

11. STRESZCZENIE

Czynnik wzrostu fibroblastów 23 (FGF23) to białko uczestniczące w regulacji metabolizmu fosforanów i witaminy D. FGF23 jest wydzielany przez osteocyty w odpowiedzi na zwiększoną ilość kalcytriolu i fosforu w surowicy. Białko to reguluje przede wszystkim gospodarkę fosforanową bezpośrednio poprzez zmniejszenie wchłaniania fosforu w kanalikach proksymalnych nerki (zwiększa zatem jego wydalanie). Jego działanie pośrednie polega na hamowaniu 1α hydroksylazy, która bierze udział w przekształcaniu prekursorów witaminy D do jej aktywnych biologicznie form. W wyniku zmniejszenia syntezy kalcytriolu absorpcja wapnia i fosforanów w przewodzie pokarmowym jest ograniczona. Jest to istotne w etiologii zaburzeń mineralizacji kośćca – małej masy kostnej i osteoporozy u dzieci i młodzieży. U dzieci i młodzieży osteoporoza jest rozpoznawana rzadko, najczęściej jako wtórna do przebiegu chorób nerwowo – mięśniowych i nowotworowych oraz jako następstwo leczenia glikokortykosteroidami i lekami przeciwpadaczkowymi. Pierwotna osteoporoza wieku rozwojowego jest opisywana w przebiegu wrodzonej łamliwości kości (OI). Terapia objawowa OI obejmuje zabiegi ortopedyczne, rehabilitację i farmakoterapię z zastosowaniem pamidronianu sodu lub kwasu zolendronowego w postaciach o ciężkim i umiarkowanym przebiegu. Leczenie jest prowadzone cyklicznie przez wiele lat a roczna dawka leku u dzieci wynosi 9 mg/kg masy ciała. Podawanie pamidronianu sodu może prowadzić do objawów niepożądanych. Najczęściej są to objawy związane z reakcją ostrej fazy, przemijające, takie jak wzrost temperatury ciała, nudności, złe samopoczucie, bóle mięśniowo-szkieletowe oraz zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej: przede wszystkim hipokalcemia, rzadziej hipofosfatemia i hiperfosfaturia.

Podjęto zatem badania, których celem była ocena związku pomiędzy stężeniem FGF23 a hipofosfatemią i hiperfosfaturią u dzieci leczonym pamidronianem sodu z powodu wrodzonej łamliwości kości. Aby ocenić tę zależność sformułowano następujące pytania:

- Jakie jest stężenie FGF23 w badanej grupie dzieci z wrodzoną łamliwością kości i czy różni się ono od wartości referencyjnych w zdrowej populacji dzieci i młodzieży?
- Czy przebieg wrodzonej łamliwości kości, w tym typ choroby, liczba złamań kości i gęstość mineralna kości są związane ze stężeniem FGF23?
- Jak często w przebiegu leczenia pamidronianem sodu w analizowanej grupie dzieci z OI obserwowana jest hipofosfatemia i hiperfosfaturia oraz jaki jest związek pomiędzy stężeniem FGF23 a zmianami stężenia fosforu w surowicy krwi i moczu w przebiegu leczenia wrodzonej łamliwości kości?

- Czy stężenie FGF23 wpływa na inne wskaźniki gospodarki wapniowo – fosforanowej i markery obrotu kostnego w trakcie podaży leku?

Udzielenie odpowiedzi na postawione wyżej pytania pozwoli na ocenę związku pomiędzy czynnikiem wzrostu fibroblastów 23 a hipofosfatemią i hiperfosfaturią u dzieci i młodzieży z wrodzoną łamliwością kości leczonych pamidronien sodu. Zaplanowane badanie pozwoli również na ocenę roli FGF23 w przebiegu wrodzonej łamliwości kości a poprzez to udzielenie odpowiedzi na pytanie:

- Czy stężenie czynnika wzrostu fibroblastów powinno być oznaczane w tej grupie dzieci i młodzieży?

Badanie było prowadzone w Klinice Pediatrii Patologii Noworodka i Chorób Metabolicznych Kości w okresie od sierpnia 2019 do września 2020 roku. Uzyskano na nie zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi nr RNN/37/19/KE z dnia 15 stycznia 2019 roku. Do badania włączono 43 dzieci z wrodzoną łamliwością kości, potwierdzoną badaniem genetycznym, w wieku 3-17 lat leczonych pamidronianem sodu w trzydniowych cyklach raz na cztery miesiące. U wszystkich przeprowadzono dokładną analizę przebiegu choroby z uwzględnieniem liczby złamań kości i cykli terapii bisfosfonianami oraz objawami niepożądanymi związanymi z podażą leku. Wykonano pomiary antropometryczne zgodnie z przyjętymi metodami i badanie densytometryczne kośćca metodą podwójnej absorpcjometrii rentgenowskiej (DXA) w opcjach total body less head (TBLH) i spine. Oceniono wskaźnik Z-score. Oznaczono stężenie metabolitów witaminy D: wątrobowego metodą ELISA i nerkowego metodą CLIA. Przed podaniem leku i po zakończeniu jego podaży oceniono morfologię krwi, CRP, parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej w surowicy krwi i moczu zgodnie z przyjętymi metodami oraz stężenie FGF23 metodą ELISA. Obliczenia statystyczne zostały wykonane za pomocą programu statystycznego R w wersji 4.2.1 (R Core Team (2022)).

Na podstawie przeprowadzonej analizy u niemal wszystkich pacjentów z wrodzoną łamliwością kości (95,7%) stwierdzono hipokalcemię bezobjawową, u co piątego pacjenta hipofosfatemię, u ponad połowy wystąpiła hiperfosfaturia (59,6%), a hipomagnezemia u blisko połowy badanych (46,8%). Średni poziom FGF23 wynosił $M = 645,09$ pg/ml, zaś mediana $Me = 374,00$ pg/ml. FGF23 nie był zależny od płci badanych dzieci ($p = 0,291$), parametrów gęstości mineralnej kości (Z-score), masy ciała ($p = 0,276$), wysokości ciała ($p = 0,429$) i fazy pokwitania. Ustalono, że poziom FGF23 maleje z wiekiem ($r = -0,32$, $p = 0,030$)

oraz wzrostem wskaźnika BMI ($r = -0,34$, $p = 0,020$). Wartość czynnika nie miała związku z mutacją genu ani typem wrodzonej łamliwości kości. Wykazano, że wraz ze wzrostem hematokrytu ($r = -0,29$, $p = 0,047$) i neutrofilii ($r = -0,30$, $p = 0,042$) przed podaniem leku maleje stężenie FGF23. Zaobserwowano, że przed podaniem leku wraz ze wzrostem stężenia CRP maleje stężenie FGF23 ($r = -0,35$, $p = 0,017$), natomiast po podaniu leku występuje podobna zależność z bilirubiną związaną ($r = -0,29$, $p = 0,049$). Potwierdzono również istotną zależność dla fosforu przed podaniem leku, wraz ze wzrostem stężenia fosforu rosło stężenie FGF23. Pozostałe zmienne nie były istotne statystycznie. Porównano również morfologię krwi obwodowej, parametry biochemiczne i gospodarki wapniowo – fosforanowej przed i po podaniu leku. Zaobserwowano istotne obniżenie wartości po podaniu leku dla: WBC ($p = 0,011$), RBC, HGB, HCT, PLT, ($p < 0,001$ dla każdego z nich). Dla monocytów obserwowano wzrost poziomu ($p = 0,008$) po podaniu leku. Stwierdzono obniżenie stężenia po podaniu leku dla: Fe ($p < 0,001$), kreatyniny ($p < 0,001$), bilirubiny wolnej ($p < 0,001$), bilirubiny całkowitej ($p < 0,001$) oraz bilirubiny związanej ($p = 0,011$). Stężenie PTH było wyższe po podaniu leku ($p < 0,001$), zaś stężenie Ca, P i fosfatazy alkalicznej malało po podaniu leku. Pozostałe zmienne nie były istotne statystycznie.

Przeprowadzone badania pozwoliły na następujące wnioski:

- W badanej grupie dzieci i młodzieży z wrodzoną łamliwością kości średnie stężenie FGF23 wynosiło 645,09 pg/ml i mieściło się w granicach wartości referencyjnych dla populacji wieku rozwojowego
- Nie wykazano związku pomiędzy stężeniem FGF23 a typem wrodzonej łamliwości kości, jej przebiegiem klinicznym i gęstością mineralną kości w badanej grupie dzieci i młodzieży
- Hipofosfatemia wystąpiła u 10 dzieci podczas leczenia pamidronianem sodu w analizowanym okresie, co stanowi 21,3% grupy badanej, hiperfosfaturia natomiast u 28 pacjentów (59,6%). Wykazano związek pomiędzy stężeniem fosforu w surowicy a stężeniem FGF23 przed podaniem leku – wzrostowi stężenia fosforu towarzyszył wzrost FGF23,
- Stężenie FGF 23 w trakcie podaży leku nie wpływało na pozostałe wskaźniki gospodarki wapniowo-fosforanowej i markery obrotu kostnego
- W ocenianej grupie dzieci i młodzieży z wrodzoną łamliwością kości leczonych pamidronianem sodu nie wykazano związku pomiędzy stężeniem FGF23 a hipofosfatemią i hiperfosfaturią podczas podaży pamidronianu sodu,

- Stężenie FGF23 nie ma wpływu na przebieg wrodzonej łamliwości kości w badanej grupie dzieci. Nie jest konieczne oznaczanie jego stężenia u tych pacjentów.

Objawowe leczenie farmakologiczne wrodzonej łamliwości kości u dzieci i młodzieży z zastosowaniem pamidronianu sodu może prowadzić do wystąpienia objawów niepożądanych związanych zarówno z reakcją ostrej fazy jak i zaburzeniami gospodarki wapniowo – fosforanowej. Na ogół mają one charakter przemijający, wymagają monitorowania i postępowania objawowego. Nie wpływają jednak na efektywność leczenia, a częstość ich występowanie maleje podczas wieloletniej terapii. Etiologia tych objawów nie jest do końca poznana.