

Doktoraty i habilitacje

W dniu 21.10.2010 roku w Instytucie „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” odbyło się kolokwium habilitacyjne dr Doroty Dunin-Wąsowicz, kierownika Oddziału Neurologii i Epileptologii IP CZD; Kierownik Kliniki Neurologii i Epileptologii IP CZD prof. dr hab.n.med. Sergiusz Józwiak. Na podstawie oceny dorobku naukowego oraz przedstawionej rozprawy habilitacyjnej „Dziecięca padaczka objawowa w zakażeniu cytomegalowirusem – aspekty diagnostyczne, terapeutyczne i neurorozwojowe” Rada Naukowa IP CZD nadała dr Dorocie Dunin-Wąsowicz stopień doktora habilitowanego nauk medycznych.

Recenzentami w przewodzie habilitacyjnym byli:

- Prof.dr hab.n.med. Maria Katarzyna Borszewska-Kornacka – Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
- Prof.dr hab.n.med. Wojciech Kozubski – Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
- Prof.dr hab.n.med. Antoni Prusiński – Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
- Prof. dr hab.n.med. Janusz Wendorff – Klinika Neurologii Dziecięcej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

„Dziecięca padaczka objawowa w zakażeniu cytomegalowirusem – aspekty diagnostyczne, terapeutyczne i neurorozwojowe”

W latach 1995–2009 w Instytucie „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” przeprowadzono wieloletnią, prospektywną obserwację dzieci od okresu noworodkowego i niemowlęcego, u których w oparciu o nowoczesne techniki biologii molekularnej rozpoznano zakażenie cytomegalowirusem i u których występowały napady padaczkowe. Obserwacjami objęto 138 dzieci (65 płci żeńskiej i 73 męskiej) w trzech grupach. Grupa A: 45 dzieci z padaczką objawową i zakażeniem cytomegalowirusem leczonych wyłącznie lekami przeciwpadaczkowymi, u których w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego nie stwierdzono DNA wirusa HCMV. Grupa B: 32 dzieci z padaczką objawową i zakażeniem cytomegalowirusem, ze stwierdzoną w płynie mózgowo-rdzeniowym obecnością DNA wirusa HCMV, u których oprócz leczenia przeciwpadaczkowego stosowano leczenie przeciwwirusowe gancyklowirem (GCV). Grupa C: 61 dzieci chorych na padaczkę objawową i zakażenie cytomegalowirusem bez obecności DNA wirusa HCMV w płynie mózgowo-rdzeniowym, które były leczone przeciwpadaczkowo oraz przeciwwirusowo gancyklowirem. Celami pracy były: analiza badanych dzieci z objawową padaczką spowodowaną zakażeniem cytomegalowirusem pod względem charakterystyki napadów padaczkowych, wyników badań EEG, neuroobrazowych i badań diagnostycznych oraz objawów klinicznych zakażenia HCMV, przedstawienie efektów leczenia padaczki z uwzględnieniem leczenia przeciwwirusowego gancyklowirem, ocena rozwoju psychoruchowego i umysłowego badanych dzieci, a także określenie czynników rokowniczych i opracowanie algorytmu diagnostyczno-terapeutycznego dla praktycznego zastosowania w tej padaczce.

Związek infekcji cytomegalowirusowej z występowaniem u dzieci napadów padaczkowych i diagnozę takiej objawowej padaczki ustalano zarówno u noworodków i niemowląt z rozpoznaną początkowo cytomegalią objawową, które następnie demonstrowały napady padaczkowe, jak i u tych noworodków i niemowląt, u których w ramach diagnostyki różnicowej etiologii napadów padaczkowych wykonano kompleksowe badania w kierunku zakażenia cytomegalowirusem, rozpoznając infekcję HCMV oraz inne jej objawy (np. zapalenie siatkówki i naczyńki, SNHL – niedosłuch zmysłowo-nerwowy). Pacjenci byli leczeni w Klinice Neurologii i Epileptologii, Patologii Noworodka i Niemowlęcej IP CZD i pozostawali pod wieloletnią, wielospecjalistyczną opieką ambulatoryjną IP CZD. Zakażenie cytomegalowirusem rozpoznawano w oparciu o zastosowanie u wszystkich badanych dzieci metod pośrednich – serologicznych (ocena miana swoistych przeciwciał klasy IgG i IgM – test ELISA) oraz bezpośrednich – badanie DNA wirusa HCMV w różnych płynach ustrojowych (płyn mózgowo-rdzeniowy, leukocyty krwi obwodowej, mocz). Wykluczono inne przyczyny napadów padaczkowych (np. zaburzenia metaboliczne, stwardnienie guzowate). Dzieci z rozpoznanymi napadami padaczkowymi były leczone różnymi lekami przeciwpadaczkowymi zgodnie z ustalonym typem napadów i ogólnymi zasadami leczenia padaczki. Prowadzono prospektywną obserwację dzieci od okresu noworodkowego i niemowlęcego, oceniając częstość występowania napadów padaczkowych, rozpoznając zespoły padaczkowe, zespoły neurologiczne i oceniając rozwój psychoruchowy dzieci w wieku co najmniej dwu lat. Analizę danych przeprowadzono w oparciu o metody statystyczne z zastosowaniem środowiska R (program STATISTICA wersja 8).

Z pierwszych ciąż urodziło się 81 (58,7%) badanych dzieci. Większość stanowiły noworodki donoszone – 131 (94,9%) dzieci urodziło się o czasie, a tylko 7 (5,1%) porodem przedwczesnym przed 37 tygodniem ciąży. Pomiędzy wszystkimi analizowanymi grupami dzieci nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie dotyczących takich czynników okołoporodowych, jak tydzień ciąży, masa urodzeniowa, punktacja w skali Apgar. Badane dzieci urodziły się w dobrym stanie, bez objawów niedotlenienia okołoporodowego – 127 (92%) pacjentów zostało ocenione na 8–10 punktów w skali Apgar w 1,3,5 i 10 minucie życia. Zakażenie cytomegalowirusem rozpoznawano w badanej grupie u dzieci w wieku od 1 do 12 miesiąca życia, mediana wieku diagnozy to cztery miesiące życia. U 25 dzieci (18,1%) zakażenie cytomegalowirusem rozpoznano w pierwszym miesiącu życia – cytomegalia wrodzona. U wszystkich badanych dzieci wykryto DNA wirusa HCMV w moczu, u 113 (81,9%) w leukocytach krwi obwodowej, a u 32 (23,2%) w płynie mózgowo-rdzeniowym. Grupy A, B, C oraz A i (B+C) nie różniły się istotnie statystycznie pod względem wartości mian przeciwciał HCMV IgG i HCMV IgM oraz obecności DNA HCMV w leukocytach krwi obwodowej. W badanej grupie dzieci obserwowano różne i współwystępujące objawy kliniczne zakażenia cytomegalowirusem. Najczęściej stwierdzano wady OUN (21,7%), małogłowie (19,3%),

SNHL (18,2%), anemię (15,1%), zapalenie wątroby (15%) oraz zwapnienia (12,9%). Zapalenie siatkówki i naczyńówki (*chorioretinitis*), hepatosplenomegalię, cholestazę i trombocytopenię obserwowano u badanych dzieci z mniejszą częstością. Różnicę znamioną statystycznie ($p=0,04$) wykazano tylko co do większej częstości występowania SNHL w grupie B pacjentów z neuroinfekcją. U 106 (79 %) dzieci napady padaczkowe rozpoczęły się w pierwszych 6 miesiącach życia, ale u blisko połowy – 67 (48,6%) badanych napady zaczynały się już w pierwszych 3 miesiącach życia. Najczęściej jednak początek napadów padaczkowych stwierdzano w 2 miesiącu życia – 42 dzieci (30,4%). Sporadycznie obserwowano również wystąpienie napadów padaczkowych po okresie niemowlęcym. Napady padaczkowe rozpoczęły się w trzecim roku życia u trojga dzieci z objawową cytomegalią wrodzoną leczoną przeciwwirusowo GCV w okresie noworodkowym. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dotyczących początku wystąpienia napadów padaczkowych pomiędzy badanymi grupami. Padaczkę i zakażenie cytomegalowirusem rozpoznano w tym samym czasie u 58 (42,1%) badanych dzieci. U 47 (34%) wystąpienie napadów padaczkowych wyprzedzało rozpoznanie zakażenia HCMV, a u 33 (23,9%) dzieci napady padaczkowe wystąpiły po rozpoznaniu i leczeniu GCV infekcji cytomegalowirusowej. Najczęściej występowały napady zgięciowe (IS) – 28,2%, uogólnione toniczno-kloniczne (GTCS) – 27,6% oraz napady częściowe złożone (PCS) – 23,2% i polimorficzne (POL) – 21%. Napady zgięciowe znamionnie częściej ($p=0,049$) występowały w grupie dzieci z neuroinfekcją HCMV – 13/32 (40,6%). U 17 (12,3%) dzieci występowały stany padaczkowe napadów toniczno-klonicznych (CSE), ale również pod względem częstości CSE badane grupy nie różniły się znamionnie. W pierwszych międzynapadowych zapisach EEG wykonanych we śnie własnym prawidłową czynność bioelektryczną mózgu stwierdzano u 29 (21%), GSWD (*generalized spike wave discharges* – uogólnione zmiany iglica–fala), u 30 (21,7%) FOC (*focal discharges* – zmiany zlokalizowane) u 47 (34,1%), hipsarytmię u 21 (15,2%) i SBA (*suppression burst activity*, – zapis cisza–wyładowanie) u 11 (8%) badanych dzieci. W wykonywanych wielokrotnie badaniach EEG obserwowano pogarszanie się kolejnych zapisów od zmian napadowych zlokalizowanych (FOC) do hipsarytmii u siedmiorga dzieci, GSWD do hipsarytmii u jednego pacjenta, a FOC do GSWD u 27 dzieci. Poprawę zapisów EEG stwierdzono u 79 (57,2%) pacjentów. Prawidłowe badanie MR mózgu wykazano u 48 (34,9%) pacjentów, u 59 (42,6%) stwierdzono zaniki korowe, a różne wady OUN rozpoznano u 30 (21,7%). Wady OUN, zwapnienia, zaniki korowe i zaburzenia mielinizacji u 14 dzieci występowały łącznie, a u 16 pacjentów z wadami OUN, zwapnieniami i zanikami korowymi nie stwierdzano zaburzeń mielinizacji. Najczęściej występującymi wadami OUN była pachygyria /polimikrogyria oraz torbiele pączęczynówki. Porównując wyniki badań neuroobrazowych w grupach A, B i C nie wykazano różnic istotnych statystycznie. Znamionnie wyższe wartości cytozy i stężenie białka w CSF stwierdzano u dzieci z neuroinfekcją HCMV (grupa B). U 65 (47,1%) badanych

dzieci opanowanie napadów padaczkowych było możliwe dzięki zastosowaniu monoterapii, u 31 (22,5%) stosowano dwa leki przeciwpadaczkowe. U 24 (17,4%) stosowano trzy AEDs (*antiepileptic drugs*), a 18 (13%) dzieci wymagało leczenia czterema lekami przeciwpadaczkowymi. W lekoopornych napadach padaczkowych stosowano także kurację tetracosactide (Synacthenem depot) i dietę ketogenną. Monoterapię AEDs częściej stosowano w napadach GTCS – 18 z 38 dzieci ($p=0,031$). U 14/23 dzieci z GTCS zastosowano skutecznie VGB w monoterapii, a u czworga VPA. Korzystny efekt terapeutyczny w postaci ustąpienia napadów zgięciowych, toniczno-klonicznych i polimorficznych po zastosowaniu dwu leków przeciwpadaczkowych obserwowano u prawie 1/4 badanych. Najczęściej stosowano łącznie VGB i VPA, a tylko u czworga dzieci VGB i PB. W wieku 3 lat napady padaczkowe nie występowały u 96 (69,6%) dzieci. Napady zgięciowe były bardzo odporne na leczenie – u 11 z 39 (28,2%) dzieci z IS. U 5 z 39 pacjentów z IS zastosowano 3 AEDs, a u 6 z 39 aż 4 AEDs. Kurację tetracosactide łącznie z politerapią lekami przeciwpadaczkowymi przeprowadzono u 20 (14,5%) dzieci z napadami zgięciowymi. Odstawiono leki przeciwpadaczkowe u 24 z 138 badanych dzieci (17,4%). Różnice w częstości odstawienia AEDs były istotne statystycznie pomiędzy grupami A, B, C ($p=0,007$), a także pomiędzy grupą dzieci nieleczonych przeciwwirusowo (A) i leczonych GCV (grupy B+C) – ($p=0,038$). Szanse na odstawienie AEDs u dzieci leczonych GCV (grupy B+C) w porównaniu z nieleczonymi GCV (grupa A) były ponad 3-krotnie wyższe ($OR=3,38$, 95% CI $<3,29 ; 3,65>$). Znamionnie częściej odstawienie leków przeciwpadaczkowych było możliwe w grupie dzieci z neuroinfekcją HCMV leczonych przeciwwirusowo GCV ($p=0,009$). Na podstawie analizy statystycznej wykazano, że dzieci z neuroinfekcją HCMV mają ponad 5-krotnie większą szansę na odstawienie AEDs w porównaniu z dziećmi nieleczonymi GCV ($OR=5,16$, 95% CI $<4,82 ; 5,51>$). Odstawienie AEDs znamionnie częściej stwierdzano w IS leczonych VGB ($p=0,032$). Natomiast u dzieci leczonych VPA odstawienie AEDs było znamionnie mniej częste ($p=0,0005$). W odstawieniu AEDs istotne statystycznie było także wczesne rozpoznanie napadów padaczkowych. Odstawienie leków przeciwpadaczkowych było trwałe i przez 2–7 lat po odstawieniu AEDs nie stwierdzano u pacjentów nawrotu napadów. Mediana okresu obserwacji dzieci wynosiła 5 lat, bez różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami. Prawidłowo rozwijało się 64 (46,4%) dzieci, u 74 (53,6%) rozpoznano różne postaci mózgowego porażenia dziecięcego (MPD). Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami A, B, C dotyczących prawidłowego rozwoju badanych dzieci ($p=0,949$) ani też pomiędzy grupami dzieci nieleczonych i leczonych przeciwwirusowo – A i (B+C) ($p=0,893$). Wszystkie dzieci, u których było możliwe odstawienie AEDs rozwijały się prawidłowo (IQ >90). U 9 z 24 wartość IQ wynosiła >100 , najwyższa wartość IQ to 119. U 11 (17,2%) dzieci rozwijających się w granicach normy IQ stwierdzono objawy nadpobudliwości psychoruchowej, a u 11 (17,2%) występowało opóźnienie rozwoju mowy. Najczęściej rozpoznawano niedowład

spastyczny czterokończynowy – 65 z 74 (87,9%) dzieci z MPD. W wieku od 13 do 24 miesięcy zmarło czworo (2,9%) dzieci z MPD i lekooporną padaczką.

Na podstawie przeprowadzonych obserwacji i analizy statystycznej określono czynniki o znaczeniu prognostycznym dla pacjentów z objawową padaczką w zakażeniu cytomegalowirusem. Wykazano między innymi, że odstawienie leków przeciwpadaczkowych znamienne częściej było możliwe u dzieci z neuroinfekcją HCMV leczonych GCV ($p=0,009$) oraz u dzieci z prawidłowym wynikiem MR mózgu ($p=0,001$). Natomiast u dzieci leczonych VPA odstawiano AEDs ze znamienne mniejszą częstością ($p=0,0005$). Stwierdzono większą zależność prawidłowego rozwoju dzieci i odstawienia AEDs od rozpoczęcia leczenia GCV równocześnie z początkiem napadów padaczkowych lub w okresie do miesiąca od początku napadów w porównaniu z MPD od rozpoczęcia leczenia GCV równocześnie z początkiem napadów padaczkowych lub w okresie do miesiąca od początku napadów. Udowodniono również większą zależność MPD od rozpoczęcia leczenia GCV po okresie >2 miesięcy od wystąpienia pierwszych napadów padaczkowych w porównaniu z prawidłowym rozwojem dzieci i odstawieniem AEDs od rozpoczęcia leczenia GCV po okresie >2 miesięcy od wystąpienia pierwszych napadów padaczkowych. Na podstawie przeprowadzonych obserwacji klinicznych i analizy statystycznej wykazano ważną rolę zakażenia cytomegalowirusem diagnozowanego metodami PCR również w płynie mózgowo-rdzeniowym jako czynnika etiologicznego napadów padaczkowych, przede wszystkim u niemowląt w pierwszym kwartale życia. Napady padaczkowe u dzieci w pierwszych trzech miesiącach życia i bez objawów klinicznych zakażenia cytomegalowirusem przy urodzeniu są następstwem późnej wrodzonej infekcji HCMV w trzecim trymestrze ciąży lub okołoporodowej. W tej objawowej padaczce dominują napady zgięciowe i toniczno-kloniczne, często występują także stany padaczkowe, a napady częściowe złożone wcześniej rozpoznane i leczone rokują pomyślnie co do prawidłowego rozwoju psychoruchowego dzieci. Do możliwości stosowania monoterapii objawowych napadów padaczkowych w zakażeniu HCMV oraz prawidłowego rozwoju psychoruchowego dzieci pomyślnie rokuje pierwszy międzynaładowy prawidłowy zapis EEG. Zaobserwowano także, że w leczeniu napadów padaczkowych w zakażeniu cytomegalowirusem wigabatryna była skuteczniejsza niż kwas walproinowy. Leczenie preparatami ACTH opornych niemowlęcych napadów padaczkowych związanych z zakażeniem HCMV musi być stosowane wyłącznie z poprzedzającym i/lub równoczesnym leczeniem przeciwwirusowym gancyklowirem. Wykazano, że jak najwcześniejsza terapia gancyklowirem niemowląt z napadami padaczkowymi i bez objawów cytomegalii wrodzonej przy urodzeniu i wad OUN, a zwłaszcza z wcześniej wykrytym DNA HCMV w płynie mózgowo-rdzeniowym potwierdzającym infekcję OUN, ma istotny wpływ zarówno na poprawę rokowania co do dalszego prawidłowego rozwoju tych dzieci, jak i na skuteczne odstawienie leków przeciwpadaczkowych. Szczególnie ważny jest wtedy maksymalnie krótki interwał pomiędzy począt-

kiem napadów padaczkowych a włączeniem leczenia przeciwwirusowego GCV, który ma nawet większe znaczenie w pomyślnym rokowaniu w leczeniu objawowej padaczki w zakażeniu cytomegalowirusem niż długość stosowanej dożylnie kuracji przeciwwirusowej. Wykazano również, że u dzieci z objawową padaczką w zakażeniu cytomegalowirusem możliwe jest trwale odstawienie leków przeciwpadaczkowych nawet u pacjentów z napadami zgięciowymi w następstwie neuroinfekcji cytomegalowirusowej. Jednak u licznej grupy badanych dzieci, zwykle z wadami mózgu i wysokimi mianami przeciwciał HCMV IgG i HCMV IgM rozpoznano mózgowo-porażenie dziecięce i to głównie pod postacią niedowładu spastycznego czterokończynowego. Przeprowadzone obserwacje pozwoliły na opracowanie algorytmu diagnostyczno-terapeutycznego w padaczce objawowej w zakażeniu cytomegalowirusem, uwzględniającego wskazania do przeciwwirusowego leczenia niemowląt gancyklowirem oraz możliwość stosowania kuracji tetracosactide (Synacthen depot).

W dniu 3.11.2010 r odbyło się kolokwium habilitacyjne dr Anny Kostery-Pruszczyk z Kliniki Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Praca habilitacyjna była zatytułowana: Charakterystyka kliniczna i elektrofizjologiczna miastonii seronegatywnej i zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona. Opiekunem pracy był prof. dr hab. med. Hubert Kwieciński, zaś recenzentami: prof. dr hab. med. Urszula Fiszer, prof. dr hab. med. Andrzej Bogucki, prof. dr hab. med. Wojciech Kozubski i prof. dr hab. med. Zbigniew Stelmasiak.

STRESZCZENIE

Wstęp. Miastenia (MG) i zespół miasteniczny Lamberta-Eatona (LEMS) są rzadkimi chorobami autoimmunologicznymi, których wspólną cechą kliniczną jest osłabienie i nadmierna męczliwość mięśni szkieletowych. Objawy kliniczne są wynikiem zaburzeń transmisji nerwowo-mięśniowej, które można wykazać wykonując diagnostyczne badania elektrofizjologiczne: elektrostymulacyjną próbę męczliwości (RNS) i elektromiografię pojedynczego włókna mięśniowego (SFEMG). Poprawa objawów klinicznych po podaniu leków z grupy inhibitorów acetylocholinestazy traktowana jest jako pomocnicze kryterium rozpoznania MG. LEMS jest u 60% pacjentów zespołem paranowotworowym, stąd konieczność różnicowania z MG. Markerem immunologicznym potwierdzającym rozpoznanie MG u około 85% pacjentów są przeciwciała przeciwko postsynaptycznym receptorom acetylocholiny. Jest to tzw. seropozytywna MG (AChR-MG). Z kolei u 65–90% pacjentów z LEMS można wykryć przeciwciała przeciwko kanałom wapniowym bramkowanym potencjałem (VGCC). VGCC zlokalizowane są w błonie presynaptycznej. U pacjentów seronegatywnych rozpoznanie i różnicowanie MG z LEMS opierało się dotychczas głównie na badaniach elektrofizjologicznych.

W roku 2001 zidentyfikowano u niektórych pacjentów z seronegatywną uogólnioną MG przeciwciała przeciwko białku MuSK. Późniejsze badania wykazały duże różnice populacyjne w występowaniu MuSK-MG i możliwe odrębności kliniczne między nowo zdefiniowanymi grupami MG. Cel. (1) określenie częstości występowania MuSK-MG wśród polskich pacjentów z MG, (2) charakterystyka kliniczna i elektrofizjologiczna pacjentów z seronegatywnymi nabytymi chorobami złącza nerwowo-mięśniowego oraz (3) ocena odmienności klinicznych i elektrofizjologicznych MG i LEMS.

Materiał i metody: Grupa badana składała się ze 150 pacjentów: 62 z seropozytywną MG (AChR-MG, wiek 2–80 r.ż.), 9 z MuSK-MG (wiek 13–62 r.ż.), 72 z seronegatywną miastenią (SN-MG, tj. bez przeciwciał przeciwko AChR i MuSK; wiek 2,5–77 r.ż.) oraz 7 pacjentów z LEMS bez choroby nowotworowej (wiek 11–67 r.ż.). W skali MGFA oceniano objawy kliniczne w chwili zachorowania, ich maksymalne nasilenie i stopień nasilenia na koniec okresu obserwacji oraz lokalizację objawów klinicznych. Oceniano czułość diagnostyczną RNS i SFEMG w analizowanych grupach chorych oraz stopień torowania w badaniu RNS u pacjentów z MG i LEMS.

Wyniki. Pacjenci z MuSK-MG stanowili 14,7% pacjentów z uogólnioną miastenią bez obecności przeciwciał przeciwko AChR. Obecność przeciwciał anti-MuSK stwierdzono u jednej pacjentki poprzednio seropoztywnej (AChR-MG). Izolowane objawy oczne w momencie zachorowania występowały jedynie u 30% pacjentów z SN-MG i u 8% z AChR-MG. Objawy miasteniczne w MuSK-MG były bardziej nasilone niż w SN-MG ($p < 0,00058$). W MuSK-MG znacznie częściej niż w AChR-MG i SN-MG występowała duszność ($p < 0,0023$). Osłabienie mięśni karku istotnie częściej występowało w MuSK-MG w porównaniu z SN-MG ($p < 0,0037$). U jednego pacjenta z MuSK-MG stwierdzono zanik mięśni twarzy. Przełom miasteniczny przeżyło 55,6% pacjentów z MuSK-MG, 5,5% z SN-MG i 13% z AChR-MG ($p < 0,00035$ i $p < 0,035$). U jednej trzeciej pacjentów z MuSK-MG nie było poprawy po inhibitorach acetylocholinesterazy, a 33% chorych miało objawy nietolerancji tych leków. Postać kończynową MG, przypominającą klinicznie zespół Lamberta-Eatona, stwierdzono u 3% wszystkich pacjentów z miastenią. Pacjenci z LEMS prezentowali od początku uogólnione objawy mięśniowe z przewagą osłabienia mięśni ksoobnych kończyn dolnych i arefleksję. Badanie RNS było dodatnie u 90% pacjentów z AChR-MG i 50% z SN-MG ($p < 0,04$) oraz u 89% pacjentów z MuSK-MG. U jednej pacjentki z MuSK-MG stwierdzono prawidłowy zapis SFEMG z mięśnia słabego klinicznie. Torowanie w RNS stwierdzono u pięciu pacjentów z MG i u wszystkich z LEMS. Przeciwciała przeciwko VGCC były obecne u 71% pacjentów z LEMS i u żadnego z pięciu pacjentów z MG, u których stwierdzano torowanie w badaniu RNS. Torowanie przekraczające 100% stwierdzono u 87,5% pacjentów z LEMS oraz jednego pacjenta z AChR-MG (zespół nakładania MG/LEMS). Przyjęte dla torowania kryterium 60% pozwoliło na uzyskanie 100% czułości diagnostycznej RNS dla rozpoznania LEMS, nie zmieniając wysokiej swoistości tego badania.

Nie stwierdzono znamienych różnic w wynikach leczenia analizowanych grup pacjentów z MG.

Wnioski. (1). MuSK-MG jest rzadka wśród polskich pacjentów z MG, ma postać uogólnioną i wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia niewydolności oddechowej. (2). MuSK-MG charakteryzuje występowanie osłabienia mięśni karku, duszność, osłabienie i zanik mięśni twarzy oraz możliwość braku poprawy po inhibitorach cholinesterazy. (3). Stwierdzenie u pacjenta przeciwciał przeciwko AChR nie wyklucza rozwoju w przyszłości MuSK-MG ani współistnienia LEMS. (4). Zespół Lamberta-Eatona przebiega z przewagą osłabienia mięśni obręczy biodrowej. Rozpoznanie dwuobrczowej MG jest wskazaniem do rozszerzonej diagnostyki elektrofizjologicznej oraz badania przeciwciał przeciwko VGCC w celu różnicowania z LEMS (5). Przyjęcie 60% zamiast 100% torowania jako kryterium rozpoznania LEMS podnosi znacznie czułość diagnostyczną elektrostymulacyjnej próby męczliwości, nie obniżając jej swoistości. (6). Badania przeciwciał przeciwko AChR, MuSK i VGCC lub badania elektrofizjologiczne wykonane pojedynczo nie są wystarczające w diagnostyce chorób złącza nerwowo-mięśniowego. (7). Łączne wykonanie badań immunologicznych (przeciwciała przeciwko AChR, MuSK oraz VGCC) oraz badań elektrofizjologicznych pozwala na precyzyjne rozpoznanie miastenii, LEMS lub zespołu „nakładania się” tych chorób.

Główne osiągnięcia pracy habilitacyjnej to:

1. **Wprowadzenie po raz pierwszy w Polsce badania przeciwciał przeciwko białku MuSK oraz przeciwciał przeciwko kanałom wapniowym bramkowanym potencjałem do diagnostyki miastenii seronegatywnej i zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona.**

2. **Ocena częstości występowania miastenii z przeciwciałami przeciwko białku MuSK (MuSK-MG) wśród polskich pacjentów z miastenią.**

3. **Identyfikacja szczególnych cech fenotypowych MuSK-MG, w tym faktu wysokiego, przekraczającego 50%, ryzyka wystąpienia przełomu miastenicznego (ostrej niewydolności oddechowej) u pacjentów z tą postacią miastenii seronegatywnej.**

4. **Weryfikacja w materiale Kliniki Neurologii WUM klinicznych i elektrofizjologicznych kryteriów rozpoznawania zespołu miastenicznego Lamberta-Eatona.**

Wyniki pracy habilitacyjnej zostały dotychczas częściowo opublikowane w następujących pracach o łącznym współczynniku oddziaływania (IF) 6,421: • **Kostera-Pruszczyk A. i wsp. MuSK-positive myasthenia gravis is rare in the Polish population.** Eur J Neurol. 2008;15(7):720–724. IF 2,58 • **Kostera-Pruszczyk A. i wsp. Lambert-Eaton myasthenic syndrome in childhood.** Eur J Paediatr Neurol. 2009;13(2):194–196. IF 1,364 • **Kostera-Pruszczyk A., Kwieceński H. Juvenile seropositive myasthenia gravis with anti-MuSK antibody after thymectomy.** J Neurol. 2009;256(10):1780–1781 IF 2,477

Nowi specjaliści w zakresie neurologii dziecięcej

29 marca 2011 r. odbył się w Warszawie Państwowy Egzamin Specjalizacyjny w dziedzinie neurologii dziecięcej. Wszyscy zdający (10 lekarzy) uzyskali stopień specjalisty w dziedzinie neurologii dziecięcej.

Niestety nie możemy opublikować ich nazwisk ze względu na brak akceptacji Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi. W piśmie z dnia 6 lipca 2011 r. z-ca Dyrek-

tora Centrum Egzaminów Medycznych, powołując się na ochronę danych osobowych odmówił przekazania nazwisk lekarzy i tym samym nie wyraził zgody na ich publikację.

Spośród tego grona 5 osób zostało wyróżnionych przez Panią Minister Zdrowia Ewę Kopacz zaproszeniem w dniu 4 lipca do Ministerstwa Zdrowia i wręczeniem osobistych gratulacji.

Nowym specjalistom w dziedzinie neurologii dziecięcej towarzyszyli kierownicy ich specjalizacji.