

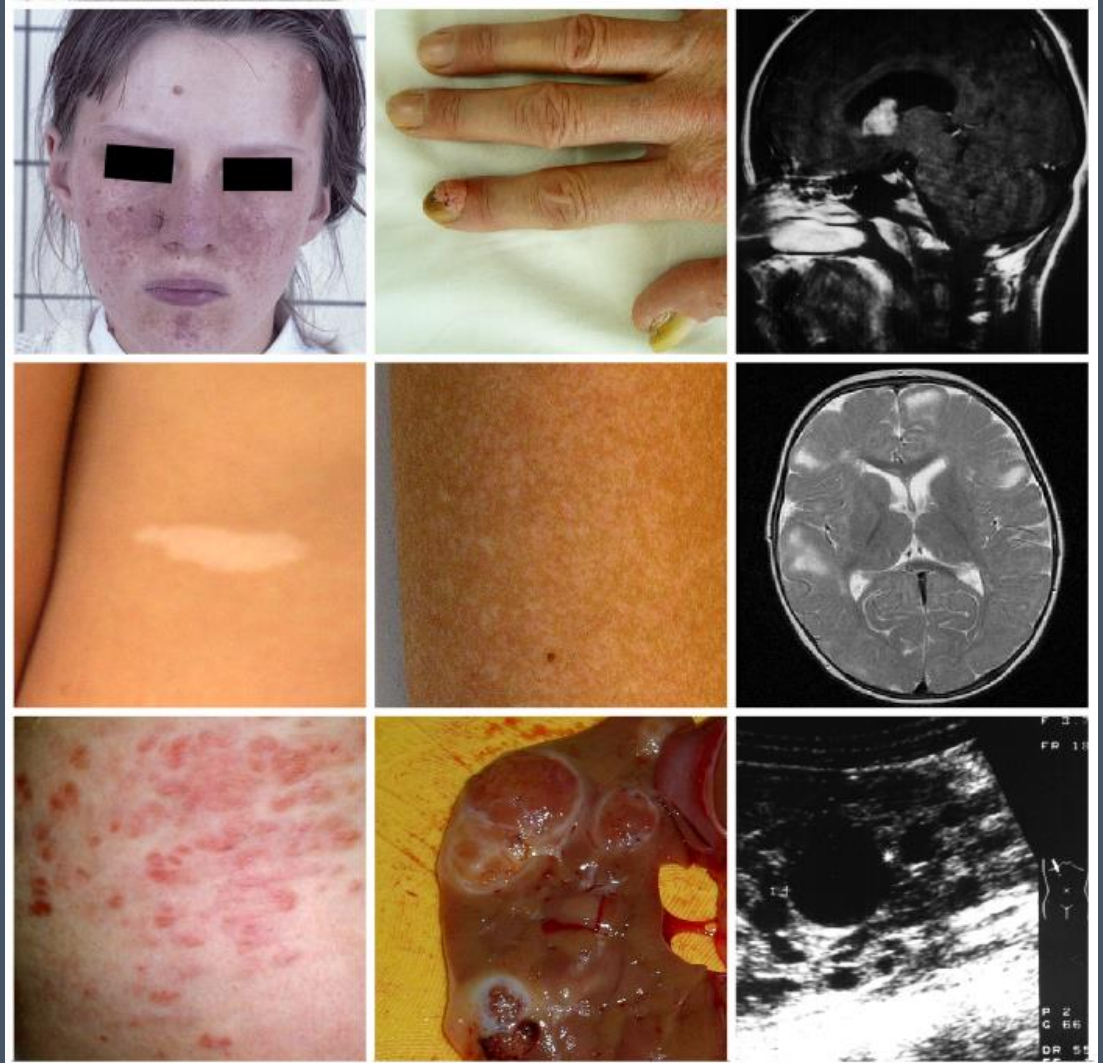
Wykrywanie, diagnostyka i leczenie chorób rzadkich na przykładzie stwardnienia guzowatego

Sergiusz Józwiak,
Klinika Neurologii Dziecięcej
Warszawski Uniwersytet Medyczny



STWARDNIENIE GUZOWATE

- ✎ częstość: 1:6000
- ✎ dziedziczenie autosomalne dominujące
- ✎ dwa geny:
 - ✎ TSC1 (chromosom 9)
 - ✎ TSC2 (chromosom 16)
- ✎ wielonarządowy charakter (skóra, OUN, oko, nerki, wątroba, serce, płuca)
- ✎ Możliwość leczenia przyczynowego!!!



Problemy chorych ze stwardnieniem guzowatym

- Trudności z rozpoznaniem
- Nieznajomość aktualnych możliwości leczniczych
- Brak dostępu do nowych terapii – mało ośrodków
- Wielospecjalistyczna opieka
- Brak ośrodków dla dorosłych
- Brak refundacji badań genetycznych
- Brak refundacji zarejestrowanego leku – inhibitor mTOR

Nowe kryteria diagnostyczne

TSC Consensus Conference 2012

- Stwierdzenie obecności mutacji patogenicznej jest równoznaczne z rozpoznaniem SG



Kryteria diagnostyczne u dzieci między 14 a 18 rokiem życia

Diagnostic criteria	Frequency %	Significance according to the latest classification
Subependymal nodules	100	Major
Hypomelanotic macules	97,2	Major
Epilepsy	96,2	-
Renal AMLs	92,3	Major
Facial angiofibromas	77,4	Major
Cardiac rhabdomyoma	75,0	Major
Shagreen patch	48,1	Major
Liver AMLs	46,2	Minor
Retinal hamartoma	31,3	Major
Forehead plaque	18,9	Major
Periungual fibromas	15,1	Major

Kryteria diagnostyczne u dzieci poniżej 2 roku życia

Diagnostic criteria	Frequency %	Significance according to the latest classification (1998)
Hypomelanotic macules	89,6	Major
Cardiac rhabdomyoma	83,3	Major
Epilepsy	83,0	-
Subependymal nodules on neuroimaging	82,9	Major
Renal AMLs	16,7	Major
Facial angiofibromas	10,4	Major
Retinal hamartoma	8,2	Major

STWARDNIENIE GUZOWATE jako model padaczki genetycznie uwarunkowanej

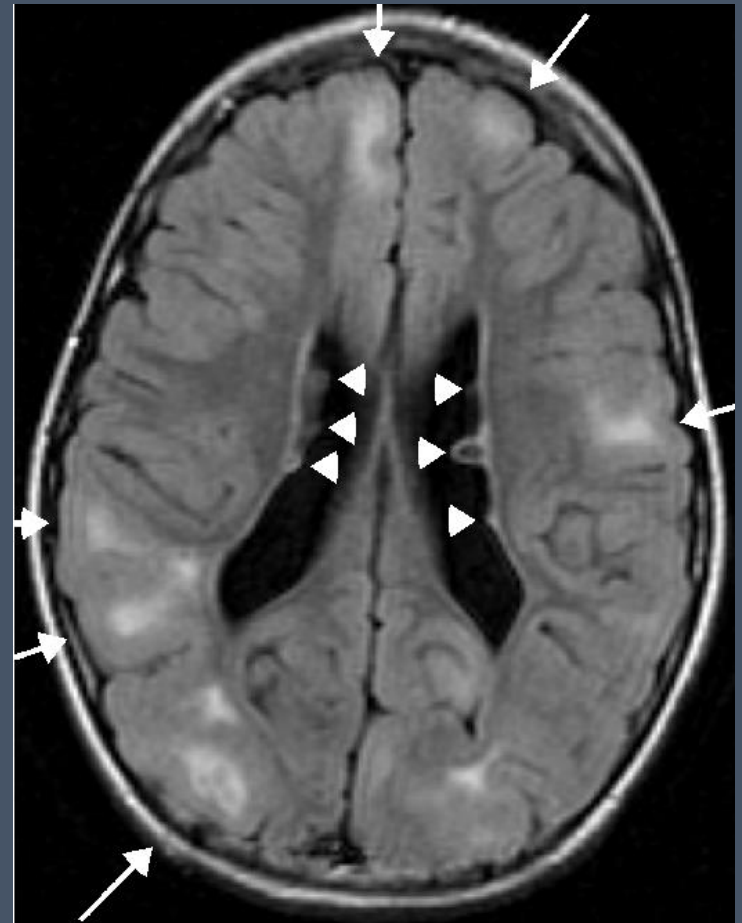
Częsta lekooporność

Konieczność polifarmakoterapii

Tylko nieliczni pacjenci leczeni operacyjnie

U 57,9% chorych pierwsze napady występują w pierwszych 6 miesiącach życia,

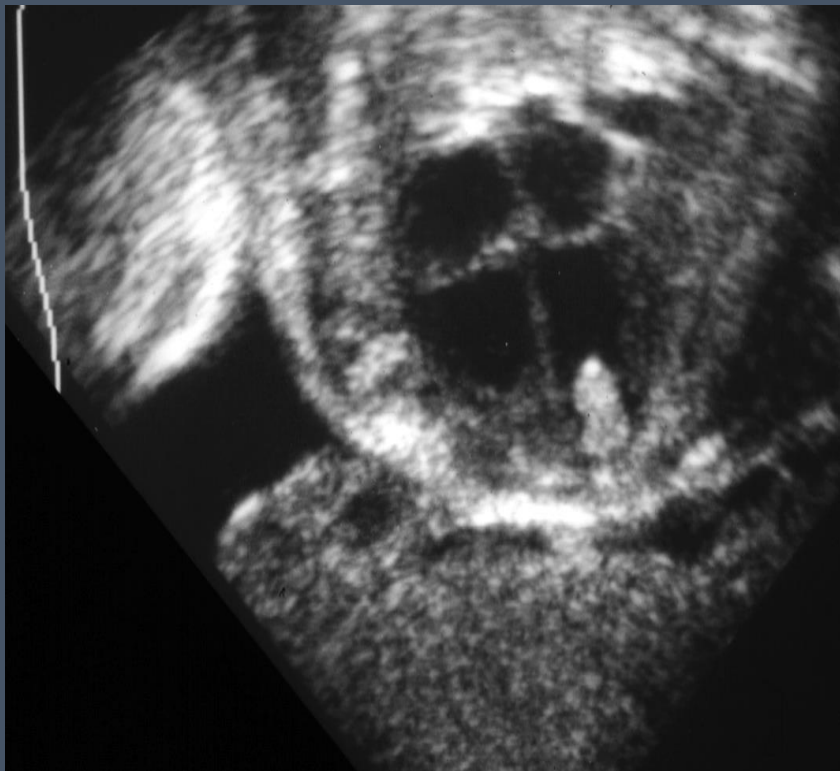
U 71% chorych padaczka w pierwszych dwóch latach życia



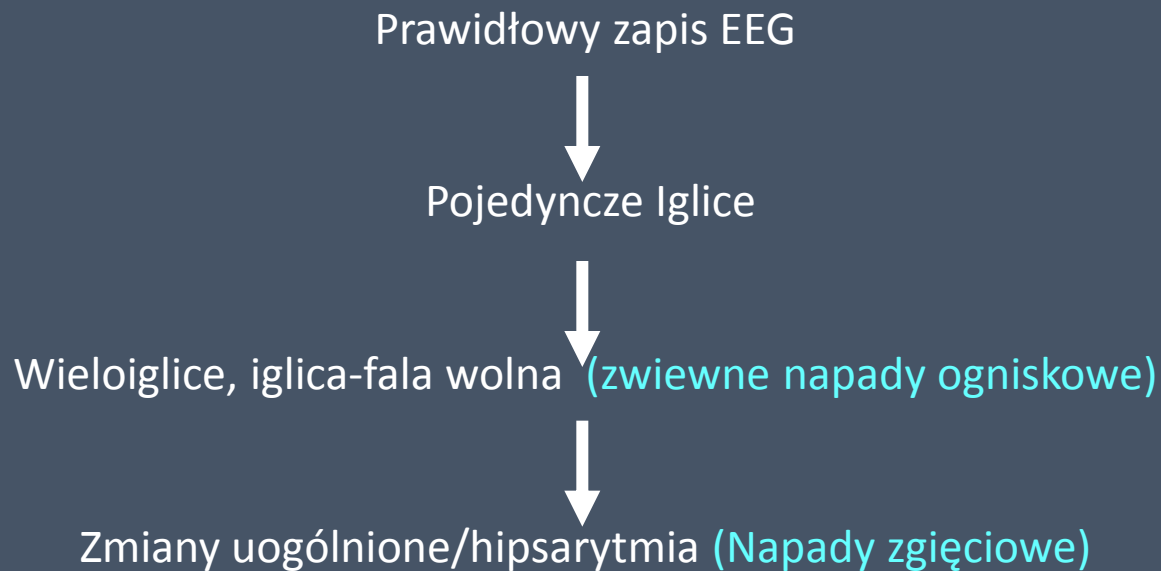
Opóźnienie rozwoju a wiek ujawnienia padaczki

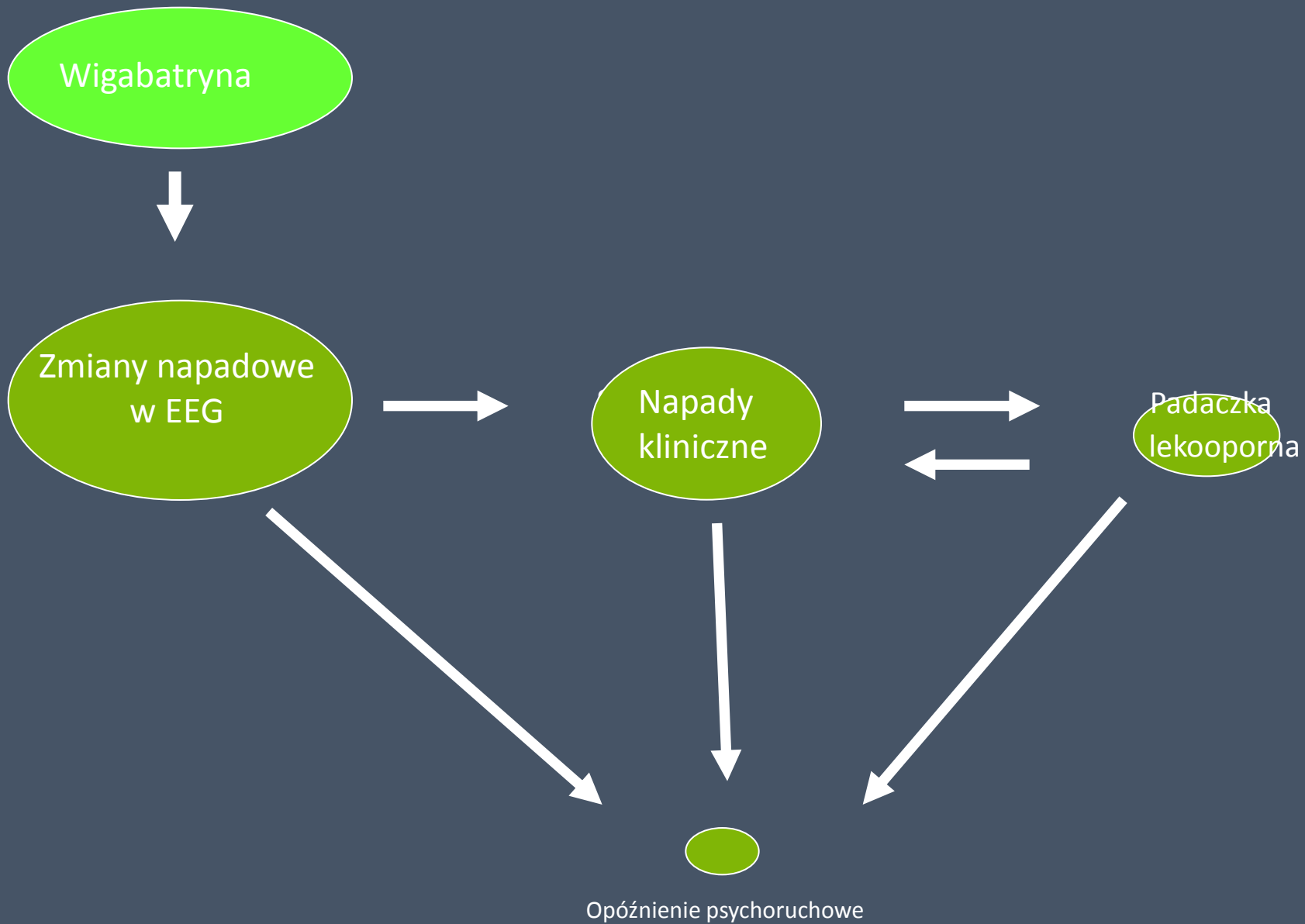
Age at onset of epi (yrs)	Profound ID	Severe ID	Moderate ID	Mild ID	Lower than normal	Average	Total
< 6 mths	13	21	19	13	12	3	81 (57.9%)
>6–12 mths	2	7	6	5	3	1	24 (17.1%)
>1 - 2 yrs	1	1	2	2	4	4	14 (10.0%)
>2 – 5 yrs	-	1	1	3	3	4	12 (8.6%)
>5 yrs	-	-	-	2	2	5	9 (6.4%)
Total	16 (11.4%)	30 (21.4%)	28 (20.0%)	25 (17.9%)	24 (17.1%)	17 (12.2%)	140

Prenatalna diagnoza stwardnienia guzowatego: Guzy serca + guzki korowe w MRI mózgu płodu



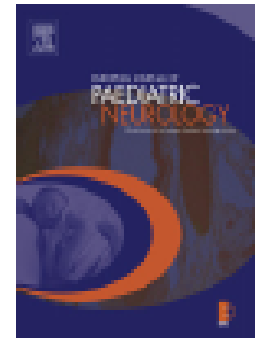
Ewolucja zapisu EEG u niemowląt ze SG







Official Journal of the European Paediatric Neurology Society



Original article

Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex

Sergiusz Jóźwiak^{a,*}, Katarzyna Kotulska^a, Dorota Domańska-Pakiela^a,
Barbara Łojczyk^a, Małgorzata Syczewska^b, Dariusz Chmielewski^a,
Dorota Dunin-Wąsowicz^a, Tomasz Kmiec^a, Joanna Szymkiewicz-Dangel^c,
Maria Kornacka^c, Wanda Kawalec^d, Dariusz Kuczyński^a, Julita Borkowska^a,
Katarzyna Tomaszek^a, Elżbieta Jurkiewicz^e, Maria Respondek-Liberska^f

Wyniki badań EEG

	Standard group (n=31)	Preventative group (n=14)
Patients with epileptiform discharges on EEG	22 (71%)	10 (71%)
Normal EEG at age of 24 months	11/31	12/14 p=0.005
Patients receiving AEDs whose EEG turned to normal	2/22	8/10 p=0.0018

Padaczka i opóźnienie rozwoju psychoruchowego

	Standard group N=31	Preventative group N=14
Number of patients with epilepsy	22/31 (71%)	6/14 (42.9%) p=0.072
Patients with drug-resistant epilepsy	13/31 (41.9%)	1/14 (7.1%) p=0.039
Seizure free at 24 months	2/22 with epilepsy	5/6 with epi p=0.0003
Mean IQ score at 24 months	68,7	92.3 p<0.05
Patients with normal IQ	16/31 (52%)	12/14 (86%) p=0.031
Patients with moderate, severe or profound MR	10/31 (32.4%)	0 p=0.036

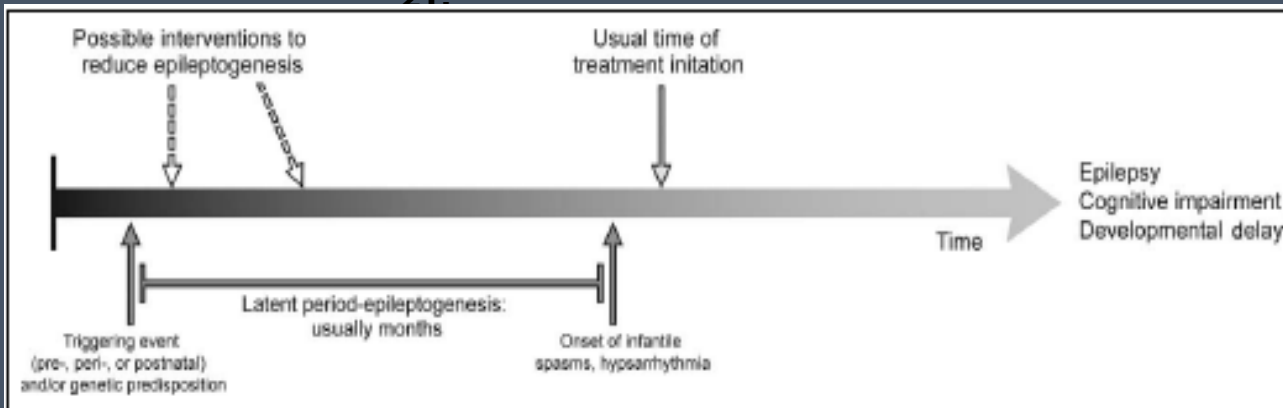
Treatment of Infantile Spasms: Emerging Insights From Clinical and Basic Science Perspectives

Journal of Child Neurology
000(00) 1-11
© The Author(s) 2011
Reprints and permissions:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0883073811413129
http://jcn.sagepub.com



Carl E. Stafstrom, MD, PhD¹, Barry G. W. Arnason, MD²,
Tallie Z. Baram, MD, PhD³, Anna Catania, MD⁴,
Miguel A. Cortez, MD⁵, Tracy A. Glauser, MD⁶,
Michael R. Pranzatelli, MD⁷, Raili Riihonen, MD, PhD⁸,
Michael A. Rogawski, MD, PhD⁹, Shlomo Shinnar, MD, PhD¹⁰, and
John W. Swann, PhD¹¹

J. Child Neurology 2011, Nov; 26(11): 1411-21



Antyepileptogenne leczenie !

Europejskie rekomendacje dotyczące leczenia padaczki w SG (Rome 2012)

- Leczenie należy rozpocząć u niemowląt i dzieci w pierwszych 24 miesiącach życia jeśli występują w EEG zmiany napadowe , z obecnością lub bez obecności napadów klinicznych
- Wigabatryna jest lekiem z wyboru w przypadku napadów zgięciowych w SG
- Wigabatryna jest rekomendowana do leczenia napadów ogniskowych u dzieci poniżej 1 roku życia



Tytuł projektu:

Long-term, prospective study evaluating clinical and molecular biomarkers of epileptogenesis in a genetic model of epilepsy – tuberous sclerosis complex

W projekcie uczestniczy 10 ośrodków klinicznych i 5 laboratoriów naukowych z Europy, USA i Australii. Ośrodek koordynujący Instytut Pomnik- CZD w Warszawie

www.EPISTOP.eu





Celem projektu EPISTOP jest prospektywna analiza zmian molekularnych u noworodków i niemowląt ze stwardnieniem guzowatym prowadzących do powstawania padaczki. Projekt będzie trwał 5 lat - od listopada 2013 r. do października 2018 r.

Poszukiwani pacjenci do badania:

- płody i noworodki z guzami serca**
- noworodki i niemowlęta do 4 miesiąca życia z rozpoznaniem stwardnienia guzowatego (przed ujawnieniem padaczki).**

Kontakt: Klinika Neurologii IPCZD

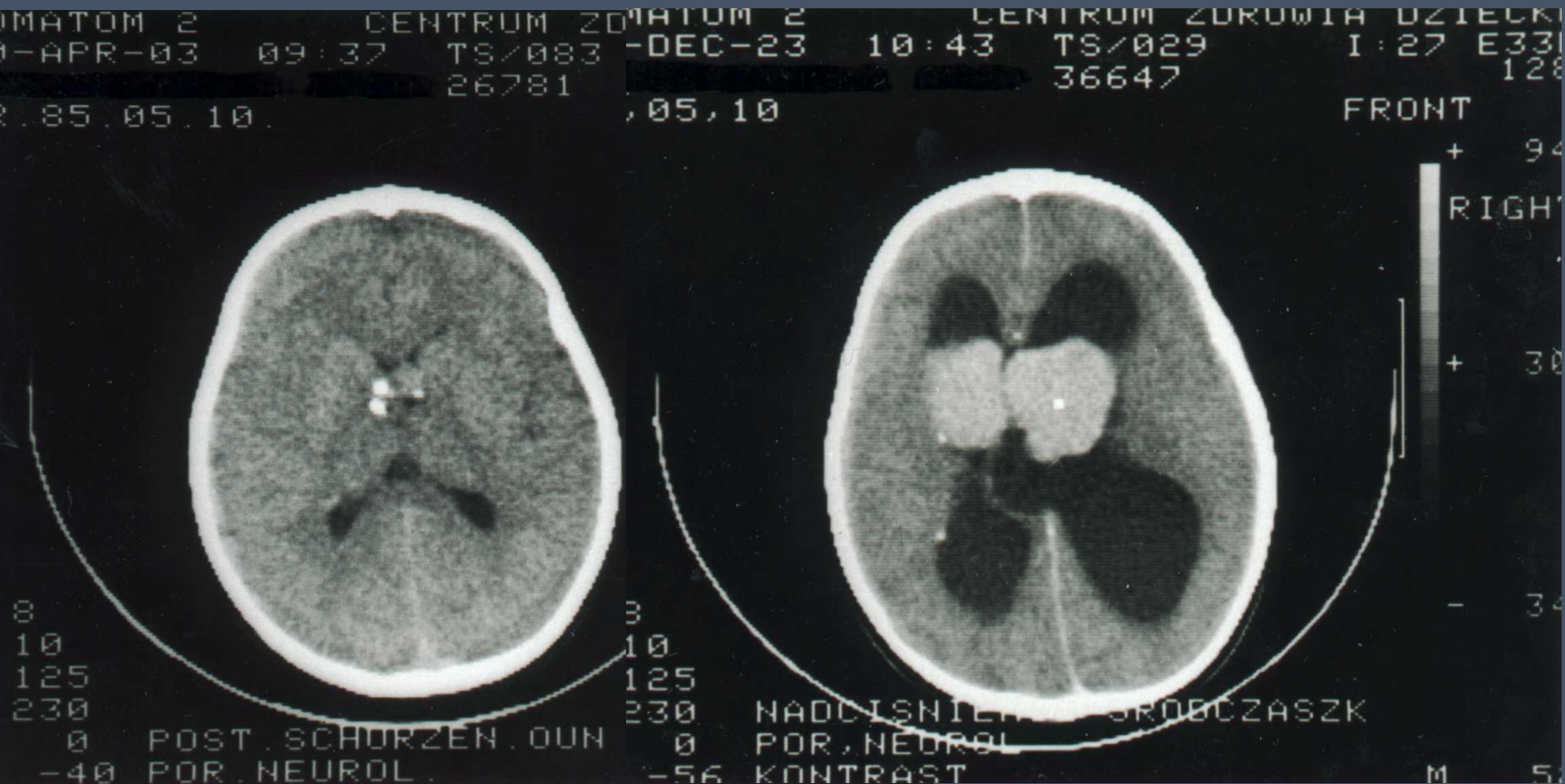
tel. 022 8157404 neurologia@czd.pl Więcej na:

www.EPISTOP.eu

Badania kontrolne w SG

Badanie	Po raz pierwszy	Kontrole
EEG	Przy rozpoznaniu	Jeśli wymaga epi
Echokardiografia	Jeśli obj. Kardiologiczne	Jeśli obj. Kardiologiczne
USG nerek	Przy rozpoznaniu	Co 1-3 lata
MRI mózgu	Przy rozpoznaniu	Co 1-3 lata

SEGA : 2-lata obserwacji



Guz mózgu SEGA

- Guzki korowe i podkorowe
- Guzki podwyściółkowe
- Guz SEGA



Odkrycia ostatnich lat i nowe kierunki badań

Diagnostyka prenatalna SG

Nowe rekomendacje w padaczce u dzieci:

- U dzieci poniżej 2 roku życia prewencja napadów
- Wigabatryna jako lek pierwszego wyboru w napadach ogniskowych u niemowląt

Zarejestrowanie inhibitorów mTOR w leczeniu guzów mózgu i nerek w SG

Badania nad zastosowaniem inhibitorów mTOR w leczeniu padaczek spowodowanych dysplazjami (FCD2), padaczkach nabytych i prewencji padaczek poudarowych

Problemy chorych ze stwardnieniem guzowatym – rozwiązanie?

- Trudności z rozpoznaniem
- Nieznajomość aktualnych możliwości leczniczych
- Brak dostępu do nowych terapii – mało ośrodków
- Wielospecjalistyczna opieka
- Brak ośrodków dla dorosłych
- Brak refundacji badań genetycznych
- Brak refundacji zarejestrowanego leku

Ośrodki
wielospecjalistycznego leczenia
fakomatoz

Refundacja

Dziękuję za uwagę!

