

## Streszczenie

Padaczka lekooporna u niemowląt i małych dzieci jest ciężką, przewlekłą chorobą cechującą się wysokim ryzykiem powikłań, w tym zaburzeń neuropsychiatrycznych. Zespół Westa jest uważany za jeden z najcięższych zespołów padaczkowych związanych z padaczką lekooporną w najmłodszej grupie wiekowej. Terapia hormonem adrenokortykotropowym (ACTH) jest jedną z zalecanych metod leczenia zespołu Westa, jednak mechanizm przeciwdrgawkowego działania tego leku nie jest w pełni poznany. Uważa się, że przynajmniej częściowo za efekt przeciwpadaczkowy ACTH odpowiada jego wpływ na niezdefiniowane mechanizmy immunologiczne. W pracy prospektywnie obserwowałam stężenia wybranych cytokin u dzieci leczonych ACTH w celu wyznaczenia potencjalnych immunologicznych markerów lekooporności padaczki u dzieci, identyfikacji biomarkerów immunologicznych odpowiedzi na leczenie ACTH, a także poszukiwania mechanizmu immunologicznego jego działania przeciwdrgawkowego.

### Materiały i metody:

Do badania włączono 53 niemowlęta i małe dzieci z padaczką oporną na leki, otrzymujące ACTH<sub>1-24</sub>. Dwie grupy kontrolne stanowiły dzieci z padaczką, które zareagowały na pierwszy lek przeciwpadaczkowy i dzieci bez padaczki w wywiadzie. Analizowano stężenia we krwi następujących cytokin: IL-1beta, IL-1Ra, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa, INF-gamma, MCP-1 i MIP-1alfa w próbkach krwi pobranych w trzech punktach czasowych: V0 (przed leczeniem ACTH), V1 (po pierwszym intensywnym okresie leczenia ACTH) i V2 (na zakończenie terapii ACTH). Wyniki analizy w czasie V0 odnoszono do grup kontrolnych oraz odpowiedzi na leczenie w 2 punktach czasowych (V1, V2). Ponadto analizowano związek skuteczności leczenia ACTH z danymi klinicznymi, w tym z rodzajem napadów, wiekiem, czasem trwania choroby, etiologią padaczki, charakterem zapisów elektroencefalograficznych, dawką ACTH i innymi stosowanymi lekami przeciwpadaczkowymi. W analizie uwzględniono również trwałość efektu przeciwpadaczkowego stosowania ACTH w oparciu o ostatnią dostępną obserwację (analiza w punkcie „F-up”).

### Wyniki:

Terapia ACTH była skuteczna u 82% pacjentów w obserwacji krótkoterminowej (V0, 42/51), a u 68% w obserwacji długoterminowej (V2, 35/51). Uzyskałam statystycznie istotnie wyższe stężenia IL-1, IL-8 i MIP-1alfa na początku badania (V0) w grupie badanej w porównaniu z grupami kontrolnymi. ACTH istotnie zmniejszał stężenia IL-6, IFN-gamma

i MCP-1 w czasie między V0 i V1, jednak efekt ten był krótkotrwały i nie stwierdziłam istotnych zmian w stężeniach cytokin między V2 a V0. Analiza w dalszej obserwacji (F-up) pozwoliła na zidentyfikowanie potencjalnego markera immunologicznego odpowiedzi na leczenie ACTH w postaci wyższego stężenia IL-10 przed włączeniem leczenia ACTH (w V0). Moje badanie wykazało brak pozytywnego wpływu wyższych dawek ACTH na efekt kliniczny terapii. Obserwowałam istotnie niższe stężenia IL-10 i IFN-gamma w grupie chorych otrzymujących lewetyracetam, natomiast stężenie TNF-alfa było wyższe, a stężenie MIP-1alfa niższe w grupie otrzymującej kwas walproinowy.

Wnioski:

Wyższe stężenia IL-1, IL-8 i MIP-1 alfa obserwowane były u niemowląt i małych dzieci z padaczką lekooporną w porównaniu do dzieci bez padaczki lub z padaczką wrażliwą na leki, stąd cytokiny te być może mogą być markerami lekooporności padaczki. Wyższe wyjściowe stężenie IL-10 może być znacznikiem skutecznej odpowiedzi na leczenie ACTH. ACTH zmienia istotnie stężenia IL-6, IFN-gamma i MCP-1 we krwi pacjentów z padaczką, co może wskazywać, że cytokiny te uczestniczą w mechanizmie działania przeciwpadaczkowego ACTH. Ponadto wydaje się, że mechanizmy immunologiczne są również zaangażowane w działanie klasycznych leków przeciwpadaczkowych.