

Pytania do specjalisty

Doc. dr hab. n. med.
Elżbieta Szczepanik

1. Jaką kontrolą powinien być objęty pacjent leczony lekami przeciwpadaczkowymi przez pediatrę pierwszego kontaktu (działania niepożądane terapii – jakie badania wykonać i jak często)?

Rozpoznanie padaczki, klasyfikacja zespołu padaczkowego, ustalenie wskazań do leczenia przeciwpadaczkowego, wybór odpowiedniego leku oraz sformułowanie indywidualnych zaleceń dotyczących trybu życia chorego należy do lekarza neurologa/epileptologa. Informacje te powinny zostać przekazane lekarzowi pierwszego kontaktu/pediatrze ze szczegółowym uwzględnieniem rodzaju kontrolnych badań laboratoryjnych i częstości ich wykonywania.

Jeżeli napady padaczkowe dobrze poddają się leczeniu, a chory otrzymuje stałe leczenie, wskazana jest kontrola stanu chorego co 3-6 miesięcy. Ocena przebiegu leczenia chorego jest ułatwiona, jeśli rodzice prowadzą tzw. dzienniczek napadów. Leki przeciwpadaczkowe różnią się między sobą rodzajem objawów niepożądanych. Z reguły chory wymaga badania przedmiotowego z oceną skóry i błon śluzowych (alergia), narządów mięsziowych, oceny masy ciała (np. przyrost masy ciała podczas leczenia preparatami kwasu walproinowego, obniżenie apetytu podczas stosowania topiramatu), oceny funkcjonowania poznawczego, np. przez ocenę wyników w nauce szkolnej, kontrolnego badania morfologii krwi i prób wątrobowych.

Do poruszanego zagadnienia w sposób wyczerpujący odnosi się profesor Janusz Wendorff w swojej publikacji pt. Rola pediatry pierwszego kontaktu w opiece nad dzieckiem przewlekle chorym. Odcinek 1: Padaczka. Medycyna praktyczna – Pediatria. 1999; 1: 113-120.

2. Kiedy dziecko ze świeżo rozpoznaną padaczką i wdrożonym leczeniem powinno mieć wykonane kontrolne EEG – czy jest to wykładnia sukcesu leczenia (poza niewystępowaniem napadów w obserwacji dziecka)?

Decyzja dotycząca wykonania kontrolnego badania EEG po włączeniu leczenia zależy od rodzaju zespołu padaczkowego. Na przykład w przypadku zespołu Westa kontrolne badanie EEG wykonujemy jeszcze w trakcie pobytu dziecka w klinice (średnio po 2 tygodniach podawania leków przeciwpadaczkowych), natomiast w przypadku większości pozostałych zespołów padaczkowych z reguły po 2-4 miesiącach leczenia. Poprawa lub normalizacja zapisu EEG towarzysząca remisji napadów najczęściej jest wykładnikiem sukcesu, zwłaszcza w przypadku padaczek objawowych (tzw. katastroficznych). Podobnie jest w przypadku idiopatycznych padaczek uogólnionych, takich jak grupa padaczek z napadami nieświadomości.

Są jednak wyjątki. Na przykład w przypadku idiopatycznej padaczki ogniskowej – łagodnej padaczki rolandycznej – po włączeniu leczenia przeciwpadaczkowego średnio u $\frac{1}{3}$ chorych zmiany ogniskowe w zapisie EEG ustępują, u $\frac{1}{3}$ utrzymują się bez zmian, a u pozostałej $\frac{1}{3}$ narastają. Te zmiany najczęściej nie korelują ze stanem klinicznym.

3. Jak można pomóc dzieciom z MPD z padaczką, u których występują zaburzenia snu – nie śpią w ogóle mimo systematycznego leczenia neurologicznego (brak zmian w przebiegu leczenia w porównaniu do badań wyjściowych [dzieci: chłopiec 13-letni – wcześniactwo, opóźnienie rozwoju od 1 r.ż. i dziewczynka 10-letnia leczona od 2 m. ż.]

Jak rozumiem, stwierdzenie „mimo systematycznego leczenia neurologicznego brak zmian

w przebiegu leczenia w porównaniu do badań wyjściowych...” oznacza, że pomimo stosowanego leczenia przeciwpadaczkowego napady się utrzymują. Należałoby przeanalizować szczegółowo wiele aspektów. Na przykład, czy u dzieci występują trudności z zaśnięciem, czy też dochodzi u nich do częstych wybudzeń; czy zaburzona struktura snu wynika z obecności napadów padaczkowych przysennych, czy współwystępują z napadami takie zaburzenia snu, jak np. parasomnie (typu lęki nocne, tzw. wzbudzenia-arousal, zespół niespokojnych nóg czy periodyczne ruchy kończyn we śnie itp). Jeżeli wykluczmy powyższe zaburzenia, to w przypadku trudności z zaśnięciem można spróbować wprowadzić melatoninę (3-5 mg wieczorem codziennie).

4. Czy istnieją przeciwwskazania neurologiczne do immunoterapii swoistej (alergicznego nieżytu nosa, uczulenie na roztocza) u 19-letniego chłopca po przebytych napadzie utraty przytomności z drgawkami? Tomografia komputerowa nie wykazała zmian, zapis EEG zaraz po napadzie nieprawidłowy. Napad wystąpił raz przed 16 miesiącami. Chłopiec przyjmuje Nootropil.

Fakt wystąpienia epizodu utraty przytomności z drgawkami i nieprawidłowym zapisem EEG nie musi oznaczać, że był to napad padaczkowy. Konieczne jest różnicowanie np. z omdleniem (wazowagalnym, kardiogenym, innym) lub napadem czynnościowym (konwersją). Jeżeli to był rzeczywiście napad padaczkowy, należy określić, czy był to napad przygodny, czy też był wyrazem padaczki.

Rozpoznanie padaczki nie jest przeciwwskazaniem do stosowania immunoterapii.

5. Jakie są perspektywy wykorzystania przeszczepu komórek macierzystych w padaczkę i w porażeniu mózgowym dziecięcym?

Ta potencjalna metoda leczenia znajduje się jeszcze na etapie eksperymentu. Ograniczeniem metody jest fakt, że terapia komórkowa powinna być skuteczna przez wiele lat, nawet do końca życia chorego. Wymaga to tak długiego przeżycia przeszczepu. Natomiast w badaniach prowadzonych na modelach zwierzęcych i cytowanych w aktualnym piśmiennictwie okres obserwacji ograniczony jest do kilku tygodni lub miesięcy.

6. Czy dietą ketogenną można leczyć padaczkę lekooporną? Czy należy wówczas odstawić leki przeciwpadaczkowe, które i tak nie zapobiegają napadom?

Dieta ketogenna jest stosowana w leczeniu padaczki opornej na leczenie farmakologiczne w wielu zespołach padaczkowych. Ta forma leczenia może być potraktowana jak odpowiednik kolejnego wprowadzonego leku. Jeżeli leczenie dietą ketogenną jest skuteczne, można odstawić leki przeciwpadaczkowe, tym bardziej, że są one nieskuteczne.

7. Czym wytłumaczyć nasiloną częstość napadów (przy encefalopatii pozapalnej) podczas zmian atmosferycznych?

Rzeczywiście, u niektórych chorych na padaczkę obserwuje się nasilenie napadów w czasie zmian atmosferycznych, które są wymieniane jako jeden z wielu nieswoistych czynników środowiskowych prowokujących napady. Wydaje się, że istotną rolę odgrywa tu zmiana pola elektromagnetycznego Ziemi. Dokładnego wyjaśnienia tego związku nie ma.

8. Jak i kiedy powinny być wykonywane szczepienia ochronne u dzieci obciążonych padaczką?

W odpowiedzi na to pytanie pozwolę sobie zacytować fragment artykułu prof. Wendorffa (pt. Rola pediatry pierwszego kontaktu w opiece nad dzieckiem przewlekle chorym. Odcinek 1: Padaczka. Medycyna praktyczna – pediatria. 1999; 1: 113-120). „Szczepienia są przeciwwskazane u dzieci, u których padaczka jest objawem postępującej choroby układu nerwowego, a także u chorych leczonych glikokortykosteroidami. U wielu dzieci okresowo odracza się szczepienie ze względu na bardzo dużą częstość napadów. Najczęściej przyjmuje się, że po 6 miesiącach od ostatniego napadu można bezpiecznie ponownie podjąć cykl szczepień, jednak każde dziecko przed podjęciem ostatecznej decyzji wymaga indywidualnej oce-

ny neurologa i pediatry”. Dla dzieci chorych na padaczkę poleca się szczepionkę acelularną przeciwko krztuścowi, która jest bezpieczniejsza od szczepionki komórkowej.

9. Czy wystąpienie napadów grand mal 2 lata po zakończeniu leczenia napadów nieświadomości kwasem walproinowym przekreśla szanse na wyleczenie padaczki? Czy zwiększy te szanse zmiana leku np. na lamotryginę?

Odpowiedź na to pytanie zależy od rodzaju zespołu padaczkowego u chorego z napadami nieświadomości.

Jeżeli była to np. dziecięca padaczka z napadami nieświadomości, to rokowanie odnośnie do wyleczenia jest dobre. U kilku procent tych chorych w okresie młodzieńczym mogą wystąpić pojedyncze napady uogólnione toniczno-kloniczne. Sprzyja temu zmęczenie, nieprzespana noc, spożycie alkoholu. Wystąpienie napadu na ogół nie wiąże się z koniecznością ponownego włączenia leczenia przeciwpadaczkowego.

Jeżeli natomiast zapis EEG i obraz kliniczny mogą wskazywać na to, że chory ma np. młodzieńczą padaczkę miokloniczną (która kilka lat wcześniej rozpoczęła się napadami nieświadomości), to leczenie przeciwpadaczkowe należy kontynuować (u ponad 90% chorych trwa całe życie, mimo że pod wpływem leczenia napady z reguły ustępują).

U większości chorych z napadami nieświadomości kwas walproinowy jest lekiem skuteczniejszym od lamotryginy, co nie oznacza, że u konkretnego chorego może być odwrotnie.

10. Gdzie można przeprowadzić pełną diagnostykę dziecka z podejrzeniem padaczki (napady ruchów mimowolnych z krótkotrwałą utratą świadomości)? W rodzinie matka chora na padaczkę, dziecko ma 4 lata, nigdy nie miało drgawek gorączkowych. Próby leczenia farmakologicznego przez neurologa od 6 miesięcy bez poprawy. W EEG napady typu padaczkowego. Według mnie, dziecko ma objawy nasilającego się opóźnienia psychoruchowego, niewykluczone, że może to być wpływ leków.

Diagnostyka tego dziecka powinna odbywać się w warunkach oddziału/kliniki neurologii dziecięcej, najlepiej najbliższego miejsca zamieszkania.

11. Czy istnieje możliwość wywołania napadów padaczkowych u dziecka leczonego z powodu depresji i ADHD lamotryginą? Ojciec dziecka w wieku 25 lat miał pierwszy i jedyny w życiu napad drgawek kloniczno-tonicznych (otrzymał przez 2 lata Amizepin).

Lamotrygina jest lekiem przeciwpadaczkowym i tylko w wyjątkowych przypadkach może indukować napady padaczkowe (najczęściej miokloniczne).

Jeżeli u tego dziecka wystąpiłby napad padaczkowy, nie musi to oznaczać, że został spowodowany lekiem. U osób z depresją padaczka występuje kilkakrotnie częściej niż w ogólnej populacji. Ponadto o wystąpieniu napadu może decydować czynnik genetyczny.

12. Padaczka trwająca kilka lat, dość dobrze reaguje na leki, napady sporadyczne – na ile w takiej postaci występuje degradacja intelektualna i ograniczenia poznawcze?

Na funkcjonowanie poznawcze chorych na padaczkę ma wpływ wiele czynników. Przede wszystkim typ zespołu padaczkowego (padaczka objawowa vs idiopatyczna), a także poziom rozwoju umysłowego przed ujawnieniem się napadów, ewentualnie obecność swoistych trudności w szkole (np. dysleksja), również sposób prowadzonego leczenia (rodzaj leku, dawka, liczba leków itd).

13. Powiedziała Pani, również aby przeciwdziałać epileptogenezie i obniżyć temperaturę – co to znaczy, od jakiego poziomu? Panuje przekonanie, że >38,5°C.

Jak wynika z badań eksperymentalnych i klinicznych, hipertermia szkodliwie wpływa na mózg, a hipotermia ma działanie neuroprotektyjne. Wartość hipertermii ustalona została arbitralnie na poziomie 37,5-38°C. Wydaje się zatem, że w praktyce klinicznej należy obniżyć temperaturę ciała co najmniej poniżej tych wartości.

14. Czy stosować Synacthen w leczeniu padaczki lekoopornej? Czy można przerwać terapię w przypadku zakażenia (zapalenie płuc)?

Synacthen, przy uwzględnieniu przeciwwskazań, stosuje się w leczeniu niektórych zespołów padaczkowych, zwłaszcza zespołu Westa, zespołu Lennouxa-Gastauta, zespołu Landaua-Kleffnera (padaczka z nabytą afazją), ale także w innych lekoopor-

nych padaczkach, zwłaszcza jeśli są dane wskazujące na autoimmunologiczne tło schorzenia.



Prof. dr hab.
n. med.
Krystyna
Chrzanowska

1. Kiedy i w jaki sposób pobierać materiał do badań genetycznych i kto to ma wykonać?

Generalnie w przypadku uzasadnionego podejrzenia choroby uwarunkowanej genetycznie (na podstawie badania przedmiotowego, w tym oceny fenotypu, a także badań obrazowych i biochemicznych) lub obciążonego wywiadu rodzinnego (analiza rodowodu) bezpieczniej jest skierować pacjenta/rodzinę do poradni genetycznej zlokalizowanej najbliżej miejsca zamieszkania (adresy w odpowiedzi na pytanie 2). Pobranie materiału do badań genetycznych powinno być poprzedzone wyborem optymalnego testu, dokładną informacją o spodziewanych konsekwencjach w przypadku wyniku dodatniego lub ujemnego, uzyskaniem świadomej zgody na badanie (w imieniu nieletnich podpisują rodzice lub prawni opiekunowie). Po uzyskaniu wyniku konieczne jest udzielenie szczegółowej porady genetycznej, z uwzględnieniem prognozy rozwoju fizycznego i umysłowego, niezbędnej opieki (wielo)specjalistycznej, planów/opcji prokreacyjnych.

W sytuacji zagrożenia życia noworodka/niemowlęcia/dziecka z zespołem wad lub innymi objawami mogącymi sugerować podłoże genetyczne choroby (obciążający wywiad rodzinny) warto zabezpieczyć materiał do badań genetycznych (cytogenetycznych lub molekularnych/biochemicznych), wykonać dokumentację w postaci zdjęć fotograficznych i badań obrazowych (np. USG, RTG kośćca w przypadku wad szkieletowych itp.). W przypadku zgonu nie należy odstępować od wykonania badania autopsyjnego (opis stwierdzonych anomalii narządów wewnętrznych, wyniki badań histopatologicznych oraz zabezpieczone rutynowo tkanki mogą pomóc w ustaleniu rozpoznania).

- Materiałem do badań cytogenetycznych może być świeża krew obwodowa lub fibroblasty skóry.
- Materiałem do izolacji DNA może być świeża krew obwodowa, sucha kropla

Kurację tym lekiem zawsze rozpoczynamy u całkowicie zdrowego pod względem zakaźnym dziecka. Jeśli

zakażenie wystąpi w trakcie leczenia, kurację kontynuujemy pod osłoną antybiotyków.

krwi na bibule, fibroblasty skóry, nabłonek jamy ustnej, cebulki włosowe, tkanka mroźna lub zatopiona w parafinie.

- Uwaga: po przetoczeniu pełnej krwi wymagany odstęp co najmniej 3 miesiące, przetoczenie masy czerwonych krwinek.

Krew obwodowa do badań cytogenetycznych.

Pobrać ok. 2-3 ml krwi do standardowej próbki z heparyną (np. Li-Heparin, typ LH/2,7 ml), delikatnie wymieszać i dostarczyć do laboratorium w ciągu 24-48 h, najlepiej pocztą kurierską (po uprzednim telefonicznym uzgodnieniu). Nie zamrażać. Przed wysłaniem można przechowywać w temperaturze +4 °C.

Krew obwodowa do izolacji DNA

1. Pobrać ok. 5-10 ml do standardowej próbki z EDTA (np. typu EDTA-KE/4.9 ml – młodzień/dorośli), dokładnie wymieszać i dostarczyć do laboratorium w ciągu 24-48 h, najlepiej pocztą kurierską. Można przechowywać dłużej w temperaturze -20 °C (prześleć bez rozmrażania).

2. W wyjątkowych sytuacjach można pobrać 2-3 krople krwi na bibułę Guthriego (jak do skriningu metabolicznego), dokładnie wysuszyć w temperaturze pokojowej. Czas przechowywania nieograniczony. Ilość uzyskanego materiału może nie być wystarczająca do przeprowadzenia wszystkich analiz. Fibroblasty można wyhodować z pobranego jałowu skrawka skóry (np. podczas zabiegu operacyjnego, ewentualnie pośmiertnie do 24 h) umieszczonego w jałowym naczyniu z pożywką. Nie wolno schładzać ani zamrażać i jak najszybciej przekazać do laboratorium.

2. Gdzie można wykonać badania genetyczne, w jakich ośrodkach?

Wykaz działających w Polsce poradni genetycznych oraz laboratoriów referencyjnych wykonujących badania diagnostyczne chorób uwarunkowanych genetycznie wraz z adresami można znaleźć na bezpłatnych stronach internetowych:

1. Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka Poradnie genetyczne
<http://www.ibb.waw.pl/~ptgc/index.php?subpage=poradnie>

Laboratoria referencyjne
<http://www.ibb.waw.pl/~ptgc/index.php?subpage=laboratoria>

<http://www.ibb.waw.pl/~ptgc/index.php?subpage=laboratoria#choroby>
<http://www.ibb.waw.pl/~ptgc/index.php?subpage=laboratoria#adresy>
Materiały poglądowe dla pacjentów
<http://www.ibb.waw.pl/~ptgc/index.php?subpage=materiały>

2. Polskiego Rejestru Wad Wrodzonych Poradnie genetyczne i stowarzyszenia
<http://www.rejestrwad.pl/poradnie.php>
Przydatne mogą być także bezpłatne strony internetowe organizacji o zasięgu europejskim:

3. EuroGenTest – sieć doskonałości powstała z inicjatywy i jest finansowana przez EU. Ma na celu harmonizowanie standardów w zakresie testów genetycznych pod kątem jakości zarządzania, baz danych, zdrowia publicznego, nowych technologii i edukacji (EU-funded Network of Excellence; NoE)

Informacje o badaniach genetycznych oraz linki do stowarzyszeń i grup wsparcia w Europie
<http://www.eurogentest.org/patient/>

Informacje w języku polskim
http://www.eurogentest.org/patient/info-public/unit6/patients_polish.xhtml

4. Orphanet – portal rzadkich chorób i leków sierocych częściowo finansowany przez UE

Informacje o rzadkich chorobach (w tym identyfikacji nowych genów), próbach klinicznych, lekach, klinikach i laboratoriach oraz linki do stowarzyszeń i grup wsparcia w Europie (na razie tylko w języku francuskim, angielskim, hiszpańskim, niemieckim i włoskim, wkrótce część informacji także w języku polskim):

<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>

<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Clinics.php?lng=EN>

<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ClinicalLabs.php?lng=EN>

Orphanet wydaje fachowe czasopismo dostępne on-line: Orphanet Journal of Rare Diseases: <http://www.ojrd.com/>



Doc. dr hab.
n. med.
Jolanta Sykut-
-Cegielska

1. Jak dobrze przeprowadzić diagnostykę krzywicy hipofosfatemicznej i jak ją leczyć?

Diagnostyka rodzinnej krzywicy hipofosfatemicznej (familial hypophosphatemic rickets, FHR) jest wielokierunkowa i wymaga:

- zebrania szczegółowego wywiadu rodzinnego, bo choroba jest sprzężona z chromosomem X, choć większość przypadków jest sporadycznych
- oceny diety stosowanej u dziecka i matki (jeśli karmi piersią) i z wywiadu skumulowanej (synteza skórna, z mieszanek i preparatów witaminowych) podaży witaminy D
- w badaniu przedmiotowym oceny wzrastania i w kierunku zniekształceń kostnych (głównie szpotowości kończyn dolnych)
- w badaniach biochemicznych wykonania pełnej oceny gospodarki wapniowo-fosforanowej tzn. przeprowadzić dobową zbiórkę moczu z jednoczesnym (tj. w chwili zakończenia zbiórki) pobraniem krwi i zlecić: we krwi – stężenie wapnia, fosforanów,

sodu, potasu, chloru, kreatyniny, fosfatazy zasadowej, PTH, a w zbiorce moczu – stężenie wapnia, fosforanów, kreatyniny, cAMP, a także badania w kierunku ew. tubulopatii (m. in. białko, cukier, aminokwasy, kwas moczowy, karnityna itd. w moczu). W diagnostyce różnicowej trzeba wziąć pod uwagę też tyrozinemię typu I – tj. wykluczyć obecność bursztynioacetonu w profilu kwasów organicznych w moczu metodą GC-MS. Ponadto należy oznaczyć stężenie metabolitów witaminy D₃ tj. 25(OH)D₃ i 1,25(OH)₂D₃ we krwi.

– oceny radiologicznej kośćca (złoty standard)

Leczenie FHR obecnie zalecane polega na stosowaniu mieszanki fosforanów w postaci doustnej podaży w kilku dawkach podzielonych, rozłożonych równomiernie w ciągu doby 4-6 razy po 2-8 ml, z indywidualnym dostosowaniem dawkowania do dziecka. Uwaga: zalecana ostrożność przy zwiększaniu dawki w związku z zagrożeniem wystąpienia złogów w nerkach. Równolegle należy stosować metabolity witaminy D, najlepiej metabolit nerkowy lub jego analog. Leczenie musi być okresowo monitorowane klinicznie i badaniami biochemicznymi. W razie niezadowolających wyników leczenia do rozważenia pozostaje dwuetapowa czteropunktowa oste-

otomia korekcyjna w doświadczonym ośrodku chirurgicznym, zawsze w stanie względnego wyrównania biochemicznego.

2. Pięciomiesięczne niemowlę ze zarośniętym ciemiączkiem, karmione piersią. Otrzymywało witaminę D₃ – 1 kroplę Devikap, a od 3 miesiąca życia 2-3 krople na tydzień (ciemie szybko się zmniejszało). Rozwój prawidłowy. Jak postępować z dziećmi z szybko zarastającym lub zarośniętym ciemiączkiem, jaką stosować diagnostykę?

Niemowlęta, u których szybko zarasta ciemiączko przednie, najczęściej są „wysyczone” witaminą D₃, którą otrzymują od matek w okresie ciąży (też często suplementowanych, czasem dużymi dawkami witaminy D₃). Jeśli rozwój niemowlęcia jest prawidłowy, a wywiad wskazuje na scenariusz jak wyżej, nie ma powodu do niepokoju odnośnie do zaburzeń mineralizacji u dziecka. Warto jednak sprawdzić czy nie doszło do przedawkowania witaminy D₃, tzn. ocenić w kolejności kalciurię, kalcemię, ewentualnie stężenie 25(OH)D₃. Niektóre dzieci wykazują pewną nadwrażliwość na witaminę D i dla tych szczególnych przypadków dawka profilaktyczna powinna być ustalana indywidualnie.