

## Komentarz



**prof. dr hab. n. med. Sergiusz Jóźwiak**

*Klinika Neurologii i Epileptologii,  
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie*

Stwardnienie guzowate jest jednostką chorobową wzbudzającą w ostatnich latach duże zainteresowanie wielu specjalistów – neurologów, epileptologów, neurochirurgów, psychologów, urologów, genetyków i onkologów. Poprawa diagnostyki pociągnęła za sobą odkrycie genów stwardnienia guzowatego, a to z kolei doprowadziło do opracowania przyczynowego leczenia tej postępującej jednostki chorobowej.

Praca poglądowa Curatolo i wsp. pt.: „Tuberous sclerosis” [1] jest rzetelnym przeglądem wiedzy na temat diagnostyki i leczenia stwardnienia guzowatego. Jednak, wzięwszy pod uwagę czas, jaki upłynął od jej powstania, niektóre aspekty wymagają szczególnego omówienia lub uzupełnienia.

Nadal często spotykamy się ze stereotypem pacjenta ze stwardnieniem guzowatym – osoby z opóźnieniem umysłowym i padaczką. Jest to stwierdzenie błędne, mające źródło w opublikowanych w 1908 roku przez Vogta [2] kryteriach przyżyciowego rozpoznania SG. Do triady obowiązkowych objawów autor zaliczył padaczkę, opóźnienie rozwoju umysłowego i zmiany *angiofibroma* na twarzy. Triada ta nadal jest cytowana w wielu podręcznikach, co

przyczynia się do utrwalenia tego stereotypu. Dopiero prace Gomeza z lat 80. XX wieku wykazały, że wszystkie trzy objawy triady stwierdza się u 29% chorych na SG, u 6% zaś nie stwierdza się żadnego z wymienionych objawów [3]. Stało się to podstawą do opracowania nowych kryteriów diagnostycznych SG przedstawionych również w pracy Curatolo i wsp. [1]. Jak wykazano w dużych badaniach ankietowych prowadzonych wśród członków organizacji pacjentów, padaczka występuje u około 80%, opóźnienie zaś jest obecne u około 50–60% pacjentów. Wcale nierzadko chorzy kończą wyższe uczelnie i pracują na odpowiedzialnych stanowiskach.

Jednocześnie wzrasta liczba osób z poronnym obrazem chorobowym SG. Dzięki postępowi w genetyce molekularnej jesteśmy niekiedy w stanie udokumentować lokalną (narządową) obecność patogennych mutacji genów *TSC1* i *TSC2*. Osoby te są „genetycznymi mozaikami”, a udzielenie porady genetycznej w ich przypadku może być szczególnie trudne.

Ostatnie lata, a zwłaszcza okres od powstania pracy Curatolo i wsp. [1], przyniosły znaczący postęp w terapii SG.

Wzrastające zainteresowanie tą jednostką chorobową spowodowało zwiększenie liczby dzieci, u których pierwsze objawy (przede wszystkim guzy serca w badaniu USG) stwierdzane są w okresie prenatalnym. Wykonane w tych przypadkach w trzecim trymestrze ciąży badanie MR mózgu płodu pozwala w około 40–50% przypadków na wykrycie guzków korowych lub okołokomorowych i ostateczne ustalenie rozpoznania przed porodem. Tak wczesne rozpoznanie daje ogromne możliwości wpływania na naturalny przebieg choroby.

Przykładem takich działań jest objęcie dzieci z okołopodrodowym rozpoznaniem SG programem kontrolnych badań EEG (co 4–6 tygodni) w celu wykrycia niemowląt z wysokim ryzykiem rozwoju padaczki. Badania takie zostały zainicjowane przez Klinikę Neurologii i Epileptologii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie [4] i stopniowo są wdrażane w ośrodkach w Europie i USA. U chorych w pierwszych dwóch latach życia wczesne podanie leku przeciwpadaczkowego (w przypadku zmian napadowych w EEG, a przed klinicznymi napadami padaczkowymi) zmniejsza częstość rozwoju padaczki, a co jest jeszcze istotniejsze, redukuje ryzyko rozwoju encefalopatii padaczkowej [5].

Dotychczas wszelkie próby terapii SG były leczeniem objawów. Odkrycie znaczenia szlaku mTOR w powstawaniu zmian narządowych w tej jednostce chorobowej rozbudziło nadzieje na przyczynowe leczenie tej choroby. Ostatnie dwa lata to okres intensywnych badań klinicznych nad zastosowaniem inhibitorów szlaku mTOR do leczenia zmian narządowych, głównie guzów *angiomyolipoma* nerek oraz podwysięłkowych gwiaździków olbrzymiokomórkowych (SEGA) mózgu.

Dotychczas największe randomizowane badanie z placebo w guzach nerek zostało przeprowadzone w Cincinnati

(USA) na grupie 25 chorych ze SG lub limfangioleiomiomatozą [6]. W trakcie rocznego leczenia wykazano blisko 50-proc. redukcję objętości guzów. Odstawienie leku wiązało się jednak z ponownym wzrostem objętości, w ciągu 12 miesięcy do 85% objętości wyjściowej.

Inhibitory szlaku mTOR znalazły zastosowanie także w leczeniu podwysięłkowych gwiaździków olbrzymiokomórkowych mózgu [7]. Po raz pierwszy działanie leku na te guzy wykazali na grupie 5 pacjentów Franz i wsp. [8]. W listopadowym numerze NEJM zostały przedstawione wyniki leczenia guzów SEGA ewerolimusem u 28 chorych na SG [9]. Co najmniej 30-proc. regresję guza obserwowano w ciągu 6-miesięcznego leczenia u 75% chorych, zaś co najmniej 50-proc. zmniejszenie objętości guza – u 32% chorych. Wyniki tego badania pozwoliły na rejestrację przez FDA w listopadzie 2010 preparatu ewerolimusu (Afinitor) do stosowania na terenie USA w guzach SEGA w SG.

Pod naszą obserwacją znajduje się również dziecko, u którego po kilkukrotnych zabiegach częściowej resekcji SEGA doszło do stopniowego narastania stężenia białka w płynie mózgowo-rdzeniowym i dyskwalifikacji od wszelkich zabiegów neurochirurgicznych. Dopiero podanie inhibitora mTOR pozwoliło zmniejszyć stężenie białka, założyć zastawkę komorowo-otrzewnową i poprawić znacząco stan neurologiczny dziecka.

Obserwacje inhibitorów mTOR stosowanych w badaniach klinicznych z powodu guzów nerek i mózgu dostarczyły także cennych informacji na temat wpływu tych leków na zmiany skórne w SG. U chorych ze zmianami na twarzy o typie *angiofibroma* obserwowano zblednięcie oraz częściowe zmniejszenie zmian skórnych [10].

Doniesienia z ostatnich dwóch lat mówią także o możliwym przeciwpadaczkowym działaniu inhibitorów mTOR. Badania kliniczne są w toku.

## Piśmiennictwo

1. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S.: Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 657-668.
2. Vogt H.: Zur Diagnostik der Tuberosen Sklerose. *Z. Erforsch. Behndl. jugendl. Schwachsinn.* 1908; 2: 1-12.
3. Gomez M.R.: Tuberous sclerosis. Raven Press, New York 1988.
4. Jóźwiak S., Domańska-Pakieła D., Kotulska K., Kaczorowska M.: Treatment before seizures: new indications for antiepileptic therapy in children with tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2007; 48(8): 1632-5.
5. Jóźwiak S., Kotulska K., Domańska-Pakieła D., Łojczyk B., Syczewska M., Chmielewski D., Dunin-Wąsowicz D., Kmiec T., Szymkiewicz-Dangel J., Kornacka M., Kawalec W., Kuczyński D., Borkowska J., Tomaszek K., Jurkiewicz E., Respondek-Liberska M.: 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. Epub ahead of print.

6. Bissler J, McCormack F.X., Young L.R., Elwing J.M., Chuck G., Leonard J.M., Schmithorst V.J., Laor T., Brody A.S., Bean J., Salisbury S., Franz D.N.: Sirolimus for Angiomyolipoma in Tuberous Sclerosis Complex or Lymphangiomyomatosis. *NEJM* 2008; 358: 140-51.
7. Grajkowska W., Kotulska K., Jurkiewicz E., Matyja E.: Brain lesions in tuberous sclerosis complex. *Folia Neuropathol.* 2010; 48(3): 139-49.
8. Franz D.N., Leonard J., Tudor C., Chuck G., Care M., Sethuraman G., Dinopoulos A., Thomas G., Crone K.R.: Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Ann. Neurol.* 2006; 59(3): 490-8.
9. Krueger D.A., Care M.M., Holland K., Agricola K., Tudor C., Mangeshkar P., Wilson K.A., Byars A., Sahnoud T., Franz D.N.: Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *NEJM* 2010; 363(19): 1801-11.
10. Hofbauer G.F., Marcollo-Pini A., Corsenca A., Kistler A.D., French L.E., Wüthrich R.P., Serra A.L.: The mTOR inhibitor rapamycin significantly improves facial angiofibroma lesions in a patient with tuberous sclerosis. *Br. J. Dermatol.* 2008; 159(2): 473-5.

For non-commercial use only

**Adres do korespondencji:**

prof. dr hab. n. med. Sergiusz Jóźwiak  
Klinika Neurologii i Epileptologii  
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”  
al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa  
tel.: (22) 815-74-04  
e-mail: s.jozwiak@czd.pl