

Możemy leczyć rdzeniowy zanik mięśni

„Panaceum” rozmawia z dr. n. med. Łukaszem Przysło, pediatrą, neurologiem dziecięcym i epileptologiem, p.o. kierownika Kliniki Neurologii Rozwojowej i Epileptologii (KNRiE) z ICZMP w Łodzi oraz wiceprzewodniczącym Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych.

Panaceum: - Czym zajmuje się zespół Kliniki Neurologii Rozwojowej i Epileptologii?

Zajmujemy się chorobami ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego u dzieci od 1 miesiąca do 18 roku życia. Nie jesteśmy Kliniką przypisywaną jednemu problemowi klinicznemu, zatem w obszarze naszego działania jest całe spektrum schorzeń neurologicznych. Oczywiście z racji wysokiej częstości występowania padaczki u dzieci, naszą wiodącą aktywnością jest właśnie epileptologia, czyli podspecjalizacja neurologii badająca aspekty diagnozowania i leczenia epilepsji. W związku z tym, że medycyna XXI wieku coraz częściej korzysta z nowoczesnych technik terapeutycznych, mamy również niesamowitą możliwość terapii chorób, które do tej pory były chorobami postępującymi i nieuleczalnymi o złym rokowaniu. Leczymy je metodami bardzo wysoko zaawansowanymi, tak jak w przypadku rdzeniowego zaniku mięśni (SMA), w którym mamy do dyspozycji trzy ultranowoczesne leki, w tym terapię genową. Przypadek sprawił, że byliśmy pierwszym ośrodkiem w Polsce, który podawał tzw. najdroższy lek świata, czyli *onasemnogene abeparvovec* w ramach refundowanego Programu Lekowego NFZ leczenia SMA. Leczymy również inne choroby metaboliczne, jak np. chorobę Fabry’ego, która jest najczęstszą spichrzeniową chorobą lizosomalną. Pod naszą opieką pozostaje największa liczba pacjentów z tym schorzeniem w Polsce. U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym prowadzimy terapie modyfikujące przebieg tej dewastującej choroby. Ponadto stosujemy program leczenia immunoglobulinami w schorzeniach z autoagresji, takich jak: autoimmunologiczne zapalenia mózgu, zespół Guillain-Barré, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, miopatia zapalna, zespoły paranowotworowe, spektrum *neuromyelitis optica* czy miastenia. Trafiają do nas także pacjenci ze stwardnieniem guzowatym, u których włączamy do terapii inhibitory szlaku m-TOR – *ewerolimus* i *sirolimus*. Obok wymienionych niektórych przykładów z pewnością „solą” naszej pracy jest codzienna praca konsultacyjna. Jesteśmy bowiem jedynym w makroregionie oddziałem neurologii dziecięcej, więc pracujemy w warunkach dyżurowych, konsultując całodobowo pacjentów w szpitalnym Oddziale Ratunkowym i wszystkich klinikach ICZMP; kształcimy studentów i stażystów oraz specjalistów.

Czy dużo jest dzieci, które potrzebują Waszej pomocy?

Najlepszą odpowiedzią są liczby – w 2018 r. mieliśmy 1700 hospitalizacji, ale w roku 2022 było to już blisko 3000, czyli przyrost jest prawie dwukrotny. Oczywiście ten przedział czasowy zawiera w sobie okres pandemii COVID-19, ale my podobnie do oddziałów covidowych pracowaliśmy cały czas na pełnych obrotach, nasz oddział nie był zamknięty i cały czas przyjmowaliśmy pacjentów. Czas pandemii nie spowodował zatem zmniejszenia liczby pacjentów, wręcz przeciwnie obserwowaliśmy stały ich wzrost.

Jak wygląda diagnostyka chorób neurologicznych?

Często naszych pacjentów poznajemy w innych klinikach, właściwie zaraz po ich urodzeniu. Schorzenia neurologiczne charakteryzują się nierzadko przewlekłym przebiegiem, zdarza się, że dziecko prosto z intensywnej terapii neonatologicznej kierowane jest do nas w celu diagnostyki i leczenia. W ramach kontraktu z NFZ prowadzimy pacjentów od pierwszego miesiąca życia, ale często znamy ich jeszcze wcześniej, czasem nawet w okresie prenatalnym. Przy użyciu metod obrazowych i molekularnych możemy rozpoznać u dziecka wady wrodzone albo choroby układu nerwowego z początkiem już w okresie płodowym, np. stwardnienie guzowate. Takie rozpoznanie stawiane jest na podstawie zmian w sercu w USG płodu i ognisk stwardnienia guzowatego w mózgu w rezonansie magnetycznym płodu około 30 tygodnia ciąży. Ten obszar to neurologia perinatalna, kiedy mamy wyjątkową możliwość przygotować rodziców oraz zaplanować dalszą opiekę i leczenie. Niestety, diagnostyka neurologiczna jest trudna i żmudna, bo choroby neurologiczne mają bardzo polimorficzne objawy, a sam układ nerwowy jest najmniej poznanym obszarem naszego ciała. Poza klasycznymi metodami, takimi jak EEG czy EMG, posługujemy się dodatkowymi narzędziami w postaci diagnostyki metabolicznej i molekularnej, wykonujemy pełną neurometaboliczną i neuroimmunologiczną diagnostykę płynu mózgowo-rdzeniowego i oczywiście ściśle współpracujemy z radiologami, wykorzystując zaawansowane metody diagnostyki neuroobrazowej. Czasami ta odyseja diagnostyczna potrafi trwać miesiącami czy latami. Rodzice są często zniecierpliwieni, że na wyniki badań musimy tak długo czekać. W przypadku badań genetycznych to kilka miesięcy do uzyskania ostatecznej diagnozy molekularnej.

Jakie są najczęstsze choroby neurologiczne występujące u dzieci?

Najczęściej są to napięciowe bóle głowy, co wynika chyba głównie z tego, że żyjemy obecnie w środowisku mocno „przebodźcowanym”. To, jak żyją dzieci, przekłada się na kondycję ich organizmu. Coraz częściej diagnozujemy też zespoły bólowe kręgosłupa, co kiedyś było u dzieci niezwykle rzadkością. Kilkanaście lat temu czas wolny mijał na aktywności fizycznej, teraz niestety głównie przy komputerze albo telefonie komórkowym. Przeróżające jest, że zdarza się, iż nastolatki mają kręgosłupy w kondycji

osób w wieku mocno średnim i co się z tym wiąże, widzimy niestety plagę wad postawy. Tutaj wraz z fizjoterapeutami, neurochirurgami i ortopedami też musimy bić na alarm.

Drugą grupą są oczywiście zaburzenia napadowe, czyli przede wszystkim padaczka. Pojawia się najczęściej u najmłodszych dzieci, a ma to związek z potencjalnym niedotlenieniem i niedokrwieniem okołoporodowym, ale też z intensywnym rozwojem mózgu, mutacją genetyczną czy błędem metabolicznym.

Trzecią grupę, która staje się coraz liczniejsza, stanowią choroby związane z opóźnionym rozwojem globalnym i zaburzeniami neurorozwojowymi, jak: autyzm, ADHD czy tiki. Oczywiście ekspertami od opieki nad pacjentami z zaburzeniami neurorozwojowymi są psychiatrzy dziecięcy, ale praktycznie zawsze u tych dzieci przeprowadzamy diagnostykę neurologiczną.

Ostatnią grupą są choroby autoimmunologiczne, jak np. stwardnienie rozsiane (SM), które jest chorobą o szczególnych konsekwencjach u dzieci. Rozwój SM w dzieciństwie jest bowiem najczęstszą przyczyną niepełnosprawności ruchowej u młodych dorosłych. Nasza najmłodsza pacjentka w momencie rozpoznania SM miała cztery lata. Aby rozpoznać tę jednostkę chorobową, pacjent musi spełnić kryteria choroby, na które składają się objawy kliniczne i radiologiczne w rezonansie magnetycznym, ale oczywiście przeprowadzamy również pełną diagnostykę neuroimmunologiczną płynu mózgowo-rdzeniowego i surowicy krwi.

W ostatnich latach leczymy też coraz większą liczbę pacjentów z udarami mózgu na podłożu autoimmunologicznego zapalenia naczyń mózgowych oraz autoimmunologicznymi zapaleniami mózgu, co wpisuje się w ogólny trend zwiększenia chorobowości z zakresie chorób z autoagresji.

A co z rzadszymi chorobami, jak rdzeniowy zanik mięśni? Czy wielu jest takich pacjentów?

Tak, jesteśmy w czołówce ośrodków w Polsce pod względem liczby leczonych pacjentów z SMA. Oczywiście są to pacjenci nie tylko z województwa łódzkiego, ale z całej Polski. Aktualnie leczymy ponad 30 pacjentów, są oni leczeni od 2019 r. przy użyciu nusinersenu, który podaje się dokanałowo drogą punkcji lędźwiowej. Mamy też dwoje pacjentów po podanej terapii genowej (*onasemnogene abeparvovec*) i blisko dziesięcioro pacjentów na rysdyplamie, czyli leku doustnym, jaki stosuje się w leczeniu SMA. Pod naszą opieką są także dzieci z SMA z Ukrainy, które początkowo miały prowadzone leczenie w ramach dostępu ratunkowego, a aktualnie są w programie lekowym.

Duże emocje wywołują zbiórki pieniędzy na terapię genową dzieci z SMA. Czy

leczenie pacjentów nie jest refundowane przez NFZ?

Leczenie za pomocą terapii genowej jest całkowicie refundowane przez NFZ od września 2022 r., ale dotyczy tylko noworodków z ogólnopolskiego przesiewu noworodkowego, który sukcesywnie był wdrażany w Polsce od kwietnia 2021 r. Chciałbym podkreślić, że żadne dziecko z SMA w Polsce nie pozostaje bez leczenia, a Polska jest krajem, gdzie mamy jeden z lepszych na świecie systemów diagnozowania i leczenia tej choroby. Kiedy rozmawiam z koleżankami i kolegami o dostępności tej terapii w różnych krajach w Europie, to różnice w dostępności do terapii SMA są duże. Z mojego, lekarskiego punktu widzenia, to co na dzisiaj możemy zaproponować pacjentom w Polsce, jest optymalne. Nie ma też badań klinicznych, które potwierdzałyby wyższość jednej terapii nad drugą, podobnie nie ma pełnych wyników skuteczności łączonych terapii. Ponadto musimy pamiętać, że mamy do czynienia z leczeniem ekstremalnie drogim, a SMA to nie jedyna rzadka choroba, w której istnieje skuteczna terapia. Z punktu widzenia płatnika wybór, co i w jakiej sekwencji finansować, jest zawsze bardzo trudny. Oczywiście, czym innym są odczucia rodzica, który jest przekonany, że najlepszym rozwiązaniem dla jego dziecka jest terapia genowa. Każda z terapii w SMA ma podobny skutek działania, a obecnie kluczem doboru terapii jest liczba kopii SMN2, wiek i masa ciała pacjenta oraz warunki anatomiczne, które czasami mogą uniemożliwiać podanie leku drogą punkcji lędźwiowej. U najmłodszych dzieci z przesiewu noworodkowego możemy wdrożyć terapię genową, która wycisza neurodegenerację rogów przednich rdzenia kręgowego przez produkcję pełnowartościowego białka SMN1, które w przypadku SMA jest zmutowane. Z drugiej strony terapia genowa ma też potencjalne efekty uboczne, które związane są z ilością podanej terapii genowej. Im cięższe dziecko, tym więcej musimy podać wektora wirusowego z transgenem. Terapię genową podajemy jednorazowo we wlewie dożylnym. Zgodnie z programem lekowym, terapię prowadzimy u pacjentów do 6 miesiąca życia i do masy 13,5 kg z liczbą 3 lub mniej kopii SMN2. Należy także przypomnieć, że pierwsze miesiące po podaniu terapii genowej wiążą się z koniecznością terapii immunosupresyjnej glikokortykosteroidami. Kiedy czytam doniesienia o powikłaniach po terapii genowej u pacjentów starszych, to uważam, że nasi pacjenci, u których zastosowaliśmy leczenie w trzecim tygodniu życia, przeszli przez nie „suchą stopą”. Szczęśliwie nie obserwowaliśmy żadnych powikłań wątrobowych, sercowych czy hematologicznych. Obecnie toczy się badanie kliniczne z terapią genową podawaną drogą punkcji lędźwiowej, co może stać się szansą dla pacjentów starszych.

Czy można wyleczyć SMA?

SMA, a właściwie jej najcięższa postać – choroba Werdniga-Hoffmanna, opisana została pod koniec XIX w. i uważana była przez ponad sto dwadzieścia lat za chorobę nieuleczalną, postępującą o złym rokowaniu, a jeszcze kilka lat temu rozpoznanie tej

choroby wiązało się z automatycznym skierowaniem dziecka do ośrodka wentylacji domowej. Dzięki trzem lekom, jakimi modyfikujemy przebieg tej choroby, dokonała się rewolucja w naturalnym scenariuszu SMA, do tego w badaniach klinicznych są już kolejne leki, które potencjalizują działanie już zarejestrowanych. Z tej przyczyny, my jako neurologi dziecięcy, uczymy się tej choroby na nowo. Dzięki systematycznej kontroli neurologicznej, wraz ze zdobyczami genetyki i farmakoterapii widzimy, że nie wszystkie fakty związane z SMA są tak oczywiste i czarno-białe, a same fenotypy SMA przestały przypominać te opisane w podręcznikach. Szczęśliwie u znakomitej większości dzieci, u których rozpoznano chorobę w okresie przedobjawowym, przed tzw. fenokonwersją, możemy obserwować prawidłowy rozwój ruchowy, co jest dla nas dowodem na potęgę XXI-wiecznej medycyny.

Na czym polega skrining noworodkowy w kierunku SMA?

Badania przesiewowe noworodków w kierunku chorób metabolicznych prowadzone są w Polsce od 1965 r. Początkowo były to badania w kierunku fenyloketonurii i hipotyreozy, w kolejnych latach dołączano inne schorzenia. Natomiast od ponad roku wszystkie noworodki urodzone w Polsce są też badane w kierunku SMA. Skrining ten wchodził sukcesywnie w poszczególnych województwach od kwietnia 2021 do marca 2022 r. Województwo łódzkie zostało włączone do badań przesiewowych w kierunku SMA jako jedno z pierwszych w czerwcu 2021 r. Samo badanie jest analizą molekularną i wymaga jedynie pobrania kropli krwi na bibułę, tak jak się to wykonuje w przypadku pozostałego skriningu noworodkowego, którą wysyłamy do Zakładu Genetyki IMiD w Warszawie.

Wspomniał pan doktor, że w waszej Klinice leczeni są prawie wszyscy pacjenci z chorobą Fabry'ego w Polsce, na czym polega leczenie tej choroby?

Samo leczenie choroby Fabry'ego odbywa się przy użyciu dożylniej enzymatycznej terapii zastępczej lub z doustnym zastosowaniem szaperonów, które stabilizują uszkodzony enzym. Tacy pacjenci chorują przewlekłe i wymagają systematycznych wielospecjalistycznych kontroli, aktualnie pod opieką Kliniki jest siedmioro dzieci, a kilkoro oczekuje na kwalifikację do rozpoczęcia leczenia. Ogólnie można stwierdzić, że postęp diagnostyki molekularnej pozwala nam obecnie na coraz częstsze stosowanie celowanych terapii, ale mamy też do dyspozycji metody nefarmakologiczne. Chciałbym wspomnieć tu przede wszystkim o leczeniu padaczki, w którym z dużym powodzeniem stosujemy dietę ketogenną. Ta fantastyczna metoda leczenia żywieniowego okazuje się skuteczna nie tylko w padaczce lekoopornej, ale też w innych schorzeniach neuropsychiatrycznych i metabolicznych. W terapii padaczki mamy też metody neuromodulacyjne, jak np. stymulacja nerwu błędnego czy głęboka stymulacja mózgu oraz chirurgię padaczki przy współpracy z neurochirurgami.

Czy zaobserwowano neurologiczne powikłania po COVID-19?

Oczywiście, tak jak w całej populacji najczęstszymi powikłaniami były bóle głowy czy tzw. mgła pocovidowa, czyli różnego stopnia zaburzenia poznawcze oraz bóle mięśniowe. Jednak najpoważniejszym powikłaniem, które zmieniło „krajobraz” w naszej Klinice, są udary. Jeszcze kilkanaście miesięcy temu ten związek nie do końca był jasny, ale teraz wiemy, że jest on bezpośredni. U dzieci najczęściej są to udary na podłożu zapalenia naczyń mózgowych (*vasculitis*), którego skutkiem jest udar niedokrwienny czasem z komponentą krwotoczną. Takich pacjentów z udarami, którzy mieli wykładniki serologiczne po przebytej infekcji COVID-19 we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym, mieliśmy kilku. Z tego powodu tak ważne są szczepienia przeciw COVID-19 wśród dzieci, które znacząco zmniejszają ryzyko poważnych powikłań po infekcji.

Jaka jest etiologia innych chorób neurologicznych?

Większość chorób neurologicznych, podobnie jak wszystkich innych schorzeń, ma tło epigenetyczne, czyli istnieje dziedziczna podatność genetyczna modulowana przez wpływ środowiska. Oczywiście jest też grupa chorób uwarunkowanych stricte genetycznie, ale są to tzw. choroby rzadkie. Natomiast w przypadku tych chorób zaznaczony jest największy postęp w terapii.

Czy istnieje profilaktyka chorób neurologicznych?

Pytanie niby pozornie proste, natomiast złożone na kilku poziomach. Obecnie w przypadku chorób uwarunkowanych genetycznych – przy założeniu, że rodzice najczęściej nie mają wiedzy o nosicielstwie danej choroby – oczywiście nie mamy żadnej profilaktyki, taka sama sytuacja dotyczy również pacjenta z mutacją *de novo*. Natomiast dzięki postępowi genetyki coraz częściej mamy możliwość leczenia w ujęciu teranostycznym, czyli kiedy rozpoznanie molekularne przekłada się na spersonalizowany sposób terapii. Tak dzieje się w przypadku coraz większej grupy padaczek genetycznych, gdy dobór leku uzależniamy od rodzaju mutacji genetycznej. Natomiast przede wszystkim to, co możemy zrobić w codziennej pracy, to przeciwdziałać zespołowi metabolicznemu, czyli zachęcać do aktywności fizycznej i zdrowej diety – myślę tu głównie o profilaktyce otyłości u dzieci. Profilaktykę możemy wdrażać głównie poprzez promocję zdrowego stylu życia, czyli porzucenie komputerów, konsoli i komórek, a zastąpienie ich aktywnością ruchową. Ta aktywność jest wielowymiarowa dla zdrowia naszych dzieci, zarówno w aspekcie fizycznym, jak i psychicznym. Każde kolejne młode pokolenie jest niestety pokoleniem coraz bardziej niepełnosprawnym ruchowo, które w życiu dorosłym płaci za to cenę szeregiem chorób cywilizacyjnych.

Bardzo dziękuje za rozmowę.

Rozmawiała Patrycja Proc

Panaceum 6/2023