do minimum, aby uniknąć pooperacyjnej depresji oddechowej. Zaleca się stosowanie acetaminofenu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych po omówieniu z chirurgiem. Leczenie bólu pooperacyjnego powinno odbywać się za pomocą leków podawanych dożylnie. Pacjenci korzystający z urządzeń do analgezji kontrolowanej przez pacjenta (PCA) powinni otrzymywać dodatkowy tlen z dokładnym monitorowaniem natlenienia przez cały czas. Leki doustne powinny być przepisywane pacjentom, którzy mogą otwierać usta.

Wszelkie pytania dotyczące znieczulenia ogólnego należy kierować do dr Zvi Grunwalda (patrz wyżej).

Referencje

Kilmartin E, Grunwald Z, Kaplan FS, Nussbaum BL. Znieczulenie ogólne do zabiegów stomatologicznych u pacjentów z fibrodysplasia ossificans progressiva: przegląd 42 przypadków u 30 pacjentów. **Anesth Analg** 118: 298-301, 2014

Tumolo M, Moscatelli A, Silvestri G. Postępowanie anestezjologiczne u dziecka z fibrodysplasia ossificans progressiva. **Br J Anaesth** 97: 701-703, 2006.

28. Dopuszczalne procedury niskiego ryzyka w FOP

W FOP ważne jest, aby unikać urazów tkanek miękkich, ponieważ mogą one wywołać zaostrzenia i szybko postępującą HO, co w rezultacie spowoduje trwałą utratę ruchu w dotkniętym obszarze (Kitterman i in., 2005). Wszystkie procedury inwazyjne u pacjentów z FOP wiążą się z ryzykiem. Chociaż pacjenci z FOP muszą od czasu do czasu poddawać się procedurom medycznym, zakres akceptowalnych/niskiego ryzyka procedur pozostaje niezdefiniowany, więc wykonywanie każdej procedury musi być oceniane z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.

Wstrzyknięcie i nakłucie żyły

Należy unikać wstrzyknięć domięśniowych i immunizacji, ponieważ mogą one prowadzić do trwałej utraty ruchu (Kitterman i in., 2005). Zastrzyki śródskórne lub podskórne są uważane za dopuszczalne. Nie należy podawać żadnych szczepionek, gdy pacjent doświadcza aktywnego zaostrzenia lub w ciągu 2 tygodni od zaostrzenia. Informacje na temat szczepień przeciwko koronawirusowi znajdują się w części dotyczącej COVID-19.

Znieczulenie miejscowe może być ryzykowne, ale w razie potrzeby może być dopuszczalne w przypadku

zabiegów dermatologicznych, takich jak usuwanie pieprzyków. W przypadku innych wskazań należy skonsultować się bezpośrednio z ekspertem FOP. W przypadku stosowania w stomatologii, patrz sekcja dotycząca znieczulenia stomatologicznego.

Pobieranie krwi może być bezpiecznie wykonywane z żył podskórnych. Obwodowe cewnikowanie dożylnie jest również uważane za bezpieczne, jeśli jest atraumatyczne. Zgłaszano przypadki umieszczania cewników w żyłę udowej i tętnicy promieniowej bez żadnych powikłań (Liu et al., 2014), ale uważa się je za obciążone bardzo wysokim ryzykiem. Cewnikowanie tętnic spowoduje HO i jest rutynowo zabronione, chyba że ma krytyczne znaczenie dla opieki nad pacjentem. Linie PICC były stosowane u pacjentów z FOP, ale mają zwiększone ryzyko zakrzepicy żył głębokich (DVT; ze względu na zmniejszoną mobilność lub ograniczenia anatomiczne). Linie PICC mogą również wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy żył głębokich w miejscu wkłucia.

Chirurgia i inne procedury inwazyjne

U wielu dzieci z FOP, tkliwe masy tkanek miękkich początkowo rozwijają się głównie na głowie, szyi lub plecach (Kitterman i wsp., 2005). Bez wcześniejszego rozpoznania FOP, klinicyści mają tendencję do podejrzewania nowotworu, co prowadzi do wysokiego odsetka biopsji i/lub operacji resekcji, a następnie HO (Kitterman i in., 2005, Zaghoul i in., 2014). Zgłaszano operacje ortopedyczne mające na celu usunięcie HO lub skorygowanie deformacji kończyn lub tułowia, ale większość z nich prowadzi do HO i pogorszenia ruchu/deformacji, nawet jeśli leki zapobiegające zapaleniu i kostnieniu były stosowane w okresie okołoperacyjnym.

Doniesienia na temat innych procedur inwazyjnych są ograniczone, a ich bezpieczeństwo nie zostało ustalone. Nakłucie lędźwiowe jako rutynowe badanie w przypadku trudnej do opanowania gorączki u niemowlęcia doprowadziło do zaostrzenia (Zaghoul i in., 2014). Nagła laparotomia z powodu zapalenia otrzewnej nie wywołała HO (Okamoto i in., 2020). Fizjoterapia może wywoływać trwałe powikłania (Kitterman i in., 2005). Nie ustalono jednak zakresu dopuszczalnych procedur fizjoterapeutycznych. Należy unikać biernych ćwiczeń zakresu ruchu w celu uzyskania dodatkowego zakresu ruchu stawu, ale można zezwolić na delikatne ćwiczenia aktywne.

Referencje

Kitterman JA, Kantanie S, Rocke DM, Kaplan FS: Szkody jatrogenne spowodowane błędami diagnostycznymi w fibrodysplasia ossificans progressiva. **Pediatrics** 116: e654-e661, 2005

Liu JX, Hu R, Sun Y, Jiang H: Znieczulenie ogólne w fibrodysplasia ossificans progressiva: opis przypadku i przegląd kliniczny. **Int J Clin Exp Med** 7: 1474-1479, 2014

Okamoto N, Tazaki T, Shintakuya R, Hirano T, Sasaki M, Takahashi S, Nakamitsu A. Fibrodysplasia ossificans progressiva z dwiema laparotomiami w trybie nagłym: A case report. **Int J Surg Case Rep** 73: 196-198, 2020

Zaghoul KA, Heuer GG, Guttenberg MD, Shore EM, Kaplan FS, Storm PB: Nakłucie lędźwiowe i interwencja chirurgiczna u dziecka z niezdiagnozowaną fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Neurosurg Pediatr** 1: 91-94, 2008

29. Upośledzenie słuchu w FOP

Upośledzenie słuchu jest częstą cechą FOP i występuje u około 50% pacjentów. Pojawia się zwykle w dzieciństwie i może powoli postępować. Utrata słuchu ma zwykle charakter przewodzeniowy i może być spowodowana kostnieniem ucha środkowego, ale u niektórych pacjentów upośledzenie

słuchu ma charakter neurologiczny. Dzieci z FOP powinny być poddawane badaniom audiologicznym co drugi rok; w razie potrzeby częściej. Aparaty słuchowe są często pomocne i mogą zmniejszyć zaburzenia rozwojowe.

problemy związane z utratą słuchu (Levy et al., 1999). Ostra utrata słuchu nie jest zwykle związana z FOP i powinna skłonić do oceny pod kątem innych przyczyn.

Referencje

Levy CE, Lash AT, Janoff HB, Kaplan FS. Przewodzeniowy ubytek słuchu u osób z postępującą fibrodysplazją kostną. *Am J Audiol* 8: 29-33, 1999

30. Problemy żołądkowo-jelitowe w FOP

Zgodnie z danymi wyjściowymi zebranych przez rejestr IFOPA (Mantick i in., 2018) prawie 28% wszystkich pacjentów zgłosiło co najmniej jeden problem zdrowotny związany z żołądkiem i trawieniem. Ból brzucha był najczęstszą dolegliwością, stanowiąc około 18% wszystkich uczestników, a następnie objawy refluksu żołądkowo-jelitowego i nudności. Ból brzucha występował najczęściej u kobiet w wieku powyżej 17 lat. Trudności w połykaniu zgłaszano u 19% mężczyzn w wieku 18 lat lub starszych. Utrata apetytu występowała najczęściej u dorosłych kobiet. Dolegliwości ze strony odbytnicy, w tym zaparcia, występowały u około 10% dorosłych pacjentów, czyli ponad dwukrotnie częściej niż u osób w wieku poniżej 18 lat. Ciężka biegunka występowała u około 5% pacjentów. Problemy z trawieniem pokarmu i skargi na okresowe wymioty stanowiły odpowiednio około 7,5% i 9% wszystkich uczestników rejestru. Ogólnie rzecz biorąc, podgrupą najbardziej dotkniętą problemami żołądkowo-jelitowymi są dorosłe kobiety, a podgrupą najmniej dotkniętą są kobiety w wieku poniżej 18 lat.

Funkcjonalne zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym niestrawność i zespół jelita drażliwego, są związane z zapaleniem błony śluzowej o niskim stopniu nasilenia, zdominowanym przez komórki tuczne, eozynofile i limfocyty śród nabłonkowe (Wouters i in., 2016), co sugeruje możliwy związek między lokalnymi zjawiskami immunologicznymi a niektórymi dolegliwościami żołądkowo-jelitowymi w FOP. Anegdotycznie, stosowanie inhibitorów komórek tłuszczowych w przypadku tych dolegliwości przyniosło złagodzenie objawów w wybranych, w przeciwnym razie nieodpowiedzialnych przypadkach.

Obecnie nie jest jasne, czy częstość występowania tych dolegliwości jest większa niż w populacji ogólnej, dopasowanej demograficznie, czy też etiologia tych dolegliwości różni się w zależności od rozpoznania FOP.

Ahn i wsp. opisali pacjenta z FOP, u którego występował przewlekły ból brzucha, zmniejszony apetyt, wymioty żółciowe i utrata masy ciała, co doprowadziło do rozpoznania zespołu tętnicy krezkowej górnej (SMA) (Ahn i wsp., 2023). Zespół SMA to rzadki stan, w którym trzecia część dwunastnicy jest uciskana przez aortę i tętnicę krezkową górną z powodu niedoboru tłuszczu okołokrezkowego, co powoduje niedrożność dwunastnicy. Kliniczne podejrzenie zespołu SMA należy rozważyć u każdego pacjenta z FOP, u którego występuje uporczywa utrata masy ciała, objawy żołądkowo-jelitowe i wymioty żółciowe. W FOP zespół SMA jest często wzmacniany przez skoliozę, bezruch i ankylozę szczęki, co prowadzi do niskiego spożycia kalorii. Chociaż SMA jest trudny do zdiagnozowania ze względu na rzadkość występowania i różnorodne objawy, ważne jest, aby rozważyć rozpoznanie zespołu SMA u pacjentów z FOP. Badanie TK jamy brzusznej może być diagnostyczne (Ahn et al., 2023). Leczenie zespołu SMA w FOP powinno być przede wszystkim zachowawcze. Można założyć zgłębnik nosowo-żołądkowy w celu dekompresji dwunastnicy lub żołądka. Należy rozważyć przyrost masy ciała poprzez żywienie dożylnie lub zgłębnik nosowo-jelitowy. Jeśli to możliwe, pacjenta można ułożyć w pozycji leżącej lub lewobocznej, aby zmniejszyć nacisk na dwunastnicę. Procedury inwazyjne mogą potencjalnie wywoływać zaostżenia, dlatego powinny być wykonywane tylko wtedy, gdy jest to absolutnie konieczne (Ahn i in., 2023).

Referencje

Ahn TY, Han JB, Bae JY, Woo SH. Zespół tętnicy kręzkowej górnej u pacjenta z fibrodysplasia ossificans progressiva. **Bone Rep** 2023 Jul 20;19:101702

Mantick N, Bachman E, Baujat G, Brown M, Collins O, De Cunto C, Delai P, Eekhoff M, Zum Felde R, Grogan DR, Haga N, Hsiao E, Kantanie S, Kaplan F, Keen R, Milosevic J, Morhart R, Pignolo R, Qian X, di Rocco M, Scott C, Sherman A, Wallace M, Williams N, Zhang K, Bogard B. The FOP connection registry: Projekt międzynarodowego rejestru sponsorowanego przez pacjentów dla Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. **Bone** 109: 285-290, 2018

Wouters MM, Vicario M, Santos J. Rola komórek tłuszczowych w zaburzeniach czynnościowych przewodu pokarmowego. **Gut** 65: 155-168, 2016

31. Kamienie nerkowe i FOP

Obserwacje kliniczne skłoniły do przeprowadzenia ogólnoswiatowej ankiety wśród pacjentów-członków Międzynarodowego Stowarzyszenia Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (IFOPA) na temat obciążenia chorobą kamicy nerkowej. W ankiecie zbadano czynniki ryzyka rozwoju kamicy nerkowej u pacjentów z FOP i zapewniono podstawę do zapobiegania kamicy w tej już wyniszczającej chorobie (Gupta i in., 2018).

Chociaż istnieją różnice geograficzne, pacjenci z FOP mają około dwukrotnie wyższą częstość występowania kamieni nerkowych niż populacja ogólna. Unieruchomienie w połączeniu ze zwiększonym obrotem kostnym jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju kamicy nerkowej w tej populacji. Nie przeprowadzono kompleksowego badania składu kamieni u pacjentów z FOP.

Dieta o niskiej zawartości błonnika była jedynym czynnikiem dietetycznym w tym badaniu, który znacząco zwiększał ryzyko rozwoju kamieni nerkowych w tej populacji, chociaż niedobór wody i nadmierne spożycie białka zwierzęcego były związane z tym schorzeniem. Pacjenci z FOP, u których w przeszłości występowały infekcje dróg moczowych, są narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju kamicy nerkowej. Litotrypsja pozaustrojową falą uderzeniową, uteroskopowe usuwanie kamieni, przeszćrtna nefrolitotomia i litotrypsja laserowa były stosowane jako metody leczenia, ale nie ma długoterminowych danych oceniających bezpieczeństwo lub skuteczność jednej metody leczenia nad inną.

Idealnym rozwiązaniem są zalecenia dotyczące zapobiegania kamicy nerkowej. Staje się to coraz ważniejsze, ponieważ pacjenci z FOP stają się coraz bardziej unieruchomieni. Pacjenci powinni (Gupta et al., 2018):

- Należy pić wystarczającą ilość wody, aby utrzymać objętość moczu powyżej dwóch litrów dziennie.
- Zastąp białe pieczywo chlebem pełnoziarnistym i jedz płatki zbożowe z naturalnym błonnikiem.
- Ogranicz spożycie witaminy C i pokarmów bogatych w szczawiany.
- Powstrzymanie się od dodawania soli do jedzenia.
- Uzyskanie zalecanego spożycia wapnia (RDA), które wynosi 1000 mg wapnia elementarnego dziennie dla osób dorosłych w wieku 18-50 lat.

Referencje

Gupta RR, Delai PLR, Glaser DL, Rocke DM, Al Mukaddam M, Pignolo RJ, Kaplan FS. Częstość występowania i czynniki ryzyka kamicy nerkowej w fibrodysplasia ossificans progressiva. **Bone** 109: 120-123, 2018

32. Kwestie rehabilitacji w FOP

Wraz z postępowaniem choroby zwyrodnieniowej stawów i gromadzeniem się kości heterotopowej w FOP, zakres ruchu jest stopniowo tracony, co prowadzi do niemal całkowitego unieruchomienia (Pignolo i in., 2016; Kaplan i in., 2017; Kaplan i in., 2018; Pignolo i in., 2018). Dopóki proces ten nie zostanie zatrzymany lub odwrócony, podejście rehabilitacyjne powinno koncentrować się na zachowaniu i promowaniu niezależności oraz umożliwieniu aktywności i uczestnictwa w codziennym życiu. Niezwykle przydatne mogą być konsultacje w zakresie terapii zajęciowej i edukacji zawodowej. Chociaż zachęca się do stosowania chronionego aktywnego zakresu ruchu, takiego jak hydroterapia w ciepłej wodzie, należy unikać biernego zakresu ruchu (ruch wykonywany przez kogoś innego niż pacjent, innymi słowy, ruch stawu wykonywany przez operatora bez pomocy mięśni pacjenta), ponieważ grozi to zaostrzeniem FOP z dalszą utratą funkcji i bólem. Pomimo powszechnej HO i postępującej niepełnosprawności, większość osób z FOP prowadzi produktywny i satysfakcjonujący życie (Levy i in., 1999; Levy i in., 2005).

Wiele ograniczeń związanych z postępowaniem choroby można złagodzić dzięki przemyślanej rehabilitacji.

Interwencje w ramach terapii zajęciowej: Ubieranie się może być możliwe dzięki koszulom i bluzkom ze ściągaczami, elastycznym paskom, zapięciom na rzepy, nakładkom na skarpetki (urządzenia, w których skarpetka jest nakładana na mankiet przymocowany do sznurka), elastycznym sznurowadłom oraz łyżkom do butów z długim uchwytem. Podwyższone deski sedesowe, komody o niestandardowym kącie nachylenia, pisuary przyłóżkowe (w kształcie dla mężczyzn lub kobiet) i bidety umożliwiają korzystanie z toalety. Poszerzone drzwi, ławki wannowe (które mogą wymagać dostosowania do indywidualnych potrzeb) i uchwyty zwiększają bezpieczeństwo i dostępność łazienki. Gąbki z długim uchwytem, grzebienie lub zmodyfikowane wyciągacze, elektryczne szczoteczki do zębów, myjki wodne i urządzenia ssące pomagają zapewnić czystość i higienę osobistą.

Strategicznie rozmieszczone stołki i podwyższone platformy, przybory do jedzenia z długimi uchwytami i słomki pomagają przy stole. Przygotowywanie posiłków może być ułatwione dzięki elektrycznym otwieraczom do puszek i słoików, deskom do krojenia z kolcami do przytrzymywania żywności podczas jej przygotowywania lub krojenia oraz obrotowym półkom (Lazy Susans). W przypadku osób z ograniczoną zdolnością żucia, jedzenie może być zmielone lub przetarte.

W zależności od stadium zaawansowania choroby, laski, chodziki, kule i / lub niestandardowe buty mogą być niezbędną pomocą w poruszaniu się. Należy rozważyć pomoc doświadczonych ortotyków przy produkcji butów i wkładek adaptacyjnych. W przypadku poważniejszych ograniczeń konieczne może być zastosowanie wózka inwalidzkiego.

Rozważania dotyczące wózków inwalidzkich z napędem elektrycznym obejmują niestandardowe siedzenia, podnoszenie i obniżanie siedzenia, pochylanie przednie i tylne oraz funkcje odchylenia. Tace na kolana z uchwytami na laptopy umożliwiają uczestnictwo w pracy i szkole.

Kwestie zawodowe i edukacyjne: Ponieważ nawet niewielki uraz może wywołać niepełnosprawność, rozsądne jest zachęcanie do zajęć intelektualnych i umiejętności obsługi komputera jako alternatywy dla aktywności fizycznej. Ustawa Individuals with Disabilities Education Improvement Act z 2004 r. (IDEA 2004) to prawo w Stanach Zjednoczonych, które nakazuje równość, odpowiedzialność i doskonałość w edukacji dzieci niepełnosprawnych. Wymaga to od systemów szkół publicznych zapewnienia każdemu niepełnosprawnemu dziecku zindywidualizowanego planu edukacyjnego i edukacji w najmniej restrykcyjnym środowisku. Dzieci mają prawo do terapii zajęciowej, fizycznej i

logopedycznej, a także pomocy w klasie, jeśli jest to wskazane. Każdy stan jest zobowiązany do oferowania pewnego rodzaju rehabilitacji zawodowej, aby pomóc osobom niepełnosprawnym wejść lub pozostać na rynku pracy.

Transport i modyfikacja domu: Furgonetki mogą być przystosowane do przyjęcia wózka inwalidzkiego FOP. Można zainstalować rampy i podnośniki, podnieść dach, obniżyć podłogę, zainstalować nowe elementy sterujące i silniki, aby umożliwić "przykłonienie" furgonetki, obniżając prześwit, aby ułatwić wsiadanie do furgonetki.

Modyfikacje domu obejmują eliminację lub minimalizację schodów wewnętrznych, instalację uchwytów, a także ramp zewnętrznych i wewnętrznych, poszerzonych korytarzy, dostępnych łazienek i kuchni.

Jednostki kontroli środowiska (które mogą być zintegrowane jako aplikacje na smartfony) zdalnie sterują urządzeniami, drzwiami i telewizorami. Aby ułatwić zasypianie, dostępne są uchylne łóżka stołowe, które obracają się z pozycji pionowej do poziomej, specjalistyczne materace i nakładki do redystrybucji nacisku w celu zapewnienia komfortu i ochrony integralności skóry.

Seksualność i reprodukcja: Fizyczne akty intymności seksualnej wymagają taktu i rozwagi. Poduszki i podpórki mogą być niezbędne do wsparcia nietypowych i nieelastycznych pozycji. Poradnictwo genetyczne i dyskusja na temat antykoncepcji są uzasadnione w przypadku osób aktywnych seksualnie lub tych, które rozważają taką aktywność, zwłaszcza jeśli oni lub ich partnerzy biorą udział w badaniu klinicznym i/lub przyjmują badany środek.

Terapia rekreacyjna: Terapia rekreacyjna może być pomocna w sensownym wykorzystaniu czasu wolnego. Psychologowie, pracownicy socjalni i inni doradcy ds. zdrowia psychicznego mogą pomóc osobom dotkniętym chorobą i członkom ich rodzin w dostosowaniu się do ograniczeń i niedogodności narzuconych przez FOP. Terapie kreatywne (arteterapia, muzykoterapia, terapia tańcem/ruchami, terapia dramą, terapia poezją) wykorzystują metody oparte na sztuce i procesy twórcze w celu złagodzenia niepełnosprawności i choroby oraz optymalizacji zdrowia i dobrego samopoczucia.

Wiele z tych metod leczenia rehabilitacyjnego może być dostarczanych, przynajmniej częściowo, bezpośrednio do domu za pośrednictwem telezdrowia.

Terapia wodna (hydroterapia w ciepłej wodzie) pozwala osobom fizycznym wykonywać aktywne ćwiczenia ruchowe, krążeniowo-oddechowe i oporowe w bezpiecznym środowisku o niskim wpływie na organizm. Ciepła woda może łagodzić ból. Do wchodzenia i wychodzenia z basenu mogą być konieczne zmodyfikowane podnośniki, windy lub rampy.

Jonoforeza polega na wprowadzeniu miejscowo stosowanych fizjologicznie aktywnych jonów (kwas octowy, steroidy) przez naskórek za pomocą ciągłego prądu stałego. Anegdotyczne doniesienia sugerują, że jonoforeza kwasu octowego może pomóc przywrócić utracony zakres ruchu stawu skroniowo-żuchwowego w FOP.

W przypadku pytań dotyczących rehabilitacji pacjentów z FOP prosimy o kontakt:

Charles Levy, MD

Adiunkt, profesor nadzwyczajny, Wydział Fizykoterapii,
stypendysta naukowy, Centrum Sztuki w Medycynie
Uniwersytet Florydy
426 SW 43rd Terrace
Gainesville, Floryda 32607, USA
Email: levyce@aol.com

Referencje

Kaplan FS, Al Mukaddam M, Pignolo RJ. Skumulowana analogowa skala zajęcia stawów dla fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Bone** 109: 123-128, 2018

Kaplan FS, Al Mukaddam M, Pignolo RJ. Wzdłużna ocena mobilności zgłaszana przez pacjentów w fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Bone** 109: 150-161, 2018

Levy CE, Berner TF, Bendixen R. Rehabilitacja osób z fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Rev Bone Miner Metab** 3: 251-256, 2005

Levy CE, Berner TF, Sandhu PS, McCarty B, Denniston MA. Mobility challenges and solutions for fibrodysplasia ossificans progressiva. **Arch Phys Med Rehab** 80: 1349-1353, 1999.

Pignolo RJ, Bedford-Gay C, Liljeström M, Durbin-Johnson BP, Shore EM, Rocke DM, Kaplan FS. Historia naturalna zaostrzeń w fibrodysplasia ossificans progressiva: kompleksowa ocena globalna. **J Bone Miner Res** 31: 650-656, 2016

Pignolo RJ, Durbin-Johnson BP, Rocke DM, Kaplan FS. Specyficzne dla stawów ryzyko upośledzenia funkcji w fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Bone** 109: 124-133, 2018

33. Pomoce, urządzenia wspomagające i adaptacje (AADA)

Wpływ stosowania AADA na zdrowie na świecie

Pomoce, urządzenia wspomagające i adaptacje (AADA) są często używane przez osoby z FOP. W badaniu 299 pacjentów z FOP z 54 krajów, opartym na danych z Globalnego Rejestru Międzynarodowego Stowarzyszenia FOP (IFOPA), zaobserwowano wzrost wykorzystania AADA w grupach wiekowych, ale bez różnicy w zależności od płci dla wszystkich uczestników (Pignolo i in., 2020). Mediana liczby AADA wynosiła 2,0 dla grupy wiekowej 0-<9 lat, 7,5 dla grupy wiekowej 9-15 lat i 13,0 dla grupy wiekowej >15 lat. Najczęściej stosowanymi AADA, z których korzystało >40% wszystkich uczestników, byli opiekunowie do kąpieli, słomki do picia, kije do sięgania i materace z pianki z pamięcią kształtu. Korzystanie z niektórych AADA wiązało się z poprawą globalnych wyników zdrowotnych, w tym z dostosowanymi do potrzeb wózkami inwalidzkimi z napędem silnikowym, czerpakami do picia, przenośnymi pisuarami, kruszarkami do tabletek, prysznicami na kółkach, przenośnymi komodami, materacami z przepływem powietrza, rampami do wejścia do domu, automatycznymi światłami, dostosowanymi ładami, trwałymi podłogami, zdalnym sterowaniem, adaptacyjnymi klawiaturami, adaptacyjnymi krzesłami, specjalną elektroniką, dostosowanymi pojazdami do wózków inwalidzkich z napędem silnikowym, szerokimi drzwiami umożliwiającymi dostęp do wózków inwalidzkich, oprogramowaniem komputerowym aktywowanym głosem, pałeczkami do pisanie i klawiaturami ekranowymi, które zwykle nie są częścią urządzeń.

Przewidywane wskazówki dotyczące AADA

Trudno jest przewidzieć, kiedy dana osoba z FOP po raz pierwszy doświadczy upośledzenia codziennych czynności, które można złagodzić za pomocą AADA. Jednakże, w oparciu o stosowanie AADA przez co najmniej 10% uczestników IFOPA Global Registry, możliwe jest przedstawienie przewidywalnych wskazówek dotyczących rodzaju AADA, które prawdopodobnie będą wymagane w naturalnym przebiegu choroby (Tabela). Ocena stosowania AADA w poszczególnych grupach wiekowych dostarcza kilku ogólnych zaleceń: (1) Kilka AADA jest cennych we wszystkich grupach wiekowych, w tym pomocnicy do kąpieli, pomocnicy domowi w niepełnym wymiarze godzin, słomki do picia, kije do sięgania, dostosowana odzież, materace i poduszki z pianki z pamięcią kształtu, progi na poziomie podłogi we wszystkich drzwiach i dostosowane meble; (2) Wśród narzędzi i pomocy do opieki osobistej, kije do ubierania i aparaty słuchowe stają się bardzo pomocne lub wymagane, odpowiednio, od 9 roku życia; (3) Wiele pomocy i urządzeń łazienkowych jest często używanych w wieku 9 lat; (4) Adaptacje domowe są zwykle wymagane po 15 roku życia; (5) Terapia zajęciowa i urządzenia stosowane w celu zachowania funkcji płuc są przydatne przez całe życie.

Pomoce, urządzenia wspomagające i adaptacje (AADA)*			
	Grupa wiekowa (lata)		
AADA	0 - < 9	9-15	> 15
Urządzenia wspomagające mobilność			
Laska/kula			
Ręczny wózek inwalidzki			
Hulajnoga z napędem silnikowym			
Dostosowany zmotoryzowany wózek inwalidzki			
Pojazd przystosowany do wózka inwalidzkiego z napędem silnikowym (rampa, winda lub przystosowanie dachu)			
Opiekunowie FOP (płatni lub nie)			
Osoba(y) obsługująca(e) kąpiel			
Opiekun(ka) domowy(a) w niepełnym wymiarze czasu pracy			
Osobista pomoc szkolna w pełnym wymiarze godzin (płatna lub bezpłatna)			
Narzędzia do jedzenia			
Dostosowane przybory do jedzenia			
Stół o niestandardowej wysokości do spożywania posiłków			
Dostosowane krzesło do jedzenia			
Słomki do picia			
Blender do przecierania żywności			
Narzędzia/pomoce do pielęgnacji ciała			
Aparaty słuchowe			
Sięgający kij			
Opatrunek w sztyfcie			
Odzież na zamówienie			
Standardowy podnośnik do butów zapewniający wsparcie			
Niestandardowe podeszwy butów			
Przenośny pisuar dla mężczyzn i kobiet			
Dostosowany grzebień, szczotka, przybory do kąpieli, szczoteczka do zębów, golarka lub przybory do nakładania kosmetyków			
Kruszarka do tabletek			
Bransoletka z alarmem medycznym z rocznym członkostwem awaryjnym			
Spersonalizowane narzędzia do pielęgnacji zębów			
Pomoce i urządzenia łazienkowe			
Prysznic bez barier			
Siedzisko/krzesło prysznicowe			
Toaleta dla niepełnosprawnych			
Toaleta Washlet (mycie za pomocą przycisku)			
Podnoszona deska sedesowa			
Dostosowany blat zlewu, wysokość, uchwyty baterii lub orurowanie			
Uchwyty prysznicowe			
Ręczny spryskiwacz prysznicowy			
Uchwyty łazienkowe			
Pomoce i urządzenia do sypialni			
Materac piankowy z pamięcią kształtu			
Poduszki z pianki z pamięcią kształtu			
Łóżko z silnikowym systemem podnoszenia			

Materac Airflow			
Barierki ochronne do łóżek			
Urządzenia do zdalnego sterowania oświetleniem, obróbką okien i/lub roletami			
Adaptacje domowe			
Próg na poziomie podłogi we wszystkich drzwiach			
Szerokie drzwi umożliwiające wjazd wózkiem inwalidzkim			
Stała wbudowana rampa dla domu			
Przenośna rampa do użytku w domu, biurze lub w podróży			
Meble na zamówienie			
Niestandardowe blaty w kuchni, łazience lub miejscu pracy			
Krzesło podnoszone			
Trwała/łatwa w pielęgnacji podłoga ze względu na wagę wózka inwalidzkiego			
Wyściełana podłoga dla ochrony dzieci			
Kombinowane czujniki pożarowe/CO i alarm 911			
Dostosowanie środowiska pracy			
Biurko na zamówienie			
Dostosowana stacja robocza			
Korzystanie z łazienek dla niepełnosprawnych			
Dostosowania technologiczne			
Dostosowana klawiatura (mała, kołyskowa lub niestandardowa)			
Bezprzewodowa klawiatura i mysz			
Dostosowane stanowisko do pracy z komputerem			
Klawiatura ekranowa, która normalnie nie jest częścią urządzenia			
Adaptacje sportowe i rekreacyjne			
Kask ochronny			
Dostosowany rower			
Inny dostosowany sprzęt rekreacyjny			
Adaptacje szkolne			
Dostosowane biurko			
Dostosowane krzesło			
Specjalna elektronika do nauki			
Dostosowany program nauczania			
Terapie medyczne ułatwiające codzienne życie			
Fizykoterapia			
Hydroterapia			
Terapia zajęciowa			
Maska lub spirometr do ćwiczeń oddechowych			
*Na podstawie danych z globalnego rejestru IFOPA i odpowiedzi od 299 osób. Cieniowanie wskazuje na korzystanie z AADA przez co najmniej 10% respondentów.			

Praktyczne doświadczenie sugeruje, że pacjenci i rodziny szukają AADA, gdy fizyczne ograniczenie wymaga naprawy i wsparcia, a nie w oczekiwaniu na takie ograniczenie. Takie reakcyjne zachowanie powoduje nadmierny stres w czasie, gdy pacjent już doświadcza ekstremalnych wyzwań związanych z pokonywaniem nowych ograniczeń wynikających z postępu choroby. Jest to często wynikiem systemów wsparcia społecznego, które, choć mają dobre intencje, umożliwiają zachowania zależne, a nie wzmacniają niezależne działania poprzez wczesne wykorzystanie AADA. Podejściem do ograniczenia zachowań umożliwiających i zachęcania pacjenta do niezależności poprzez stosowanie AADA jest wprowadzenie

narzędzia lub adaptacji przed ich potrzebą, w otoczeniu, w którym jest ono widoczne i promowane przez całą rodzinę. Na przykład, zapewnienie dziecku (które nie utraciło jeszcze mobilności) urządzenia do sięgania i na zmianę z nim wybieranie skarpetek z kosza na pranie. W ten sposób

istnieje większa szansa na akceptację i wykorzystanie narzędzia lub adaptacji, ponieważ daje się czas na emocjonalne i fizyczne dostosowanie, zanim potrzeba zostanie faktycznie zrealizowana. Okno możliwości wprowadzenia AADA należy rozważyć w świetle zwykłej sekwencji zdarzeń - od wstępnego ograniczenia, do ograniczenia, początkowego oporu AADA i powolnej akceptacji. Takie planowanie z wyprzedzeniem może potencjalnie zapewnić pacjentom większe szanse na sukces w stosowaniu AADA, prowadząc do poprawy umiejętności radzenia sobie, większej odporności, zwiększonej inteligencji emocjonalnej i ogólnego dobrostanu społeczno-emocjonalnego w miarę postępu choroby.

Najczęściej zalecane AADA

Poniższe AADA zostały zidentyfikowane jako jedne z najczęściej stosowanych na podstawie konsultacji i zapytań kierowanych do IFOPA odpowiednio przez personel medyczny i członków społeczności FOP. Aby uzyskać konsultacje AADA i spersonalizowane wsparcie, odwiedź stronę www.ifopa.org/ability_toolbox_program.

Najczęstsze AADA we wczesnym dzieciństwie:

- Ochronne nakrycia głowy (kaski, opaski redukujące siłę uderzenia) chroniące głowę i twarz podczas upadków.
- Treningi chodu wspomagające równowagę podczas nauki chodzenia
- Wózki adaptacyjne zapewniające dodatkową amortyzację i wsparcie w transporcie publicznym
- Wyściełanie podłogi i odbojniki dla bezpiecznej zabawy na podłodze
- Przedłużacze do baterii zlewozmywakowych skracające odległość sięgania podczas mycia rąk
- Kubki "Nosey" - kubki z usuniętą częścią brzęgu, aby zrobić miejsce na nos, dzięki czemu wysuwanie głowy nie jest konieczne do picia.
- Wyginane, piankowe uchwyty na rurki poprawiają chwyt i kąt trzymania sztućców, szczoteczek do zębów i/lub ołówków.

Najczęstsze AADA u dzieci w wieku szkolnym i młodych dorosłych:

- Patyczki opatrunkowe i łyżki do butów o dużym zasięgu do pomocy przy ubieraniu.
- Odzież adaptacyjna z dodatkowymi zamkami błyskawicznymi, rzepami lub zapięciami magnetycznymi
- Adaptacyjne krzesła biurkowe, które obracają się, aby zapewnić pełne pole widzenia pomimo ograniczonej ruchomości szyi.
- Biurko adaptacyjne z regulowaną wysokością do adaptacji siedzeń adaptacyjnych lub wózków inwalidzkich
- Ukośne tablice stołowe ułatwiające przeglądanie i pisanie pod kątem zadań/dokumentów
- Pomoc w pisaniu na klawiaturze
- Patyczek "Wybierz mnie" lub pomoc wizualna do wyciągnięcia zamiast podnoszenia ręki przez dziecko w celu wezwania go do klasy
- Krzesła typu bean bag dla wygodniejszego siedzenia na podłodze
- Indywidualne Plany Edukacyjne pozwalające na niezbędne udogodnienia w szkole (elastyczne miejsca siedzące, dłuższy czas trwania testów, wcześniejsze zwalnianie podczas przechodzenia między klasami, aby uniknąć zatłoczonych korytarzy i ryzyka upadków, alternatywne zajęcia podczas zajęć wychowania fizycznego, pomoc para-profesjonalna).
- Rowery adaptacyjne i sprzęt rekreacyjny
- Przybory do wycierania toalet
- Narzędzia do mycia włosów
- Bransoletki identyfikacyjne informujące ratowników, personel szkolny i/lub pracodawców o diagnozie FOP i przeciwwskazaniach.

Najczęstsze AADA u dorosłych:

- Rozszerzone przybory do jedzenia i naczynia adaptacyjne (talerze z wysokimi ściankami ułatwiające nabieranie, talerze z kolcami przytrzymującymi jedzenie podczas krojenia)
- Narzędzia do kąpieli i higieny, adaptacyjne grzebienie/szczotki, adaptacyjne golarki, adaptacyjne aplikatory kosmetyczne do makijażu

- Dostosowane toalety (deski sedesowe z bidetem, podnośniki toaletowe, uchwyty lub poręcze boczne do podparcia, przenośne toalety i pisuary)
- Krzeselka prysznicowe i prysznice z zerowym wejściem ("roll-in")
- Laski, kule Lofstrand lub chodziki pomagające utrzymać równowagę podczas chodzenia.
- Zmotoryzowane skutery wspomagające mobilność na dłuższych dystansach
- Niestandardowe zmotoryzowane wózki inwalidzkie dla osób niechodzących i akcesoria do wózków inwalidzkich (np. tace, uchwyty na telefony komórkowe i tablety, uchwyty na kubki, niestandardowe elementy sterujące joystickiem oparte na pozycjonowaniu kończyn górnych).
- Poduszki i rozwiązania do siedzenia zapobiegające odleżynom
- Podjazdy dla wózków inwalidzkich, zarówno stałe, jak i przenośne, umożliwiające dostęp do środowisk domowych i przestrzeni publicznych.
- Dostępne samochody dostawcze do przewozu osób na wózkach inwalidzkich

Osoby z FOP mają tendencję do korzystania z AADA dostępnych na rynku, a także z domowych narzędzi, które osobiście stworzyły dla swoich indywidualnych potrzeb. Znajomość i dostępność AADA różni się znacznie na całym świecie, dlatego zachęcanie pacjentów do wykorzystywania kreatywności i nastawienia na rozwiązywanie problemów w celu generowania rozwiązań dla ich wyzwań związanych z mobilnością ma kluczowe znaczenie dla ich sukcesu w zakresie niezależności. Przedmioty codziennego użytku, takie jak wieszaki na ubrania, taśma klejąca, pręty lub patyki oraz rury lub rurki mogą być użyte do skonstruowania narzędzi, które pomagają pacjentowi sięgać, drapać, pchać i ciągnąć w celu wykonania zadania, pokazując, że drogie AADA dostępne na rynku mogą być symulowane i często nie są konieczne. Chociaż zachęcamy do kierowania pacjentów do IFOPA w celu uzyskania wsparcia w zakresie AADA, zaleca się również zasięgnięcie opinii krajowych organizacji FOP w zakresie zasobów specyficznych dla danego kraju, ponieważ dostępność AADA, koszty, pomoc zdrowotna i ograniczenia importowe różnią się znacznie w zależności od położenia geograficznego.

Opis zasobów internetowych dla AADA

Oprócz wyszukiwania AADA w Internecie, katalogach sprzętu adaptacyjnego i rekomendacjach pokrewnych pracowników służby zdrowia, na stronie internetowej IFOPA pod adresem <https://guidebook.ifopa.org/> dostępny jest zbiór zasobów internetowych dotyczących AADA. AADA w przewodniku online można pobrać i wydrukować dla osób bez dostępu do Internetu, a cały zasób ma funkcję tłumaczenia za pomocą Tłumacza Google. Ten zasób jest stale zmieniającą się biblioteką AADA odzwierciedlającą aktualne trendy w stosowaniu narzędzi w społeczności FOP na całym świecie i jest aktualizowany w miarę odkrywania nowych narzędzi i przesyłania ich do IFOPA.

W celu uzyskania zindywidualizowanego wsparcia wykraczającego poza AADA wymienione w przewodniku online, zachęca się lekarzy do kierowania pacjentów do:

- Programy wsparcia dla rodzin (www.ifopa.org/support_groups)
- Koordynator usług rodzinnych IFOPA i program Ability Toolbox (www.ifopa.org/ability_toolbox_program)
- Program Harold & Elaine Kaplan Quality of LIFE Award za wsparcie finansowe dla AADA (www.ifopa.org/quality_of_life_award)

Specjaliści medyczni mogą również poprosić o przykładowy zestaw demonstracyjny powszechnie używanych AADA dla swojego biura, aby podzielić się nimi z rodzinami podczas wizyt w biurze.

- Zestaw narzędzi medycznych lekarza z przykładowymi AADA (www.ifopa.org/toolkits_for_healthcare_providers)

Referencje

Pignolo RJ, Cheung K, Kile S, Fitzpatrick MA, DeCunto C, Al Mukaddam M, Hsiao EC, Baujat G, Delai P, Eekhoff EMW, Di Rocco M, Grunwald Z, Haga N, Keen R, Levi B, Morhart R, Scott C, Sherman A, Zhang K, Kaplan FS. Samodzielnie zgłaszane fenotypy wyjściowe z międzynarodowego rejestru Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Association Global Registry. *Bone* 2020; 134: 115274

34. Zdrowie kobiet w FOP

Zaobserwowano, że kobiety z FOP mogą mieć różne nieprawidłowości miesiączkowania, począwszy od pierwotnego braku miesiączki (tj. braku rozpoczęcia cyklu miesiączkowego po 15 roku życia), wtórnego braku miesiączki (tj. braku miesiączki przez 3-6 miesięcy po wystąpieniu menarche), nieregularnych cykli miesiączkowych i mięśniaków macicy prowadzących do obfitych cykli miesiączkowych.

Zalecamy ocenę wszystkich kobiet z pierwotnym i wtórnym brakiem miesiączki i rozważenie hormonalnej terapii zastępczej estrogenem (+/- progesteronem) dla zdrowia kości. Doustne lub przezskórne plastry były bezpiecznie stosowane u kobiet z FOP w celu hormonalnej terapii zastępczej. Należy unikać stosowania wkładek wewnątrzmacicznych (IUD). Wstrzyknięcia domięśniowe lub implantowane środki antykoncepcyjne są bezwzględnie przeciwwskazane.

W przypadku kobiet z obfitymi cyklami miesiączkowymi i dbających o higienę, doustne środki antykoncepcyjne mogą być stosowane w celu zmniejszenia lub zatrzymania cyklu miesiączkowego. Zastępowanie hormonów może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zakrzepów krwi; ryzyko i korzyści związane z rozpoczęciem doustnej antykoncepcji należy omówić z lokalnymi lekarzami. Nie ma danych sugerujących, że doustne środki antykoncepcyjne/hormonalne środki zastępcze zwiększają ryzyko zaostrzeń.

Wiele dorosłych kobiet z FOP zgłosiło występowanie mięśniaków macicy (mięśniaków gładkokomórkowych) w wywiadzie; dokładna częstość występowania FOP nie została jeszcze w pełni określona. Na podstawie rejestru IFOPA z września 2023 r. 9/19 (47%) respondentek (w wieku 19-56 lat) zgłosiło mięśniaki macicy w wywiadzie. Mięśniaki macicy są najczęstszym łagodnym nowotworem miednicy u kobiet. Zgłaszana częstość występowania jest bardzo zmienna w zależności od wieku i rasy kohorty, a także metod identyfikacji mięśniaków macicy (objawy, USG lub patologia). W retrospektywnym badaniu przeglądającym karty 277 821 kobiet w wieku 18-65 lat obserwowanych w Kaiser Permanente odnotowano ogólną częstość występowania wynoszącą prawie 10% (Yu i in., 2018). W badaniu chirurgicznym częstość występowania mięśniaków macicy odnotowano w 77% chirurgicznie usuniętych macic (Cramer i Patel, 1990).

Leczenie mięśniaków macicy zależy od objawów. Leki hormonalne (doustna antykoncepcja, agonista GnRH) mogą być stosowane w celu zmniejszenia krwawienia. NLPZ (np. ibuprofen) mogą być stosowane w celu zmniejszenia bólu i krwawienia miesiączkowego. Kwas traneksamowy może zmniejszyć krwawienie.

Jeśli to możliwe, u pacjentek z FOP należy unikać zabiegów inwazyjnych i chirurgicznych. Jeśli jest to konieczne z medycznego punktu widzenia, histerektomię można wykonać pod kierunkiem wielodyscyplinarnego zespołu (Ho et al., 2021).

Doustne środki antykoncepcyjne nie są przeciwwskazane w FOP. Niektórzy pacjenci zgłaszali jednak zmiany w aktywności zaostrzeń podczas stosowania cyklicznych doustnych środków antykoncepcyjnych. Przydatne do rozważenia mogą być formaty takie jak tabletki zawierające wyłącznie progestagen lub

wersje z mniejszą liczbą cykli zrzucania endometrium (takie jak Seasonale Contraceptive Oral, z 4 miesiączkami/rok).

Referencje

Ho M, Park BY, Rosenblum NG, Al Mukaddam M, Kaplan FS, Kucherov V, Hubosky SG, Kane G, Desai V, Kramer MR, Ku BS, Schwenk ES, Baratta JL, Harshavardhana D, Grunwald Z. Surgical and Radiological Management of Complicated Uterine Leiomyoma Aided by 3D Models in a Patient with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. **Am J Case Rep** 2021 Jun 10; 22: e931614.

Cramer SF, Patel A. Częstość występowania mięśniaków gładkokomórkowych macicy. **Am J Clin Pathol** 94: 435-438, 1990.

Yu O, Scholes D, Schulze-Rath R, Grafton J, Hansen K, Reed SD. Amerykańskie badanie populacyjne dotyczące częstości występowania mięśniaków macicy, trendów i chorobowości: 2005-2014. **Am J Obstet Gynecol** 2018 Dec;219(6):591.e1-591.e8.

35. Problemy związane z ciążą w FOP

Decyzja o posiadaniu dziecka jest jedną z najważniejszych i najpoważniejszych decyzji życiowych, jakie może podjąć dana osoba lub para. Ponieważ FOP jest chorobą dziedziczną, każdy (mężczyzna lub kobieta) z FOP będzie miał podobne obawy dotyczące przekazania mutacji FOP swojemu dziecku. Jeśli rodzic ma FOP, szansa, że dziecko będzie miało FOP wynosi pięćdziesiąt procent. Kobiety, w szczególności, mają dodatkowe kwestie do rozważenia. Oprócz zwykłego ryzyka, które każda kobieta może napotkać podczas ciąży, kobieta z FOP ma dodatkowe obawy, które należy dokładnie rozważyć (Davidson i in., 1985; Fox i in., 1987; Thornton i in., 1987; Muglu i in., 2012; Forrest i in., 2022).

Ciąża jest rzadkim zdarzeniem w FOP; jednak możliwe jest, aby kobieta z FOP nosiła dziecko (Muglu et al., 2012). Ciąża i poród wiążą się jednak ze znacznym ryzykiem zagrażającym życiu zarówno matki, jak i dziecka, i stanowią wyjątkowe wyzwania w zakresie zarządzania. Jeśli kobieta z FOP rozważa zajście w ciążę, doradztwo przed ciążą jest obowiązkowe.

FOP powoduje trudności w oddychaniu w późniejszym okresie ciąży z powodu restrykcyjnej choroby ściany klatki piersiowej spowodowanej anomaliami rozwojowymi stawów krzyżowo-biodrowych i postępującą HO mięśni klatki piersiowej i ściany brzucha. Dokładne monitorowanie, w tym testy czynności oddechowej, mogą być wymagane w okresie przedporodowym i śródporodowym w celu ustalenia wszelkich wymagań dotyczących wspomaganie oddychania.

Ciąża, nawet z nienaruszonym płodem, wiąże się ze znacznym ryzykiem dla matki z FOP. Chociaż dane są skąpe, jednym z początkowych zagrożeń ciąży związanych z FOP jest ryzyko poronienia lub znaczne ryzyko przedwczesnego porodu w następstwie spontanicznego porodu przedwczesnego i może być wtórne do zaburzeń płodu występujących w późniejszych stadiach ciąży. Podawanie sterydów w celu osiągnięcia dojrzałości płuc płodu jest konieczne, jeśli poród jest przewidywany przed 36 tygodniem ciąży (Muglu et al., 2012).

Innym istotnym ryzykiem jest choroba zakrzepowo-zatorowa, która jest nasiloną przez ciężki bezruch FOP, a także stan nadkrzepliwości w ciąży. Dodatkowy obrzęk kończyn dolnych, który niezmiennie występuje w ostatnim trymestrze ciąży, dodatkowo zwiększa ryzyko tego zagrażającego życiu powikłania i uzasadnia rozważenie profilaktycznego stosowania heparyny drobnocząsteczkowej przez cały okres ciąży (Muglu i in., 2012).

Oprócz znacznego ryzyka dla matki z FOP, ciąża stwarza również znacznie zwiększone ryzyko dla nienarodzonego dziecka, w tym ryzyko FOP (50%), wcześniactwo, zaburzenia płodu i ryzyko powikłań związanych z wymaganym znieczuleniem ogólnym. Jednym ze szczególnych zagrożeń dla matki związanych z FOP jest zaostrzenie choroby.

podczas ciąży. Przewlekłe stosowanie dużych dawek glikokortykosteroidów i niesteroidowych leków przeciwzapalnych może być potencjalnie toksyczne dla zarodka i płodu, dlatego w miarę możliwości należy unikać ich stosowania.

Postępowanie w przypadku poronienia, porodu i opieki przedporodowej stwarza znaczne trudności ze względu na szczególne ryzyko związane z FOP. Poród pochwowy jest niebezpieczny dla kobiety z FOP z powodu poważnej deformacji miednicy, a także fuzji kręgosłupa lędźwiowego, stawów biodrowych i stawów krzyżowo-biodrowych. Poród przez cesarskie cięcie jest jedynym stosunkowo bezpiecznym sposobem porodu po osiągnięciu wieku żywotności (Muglu i in., 2012). Zgłaszano krwawienia z macicy wymagające transfuzji i/lub histerektomii po cesarskim cięciu (Forrest i in., 2022).

Oprócz problemów fizycznych związanych z porodem, wybór znieczulenia staje się wyzwaniem ze względu na trudności techniczne związane zarówno ze znieczuleniem regionalnym, jak i ogólnym. Znieczulenie regionalne jest trudne technicznie ze względu na istniejącą wcześniej kość heterotopową i niebezpieczeństwo wywołania nowych epizodów HO po blokadzie zewnątrzoponowej. Podobne problemy, w tym kostnienie w pierścieniach tchawicy i niebezpieczeństwo nadmiernego rozciągnięcia szczęki, mogą powodować trudności w intubacji podczas znieczulenia ogólnego. Niemożliwe jest również wydłużenie szyi u młodych dorosłych z FOP z powodu ortotopowej ankylozy szyjnych stawów przykręgowych, które kostnieją w dzieciństwie, nawet przed pojawieniem się HO. Stwierdzono, że jedyną bezpieczną opcją jest zastosowanie intubacji nosowo-tchawiczej na czczo. Podczas porodu powinien być obecny zespół wykwalifikowany w resuscytacji niemowląt wysokiego ryzyka (Muglu i in., 2012; Kilmartin i in., 2014).

Wiele doniesień opisuje zaostrzenie FOP po zabiegach chirurgicznych. Jednak w innych przypadkach (pięć operacji chirurgicznych, w tym dwie histerektomie) w ścianie jamy brzusznej nie doszło do powstania HO. Zaleca się stosowanie prednizonu lub jego dożylnego odpowiednika w czasie planowanego zabiegu chirurgicznego i trzy dni po zabiegu, jeśli nie ma innych przeciwwskazań. Racjonalne stosowanie kortykosteroidów na wczesnym etapie zaostrzenia FOP opiera się przede wszystkim na ich silnym działaniu przeciwzapalnym oraz na pojawiającej się wiedzy na temat znaczenia czynników wywołujących stan zapalny w zaostrzeniach FOP (Muglu i in., 2012).

W retrospektywnej serii przypadków Forrest i współpracownicy opisali trzy kobiety, które urodziły wcześniaki w jednej instytucji w ciągu 10 lat (Forrest i in., 2022). Przypadki te stanowiły wyjątkowe wyzwania techniczne w zakresie znieczulenia i położnictwa, szczególnie podczas zabezpieczania dróg oddechowych i wykonywania cesarskiego cięcia.

Co ważne, każdy pacjent otrzymał okołoperacyjne glikokortykoidy w celu zapobiegania dalszemu kostnieniu heterotopowemu i wymagał wielodyscyplinarnego leczenia w celu uzyskania optymalnych wyników.

Chociaż zapłodnienie *in vitro*, przedimplantacyjne testy genetyczne, selekcja zarodków i macierzyństwo zastępcze są teoretycznie możliwe po odkryciu genu, sekwencja ta nie została zgłoszona w przypadku FOP. Prenatalna diagnostyka genetyczna może być potencjalnie wykorzystana do wykluczenia FOP (Du et al., 2010).

Podsumowując, chociaż ciąża u kobiet z FOP jest możliwa, FOP stwarza poważne zagrożenie dla życia matki i dziecka, a także zmienia życie całej rodziny, jeśli dziecko urodzi się z tą chorobą. Ponadto ciąża jest bezwzględnie przeciwwskazana podczas udziału w badaniu klinicznym.

Ciąża w FOP nigdy nie powinna być podejmowana bez poważnego rozważenia i planowania rodziny. Należy skrupulatnie unikać niechcianych ciąż. W razie potrzeby dostępne jest niezależne poradnictwo genetyczne. W przypadku zajścia w ciążę niezbędne jest poradnictwo i opieka w ośrodku ciąży wysokiego

ryzyka.

Referencje

Davidson BN, Bowerman RA, La Ferla JJ. Myositis ossificans progressiva i ciąża. A therapeutic dilemma. **J Reprod Med** 30: 945-947, 1985

Du J, Huang LL, Tan YQ, Cheng DH, Li SF, Li LY, Lu GX. Analiza mutacji i prenatalne wykluczenie fibrodysplasia ossificans progressiva u chińskiego płodu. **Genet Test Mol Biomarkers** 2010 Jan 10

Forrest AD, Vuncannon DM, Ellis JE, Grunwald Z, Kaplan FS. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva and Pregnancy: Seria przypadków i przegląd literatury. **Case Rep Obstet Gynecol** 2022 Sep 16; 2022: 9857766

Fox S, Khoury A, Mootabar H, Greenwald EF. Myositis ossificans progressiva i ciąża. **Obstet Gynecol** 69 (Pt 2): 453-455, 1987

Kilmartin E, Grunwald Z, Kaplan FS, Nussbaum BL. Znieczulenie ogólne do zabiegów stomatologicznych u pacjentów z fibrodysplasia ossificans progressiva: przegląd 42 przypadków u 30 pacjentów. **Anesth Analg** 118: 298-301, 2014

Muglu JA, Garg A, Pandiarajan T, Shore EM, Kaplan FS, Uchil D, Dickson MJ. Ciąża w fibrodysplasia ossificans progressiva. **Obstet Med** 5: 35-38, 2012

Thornton YS, Birnbaum SJ, Lebowitz, N. Żywotna ciąża u pacjentki z myositis ossificans progressiva. **Am J Obstet Gynecol** 156: 577-578, 1987

36. Warianty FOP

[Adaptacja z "Warianty FOP: Czym są, kto je ma i co oznaczają dla Ciebie? Frederick S. Kaplan, M.D. i Eileen M. Shore, Ph.D."].

Kiedy zaczęliśmy spotykać się z pacjentami z FOP, prawie 35 lat temu, szybko stało się oczywiste, że wszyscy mieli dwie wspólne cechy: zniekształcone duże palce u stóp i postępującą HO. Były to wyraźnie dwie charakterystyczne cechy kliniczne, które definiowały klasyczną FOP.

W miarę jak obserwowaliśmy coraz więcej pacjentów, zauważyliśmy zróżnicowanie w zakresie wad rozwojowych palców u poszczególnych osób, a także różnice w tempie progresji HO. Na przykład, niektórzy mieli krótkie, zgięte duże palce u nóg; inni mieli krótkie, proste duże palce u nóg; jeszcze inni mieli długie duże palce u nóg, a niektórzy mieli normalną długość. Ale wszyscy mieli wady rozwojowe palców - najczęściej charakteryzujące się brakiem lub zniekształceniem stawu w dużym palcu, co było widoczne w badaniu fizykalnym, radiogramach lub obu. Podobnie, zauważyliśmy zmienność w tempie progresji FOP HO - u niektórych postępował on bardzo szybko, u innych bardzo powoli, a jeszcze u innych w bardziej równomiernym tempie. Podobnie jak inne cechy w każdej populacji, FOP wykazywała naturalną zmienność, która określała granice normy.

Czasami jednak widzieliśmy kogoś, kto miał cechę FOP, która znacznie wykraczała poza "normalny" zakres - nawet dla osób z FOP. Ta definiująca cecha najczęściej dotyczy dużych palców u stóp. Wśród tych osób zaczęliśmy wyróżniać dwie grupy: Jedna grupa miała prawie normalnie lub całkowicie normalnie wyglądające duże palce u nóg. Druga grupa miała wyjątkowo poważne wady rozwojowe palców, które obejmowały inne palce stóp i dłoni. W bardziej "poważnej" grupie zaobserwowaliśmy dodatkowe nieprawidłowości rozwojowe w innych układach narządów. Te dwie grupy odbiegające od normy określamy mianem "wariantów FOP" - niektóre łagodne, inne ciężkie.

Około 97% osób z FOP HO miało "klasyczną FOP", a około 3% osób miało "warianty FOP". Około połowa pacjentów z wariantami FOP (1,5%) miała łagodny wariant kliniczny, a około połowa pacjentów (1,5%) miała ciężki wariant. Ponownie, obserwacje te opierały się na ocenie klinicznej i poprzedzały

odkrycie genu FOP.

Po odkryciu genu FOP zbadaliśmy sekwencję DNA genu FOP u wszystkich pacjentów, u których go wykryliśmy. Co ciekawe, prawie każdy pacjent, u którego zdiagnozowano "klasyczną FOP" - niezależnie od tego, gdzie znajdował się w spektrum nasilenia choroby - miał tę samą heterozygotyczną mutację aktywującą FOP typu missense: [*ACVR1*c.617G>A; p.R206H].

Co niezwykle, każdy pacjent, którego zidentyfikowaliśmy klinicznie jako "wariant FOP", miał inną heterozygotyczną mutację aktywującą missense w genie *ACVR1*.

Innymi słowy, osoby z "klasyczną FOP" jako diagnozą kliniczną miały tę samą "klasyczną mutację" w genie FOP [*ACVR1*c.617G>A; p.R206H], podczas gdy wszyscy klinicznie zdiagnozowani jako "wariant FOP" mieli "wariantową mutację" w genie FOP.

Wiele osób zapyta: "Czy HO jest mniej nasilony w mniej nasilonych wariantach i bardziej nasilony w bardziej nasilonych wariantach?". Odpowiedź brzmi: "Czasami, ale niekoniecznie". **Niektórzy** pacjenci z łagodnymi wariantami palców mają późniejszy początek i łagodniejszy przebieg HO, a **niektórzy** pacjenci z ciężkimi wariantami palców mają wcześniejszy początek i cięższy przebieg HO. Istnieje jednak duża zmienność - podobnie jak w przypadku początku i nasilenia HO u pacjentów z "klasyczną FOP", nawet wśród bliźniąt jednojajowych z klasyczną FOP. Najważniejszą definiującą cechą kliniczną "wariantów FOP" jest wada rozwojowa dużych palców u nóg - albo znacznie mniej ciężka, albo znacznie cięższa niż u pacjentów z "klasyczną FOP".

Chociaż ocena kliniczna jest niezwykle ważna w przypisywaniu statusu klinicznego "klasycznego FOP" lub "wariantu FOP", jedynym sposobem na ustalenie dokładnego typu FOP na poziomie molekularnym jest badanie genetyczne i analiza sekwencji DNA genu FOP. Aby było jasne, absolutnym czynnikiem decydującym o tym, czy ktoś ma "klasyczny FOP" czy "wariant FOP" jest dokładna sekwencja genetyczna genu *ACVR1* (FOP). Jeśli ktoś ma powszechnie występującą mutację *ACVR1*c.617G>A; p.R206H, to ma "klasyczny FOP". Jeśli ktoś ma wariant mutacji genetycznej w genie *ACVR1*, to ma "wariant FOP". Do tej pory zidentyfikowano około 20 wariantów genu FOP.

Ocenę genu FOP (*ACVR1*) poprzez sekwencjonowanie DNA można przeprowadzić w laboratorium genetycznym na podstawie DNA uzyskanego z próbki krwi. Analizę może zlecić lekarz.

Genotypowanie jest wymagane przy rejestracji do wszystkich badań klinicznych i jest ważne dla właściwego doradztwa klinicznego i genetycznego.

Należy pamiętać, że warianty FOP są znacznie rzadsze niż klasyczna FOP. Niektóre z wariantów *ACVR1* zostały do tej pory znalezione tylko u jednej lub dwóch osób dotkniętych chorobą na świecie, więc trudno jest przewidzieć przebieg FOP w czasie. W przypadku innych wariantów na świecie może być kilka osób dotkniętych chorobą, więc wiemy nieco więcej o przebiegu wariantu FOP w czasie.

Co to wszystko oznacza dla kogoś, kto ma wariant FOP?

Po pierwsze, mamy mniejszą wiedzę, a tym samym mniejszą pewność co do wariantów FOP niż w przypadku klasycznego FOP; ale my i inni naukowcy zaczynamy dowiadywać się więcej o tym, jak mutacje wariantowe *ACVR1* wpływają na funkcje komórek i jak są one podobne do klasycznej mutacji *ACVR1* i jak się od niej różnią (Haupt i in., 2018; Mucha i in., 2018; Allen i in., 2020). Dokładna lokalizacja i charakterystyka mutacji w genie *ACVR1* (plan dla białka *ACVR1*; klasyczny vs. wariant) informuje biologów strukturalnych, z którymi pracujemy i współpracujemy, aby lepiej zrozumieć uszkodzone działanie *ACVR1* w FOP. Ten wgląd ma kluczowe znaczenie dla opracowania modeli strukturalnych i podejść do inaktywacji uszkodzonego i nadaktywnego przełącznika, który prowadzi do

wyłączenia HO we wszystkich postaciach FOP.

Po drugie, niezależnie od tego, czy ktoś ma "klasyczną FOP", czy "wariant FOP", wszyscy mają nadmierną aktywność szlaku sygnałowego BMP tworzącego kości, a tym samym tendencję do tworzenia kości heterotopowej.

Po trzecie, niezależnie od tego, czy ktoś ma "klasyczną FOP", czy "wariant FOP", proces tworzenia heterotopowej kości po urodzeniu jest taki sam.

Po czwarte, ogólne środki ostrożności dotyczące FOP są takie same dla pacjentów z klasyczną FOP i wariantami FOP.

Po piąte, leczenie objawowe zaostrzeń jest takie samo u pacjentów z klasyczną FOP i wariantami FOP.

Po szóste, niektóre podejścia do opracowania leków na FOP są specyficzne dla mutacji, podczas gdy inne są ukierunkowane na szeroki proces HO wspólny dla obu.

Po siódme, metody specyficznego blokowania nadaktywnego receptora ACVR1 (kodowanego przez gen FOP) powinny mieć zastosowanie zarówno do wariantów FOP, jak i klasycznego FOP.

Po ósme, nowe badania kliniczne będą prawdopodobnie ograniczone początkowo do pacjentów z klasyczną FOP - a następnie, w stosownych przypadkach, do pacjentów z wariantami FOP - głównie w oparciu o wymogi regulacyjne.

Po dziewiąte, podejmowane są wszelkie środki i naciski w celu jak najszybszego otwarcia odpowiednich badań klinicznych dla pacjentów z wariantami FOP. Odbywa się to już teraz.

Po dziesiąte wreszcie, wszyscy pacjenci z FOP - klasyczną i wariantową FOP - są częścią małej, ale potężnej światowej społeczności FOP. Istnieje wspólny wątek, który łączy wszystkich chorych na FOP. Wszyscy chorzy na FOP muszą trzymać się razem, mówić jednym głosem i uczyć się od siebie nawzajem. Wiedza doprowadzi do lepszego leczenia i wyleczenia wszystkich osób z FOP, niezależnie od tego, czy ktoś ma "klasyczną FOP", czy "wariant FOP".

Referencje

Allen, RS, Tajer B, Shore EM i Mullins MC. Fibrodysplasia ossificans progressiva mutant ACVR1 sygnalizuje za pomocą wielu modalności w rozwijającym się danio pręgowanym. **eLife** 9: e53761, 2020

Haupt J, Xu M, Shore EM. Zmienna aktywność sygnalizacyjna przez mutacje FOP ACVR1. **Bone** 109: 232-240, 2018

Huning I & Gillessen-Kaesbach. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Przebieg kliniczny, mutacje genetyczne i korelacje genotyp-fenotyp. **Molec Syndromology** 5: 201-211, 2014

Kaplan FS, Groppe JC, Xu M, Towler OW, Grunvald E, Kalunian K, Kallish S, Al Mukaddam M, Pignolo RJ, Shore EM. Wariant patogeny ACVR1^{R375P} w dwóch rodzinach z łagodną fibrodysplasia ossificans progressiva. **Am J Med Genet A** 188: 806-817, 2022

Kaplan FS, Kobori JA, Orellana C, Calvo I, Rosello M, Martinez F, Lopez B, Xu M, Pignolo RJ, Shore EM, Groppe JC. Zaangażowanie wielu układów w ciężkim wariacie fibrodysplasia ossificans progressiva (ACVR1c.772G>A; R258G): raport dwóch pacjentów. **Am J Med Genetic A** 167: 2265-2271, 2015

Kaplan FS, Xu M, Seemann P, Connor M, Glaser DL, Carroll L, Delai, P, Fastnact-Urban E, Forman SJ, Gillessen-Kaesbach G, Hoover-Fong J, Köster B, Morhart R, Pauli RM, Reardon W, Zaidi SA, Zasloff M, Mundlos S, Groppe J, Shore EM. Klasyczne i nietypowe fenotypy FOP są spowodowane mutacjami w receptorze BMP typu I ACVR1. **Human Mutation** 30: 379-390, 2009

Mucha BE, Hashiguchi M, Zinski J, Shore EM, Mullins MC. Wariantowe mutacje receptora BMP powodujące fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) u ludzi wykazują niezależną od ligandu BMP aktywację receptora u danio pręgowanego. **Bone** 109: 225-231, 2018

37. Wpływ FOP na pacjentów i rodzinę

Niedawne międzynarodowe badanie obciążenia chorobą ([NCT04665323](#)) oceniło fizyczny, jakościowy i ekonomiczny wpływ FOP na pacjentów i członków ich rodzin (Al Mukaddam i in., 2022). Stowarzyszenia pacjentów w 15 krajach zaprosiły swoich członków do udziału; kwalifikowały się osoby z FOP i członkowie ich rodzin. Ankieta była dostępna online w 11 językach od 18 stycznia do 30 kwietnia 2021 roku. Uczestnicy odpowiadali na oceny mierzące funkcjonowanie stawów, jakość życia, korzystanie z usług opieki zdrowotnej i adaptacji do życia, koszty bieżące, zatrudnienie i podróże.

Ankieta otrzymała 463 odpowiedzi (pacjenci, n = 219; członkowie rodziny, n = 244). W przypadku pacjentów obniżona funkcja stawów wiązała się z obniżoną jakością życia i większą zależnością od dostosowań życiowych. Prawie połowa głównych opiekunów doświadczyła łagodnego lub umiarkowanego wpływu na ich zdrowie/psychiczne samopoczucie. Większość głównych opiekunów i pacjentów (≥18 lat) zgłosiła, że FOP wpłynęła na ich decyzje zawodowe. Dane z tego badania pomogą zrozumieć wpływ FOP na pacjentów i członków rodziny, a także zidentyfikować niezaspokojone potrzeby, zoptymalizować opiekę i poprawić wsparcie dla społeczności FOP.

Referencje

Al Mukaddam M, Toder KS, Davis M, Cali A, Liljeström M, Hollywood S, Croskery K, Grandoulier AS, Böing EA, Whalen JD, Kaplan FS. Wpływ fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) na pacjentów i członków ich rodzin: wyniki międzynarodowego badania obciążenia chorobą. **Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res** 22: 1199-1213, 2022

38. Niezaspokojone potrzeby w FOP

Zwracanie szczególnej uwagi na niezaspokojone potrzeby osób z FOP ma kluczowe znaczenie dla zapobiegania potencjalnym szkodom jatrogennym i optymalizacji opieki nad osobami z FOP. Osoby z FOP często borykają się z frustracją związaną z długą diagnostyką, ciężarem samodzielnego radzenia sobie i nawigacją po nowych ścieżkach opieki.

Na całym świecie pacjenci z FOP borykają się również z nierównościami w dostępie do diagnostyki i opieki specjalistycznej, a w konsekwencji z nierównym dostępem do rejestrów, badań klinicznych i niezbędnego wsparcia ze strony stowarzyszeń pacjentów. Organizacje takie jak International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Association (IFOPA; [www.ifopa.org](#)), International Clinical Council on FOP (ICC; [www.iccfop.org](#)) i krajowe organizacje FOP pracują nad dostarczaniem informacji, ułatwianiem dostępu do specjalistycznych porad klinicznych, wspieraniem pozycji pacjentów, finansowaniem badań nad FOP i/lub wspieraniem znaczącej współpracy ze społecznością badawczą. Program non-profit *Tin Soldiers* Global FOP Patient Search ma na celu identyfikację i zapewnienie ścieżki do diagnozy i opieki dla osób z FOP, szczególnie w społecznościach o niedostatecznym zasięgu.

Takie globalne inicjatywy oraz coraz powszechniejsze wykorzystanie telemedycyny i platform cyfrowych oferują możliwości poprawy niezbędnego dostępu do opieki i badań. Organizacje regionalne i międzynarodowe odgrywają ważną rolę w poprawie jakości życia tych, do których docierają w globalnej

społeczności FOP. Jednak na całym świecie nadal istnieją fundamentalne kwestie związane z podnoszeniem świadomości na temat FOP wśród pracowników służby zdrowia, identyfikacją osób z FOP, skróceniem czasu do diagnozy oraz zapewnieniem dostępu do najlepszych praktyk w zakresie opieki, wsparcia i badań klinicznych (Pignolo, Bedford-Gay i in., 2022).

Referencje

Pignolo RJ, Bedford-Gay C, Cali A, Davis M, Delai PLR, Gonzales K, Hixson C, Kent A, Newport H, Robert M, Scott C, Kaplan FS. Aktualne wyzwania i możliwości w opiece nad pacjentami z fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): międzynarodowa, wielostronna perspektywa. **Orphanet J Rare Dis** 17:168, 2022

VI. BIEŻĄCE ROZWAŻANIA DOTYCZĄCE LECZENIA

Obecnie istnieją ograniczone metody leczenia FOP. Rzadkość występowania tego zaburzenia, zmienne nasilenie i zmienny przebieg kliniczny stwarzają znaczną niepewność przy ocenie terapii eksperymentalnych.

Oceniając każdą terapię, skupiliśmy się na znanym mechanizmie działania leku w odniesieniu do proponowanej patogenezy FOP. Rozważania dotyczące stosowania każdego leku oparto na aktualnym zatwierdzeniu przez organy regulacyjne lub, w przypadku braku zatwierdzenia, na wyważeniu niepewności klinicznej każdego środka stosowanego w leczeniu FOP w stosunku do współczującej potrzeby odpowiedniego i bezpiecznego kontrolowania objawów choroby, zwłaszcza podczas zaostrzeń. Każdy środek farmakologiczny został zaklasyfikowany do jednej z czterech kategorii na podstawie wyników badań klinicznych fazy 3 i zatwierdzonego zastosowania, eksperymentalnych lub niepotwierdzonych doświadczeń z lekiem, a także wiedzy na temat profilu bezpieczeństwa każdego leku.

Zatwierdzone przez organy regulacyjne: Leki, które zostały zatwierdzone przez co najmniej jeden organ regulacyjny (np. amerykańską Federalną Administrację Leków lub FDA).

Przykłady: Przewlekłe i epizodyczne stosowanie palowarotenu (Sohonos)TM

Klasa I: Leki, które były szeroko stosowane do kontrolowania objawów ostrego zaostrzenia FOP (obrzęk i ból) lub przewlekłej artropatii - z ogólnie minimalnymi skutkami ubocznymi.

Przykłady: Krótkotrwałe stosowanie kortykosteroidów w dużych dawkach oraz stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i inhibitorów COX-2.

Klasa II: Leki, które mają teoretyczne zastosowanie w różnych aspektach FOP, są zatwierdzone do leczenia innych zaburzeń i mają ograniczone i dobrze opisane działanie.

Przykłady: Inhibitory leukotrienów (Montelukast), stabilizatory komórek tucznych (Kromolin), aminobisfosfoniany (Pamidronian; Zoledronian), specyficzne inhibitory kinazy tyrozynowej (Imatinib), inhibitory kinazy Janus (Tofacitinib) lub inhibitory IL-1 β (Canakinumab).

Klasa III: Badane i nowe leki

Przykłady: Selektywne inhibitory transdukcji sygnału ACVR1/ALK2, przeciwciała monoklonalne ukierunkowane na aktywinę lub MMP-9.

LEKARZE LECZĄCY PACJENTÓW Z FOP POWINNI MIEĆ NA UWADZE, ŻE ŻADEN Z TYCH LEKÓW (ANI ŻADEN INNY LEK DO TEJ PORY) NIE ZOSTAŁ UZNANY ZA SKUTECZNY.

UDOWODNIONO, ŻE ZMIENIA NATURALNĄ HISTORIĘ FOP

Podkreślamy, że niniejszy raport odzwierciedla doświadczenia i opinie autorów na temat różnych klas leków modyfikujących objawy i ma służyć jedynie jako przewodnik po tym kontrowersyjnym obszarze terapii. Chociaż istnieją wspólne cechy fizyczne każdej osoby cierpiącej na FOP, istnieją różnice między poszczególnymi osobami, które mogą zmieniać potencjalne korzyści lub zagrożenia związane z każdym lekiem lub klasą leków omówionych tutaj. Decyzja o zastosowaniu lub odstawieniu konkretnego leku musi ostatecznie należeć do danej osoby pacjenta i jego lekarza.

Leki klasy I można rozważyć w przypadku ostrych zaostrzeń obejmujących główne stawy głównego szkieletu wyrostka stawowego, natychmiastowe zastosowanie prednizonu w dawce 2 mg/kg/dobę (do 100 mg) można rozważyć jako pojedynczą dawkę dobową przez maksymalnie cztery dni. Aby uzyskać maksymalny korzystny efekt, podawanie prednizonu należy rozpocząć w ciągu 24 godzin od wystąpienia zaostrzenia, co odpowiada najwcześniejszej fazie ostrego zapalenia stawów.

i intensywny naciek limfocytarny w mięśniach szkieletowych. Jeśli zaostrzenie trwa dłużej niż dwa dni, prednizon jest zazwyczaj mniej skuteczny. Jeśli zaostrzenie reaguje na lek, ale nawraca po odstawieniu prednizonu, można rozważyć powtórzenie 4-dniowego kursu z następującym po nim 10-dniowym zmniejszeniem dawki. Zasadniczo nie należy stosować prednizonu w przypadku zaostrzeń na klatce piersiowej lub tułowiu, ponieważ trudno jest ocenić dokładny początek nowego zaostrzenia. Długotrwałe lub przewlekłe stosowanie kortykosteroidów nie przynosi żadnych korzyści, może przyspieszyć kostnienie heterotopowe (HO), jest szkodliwe ogólnoustrojowo i nie powinno być brane pod uwagę. Ponadto przy przewlekłym lub długotrwałym stosowaniu może dojść do supresji osi przysadka-nadnercza, co może mieć długotrwałe szkodliwe skutki. Stosowanie prednizonu ma na celu jedynie zahamowanie lub przerwanie wczesnych stanów zapalnych w ostrym zaostrzeniu FOP i potencjalne zahamowanie późniejszej śmierci mięśni szkieletowych w najwcześniejszych stadiach zaostrzenia FOP.

Po odstawieniu prednizonu (lub jeśli rozważane jest leczenie zaostrzenia trwającego dłużej niż 48 godzin) można rozważyć leczenie objawowe niesteroidowym środkiem przeciwzapalnym. Zamiast tradycyjnego NLPZ można zastosować inhibitor cyklooksygenazy-2 (COX-2) (Tabela 1). Podobnie jak w przypadku wszystkich niesteroidowych leków przeciwzapalnych, należy zachować środki ostrożności dotyczące przewodu pokarmowego. Jeśli rozważane jest długotrwałe stosowanie inhibitorów COX-2, należy monitorować wyniki badań czynności wątroby i nerek w surowicy. Inhibitory COX-2 należy stosować ostrożnie u pacjentów z FOP z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie lub u starszych pacjentów z FOP, którzy są poważnie unieruchomieni lub całkowicie nie poruszają się.

Leki klasy II mogą być rozważane z zachowaniem ostrożności, według uznania lekarza.

Leki klasy III są opracowywane, testowane w badaniach klinicznych i nie są jeszcze dostępne do powszechnego użytku.

VII. KLASY LEKÓW (TABELA 1)**LEKI ZATWIERDZONE PRZEZ ORGANY REGULACYJNE**

GENERIC	HANDEL	KLASA	PROPONOW ANY MECHANIZ M DZIAŁANIA W ODNIESIENI U DO FOP	DOSING	GLÓWNE SKUTKI UBOCZNE
----------------	---------------	--------------	--	---------------	------------------------------

<p>Palovaroten</p>	<p>Sohonos™ w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie i Australii</p> <p>Program edukacyjny Sohonos musi zostać ukończony przez każdego pracownika służby zdrowia, który chce przepisywać lek Sohonos.</p> <p>Materiały edukacyjne można znaleźć pod adresem:</p> <p>SOH-US-000215-SOHONOS- Materiały edukacyjne dla lekarzy i farmaceutów.pdf</p>	<p>RAR-γ Agonista</p>	<p>Hamuje ektopową chondrogenezę</p>	<p>Dla dorosłych i dzieci w wieku 14 lat i starszych:</p> <p>5 mg na dobę. Należy przerwać codzienne dawkowanie po rozpoczęciu leczenia zaostrzenia. Dawkowanie w zaostrzeniu u dorosłych i dzieci w wieku 14 lat i starszych wynosi 20 mg na dobę przez 4 tygodnie, a następnie 10 mg na dobę przez 8 tygodni (łącznie przez 12 tygodni leczenia zaostrzenia), nawet jeśli objawy ustąpią wcześniej. Następnie należy powrócić do dawkowania 5 mg na dobę.</p> <p>Jeśli w trakcie leczenia zaostrzenia u pacjenta wystąpi wyraźne pogorszenie pierwotnego miejsca zaostrzenia lub kolejne zaostrzenie w nowym miejscu, należy ponownie rozpocząć 12-tygodniowe dawkowanie w dawce 20 mg na dobę. W przypadku objawów zaostrzenia, które nie ustąpiły pod koniec 12-tygodniowego okresu, dawka 10 mg na dobę może być przedłużana w odstępach 4-tygodniowych i kontynuowana do czasu ustąpienia objawów zaostrzenia.</p>	<p>OSTRZEŻENIE FDA TYPU "CZARNA SKRZYŃKA": TERATOGENNOŚĆ I PRZEDWCZESNE ZRASTANIE SIĘ NASKÓRKA</p> <p>Informacje dotyczące przepisywania można znaleźć na stronie:</p> <p>https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/215559s000lbl.pdf</p> <p>Przewodnik po lekach (dla pacjentów) można znaleźć na stronie internetowej IpsenCares (ipencares.com):</p> <p>https://d2rkmuse97gwnh.cloudfront.net/a88aa6d6-3ca0-4362-a711-d53c45ae33ff/1e0071ea-de05-46be-8b8d-90d92765c70f/1e0071ea-de05-46be-8b8d-90d92765c70f_source_v.pdf</p> <p>Przedwczesne zamknięcie nasady kości udowej: Przedwczesne zamknięcie nasad kości wystąpiło podczas stosowania produktu SOHONOS. Przed rozpoczęciem leczenia produktem SOHONOS należy ocenić wyjściową dojrzałość szkieletu i monitorować liniowy wzrost u rosnących pacjentów pediatrycznych.</p> <p>Rosnącym pacjentom pediatrycznym zaleca się przeprowadzenie podstawowej oceny wzrostu i dojrzałości szkieletu przed rozpoczęciem leczenia oraz dalsze monitorowanie kliniczne i radiograficzne co 6 do 12 miesięcy, aż do osiągnięcia dojrzałości szkieletu lub ostatecznego wzrostu dorosłego.</p>
<p>VII. KLASY LEKÓW (TABELA 1)</p>					
<p>LEKI ZATWIERDZONE PRZEZ ORGANY REGULACYJNE</p>					

GENERIC	HANDEL	KLASA	PROPONOWANY MECHANIZM DZIAŁANIA W ODNIESIENIU DO FOP	DOSING	GŁÓWNE SKUTKI UBOCZNE
Palovaroten (ciąg dalszy)	Sohonos™ w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie i Australii	RAR-γ Agonista	Hamuje ektopową chondrogenezę	<p>Jeśli po wznowieniu podawania dawki 5 mg na dobę wystąpią nowe objawy zaostrzenia, można ponownie rozpocząć podawanie dawki nawracającej.</p> <p>Dla pacjentów w wieku poniżej 14 lat (8-13 lat dla kobiet i 10-13 lat dla mężczyzn): Dawkowanie zależy od masy ciała zarówno w przypadku dawkowania profilaktycznego, jak i w przypadku zaostrzenia choroby.</p> <p>Więcej informacji na ten temat można znaleźć na stronie internetowej:</p> <p>Microsoft Word - pi-mg-fda-comments-15aug2023-combined-rev 17Aug2023 (d2rkmuse97gwnh.cloudfront.net)</p>	<p>Śluzówkowo-skórne działania niepożądane: Podczas stosowania leku SOHONOS występowały: suchość skóry, suchość warg, świąd, wysypka, łysienie, rumień, złuszczenie skóry i suchość oczu. Zapobieganie lub leczenie za pomocą emolientów do skóry, ochrony przeciwsłonecznej, sztucznych łez. U niektórych pacjentów może być konieczne zmniejszenie dawki.</p> <p>Metaboliczne zaburzenia kości: Może wystąpić zmniejszenie zawartości mineralnej kości kręgow i gęstości kości. Należy okresowo oceniać złamania kręgow metodą radiologiczną.</p> <p>Zaburzenia psychiczne: Depresja, lęk, zmiany nastroju oraz myśli i zachowania samobójcze występowały podczas stosowania leku SOHONOS. W przypadku wystąpienia nowych lub nasilenia się objawów u pacjentów leczonych produktem SOHONOS należy skontaktować się z lekarzem.</p> <p>Ślepotą nocną: Może wystąpić i sprawić, że jazda w nocy będzie niebezpieczna</p> <p>Ciąża: Może powodować uszkodzenie płodu.</p>

VII. KLASY LEKÓW (TABELA 1)

LEKI KLASY I

GENERIC	HANDEL	KLASA	PROPONOWANY MECHANIZM DZIAŁANIA W ODNIESIENIU DO FOP	DOSING	POWAŻNE SKUTKI UBOCZNE
<p>Prednizon (w postaci tabletek)</p> <p>Prednizolon (postać płynna)</p>	Deltasone	Kortykosteroid	Zmniejsza rekrutację limfocytów i makrofagów oraz naciekanie tkanek; silny lek przeciwzapalny: Zmniejsza stan zapalny, obrzęk i opuchliznę, szczególnie w przypadku szczęki, gardła i dużych stawów.	<p>2 mg/kg mc. raz na dobę w AM podawane doustnie (PO) przez 4 dni w przypadku ostrych zaostrzeń obejmujących główne stawy (maksymalnie 100 mg/dobę). Zaostrzenia często wynikają z nadużywania i urazów tkanek miękkich. Prednizon - 1-2 mg/kg (doustnie) raz dziennie przez 3-4 dni w celu zapobiegania zaostrzeniom po ciężkich urazach tkanek miękkich. Można powtarzać przez 4 dni, a następnie zmniejszać dawkę nawet przez 2 tygodnie.</p> <p><i>-Nie stosować po niewielkich stłuczeniach lub siniakach.</i> <i>-Nie stosować w przypadku zaostrzeń obejmujących klatkę piersiową lub plecy (patrz tekst).</i> <i>-Stosować prednizon profilaktycznie zgodnie z zaleceniami dotyczącymi zabiegów stomatologicznych lub chirurgicznych.</i></p> <p>Może również stosować dłuższe leczenie z ograniczeniem w przypadku zaostrzeń w okolicy podżuchwowej, zwłaszcza tych, które wpływają na oddychanie lub połykanie.</p> <p>Aby uzyskać maksymalną skuteczność, podawanie prednizonu lub prednizolonu należy rozpocząć w ciągu 24 godzin od wystąpienia zaostrzenia.</p>	<p>~ Trądzik</p> <p>~ Tłumienie czynności nadnerczy</p> <p>~ Beznacyniowa martwica stawu biodrowego</p> <p>~ Zaćma</p> <p>~ Przewlekłe uzależnienie</p> <p>~ Choroba Cushinga</p> <p>~ Cukrzyca</p> <p>~ Jaskra</p> <p>~ Opóźnienie wzrostu</p> <p>~ Nadciśnienie tętnicze</p> <p>~ Tłumienie układu odpornościowego</p> <p>~ Osteoporoza</p> <p>~ Wrzody trawienne</p>

				<p>(Leki należy przyjmować z jedzeniem).</p> <p>W przypadku pacjentów z częstymi zaostrzeniami wymagającymi długotrwałego leczenia steroidami należy rozważyć zastosowanie bisfosfonianu w celu zapobiegania osteoporozie wywołanej steroidami (patrz tekst).</p>	<p>~ Siniaki na skórze</p> <p>~ Zaburzenia snu i nastroju</p> <p>~ Przyrost masy ciała</p>
--	--	--	--	---	--

VII. KLASY LEKÓW (TABELA 1)

LEKI KLASY I

GENERIC	HANDEL	KLASA	PROPONOWANY MECHANIZM DZIAŁANIA W ODNIESIENIU DO FOP	DOSING	POWAŻNE SKUTKI UBOCZNE
Prednizon (ciąg dalszy)	Deltasone	Kortykosteroid		<p>W PRZYPADKU PACJENTÓW W REGIONACH ENDEMICZNYCH KONIECZNE MOŻE BYĆ ZASTOSOWANIE ŚRODKÓW ZAPOBIEGAWCZYCH PRZECIWKO PASOŻYTOM</p> <p>Alternatywnie można rozważyć dożylną terapię wysokimi dawkami kortykosteroidów (metyloprednizolonu lub soli sodowej prednizolonu), ale należy ją przeprowadzić podczas hospitalizacji w celu monitorowania potencjalnych skutków ubocznych nadciśnienia.</p> <p>Protokół dożylniej terapii kortykosteroidami jest następujący: 7-15 mg/kg metyloprednizolonu lub 20-30 mg/kg soli sodowej prednizolonu dożylnie codziennie przez trzy kolejne dni.</p>	

				<p>Niektórzy wolą podawać go w inne dni, ponieważ niektórzy pacjenci lepiej go tolerują. Na przykład:</p> <p><u>Dzień 1:</u> 20-30 mg/kg metyloprednizolonu dożylnie <u>Dzień 2:</u> Brak leków <u>Dzień 3:</u> 20-30 mg/kg metyloprednizolonu dożylnie <u>Dzień 4:</u> Brak leków <u>Dzień 5:</u> 20-30 mg/kg metyloprednizolonu dożylnie</p> <p><u>Całkowita dzienna dawka metyloprednizolonu lub soli sodowej prednizolonu nie powinna wynosić przekraczać 1000 mg</u></p>	
--	--	--	--	--	--

VII. KLASY LEKÓW (TABELA 1)

LEKI KLASY I

GENERIC	HANDEL	KLASA	PROPONOWANY MECHANIZM DZIAŁANIA W ODNIESIENIU DO FOP	DOSING	POWAŻNE SKUTKI UBOCZNE
Ibuprofen	Advil/Motrin	Niesteroidowe leki przeciwzapalne (niespecyficzne inhibitory COX-1 i COX-2)	Przeciwzapalne i antyangiogenne; łagodzenie objawów podczas zaostrzenia; Potencjalne zastosowanie w profilaktyce poprzez hamowanie produkcji zapalnych prostaglandyn	<p>Dzieci: 4-10 mg/kg PO co 6 godzin, w razie potrzeby.</p> <p>Dorośli: 200-800 mg PO co 6 godzin, w zależności od potrzeb. Lek należy przyjmować z jedzeniem.</p>	<p>~ Krwawienie z przewodu pokarmowego</p> <p>~ Upośledzona czynność nerek</p>

Indometacyna	Indocin	Niesteroidowe leki przeciwzapalne (niespecyficzne COX-1 i COX-2 inhibitor)	Przeciwzapalne i antyangiogenne; łagodzenie objawów podczas zaostrzenia; Potencjalne zastosowanie w profilaktyce poprzez hamowanie produkcji zapalnych prostaglandyn	Dzieci: 2-4 mg/kg/dobę PO; lub 150-200 mg/dobę (w zależności od tego, która dawka jest mniejsza); podzielone tid. Dorośli: 50 mg PO dziennie lub Indocin - SR (o przedłużonym uwalnianiu) w dawce 75 mg. PO oferta. Lek należy przyjmować z jedzeniem).	~ Krwawienie z przewodu pokarmowego ~ Upośledzona czynność nerek
Celekoksyb	Celebrex	Inhibitor COX-2	Przeciwzapalne i antyangiogenne; łagodzenie objawów podczas zaostrzenia; Potencjalne zastosowanie w profilaktyce poprzez hamowanie produkcji zapalnych prostaglandyn	Dzieci i dorośli: 100-200 mg po podaniu podtrzymującym, według uznania lekarza prowadzącego. -W przypadku ostrych i przewlekłych zaostrzeń nie przekraczać maksymalnej dawki antyangiogennej 250 mg/m ² PO bid lub 6 mg/kg PO bid (w zależności od tego, która dawka jest niższa); zaokrąglona w górę lub w dół do najbliższej wielokrotności 100 mg) i nie przekraczać maksymalnej całkowitej dawki dobowej 600 mg przez ponad 16 miesięcy. Lek należy przyjmować z tłustą przekąską, aby zapewnić maksymalne wchłanianie.	~ Krwawienie z przewodu pokarmowego ~ Upośledzona czynność nerek ~ Obawy związane z ryzykiem sercowo-naczyniowym i mózgowo-naczyniowym ~ NIE STOSOWAĆ U PACJENTÓW Z ALERGIĄ NA SULFONAMIDY LUB U PACJENTÓW Z ASTMĄ WRAŻLIWĄ NA ASPIRYNĘ.

VII. KLASY LEKÓW (TABELA 1)

LEKI KLASY II

GENERIC	HANDEL	KLASA	PROPONOWANY MECHANIZM DZIAŁANIA W ODNIESIENIU DO FOP	DOSING	POWAŻNE SKUTKI UBOCZNE

Montelukast	Singulair	Antagonista receptora leukotrienowego	Blokuje mediatory stanu zapalnego; działanie uzupełniające w stosunku do inhibitorów cyklooksygenazy.	Dzieci: (2-5 lat): 4 mg PO przed snem; 6-14 lat: 5 mg PO przed snem Dorośli: 10 mg PO przed snem	~Na ogół dobrze tolerowany. Rzadko: obrzęk naczyń ruchomych, ból głowy, zespół grypopodobny, zmęczenie, ból brzucha; możliwy związek ze zmianami zachowania/nastroju, myślami i zachowaniami samobójczymi oraz samobójstwem. Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem zmian zachowania i nastroju.
Cromolyn	Gastrocrom	Stabilizator komórek tucznych	Zmniejsza degranulację komórek tucznych, ale jest słabo wchłaniany z przewodu pokarmowego. Może być bardziej skuteczny, jeśli jest stosowany przewlekle	Dzieci: (0-2 lata): 20 mg/kg/d PO div qid; (2-12 yo): 100 mg PO qid Dorośli: 200 mg PO qid	~Na ogół bardzo dobrze tolerowane. Rzadko: podrażnienie gardła, suchota w gardle, kaszel, gorzki smak.
Pamidronian	Aredia	Aminobisfosfonian	Działanie antyangiogenne; prawdopodobnie przeciwwzapalne; potencjalne hamowanie wczesnych angiogennych zmian fibroproliferacyjnych; dobrze ugruntowany wpływ na zmniejszenie przebudowy kości w normotopowym szkieletie i ochronę normotopowego szkieletu przed głębokim osteopenicznym działaniem przerywanych wysokich dawek glukokortykoidów.	Dzieci (2-3 lata): 0,75 mg/kg/dobę w powolnym wlewie dożylnym przez trzy dni; Dla dzieci w wieku powyżej 3 lat, młodzieży i dorosłych: 1,0 mg/kg/dzień przez trzy dni. Lek należy podawać powoli każdego dnia przez 4-5 godzin.	Ogólnie dobrze tolerowany. Przeciwwskazany w przypadku zaburzeń czynności nerek. ~Reakcja ostrej fazy charakteryzująca się gorączką, złym samopoczuciem i bólem mięśni występuje często podczas dożylniej infuzji pamidronianu i może utrzymywać się przez 18-24 godziny. Wstępne leczenie acetaminofenem może złagodzić objawy. ~W przypadku gorączki lub innych objawów reakcji ostrej fazy należy zastosować standardowe leczenie acetaminofenem. ~Pamidronian nie powinien być stosowany u pacjentów z hipokalcemią, ponieważ może wystąpić tężyczka, a późniejsze leczenie hipokalcemii może być bardzo trudne u pacjentów z FOP.

VII. KLASY LEKÓW (TABELA 1)

LEKI KLASY II

GENERIC	HANDEL	KLASA	PROPONOWANY MECHANIZM DZIAŁANIA W ODNIESIENIU DO	DOSING	POWAŻNE SKUTKI UBOCZNE
---------	--------	-------	--	--------	------------------------

			FOP		
Pamidronian (ciąg dalszy)	Aredia	Aminobis- fosfonian	Działanie antyangiogenne; prawdopodobnie przeciwzapalne; potencjalne hamowanie wczesnych angiogennych zmian fibroproliferacyjnych; dobrze ugruntowany wpływ na zmniejszenie przebudowy kości w normotopowym szkielecie i ochronę normotopowego szkieletu przed głębokim osteopenicznym działaniem przewlekłych przerywanych wysokich dawek glukokortykoidów.	<p>Uwaga: Pierwszego dnia pierwszego cyklu leczenia pacjent musi otrzymać połowę dawki. W przypadku gorączki należy zastosować standardowe leczenie acetaminofenem.</p> <p>3-dniowy cykl leczenia należy powtarzać nie więcej niż 4 razy w roku. Instrukcje dotyczące rozcieńczania znajdują się w tekście.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia pamidronianem pacjenci powinni wykonać następujące badania krwi: stężenie wapnia w surowicy, stężenie albumin fosforanowych, stężenie fosfatazy alkalicznej, stężenie 25-hydroksywitaminy D, stężenie BUN, stężenie kreatyniny, morfologia krwi.</p>	<p>Wszystkim pacjentom otrzymującym pamidronian należy zapewnić codzienną doustną suplementację wapnia i witaminy D (nie tylko w dniach infuzji, ale codziennie przez co najmniej dwa tygodnie). Częste stosowanie dużych dawek aminobisfosfonianów u dzieci może prowadzić do osteopetrozy i prawdopodobnie niskoenergetycznych złamań kości udowej.</p> <p><i>Patrz także ostrzeżenia w tekście dotyczące martwicy kości szczęki.</i></p>

VII. KLASY LEKÓW (TABELA 1)

LEKI KLASY II					
GENERIC	HANDEL	KLASA	PROPONOWANY MECHANIZM DZIAŁANIA W ODNIESIENIU DO FOP	DOSING	POWAŻNE SKUTKI UBOCZNE
Pamidronian (ciąg dalszy)	Aredia	Aminobis- fosfonian	Działanie antyangiogenne; prawdopodobnie przeciwzapalne; potencjalne hamowanie wczesnych angiogennych zmian fibroproliferacyjnych; dobrze ugruntowany wpływ na zmniejszenie przebudowy kości w normotopowym szkielecie i ochronę normotopowego szkieletu przed głębokim osteopenicznym działaniem przewlekłych przerywanych wysokich dawek glikokortykoidów.	Wszyscy pacjenci powinni otrzymywać odpowiednią ilość wapnia i witaminy D codziennie podczas leczenia pamidronianem i przez czas nieokreślony po jego zakończeniu.	

Zoledronian	Zometa	Aminobisfosfonian	Działanie antyangiogenne; prawdopodobnie przeciwzapalne; potencjalne hamowanie wczesnych angiogennych zmian fibroproliferacyjnych; dobrze ugruntowany wpływ na zmniejszenie przebudowy kości w normotopowym szkielecie i ochronę normotopowego szkieletu przed głębokim osteopenicznym działaniem przewlekłych przerywanych wysokich dawek glukokortykoidów.	Wszyscy pacjenci powinni otrzymywać odpowiednią ilość wapnia i witaminy D codziennie podczas leczenia zoledronianem i przez czas nieokreślony po jego zakończeniu. Dzieci i młodzież: bezpieczeństwo i skuteczność nie zostały ustalone. Dorośli: 5 mg dożylnie przez co najmniej 15 minut.	~Wstępne leczenie acetaminofenem może złagodzić objawy. W przypadku gorączki lub innych objawów reakcji ostrej fazy należy zastosować standardowe leczenie acetaminofenem. ~Zoledronianu nie należy stosować u pacjentów z hipokalcemią, ponieważ może to prowadzić do tężyczki, a późniejsze leczenie pacjentów z FOP może być trudne. ~Wszystkim pacjentom otrzymującym zoledronian należy zapewnić codzienną doustną suplementację wapnia i witaminy D (nie tylko w dniach infuzji, ale codziennie przez co najmniej dwa tygodnie). ~Częste stosowanie dużych dawek aminobisfosfonianów u dzieci może prowadzić do osteopetrozy i prawdopodobnie niskoenergetycznych złamań kości udowej. <i>Patrz także ostrzeżenia w tekście dotyczące martwicy kości szczęki.</i>
--------------------	--------	-------------------	--	---	---

VII. KLASY LEKÓW (TABELA 1)

LEKI KLASY II

GENERIC	HANDEL	KLASA	PROPONOWANY MECHANIZM DZIAŁANIA W ODNIESIENIU DO FOP	DOSING	POWAŻNE SKUTKI UBOCZNE

Zoledronian (ciąg dalszy)	Zometa	Aminobis-fosfoniany	Antyangiogenne; prawdopodobnie przeciwzapalne; potencjalne hamowanie wczesnych angiogennych zmian fibroproliferacyjnych; dobrze ugruntowany wpływ na zmniejszenie przebudowy kości w normotopowym szkielecie i ochronę normotopowego szkieletu przed głębokimi osteopenicznymi skutkami przewlekłe przerywane stosowanie wysokich dawek glukokortykoidów.	Dostosowanie dawki w przypadku zaburzeń czynności nerek i wątroby, toksyczności hematologicznej i toksyczności niehematologicznej.	~Do tej pory nie przeprowadzono randomizowanych badań kontrolowanych placebo w celu wykazania skuteczności; jedna seria przypadków sugeruje, że mogą istnieć korzyści dla zmniejszenia intensywności zaostrzeń, ale dane są niepotwierdzone.
Imatynib	Gleevec	Selektywny inhibitor kinazy tyrozynowej	Efekty blokowania c-Kit, HIF-1 α , PDGFR α i wielu kinaz MAP poza celem (Kaplan i in., 2018; Kaplan i in., 2021).	Imatynib powinien być zawsze przepisywany pod nadzorem onkologa lub reumatologa dziecięcego lub dorosłego.	<p>Najczęstsze skutki uboczne</p> <p>Supresja szpiku kostnego: Może powodować supresję szpiku kostnego (niedokrwistość, neutropenia i małopłytkowość), zwykle występującą w ciągu pierwszych kilku miesięcy leczenia. Mediana czasu trwania neutropenii wynosi od 2 do 3 tygodni; mediana czasu trwania małopłytkowości wynosi od 2 do 4 tygodni. Należy monitorować morfologię krwi co tydzień przez pierwszy miesiąc, co dwa tygodnie przez drugi miesiąc, a następnie w razie potrzeby klinicznej.</p> <p>Zatrzymanie płynów/obrzęk: Imatynib jest często związany z zatrzymaniem płynów, przyrostem masy ciała i obrzękiem (ryzyko wzrasta wraz z wyższymi dawkami i wiekiem >65 lat).</p> <p>Toksyczność żołądkowo-jelitowa: Imatynib jest związany z umiarkowanym potencjałem wymiotnym; leki przeciwwymiotne mogą być zalecane w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom. Może powodować podrażnienie przewodu pokarmowego; przyjmować z jedzeniem i wodą, aby zminimalizować podrażnienie.</p>

VII. KLASY LEKÓW (TABELA 1)

LEKI KLASY II					
GENERIC	HANDEL	KLASA	PROPONOWANY MECHANIZM DZIAŁANIA W ODNIESIENIU DO FOP	DOSING	POWAŻNE SKUTKI UBOCZNE
Imatynib (ciąg dalszy)	Gleevec	Selektywny inhibitor kinazy tyrozynowej			<p>Hepatotoksyczność: Może wystąpić hepatotoksyczność; należy monitorować czynność wątroby (transaminazy, bilirubina i fosfataza alkaliczna) przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co miesiąc lub w razie potrzeby.</p> <p>Nefrotoksyczność: Imatynib jest związany ze spadkiem czynności nerek; może być związany z czasem trwania terapii.</p>

Tofacitinib	Xeljanz	Inhibitor kinazy Janus	<p>Inhibitor kinazy Janus, reprezentujący nową klasę leków przeciwrheumatycznych modyfikujących przebieg choroby (DMARD), o właściwościach przeciwzapalnych i zatwierdzony przez FDA do stosowania w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów, a także innych schorzeniach reumatologicznych i wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego.</p> <p>W serii przypadków FOP Nikishina i wsp., 2023, poziomy IL-1RA zmniejszyły się u 4/5 osób (80%) i wzrosły u 1/5 (20%), co sugeruje, że co najmniej część mechanizmu działania w FOP jest związana z tłumieniem cytokin zapalnych.</p>	<p>5 mg dwa razy na dobę (dawkowanie doustne) okazało się korzystne w serii przypadków FOP przez Nikishina i wsp., Pediatric Rheumatology 21: 1-9, 2023. https://doi.org/10.1186/s12969-023-00856-1.</p> <p>Dostępny również jako preparat o przedłużonym uwalnianiu (XR) w dawce 11 mg raz na dobę oraz w wyższych dawkach indukcyjnych 10 mg dwa razy na dobę lub 22 mg raz na dobę (XR) przez 8 tygodni. Dostępny jest również roztwór doustny o stężeniu 1 mg/ml.</p>	<p>OSTRZEŻENIE FDA W CZARNEJ SKRZYŃCE: POWAŻNE zakażenia, śmiertelność, złośliwość, poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) i choroba zakrzepowo-zatorowa (THROMBOSIS)</p> <p>~Zgłaszano przypadki poważnych, a czasem śmiertelnych zakażeń wywołanych przez bakterie, prątki, grzyby inwazyjne, wirusy lub inne patogeny oportunistyczne.</p> <p>~U pacjentów w wieku 50 lat i starszych z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego zaobserwowano wyższy wskaźnik śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny, w tym nagłej śmierci sercowo-naczyniowej.</p> <p>~W badaniach klinicznych obserwowano nowotwory złośliwe, w tym chłoniaki i nowotwory lite.</p> <p>~U leczonych pacjentów wystąpiła zakrzepica, w tym zatorowość płucna (PE), zakrzepica żył głębokich (DVT) i zakrzepica tętnicza, a niektóre z nich zakończyły się zgonem.</p> <p>~Obserwowano reakcje, takie jak obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka, które mogą odzwierciedlać nadwrażliwość na lek.</p>
--------------------	---------	------------------------	---	---	--

VII. KLASY LEKÓW (TABELA 1)

LEKI KLASY II

GENERIC	HANDEL	KLASA	PROPONOWANY MECHANIZM DZIAŁANIA W ODNIESIENIU DO FOP	DOSING	POWAŻNE SKUTKI UBOCZNE
---------	--------	-------	--	--------	------------------------

Tofacitinib (ciąg dalszy)	Xeljanz	Inhibitor kinazy Janus			<p>~Obserwowano nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, w tym limfopenię, neutropenię, niedokrwistość, podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych.</p> <p>~Należy unikać stosowania żywych szczepionek. Unikać w przypadku istniejącego wcześniej zwężenia przewodu pokarmowego.</p> <p>~Istnieją bardzo ograniczone informacje na temat stosowania w okresie ciąży i laktacji oraz ograniczone informacje na temat stosowania u dorosłych z FOP.</p> <p>Przed rozpoczęciem należy przeprowadzić ocenę pod kątem zakażeń wysokiego ryzyka, w tym badania przesiewowe w kierunku gruźlicy.</p> <p>Ostrożnie stosować u pacjentów z cukrzycą i zaburzeniami czynności wątroby, a także w przypadku jednoczesnego stosowania NLPZ.</p> <p>Zwiększone ryzyko poważnej infekcji.</p>
Kanakinumab	Ilaris	Inhibitor IL-1 β	Przeciwciało blokujące cytokinę prozapalną IL-1 β . Jest ono zatwierdzone przez FDA u dzieci w wieku ≥ 4 lat do leczenia CAPS, zespołu Muckela-Wella i FCAS. W niekontrolowanej serii przypadków FOP obejmującej 4 pacjentów, przeprowadzonej przez Haviv i wsp. została zmniejszona o 61-89%.	Należy przestrzegać schematu dawkowania FMF. Przy masie ciała < 40 kg należy rozpocząć od dawki 2 mg/kg co 4 tygodnie. Można zwiększyć do 4 mg/kg. W przypadku masy ciała > 40 kg należy rozpocząć od dawki 150 mg co 4 tygodnie. Maksymalna dawka 300 mg co 4 tygodnie (maksymalna dawka stosowana w FMF).	<p>Przed rozpoczęciem należy przeprowadzić ocenę pod kątem zakażeń wysokiego ryzyka, w tym badania przesiewowe w kierunku gruźlicy.</p> <p>Żywe szczepionki są przeciwwskazane.</p> <p>Nie ma informacji na temat stosowania w okresie ciąży lub laktacji, a informacje na temat stosowania u dorosłych z FOP są ograniczone.</p>

VII. KLASY LEKÓW (TABELA 1)

LEKI KLASY III					
GENERIC	HANDEL	KLASA	PROPONOWANY MECHANIZM DZIAŁANIA, PONIEWAŻ ODNOSI SIĘ DO FOP	DOSING	POWAŻNE SKUTKI UBOCZNE
ACVR1/ALK2 Transdukcja sygnału Inhibitor (STI)	Sarakatynib (Astra Zeneca; badacze STOPFOP)	Inhibitor transdukcji sygnału	Blokuje transdukcję sygnału ACVR1/ALK2	Obecnie nie dotyczy; faza w toku II badanie kliniczne	Patrz: www.clinicaltrials.gov ; www.ifopa.org/ongoing_clinical_trials_in_fop
ACVR1/ALK2 Transdukcja sygnału Inhibitor (STI)	IPN60130 (Ipsen) - Proces FALKON	Inhibitor transdukcji sygnału	Blokuje transdukcję sygnału ACVR1/ALK2	Obecnie nie dotyczy; faza w toku II badanie kliniczne	Patrz: www.clinicaltrials.gov ; www.ifopa.org/ongoing_clinical_trials_in_fop
ACVR1/ALK2 Transdukcja sygnału Inhibitor (STI)	INCB000928 (Incyte) - badanie PROGRESS	Inhibitor transdukcji sygnału	Blokuje transdukcję sygnału ACVR1/ALK2	Obecnie nie dotyczy; faza w toku II badanie kliniczne	Patrz: www.clinicaltrials.gov ; www.ifopa.org/ongoing_clinical_trials_in_fop
mTOR Inhibitory	Rapamycyna (Uniwersytet w Kioto)	mTOR Inhibitor	Hamuje ACVR1/ALK2 transdukcja sygnału	Obecnie nie ma zastosowania; Trwające badanie kliniczne fazy II	Jeszcze nie określono
Monoklonalny Przeciwciało przeciwko aktywinie A	Garetosmab (Regeneron)	Przeciwciało aktywiny A	Blokuje sygnalizację aktywiny A poprzez zmutowane ACVR1/ALK2	Nie dotyczy w chwili obecnej; faza w toku III badanie kliniczne	Patrz: www.clinicaltrials.gov ; www.ifopa.org/ongoing_clinical_trials_in_fop

Monoklonalny Przeciwciało przeciwko MMP- 9	Andecaliximab (<i>āshibio</i>)	MMP-9 Przeciwciało	Zmniejsza uwalnianie aktywiny-A z makrofagów i magazynów macierzy; prawdopodobnie multimodalne działania dotyczące wszystkich czynników HO	Nie dotyczy w chwili obecnej; badanie kliniczne fazy II/III	Zobacz: Sandborn WJ, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2016; 44(2): 157-69; Gossage DL, et al. Clin Ther. 2018; 40(1): 156-65; Sanborn WJ, et al. J Crohn's Colitis. 2018; 12(9): 1021-9
---	-------------------------------------	-----------------------	--	--	---

VIII. WYTYCZNE DOTYCZĄCE SYTUACJI AWARYJNYCH DLA SŁUŻB RATOWNICZYCH, LEKARZY I DENTYSTÓW

1. Należy unikać wszystkich zastrzyków domięśniowych, chyba że jest to konieczne dla przeżycia pacjenta. Prawdopodobnie spowodują one zaostrenie i późniejsze kosztowanie.
2. Dopuszczalne są kroplówki obwodowe. Należy używać możliwie najmniejszej igły z krótkim czasem opaski uciskowej. Należy unikać wielokrotnego stosowania opaski uciskowej lub nadmiernego napełniania mankietów do pomiaru ciśnienia krwi.
3. Unikać centralnego dostępu żylnego, chyba że jest to konieczne dla przeżycia pacjenta.
4. W przypadku poważnego urazu należy natychmiast rozpocząć podawanie kortykosteroidów (doustnie) lub dożylnego odpowiednika doustnego prednizonu - 1-2 mg/kg raz dziennie przez 4 dni.
5. Wyściełać wszystkie wypukłości kostne, aby zapobiec odleżynom i uszkodzeniom skóry.
6. Kręgosłup szyjny często ulega częściowemu lub całkowitemu zeszywnieniu w wyniku FOP. Nie manipulować.
7. Szczeka jest prawdopodobnie ograniczona w ruchu lub funkcjonalnie zeszywniała. Nawet jeśli jest ruchoma, jest niezwykle podatna na urazy. Nie należy biernie manipulować. Nadmierne rozciąganie i blokady żuchwy są zabronione, ponieważ mogą powodować zaostrenia.
8. Zaostrenia w przedniej części szyi mogą zagrażać oddychaniu i połykaniu i powinny być traktowane jako nagły przypadek medyczny. Te zaostrenia podżuchwowe wymagają wczesnej identyfikacji. Należy natychmiast podać wysokie dawki sterydów (Solumedrol 80 mg iv lub Deksametazon 15 mg iv). Unikaj dodatkowych urazów podczas manipulacji zmianami. Monitorowanie dróg oddechowych, środki ostrożności dotyczące aspiracji, wsparcie żywieniowe i natychmiastowe stosowanie kortykosteroidów są obowiązkowe.
9. Urazy głowy i szyi są częstym skutkiem upadków, ponieważ ramiona są sztywne z powodu ankylozy barków we wczesnym okresie życia i nie mogą być używane do ochrony głowy w przypadku upadków.
10. W przypadku urazu głowy należy zawsze usztywniać szyję.
11. W przypadku każdego urazu głowy, nawet bez utraty przytomności, tomografia komputerowa głowy jest obowiązkowa, aby wykluczyć krwawienie wewnątrzczaszkowe ze względu na wysokie prawdopodobieństwo niezabezpieczonego uderzenia.
12. Zaostrenia na głowie u młodszych pacjentów mogą objawiać się jako bardzo duże obrzęki skóry głowy i początkowo szpecące. W przypadku zaostreń na skórze głowy należy przyjąć podejście zachowawcze, z monitorowaniem i kontrolą bólu, jeśli to konieczne. Z czasem zaostrenia ustąpią samoistnie, a zniekształcenia będą minimalne lub żadne, ponieważ nowe skostnienia zostaną włączone do rosnącej czaszki.
13. Obrzęk twarzy spowodowany zaostreniami skóry głowy w FOP jest rzadki, ale może wystąpić. Należy rozważyć inne etiologie obrzęku twarzy, takie jak reakcje na leki i zakrzepica zatoki jamistej. U pacjentów z FOP, u których występuje obrzęk twarzy, należy rozważyć zastosowanie krótkiego leczenia przeciwhistaminowego w celu wykluczenia alergii.
14. Zawsze zaleca się wykonanie pełnego badania stomatologicznego w przypadku obrzęku lub bólu

w okolicy ustno-twarzowej, ponieważ odróżnienie obrzęku pochodzenia zębowego od zaostrzenia FOP może być trudne. Jeśli radiogramy zębów i/lub badanie miazgi (żywołność nerwu zęba) nie wykazują oczywistego stomatologicznego pochodzenia obrzęku, rozsądnie jest założyć zaostrzenie FOP i rozpocząć dawkowanie prednizonu w zaostrzeniu. Jeśli nie jest możliwe wykonanie zdjęcia rentgenowskiego zęba lub badania miazgi, do czasu postawienia ostatecznej diagnozy uzasadnione jest przepisanie odpowiedniego antybiotyku wraz z prednizonem.

15. W przypadku "brudnych" lub zanieczyszczonych ran należy stosować hiperimmunizacyjną globulinę przeciwtężcową. Unikaj immunizacji przeciwtężcowej w postaci domięśniowej lub podskórnej, chyba że jest to konieczne, ponieważ istnieje wysokie prawdopodobieństwo wywołania zaostrzenia choroby.

16. Pewne upośledzenie słuchu jest powszechne w FOP. Należy mówić głośno i wyraźnie.
17. Chociaż stabilny ubytek słuchu jest częstą cechą FOP u dzieci, ostry ubytek słuchu i ból ucha nie są i powinny być oceniane i leczone jak u każdego dziecka.
18. Ból zębów jest częstym problemem u pacjentów z FOP i musi być szybko oceniany i leczony, ale tylko po dokładnej konsultacji z ekspertem stomatologicznym FOP. Zabronione jest nadmierne rozciąganie szczęki i blokowanie żuchwy.
19. Kamienie nerkowe występują bardzo często u osób dorosłych z FOP. Należy dbać o odpowiednie nawodnienie.
20. Złamania są powszechne zarówno w kościach normotopowych, jak i heterotopowych. Zalecane jest unieruchomienie zamknięte z szynowaniem i usztywnieniem. Otwarta redukcja jest przeciwwskazana, chyba że zostanie dokładnie omówiona ze specjalistą FOP.
21. W przypadku nudności i wymiotów u osób z zeszywniającym zapaleniem szczęki, należy zastosować empirycznie antybiotyki w przypadku zachłystowego zapalenia płuc.
22. Ostry i często ciężki obrzęk kończyn można zaobserwować w przypadku zaostżeń FOP, zwłaszcza kończyn dolnych. Ze względu na intensywny stan zapalny, angiogenezę i wyciek kapilarny, obrzęk ten może urosnąć do niezwykle i niepokojących rozmiarów i prowadzić do pozanaczyniowego ucisku nerwów i tkanek limfatycznych. Po wykluczeniu możliwej zakrzepicy żył głębokich, obrzęk powinien być leczony zachowawczo z odpowiednią kontrolą bólu, uniesieniem, a ostatecznie z bezpiecznymi manipulacjami obrzękiem limfatycznym. Chociaż oznaki i objawy zespołu ciasnoty przedziałów powięziowych mogą skłaniać do rozważenia nagłego chirurgicznego uwolnienia ciśnienia (np. fasciotomii), spowoduje to zaostżenie zaostżenia i NALEŻY tego unikać. Jeśli kliniczne podejrzenie zespołu ciasnoty przedziałów powięziowych jest wysokie, należy rozważyć zastosowanie mannitolu.
23. W przypadku obrzęku kończyny, który budzi obawy o zakrzepicę żył głębokich, wskazana może być ocena układu żylnego za pomocą ultrasonografii dopplerowskiej.
24. Zapytaj, czy pacjent bierze udział w badaniach klinicznych FOP i skontaktuj się z głównym badaczem i regionalnym specjalistą ds.
25. W przypadku zadławienia i braku możliwości ręcznego oczyszczenia gardła należy wykonać manewr Heimlicha, jeśli nie ma dowodów na obecność heterotopowej kości brzusznej, która uniemożliwiłaby podjęcie próby.
26. Uciskanie klatki piersiowej będzie prawdopodobnie daremne. Ściana klatki piersiowej jest sztywna i nieruchoma.
27. Intubacja musi być przeprowadzona przez doświadczonego anestezjologa za pomocą przytomnego, światłowodowego dostępu nosowo-tchawiczego.
28. Jeśli konieczna jest tracheotomia u osoby ze skostnieniami przedniej części szyi, do udrożnienia dróg oddechowych może być konieczne użycie wiertła dentystycznego lub innego.
29. W sytuacjach nagłych, gdy pacjenci mają trudności z usuwaniem wydzieliny, należy stosować leki rozszerzające oskrzela, mukolityki i guafenezynę, z niskim progiem dla urządzeń do mechanicznego wdmuchiwanie-wydmuchiwanie. Nawodnienie należy zoptymalizować za pomocą płynów dożylnych.
30. Unikaj niemonitorowanego stosowania dodatkowego tlenu, aby zminimalizować ryzyko niewydolności oddechowej i śmierci.

Konsultacje dotyczące znieczulenia i dróg oddechowych FOP:

Zvi Grunwald, MD

James D. Wentzler Profesor i emerytowany przewodniczący
Wydziału Anestezjologii
Uniwersytet Thomasa Jeffersona
111 South 11th Street, Suite G-8490
Philadelphia, PA 19107, USA
Tel: 215-955-6161
Komórka: 215-206-7362
Faks: 215-923-5507
E-mail: zvi.grunwald@jefferson.edu

Konsultacje dotyczące nagłej opieki

stomatologicznej: Corrie Crowe, DDS

1793 Springdale Road
Cherry Hill, NJ 08003, USA
Tel: 856-258-4025 (Recepcjonistka:
Lynn) Fax: 856-504-6179
[E-mail: office@drcrowedentistry.com](mailto:office@drcrowedentistry.com)

Lisa Friedlander, DDS, PHD

Profesor nadzwyczajny w dziedzinie rehabilitacji protetycznej
jamy ustnej Université de Paris Cité
Dyrektor, Centrum Referencyjne Rzadkich Chorób Jamy Ustnej i Stomatologii - Grupa
Odontologiczna Hospitalier Pitié Salpetriere-Charles Foix, Paryż, Francja
Inserm UMR 1123, Lab Eceve
Institut Imagine
Tel: 0033614395531
Email: Lisa.friedlander@aphp.fr

Clive S. Friedman, DDS, FAAPD

Asystent profesora klinicznego Schulich School of Medicine and
Dentistry Imagine Dentistry
1800 Hyde Park Road Unit # 2
London, Ontario
Kanada N6h OK1
Biuro: 519-914-2987
Dom: 519 438-1198
Komórka: 519-657-6014
Osobisty adres e-mail: clivesf@mac.com

Dla stomatologii szpitalnej i chirurgii stomatologicznej:

Robert Diecidue, MD, DMD, MBA, MPH

Thomas Jefferson University

Jefferson Medical College

Klinika Chirurgii Jamy Ustnej i Szczękowo-

Twarzowej Przewodniczący i profesor

909 Walnut Street - Suite 300 Filadelfia,

Pensylwania 19107, USA Tel: 215-955-

6215: 215 955 5131

Faks: 215-923-9189

E-mail: robert.diecidue@jeffersonhospital.org

Marjolijn Gilijamse MD

Oddział Chirurgii Szczękowo-Twarzowej

Uniwersyteckiego Centrum Medycznego w

Amsterdamie

De Boelelaan 1117, 1081HV Amsterdam, Holandia E-mail:

FOP.Amsterdam@vumc.nl

IX. WNIOSKI

Lekarz leczący pacjenta z FOP nigdy nie może odmówić zastosowania dostępnego leku lub terapii, które mogą być naprawdę pomocne, ale leki te muszą być również testowane z naukową jasnością, aby ustalić, czy są one rzeczywiście pomocne, czy też są jedynie produktem myślenia życzeniowego. Jak ostrzegął rzymski dramaturg Terencjusz ponad dwa tysiące lat temu: "Łatwo uwierzyć w to, na co ma się szczerą nadzieję".

Wobec braku jednoznacznych badań opartych na dowodach z kontrolowanych badań klinicznych, trudno jest z entuzjazmem opowiadać się za konkretną terapią. Chociaż próba przepłynięcia wielu prądów terapeutycznych w bezpieczne miejsce jest atrakcyjna, wody FOP są głębokie i niebezpieczne. Starannie zaprojektowane i dobrze kontrolowane badanie kliniczne może być ostatecznie najbezpieczniejszym pomostem przez te niespokojne wody FOP. Takie podejście będzie wymagało cierpliwości i hartu ducha całej społeczności FOP.

W międzyczasie lekarz opiekujący się pacjentem z FOP musi stale analizować zmieniające się informacje naukowe i wyznaczać najbezpieczniejszy, najbardziej współczujący i najbardziej odpowiedzialny kurs dla pacjenta, dopóki nie zostaną zbudowane trwałe mosty, a ich bezpieczeństwo i skuteczność nie zostaną zweryfikowane.

X. PODZIĘKOWANIA

Autorzy dziękują pani Karen Kirchoff za jej nieocenioną pomoc w przygotowaniu sekcji dotyczącej pomocy, urzędów wspomagających i adaptacji oraz pani Kamlesh Rai za jej sumienną pomoc i szerokie wsparcie w przygotowaniu i weryfikacji tego dokumentu.

Niniejsza praca została częściowo wsparta przez The Ian Cali Endowment, The Whitney Weldon Endowment, The International FOP Association, The Center for Research in FOP and Related Disorders, The Isaac & Rose Nassau Professorship of Orthopaedic Molecular Medicine, The Cali-Weldon Professorship of FOP Research, The Robert & Arlene Kogod Professorship oraz Przyjaciół i Rodziny pacjentów z FOP na całym świecie.

Autorzy dziękują Fundacji Radiant Hope i Centrum Badań nad FOP i Zaburzeniami Pokrewnymi na Uniwersytecie Pensylwanii za wsparcie Międzynarodowej Rady Klinicznej FOP (ICC).

XI. UJAWNIEŃIA

FSK jest badaczem badań klinicznych dla firm Ashibio, Incyte, Ipsen i Regeneron; współwynalazcą amerykańskiego patentu (oczekującego na rozpatrzenie) dla Trustees of the University of Pennsylvania w zakresie stosowania inhibitorów MMP-9 w leczeniu heterotopowego kostnienia oraz członkiem Medical Registry Advisory Board IFOPA.

MAK prowadzi badania kliniczne dla firm Ashibio, Incyte, Ipsen i Regeneron.

GB jest konsultantem Ipsen, Regeneron i BioMarin, otrzymuje granty badawcze i wsparcie konferencyjne od FOP France, BioMarin i Ipsen, jest członkiem rad doradczych BioMarin i Inozyme, prowadzi badania kliniczne dla Ipsen, Inozyme, BioMarin, QED, Ascendis, Alexion i Inozyme, jest głównym badaczem w badaniach klinicznych dla Ipsen, Inozyme, Alexion, BioMarin, Ascendis i jest członkiem zarządu FOP France.

AHB jest badaczem badań klinicznych dla firm Incyte, Ipsen i

Regeneron. **MB** jest badaczem badań klinicznych dla firm Incyte,

Ipsen i Regeneron. **AC**- Brak

T-JC jest badaczem badań klinicznych dla Incyte i Ipsen.

CC - Brak

CLDC jest badaczem badań klinicznych dla Incyte i Ipsen oraz członkiem Rady Doradczej Rejestru Medycznego IFOPA.

PD jest konsultantem Ipsen, badaczem badań klinicznych dla Incyte, Ipsen i Regeneron oraz członkiem zarządu Tin Soldiers Global i stowarzyszenia Noi Ci Siamo w Szwajcarii.

RJD - brak

MDR był badaczem badań klinicznych dla firmy Regeneron.

EMWHE jest badaczem badań klinicznych dla STOPFOP, Regeneron, Ipsen i Incyte, członkiem Medical Registry Advisory Board IFOPA, komitetu sterującego Amsterdam Bone Center, Europejskiej Sieci Referencyjnej ds. rzadkich chorób kości, przedstawicielem europejskiego konsorcjum FOP, członkiem zarządu NVE BoNe i przewodniczącym Rare Bone Disease Center Amsterdam UMC.

LF - Brak

CF jest konsultantem Ipsen, dyrektorem klinicznym Olimpiad Specjalnych, członkiem zarządu Tin Soldiers Global i otrzymał honorarium od Springer za prezentację.

ZG jest konsultantem Axdev Group.

NH był badaczem klinicznym dla firmy Ipsen.

ECH jest badaczem badań klinicznych i otrzymuje wsparcie badań klinicznych za pośrednictwem swojej instytucji od Clementia (firma Ipsen), Ipsen, Ascendis i Ashibio, wcześniej otrzymywał wsparcie od Regeneron i Ultragenyx, jest członkiem Medical Registry Advisory Board IFOPA oraz członkiem Medical Advisory Board FD/MAS Alliance.

RK jest konsultantem Ipsen, Alexion, Kyowa Kirin, UCB, Amgen i Richter, członkiem rady doradczej Alexion, Kyowa Kirin, Theramex, badaczem klinicznym Alexion, Kyowa Kirin, Incyte, Ipsen i Regeneron oraz członkiem rady doradczej The Brittle Bone Society i National Health Service (NHS) of England.

JK - Brak

CL - Brak

VM - Brak

RM jest konsultantem firmy Ipsen.

JCN - Brak

CS jest konsultantem firmy Ipsen, a wcześniej prowadził badania kliniczne dla firm Ipsen i Regeneron.

EMS - Brak

MAZ był członkiem Clementia/Ipsen Data Safety Monitoring Board (DSMB) podczas badań klinicznych Palovarotene, a obecnie jest członkiem Incyte DSMB

KZ jest badaczem badań klinicznych dla firm Incyte, Ipsen i Regeneron.

RJP jest badaczem badań klinicznych dla firm Ashibio, Incyte, Ipsen i Regeneron, współwynalazcą amerykańskiego patentu (oczekującego na rozpatrzenie) dla Trustees of the University of Pennsylvania w sprawie stosowania inhibitorów MMP-9 w leczeniu heterotopowego kostnienia, członkiem Medical Registry Advisory Board IFOPA oraz konsultantem firm Incyte, Ipsen i Regeneron.

XII. DANE KONTAKTOWE AUTORÓW

(*Członek ICC)

***Mona Al Mukaddam, MD, MS, CCD**

Profesor nadzwyczajny medycyny klinicznej
Oddział Endokrynologii, Diabetologii i Metabolizmu;
Ian Cali stypendysta kliniczny w dziedzinie FOP, Wydział Chirurgii
Ortopedycznej, The Perelman School of Medicine - The University of
Pennsylvania Penn Medicine University City
3737 Market Street, 3 piętro
Filadelfia, PA 19104, USA
Tel: 215-294-9702
Faks: 215-243-4664
Email: Mona.AIMukaddam@penntmedicine.upenn.edu

***Genevieve Baujat, MD**

Centre de Référence Maladies Osseuses Constitutionnelles
Département de Génétique
Hôpital Necker-Enfants Malades
Paryż, Francja
Tel: (sekretariat): 0033444495153
Biuro: 003371196418
E-mail: genevieve.baujat@nck.aphp.fr

***Alberto Hidalgo Bravo, MD, PhD**

Profesor
Investigador en Ciencias Médicas
Instituto Nacional de Rehabilitación,
Department of Genomic Medicine.
Calzada México-Xochimilco 289.
14389. Mexico City, Meksyk.
Telefon i faks: +525559991000 wew. 19401
Email: dr_genetica@yahoo.com

Matthew Brown, MBBS, MD, FRACP, FAA (emerytowany)

Profesor medycyny
King's College London
Guy's Hospital, 7th Floor Tower Wing
Great Maze Pond, London SE1 9RT,
Wielka Brytania Dyrektor ds. naukowych
Genomics England
1 Canada Square
Canary Wharf, Londyn, E14 5AB,
Wielka Brytania Mobile: +44 7468 351
337
E-mail: matt.brown@kcl.ac.uk

Amanda Cali (z urzędu, emerytowana)

Email: Akanga41@gmail.com

***Tae-Joon Cho, MD**

Profesor

Oddział ortopedii dziecięcej

Seoul National University Children's Hospital

101 Daehang-ro Jongno-gu

Seul 110-744, Republika Korei

Tel: +82-2-2072-2878

Faks: +82-2-6072-5303

E-mail: tjcho@snu.ac.kr; tjcho.pos@gmail.com

Corrie Crowe, DDS

1793 Springdale Road

Cherry Hill, NJ 08003, USA

Tel: 856-258-4025 (Recepcjonistka:

Lynn) Fax: 856-504-6179

E-mail: office@drcrowdentistry.com

***Carmen L. De Cunto, MD**

Profesor i szef

Doradca kliniczny FOP,

Argentyna Sekcja Reumatologii

Dziecięcej Oddział Pediatrii

Hospital Italiano de Buenos

Aires Gascón 450, 1181

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentyna

Tel: +5411-4959-0578

Faks: +5411-4959-0577

E-mail: carmen.decunto@hospitalitaliano.org.ar

***Patricia L.R. Delai, MD**

Hospital Israelita Albert Einstein

Instituto de Ensino e Pesquisa

Biuro: Rua Pedro de Toledo 129 cj 121- Vila Clementino

Cep-04039-001

São Paulo-SP, Brazylia

Tel: +55-11-99394-5848

+55-11-99658-8816

E-mail: patricia.delai@einstein.br; patricia.delai@gmail.com

***Robert J. Diecidue, DMD, MD, MBA, MPH, PhD**

Cohen Reichlin Professor of Dental Biosciences

Profesor i przewodniczący OMFS

Sidney Kimmel Medical College

Thomas Jefferson University

909 Walnut Street - piętro 3,

Filadelfia, PA 19107, USA

Tel: 215-955-6215; 215 955 5131

Faks: 215-923-9189

Email: Robert.Diecidue@jefferson.edu

Maja DiRocco, MD

(emerytowana) Oddział Chorób

Rzadkich Oddział Pediatrii

Instytut IRCCS Giannina Gaslini

Via Gerolamo Gaslini 5

16147 Genua, Włochy

Tel: +39-010-563-6794

Faks: +39-010-563-6211

Email: Majadirocco@gaslini.org

***Elisabeth Marelise W. Eekhoff, MD, PhD**

Profesor

Amsterdam University Medical Center (Amsterdam UMC)

Department of Internal Medicine/Endocrinology & Metabolism

De Boelelaan 1117

1081HV Amsterdam, Holandia Tel:

+31-20-4440588 lub +31-622959618

E-mail: emw.eekhoff@amsterdamumc.nl

Dr Lisa Friedlander, DDS, PHD

Profesor nadzwyczajny w dziedzinie rehabilitacji protetycznej

jamy ustnej Université de Paris Cité

Dyrektor, Centrum Referencyjne Rzadkich Chorób Jamy Ustnej i Stomatologii - Grupa

Odontologiczna Hospitalier Pitié Salpêtrière-Charles Foix, Paryż, Francja

Inserm UMR 1123, Lab Eceve

Institut Imagine

Tel: 0033614395531

Email: Lisa.friedlander@aphp.fr

***Clive S. Friedman, BDS (dyplomowany lekarz AAPD)**

Asystent profesora klinicznego Schulich School of Medicine and

Dentistry Imagine Dentistry

1800 Hyde Park Road Unit # 2

London, Ontario

Kanada N6h OK1

Biuro: 519-9142987

Dom: 519 438-1198

Komórka: 519-657-6014

E-mail: clivesf@mac.com

***Zvi Grunwald, MD**

James D. Wentzler Profesor i emerytowany przewodniczący
Wydziału Anestezjologii
Uniwersytet Thomasa Jeffersona
111 South 11th Street, Suite G-8490
Philadelphia, PA 19107, USA
Tel: 215-955-6161: Komórka: 215-206-7362
Faks: 215-923-5507
E-mail: zvi.grunwald@jefferson.edu

***Nobuhiko Haga, MD**

Prezes
Krajowe Centrum Rehabilitacji Osób Niepełnosprawnych
4-1 Namiki, Tokorozawa City,
Saitama Pref. 359-8555, Japonia
Tel: +81-4-2995-3100, Fax: +81-4-2995-3102
E-mail: haga-nobuhiko@rehab.go.jp

***Edward Hsiao, MD, PhD**

Oddział Endokrynologii i Metabolizmu
Wydziału Medycyny
University of California-San Francisco
400 Parnassus Ave., 5th Floor A550
UCSF Box 1222
San Francisco, CA 94143-1222, USA
Tel: 415-353-2350: Telefon biurowy (tylko w przypadku pytań związanych z badaniami):
415- 476-9732 Email: edward.hsiao@ucsf.edu

***Frederick S. Kaplan, MD**

Isaac i Rose Nassau Profesor ortopedycznej medycyny molekularnej
Współdyrektor Centrum Badań nad FOP i Zaburzeniami
Pokrewnymi
Perelman School of Medicine na Wydziale Chirurgii Ortopedycznej
Uniwersytetu Pensylwanii
3737 Market Street - Sixth Floor
Philadelphia, PA 19104, USA
Tel: (biuro) 215-294-9145
Faks: 215-222-8854
Email: Frederick.Kaplan@penntmedicine.upenn.edu

***dr Richard Keen, BS, PhD, FRCP**

Reumatolog i honorowy starszy wykładowca w zakresie chorób
metabolicznych kości The Royal National Orthopaedic Hospital
Stanmore, Middlesex HA7 4LP
Wielka Brytania
Tel: +44 (0)20 3947 0056 (opcja 3 - Sekretarze)
Faks: +44 (0)20 8420 7487
E-mail: richard.keen1@nhs.net

Dodatkowy kontakt do dr Richarda Keena:

Centrum Chorób Metabolicznych Kości
Royal National Orthopaedic Hospital
Brockley Hill, Stanmore, Middlesex HA7 4LP, Wielka Brytania
Tel: +44(0)20 3947 0056
E-mail: rno-tr.metabolicsecretary@nhs.net

Joseph A. Kitterman, MD

Emerytowany profesor
Klinika Pediatrii i Instytut Badań Sercowo-Naczyniowych U-
503, Box 0734
University of California San Francisco
San Francisco, CA 94143-0734, USA
Email: jkitter81@gmail.com

Charles Levy, MD

Adiunkt, profesor nadzwyczajny, Wydział Fizykoterapii,
stypendysta naukowy, Centrum Sztuki w Medycynie
Uniwersytet Florydy
426 SW 43rd Terrace
Gainesville, Floryda 32607, USA
Email: levyce@aol.com

***dr Vrisha Madhuri**

Profesor ortopedii, adiunkt Centrum Badań nad Komórkami Macierzystymi
Oddział Ortopedii Dziecięcej
Ida Scudder Chair for Clinical Research
Christian Medical College Hospital
Vellore 632004, Indie
Alternatywny adres to:
Laboratorium 4, Centrum Badań nad
Komórkami Macierzystymi Christian
Medical College
Vellore 632002, Indie
E-mail:
madhuriwalter@cmcvellore.ac.in
madhuriwalter@hotmail.com
madhuriortho@gmail.com

***Rolf Morhart, MD**

Wydział Pediatrii
Klinikum Garmisch- Partenkirchen
Auenstr.6
D- 82467 Garmisch- Partenkirchen, Niemcy
Tel: +49-(0)8821-58889
Faks: +49-(0)8821-77-1351
E-mail: rmorhart@web.de

***J. Coen Netelenbos, MD, PhD**

Emerytowany profesor endokrynologii
Amsterdam University Medical Center (Amsterdam UMC)
Lokalizacja VU University Medical Center (VUMC)
Amsterdam Department of Internal Medicine/ Section
Endocrinology University Hospital Vrije Universiteit
De Boelelaan 1117, 1081HV Amsterdam, Holandia Tel:
+31-20-444-0530
Komórka: +31 62-128-2918
E-mail: cnetelen@planet.nl

***Robert J. Pignolo, MD, PhD**

Przewodniczący Wydziału Medycyny Geriatrycznej i
Gerontologii Robert i Arlene Kogod Profesor medycyny
geriatrycznej Mayo Clinic College of Medicine
200 First Street, SW
Rochester, MN 55905, USA
Tel: 507-293-0813
Faks: 507-293-3853
Email: Pignolo.robert@mayo.edu

***Christiaan Scott, MBChB, FCPaed (SA), Grad Cert Paed Rheum (UWA)**

Reumatolog dziecięcy
Oddział Dermatologii i Reumatologii
Profesor, Wydział Pediatrii Uniwersytetu w
Ottawie
CHEO | 401 Chemin Smyth Road, Ottawa (ON) K1H 8L1
Tel: (613) 737-7600 x 1015 |
Faks: (613) 738-4297
Email: CScott@cheo.on.ca

Eileen M. Shore, PhD

Cali-Weldon Profesor badań nad FOP
Uniwersytet Pensylwanii
Oddział Ortopedii 309A
Stemmler Hall
3450 Hamilton Walk
Filadelfia, PA 19104-6081, USA Telefon:
215-898-2331; Faks: 215-573-2133
E-mail: shore@penntmedicine.upenn.edu

***Michael Zasloff, MD, PhD**

Adiunkt

Wydział Chirurgii Ortopedycznej i Genetyki

Centrum Badań nad FOP i Zaburzeniami

Pokrewnymi University of Pennsylvania School of
Medicine and

Profesor, wydział chirurgii i pediatrii, dyrektor ds.
immunologii chirurgicznej

Georgetown University

Med/Dent NW 210

Washington, DC 20007, USA

Tel: 202-687-5707 (biuro) lub

Home: 610-617-3488

Komórka: 484-433-7807

Faks: 202-687-0992

E-mail: maz5@georgetown.edu lub mzasloff@aol.com

***Keqin Zhang, MD, PhD**

Dyrektor, Oddział Endokrynologii

Szpitala Tongji

Uniwersytet Tongji w Szanghaju

389. Xin Cun Road

Shanghai 200065, P.R. China

Email: keqzhang2007@126.com

Rysunek 1. Cele i potencjalne terapie FOP

