
Lek. Monika Słowińska

Tytuł rozprawy: Wczesna diagnostyka i leczenie stwardnienia guzowatego

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Sergiusz Józwiak

Klinika Neurologii Dziecięcej, Warszawski Uniwersytet Medyczny



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2020

Wykaz publikacji stanowiących przewód doktorski

1. Słowińska M, Kotulska-Jóźwiak K, Sadowski K, Szymkiewicz-Dangel J, Bokiniec R, Borszewska-Kornacka M, Kawalec W, Respondek-Liberska M, Werner B, Borkowska J, Chmielewski D, Jóźwiak S. Mnogie guzy serca jako biomarker stwardnienia guzowatego u dzieci poniżej 2 roku życia. *Pediatr Pol* 2018; 93 (2): 132–138.
2. Słowińska M, Jóźwiak S, Peron A, Borkowska J, Chmielewski D, Sadowski K, Jurkiewicz E, Vignoli A, La Briola F, Canevini MP, Kotulska-Jóźwiak K. Early diagnosis of tuberous sclerosis complex: a race against time. How to make the diagnosis before seizures? *Orphanet J Rare Dis.* 2018 ;13(1):25.
3. Canevini MP, Kotulska-Jozwiak K, Curatolo P, La Briola F, Peron A, Słowińska M, Strzelecka J, Vignoli A, Jóźwiak S. Current concepts on epilepsy management in tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2018; 1-10.
4. Słowińska M, Golec W, Jóźwiak S. Prevention of epilepsy in humans – truth or myth? The experience from Sturge-Weber syndrome and Tuberous Sclerosis Complex. *Neurol Neurochir Pol.* 2019;53(3):190-193.

Streszczenie

Wstęp: Stwardnienie guzowate (TSC) jest genetycznie uwarunkowaną chorobą skórno-nerwową występującą u około 1 na 6000 noworodków na świecie¹. Aż 70 – 90% pacjentów z TSC cierpi na padaczkę, która najczęściej rozpoczyna się w pierwszych dwóch latach życia, ze szczytem występowania pierwszych napadów około 4 – 6 miesiąca życia^{1,2}. Tak wczesny początek napadów związany jest z dużym ryzykiem niepełnosprawności intelektualnej występującej u aż 50 – 60% pacjentów^{2,3}. Jednakże wyniki przeprowadzonych w ostatnich latach badań wskazują na możliwość poprawy rokowania neurologicznego oraz rozwojowego dzieci z TSC poprzez wdrażanie wczesnego, prewencyjnego leczenia przeciwpadaczkowego⁴. Leczenie takie rozpoczynane jest przed wystąpieniem klinicznych napadów padaczkowych, w chwili wykrycia zmian padaczkowych w zapisie elektroencefalograficznym (EEG). W dotychczasowych badaniach wykazano, że prewencyjna strategia leczenia dzieci z TSC związana jest z mniejszym ryzykiem padaczki, w tym padaczki lekoopornej, oraz lepszym rozwojem poznawczym dzieci⁴. Aby jednak było to możliwe kluczowym aspektem staje się bardzo wczesne rozpoznanie choroby, jeszcze przed wystąpieniem napadów padaczkowych, celem rozpoczęcia regularnych badań EEG u dziecka i wczesnego wykrycia zmian padaczkowych będących wskazaniem do rozpoczęcia prewencyjnego leczenia przeciwpadaczkowego.

Cel pracy: W prezentowanej pracy doktorskiej podjęto próbę określenia wczesnych objawów (biomarkerów) TSC, oceny przydatności objawów klinicznych oraz badań diagnostycznych dla rozpoznania choroby oraz opracowania praktycznego algorytmu wczesnej diagnostyki TSC celem poprawy rokowania neurologicznego i rozwojowego pacjentów.

Metodologia: Ze względu na fakt, iż pojedyncze lub mnogie guzy serca są najwcześniejszym możliwym do wykrycia objawem TSC, w pracy wykorzystano analizę dokumentacji medycznej dzieci z guzem/guzami serca, u których na tej podstawie wysunięto podejrzenie stwardnienia guzowatego i które były następnie kierowane do dalszej diagnostyki. Dokonano analizy pod kątem najbardziej przydatnych dla wczesnego rozpoznania choroby objawów klinicznych i badań diagnostycznych. Ze względu na bardzo wczesne występowanie napadów, w szczególności w wieku 4 - 6 miesięcy, za cel przyjęto możliwość rozpoznania choroby przed ukończeniem 4 miesiąca życia (wczesne rozpoznanie), aby możliwe było wdrożenie prewencyjnego leczenia przeciwpadaczkowego.

Wyniki: Guz/-y serca są najwcześniejszym możliwym do wykrycia objawem TSC, zaś mnogie zmiany w sercu są objawem, który w aż 95% przypadków jest związany z TSC ($p < 0,01$). Choć pojedynczy guz w sercu nie wyklucza choroby, to jednak TSC jest

rozpoznawane istotnie częściej u dzieci z mnogimi niż pojedynczymi guzami (95% vs 72,7%, $p < 0,05$). Spośród wielu objawów diagnostycznych zaobserwowano, iż największe znaczenie dla wczesnego rozpoznania choroby mają objawy kliniczne, w tym przede wszystkim guzy serca, zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym (guzki korowe, guzki podwyściółkowe) oraz plamy odbarwieniowe. Spośród badań diagnostycznych najbardziej pomocne we wczesnej diagnozie jest przede wszystkim badanie echokardiograficzne (w tym badania serca płodu, ze względu na charakter grupy badawczej wykrycie zmian u 100% dzieci), rezonans magnetyczny mózgu (wykrycie zmian do 4 miesiąca życia u 91,6% dzieci) oraz wnikliwa ocena skóry z uwzględnieniem badania w lampie Wood'a (wczesne wykrycie zmian u 47,9% dzieci). Przydatne w rozpoznaniu choroby jest również badanie genetyczne mutacji w genie *TSC1* lub *TSC2*, które zostało przeprowadzone u 49% dzieci w grupie badawczej, jednak ze względu na długi czas trwania badania jego wynik przed ukończeniem 4 miesiąca życia uzyskano jedynie u 3% pacjentów. Na podstawie uzyskanych wyników opracowano praktyczny algorytm wczesnej diagnostyki TSC. W pracy przedstawiono także podsumowanie obecnych możliwości terapeutycznych padaczki w przebiegu TSC oraz wyników badań nad prewencją padaczki w encefalopatiach dziecięcych.

Wnioski: Wczesna diagnostyka TSC jest możliwa i w świetle ostatnich badań i możliwości prewencji padaczki w przebiegu TSC jest kluczowa dla poprawy rokowania neurologicznego i rozwojowego pacjentów. Największe znaczenie dla wczesnego rozpoznania ma badanie echokardiograficzne, rezonans magnetyczny mózgu oraz wnikliwa ocena skóry w lampie Wood'a. Występowanie u dziecka, a nawet płodu, mnogich guzów serca może być traktowane jako najwcześniejszy biomarker TSC.

Bibliografia:

1. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008;372:657–68.
2. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, et al. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2009;51:1236–41
3. Capal JK, Bernardino-Cuesta B, Horn PS, et al. Influence of seizures on early development in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2017;70:245–52
4. Józwiak S, Kotulska K, Domańska-Pakieła D, et al. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 2011;15:424–31.

