

EPILEPTIČKI NAPADAJI ZBOG METABOLIČKIH BOLESTI

LJERKA CVITANOVIĆ-ŠOJAT*

Epileptički napadaji koji su različitog oblika i učestalosti, tvrdokorni na liječenje i počinju u najranijoj dječjoj dobi, upućuju na metaboličku bolest kao mogući uzrok. Mogu biti jedini i prvi klinički znak kod poremećaja u metabolizmu neurotransmitera, sindromu Alpers ili Menkes, lizosomskim bolestima, kod poremećaja u metabolizmu ureje, kod nekih organoacidopatija, mitohondrijskih poremećaja, ceroidne lipofuscinoze, Gaucher tip III, Niemann-Pick C, mukopolisaharidoze tip III i dr. Oblik epileptičkih napadaja je različit: u novorođenčadi se javljaju ponavljajući parcijalni klonički, zatim tonički, generalizirani tonički, mioklonije, spazmi, motorički automatizmi očnim jabučicama, oro-bukalni pokreti s pokretima jezika, epileptički status; u ranoj dojenačkoj dobi javljaju se jednostavni parcijalni motorni napadaji, tonički napadaji ili spazmi, a kasnije u kliničkoj slici dominiraju miokloni napadaji ili masivni mioklonus. EEG je obično promijenjen sa poremećajem osnovnog ritma ili se vide fokalna izbijanja, burst-suppression ili hipsaritmija. MR mozga često ne pomaže u dijagnostici, jer su promjene nespecifične (atrofija mozga ili usporena mijelinizacija) ili je nalaz normalan. Preporuča se metabolički probir i laboratorijska obrada za postavljanje dijagnoze: u plazmi se određuje glukoza, elektroliti, amonijak, laktat, aminokiseline, vrlo dugi lanci masnih kiselina, izoelektrofokusanje transferina; u urinu se određuju amino i organske kiseline, pipekolna kiselina, purini i pirimidini, sulfidni test; obrada lumbalnog likvora. Prepoznavanje i rano otkrivanje metaboličkih bolesti kod epileptičkih encefalopatija i epileptičkih sindroma je od velikog značaja, jer se neke od tih bolesti mogu uspješno liječiti.

Deskriptori: EPILEPSIJA U DJECE - UZROCI, METABOLIČKE BOLESTI - EPILEPTIČKI NAPADAJI, LIJEČENJE

UVOD

Kod početka epileptičkih napadaja u najranijoj dječjoj dobi ili ako se radi o farmakorezistentnoj epilepsiji, moramo misliti da je mogući uzrok i prirođena greška metabolizma, a one su zastupljene kao uzrok epilepsija u 1-2% djece. Epileptički napadaji mogu biti prvi klinički znak moguće metaboličke bolesti. Kod bolesti nakupljanja, amino ili organoacidopatija, nedostatka inhibitornih neurotransmitera ili smanjenja energetskog metabolizma u mozgu može doći do povećane ekscitabilnosti neurona i sniženja praga za konvulzije. Kod nekih metaboličkih bolesti liječenje može dovesti do

potpunog ili djelomičnog nestanka svih simptoma, kao na primjer kod poremećaja u sintezi serina, kod manjka piridoksina, piridoksalfosfata, molibdena, folne kiseline, kobalamina, biotinidaze, kod nedostatka transportera glukoze tip 1 ili poremećaja u metabolizmu kreatina (1).

Epileptički napadaji mogu biti jedini i prvi klinički znak kod sindroma Alpers ili Menkes, lizosomskih bolesti, kod poremećaja u metabolizmu ureje, nekih organoacidopatija, mitohondrijskih poremećaja, ceroidne lipofuscinoze, Gaucher tip III, Niemann-Pick C, mukopolisaharidoze tip III i dr. (2). U ovih bolesti liječenje može djelomično pomoći ili neće pomoći, važno je genetsko savjetovanje. Kako razni oblici epileptičkih napadaja mogu biti jedini klinički simptom primarno metaboličke bolesti, treba načiniti pretrage prema dobi bolesnika i potvrditi ili odbaciti tu sumnju (3). Važno je postaviti dijagnozu metaboličke bolesti, jer su kod većine njih antiepileptici neučinkoviti i radi se o tvrdokornim simpto-

matkim epileptičkim napadajima. Kod nekih metaboličkih bolesti moguće je specifično liječenje, pa i zbog toga treba pomišljati na njeno postojanje.

Metaboličke bolesti kod kojih epileptički napadaji mogu biti prvi znak bolesti možemo podijeliti na one gdje postoji *poremećaj* u energetskom metabolizmu (hipoglikemija, GLUT1, glikoliza, Krebsov ciklus, respiratorni lanac, deficit kreatina), u razgradnji (sinteza serina), kofaktora (piridoksin, piridoksalfosfat, folna kiselina, biotinidaza), neurotransmitera (GABA transaminaze, metabolizam kofaktora).

Kod nekih metaboličkih bolesti dolazi do *nagomilavanja* neurotoksičkih metabolita (GAMT deficijencija, adenil-sukcinat liaza, neketotička hiperglicinemija) ili kompleksnih molekula (ceroidna lipofuscinoza, Niemann Pick tip C, Tay Sachs, sialidoza I). Uzroci mogu biti i kompleksni kao kod cerebralnih displazija i poremećaja migracije (poremećaj

*KB "Sestre milosrdnice"
Klinika za pedijatriju
Neuropedijatrijski odsjek

Adresa za dopisivanje:
Doc. dr. sc. Ljerka Cvitanović-Šojat
KB Sestre milosrdnice
Klinika za pedijatriju
10000 Zagreb, Vinogradska cesta 29
E-mail: ljerka-cvitanovic.sojat@zg.t-com.hr

peroksizomskog metabolizma, nedostatak molibdena ili sulfite oksidaze, CDG sindrom, deficit piruvat dehidrogenaze) (4).

EPILEPTIČKI NAPADAJI U NOVOROĐENAČKOJ DOBI

Konvulzije uz hipoglikemiju

Hipoglikemija se može javiti u bilo kojoj životnoj dobi i ima mnoge uzroke. Hipoglikemijom se smatra vrijednost glukoze <1,1 mmol/L kod nedonoščadi, a u donošenog novorođenčeta u prvih 72 h života hipoglikemijom se smatra nalaz glukoze u krvi <1,67 mmol/L. Kod donošene novorođenčadi nakon 72 h života, kod dojenčadi, male djece i odraslih hipoglikemijom se smatra nalaz glukoze u krvi <2,5 mmol/L. Uz hipoglikemiju se javljaju razni simptomi prema dobi, ali su najznačajniji oni koji nastaju zbog smanjenog prolaza glukoze kroz krvno-moždanu barijeru i promjena koje nastaju u energetsom metabolizmu u mozgu, a posljedično se javljaju konvulzije i koma. Ako hipoglikemija perzistira ili se ponavlja i rezultira konvulzijama i komom, treba usmjeriti laboratorijske pretrage za otkrivanje uzroka. Može se raditi o hormonalnim poremećajima. Može se raditi o prirođenim bolestima metabolizma kao što je poremećaj u mitohondrijskom metabolizmu, kod poremećaja glukoneogeneze, poremećaja oksidacije masnih kiselina, kod glikogenoza ili kod organoacidopatija. Kod novorođenčadi s prolongiranim konvulzijama uslijed hipoglikemije može nastati oštećenje okcipitalnog režnja i leziona epilepsija. Konvulzije kao posljedica hipoglikemije mogu uzrokovati hipokampalnu sklerozu i epilepsiju temporalnog režnja (5-7).

Konvulzije ovisne o piridoksinu

Nedostatak piridoksina javlja se u 1:50000-100000 novorođenih, nasljeđuje se autosomno recesivno. Mutacija dovodi do deficita antikitin ALDH7A1 gena koji kodira semialdehidnu dehidrogenazu koja sudjeluje u razgradnji lizina. U anamnezi je 1/3 djece imala peripartalnu asfiksiju. Napadaji se mogu javiti od poroda do 4 g. života: fokalni, generalizirani, epileptički status koji može biti i

unilateralan, Westov sindrom. Prisutne su hiperekscitabilnost i plač. Na EEG-u su prisutni: burst suppression, fokalna ili generalizirana izbijanja. Na MR mozga vide se: proširene komore, povišeni je intrakranijalni tlak. Dijagnoza se postavlja nalazom povišenih vrijednosti alfa-aminoadipnog semialdehida (α -AASA) i pipekolne kiseline (PA) u urinu, plazmi i likvoru. Potvrda dijagnoze je i prekid epileptičkog statusa s iv. B6-HCL 100-500 mg (mogućnost javljanja apneje i potrebna kratkotrajna arteficialna ventilacija). Nastavak liječenja: 15-50 mg/kg/24 h, na EEG-u bez epileptičkih izbijanja. Fenobarbital u početku prekida napadaje. Trajna terapija kroz cijeli život: B6 0,5-300 mg/24 h. U febrilitetu se javljaju napadaji, treba povećati dozu 2 \times kroz prva 3 dana. Nuspojava: polineuropatija kod doze od 1000 mg/24 h. Prognoza razvoja ovisi o ranoj dijagnozi i liječenju (8, 9).

Konvulzije koje prestaju na davanje piridoksal fosfata

Nasljeđivanje je autosomno recesivno, mutacija PNPO gena za pyridoks(am)in 5'-fosfatnu oksidazu. Napadaji se počnu javljati nakon poroda, javlja se epileptički status. Novorođenče ima mikrocefaliju, hipotono je. Na EEG-u su prisutni burst suppression i multifokalna izbijanja. Dijagnoza se može postaviti nalazom u likvoru niskih vrijednosti homovanilične i 5-hidroksiindolacetične kiseline, a povišenih vrijednosti glicina i treonina. Povišene su vrijednosti α -AASA i PA u urinu, plazmi i likvoru. Povišena je vrijednost vanilaktata u urinu. Ako napadaji ne prestaju na 200-250 mg/24 h piridoksina, daje se 30 mg piridoksalfosfata 24 h/4 doze i dolazi do prestanka napadaja (moguća pojava apnea), nastavlja se monoterapija piridoksalfosfatom (10).

Konvulzije koje prestaju na davanje folne kiseline

Nalazi se deficit alpha-AASA dehidrogenase i mutacija u ALDH7A1 (antiq-uitin) genu, pa su prema tome konvulzije koje prestaju na davanje folne kiseline identične epilepsiji koja prestaje na piridoksin. Nasljeđivanje je autosomno

recesivno. U kliničkoj slici su prisutne novorođenačke konvulzije s početkom od nekoliko sati do nekoliko dana od poroda, miokloni napadaji, makrocefalija, prolazna dilatirajuća kardiomiopatija. Na EEG-u se vide multipli šiljci, multifokalna izbijanja ili hipsaritmija. Na MR mozga je promjena signala na T2 frontalno i parijetalno, uz umjerenu atrofiju mozga. Dijagnoza se postavlja nalazom "nepoznate" supstance na HPLC kromatografiji, nalazom neutralnih aminokiselina u CSF i kliničkim odgovorom na primjenu folne kiseline. U terapiji se daje iv. folna kiselina 3 mg/kg/24 h/3 doze. PO folna kiselina 2-5 mg/kg/dan. U pacijenata konvulzije se smiruju na davanje raznih antiepileptika i piridoksina. Mnogi bolesnici su na kontinuiranoj antiepileptičkoj terapiji i folnoj kiselini. Konvulzije obično prestanu nakon povišenja doze folne kiseline. Prognoza: iako nemaju konvulzije, pacijenti su teško psihomotorno retardirani (11).

Poremećaj u biosintezi serina

Opisan je deficit 3-fosfoglicerat dehidrogenaze i 3-fosfoserin fosfataze. Nasljeđivanje je autosomno recesivno. U kliničkoj slici prisutni su mikrocefalija, psihomotorna retardacija, polineuropatija, katarakta i hipogonadizam. Napadaji su raznog oblika i javljaju se između 2. i 14. mjeseca života, klinička slika može odgovarati Westovom sindromu. EEG je multifokalno ili hipsaritmički promijenjen. Na MR mozga usporena je mijelinizacija, smanjena je bijela masa i prisutna atrofija mozga. Dijagnoza se postavlja nakon gladovanja, serin je u plazmi snižen za 25-50%, u likvoru za 15-25%. Snižene su i vrijednosti glicina u plazmi, likvoru i fibroblastima. U terapiji se daje L-serin 400-500 mg/kg/24 h/4-6 doza i po potrebi L-glicin 200-300 mg/kg/24 h/4-6 doza. Napadaji prestaju nakon 1-2 tj. vrijednosti serina i glicina u plazmi i likvoru postaju normalne, razvoj je loš (12).

Nedostatak kofaktora molibdena

Kofaktor molibden neophodan je za funkciju 3 enzima: sulfite oksidaze, ksantin dehidrogenaze i aldehid oksidaze, pa je sinonim za nedostatak molibde-

na i nedostatak ova tri enzima. Nedostatak kofaktora molibdena uzrokovan je mutacijama u genu MOCS1 odnosno grupi A, mutacijom u genu MOCS2 odnosno komplementarnoj grupi B i mutacijom u genu gefirin (GPH) odnosno komplementarnoj grupi C. Fenotip je u svim mutacijama isti, a mutacija u MOCS1 se javlja u 2/3 slučajeva. U neonatalno doba javlja se epileptička encefalopatija sa konvulzijama koje se ne prekidaju antiepilepticima, javljaju se mioklonije, prisutan je opistotonus, dizmorfija lica, nistagmus, dislokacija očne leće, spastična kvadripareza, iritabilnost, progresivna psihomotorna retardacija. Na MR mozga vidi se difuzna atrofija mozga, gliozna u bijeloj tvari, stanjeni korpus kalozum. Dijagnoza se postavlja u urinu sulfitnim testom, određivanjem purina; u serumu se određuju aminokiseline, a snižene su vrijednosti urata. Enzimski testovi i dokazivanje mutacije potvrđuju dijagnozu. Nema odgovarajuće terapije (13).

Poremećaj u metabolizmu kobalamina

Deficit kobalamina C/D je prirodna greška intracelularnog metabolizma kobalamina. Klinička slika: početak od novorođenačkog doba (80%) pa do adolescencije. Konvulzije su dio slike teškog bolesnog djeteta, javljaju se od novorođenačkog doba do 4 g: fokalni klonički napadaji, generalizirani toničko klonički napadaji, epileptički status. Nastupa brza deterioracija, slabo uzimanje hrane, letargija. Nalaze se snižene vrijednosti kobalamina C u krvi, makrocitna anemija i multisistemne mikroangiopatije. Na EEG-u se prikazuju fokalna ili multifokalna izbijanja. Na MR mozga se prikazuje periventrikularna demijelinizacija i jaka atrofija mozga.

Dijagnoza se postavlja nalazom u serumu viših vrijednosti metilmalonske kiseline, homocistina i homocisteina, a snižene su vrijednosti metionina. U urinu su povišene vrijednosti metilmalonske kiseline. Terapija: im. hidrokobalamin 1-2 mg/tjedno, PO betain 3-6 mg/24 h + folna kiselina 5 mg/24 h. Kod kasne dijagnoze oštećenja mozga su ireverzibilna (14).

Nedostatak adenilsukcinat liaze

Nedostatak adenilosukcinat liaze je autosomno recesivno oboljenje zbog de novo mutacija u sintezi purina. Epileptički napadaji počnu u neonatalno doba, a zatim se razvija epileptička encefalopatija, psihomotorna retardacija, hipotonija i autistično ponašanje. Na EEG-u prisutni burst suppression. Dijagnoza se postavlja nalazom sukcinilpurina u urinu (Bratton Marshal test) i u likvoru, mjerenjem purina i pirimidina u urinu. Nema mogućeg liječenja (15, 16).

Ne-ketotička hiperglicinemija

To je autosomno recesivna bolest s mutacijama u AMT ili GLDC genima što dovodi do poremećaja u razgradnji glicina. U prvim satima života javljaju se apnee, letargija, hipotonija, konvulzije, štucaje, oftalmoplegija i respiratorni problemi. Na EEG-u se vidi burst suppression. Povišene su vrijednosti glicina u krvi, urinu i likvoru; likvor/krv >0,08. Diferencijalno dijagnostički treba isključiti nedostatak sulfitne oksidaze i molibdena, kao i asfiksiju. Nema djelotvorne terapije (17).

Hiperamonijemija

Kod zdrave novorođenčadi vrijednosti amonijaka su <100 $\mu\text{mol/L}$, a kod bolesne su >180, može se sumnjati na metaboličku bolest ako su vrijednosti >200. Nakon novorođenačkog doba vrijednosti amonijaka se kreću od 40 do 80 $\mu\text{mol/L}$, a sumnja se na metaboličku bolest ako su iznad 100. Primarni uzrok hiperamonijemije su mutacije gena koji kodiraju enzime ciklusa ureje: ornitin karbamil transferazu (OTC), karbamil fosfat sintetazu, argininosukcinat sintetazu (citrulinemija), argininosukcinat liazu i arginazu.

Sekundarni uzroci hiperamonijemije su organoacidopatije (propionska ili metilmalonska acidurija), zatajenje jetre, otvoren venozni duktus ili respiratorni distress. Također su vrijednosti amonijaka povišene kod pojačane mišićne aktivnosti kod asistiranog ventilacije, kod respiratornog distresa ili neposredno nakon generaliziranih konvulzija. Nedostatak

OTC je X-vezana greška metabolizma (nasljeđuje se recesivno ili dominantno), a ostali nedostaci enzima u ciklusu ureje nasljeđuju se autosomno recesivno.

Novorođenče s hiperamonijemijom u prvim danima života postaje pospano, odbija hranu, hiperventilira, javljaju se konvulzije, progresivna encefalopatija, duboka koma, febrilitet, intrakranijalna hemoragija zbog poremećaja u koagulaciji. Kod dojenčeta ili manjeg djeteta prvi simptomi su usporen somatski razvoj, inapetencija, povraćanje, kronični neurološki simptomi, povremene encefalopatije s letargijom i konvulzijama. Kod adolescenata su prisutni kronični neurološki i psihijatrijski simptomi, smetnje ponašanja, povremena dezorijentiranost, letargija, psihoza, ponavljajuće encefalopatije nakon unosa puno bjelančevina, kod katabolizma ili stresa.

Hitnim pretragama treba pronaći uzrok zbog primjene adekvatnog liječenja. Liječenje se sastoji u prekidu unosa amonijaka odnosno prekida se unos bjelančevina, a nastoji se pospješiti izlučivanje amonijaka iz organizma. Daju se iv. infuzije 10% glukoze, arginin hidroklorida, Na-benzoata, Na-fenilacetata, karnitina. Ako su vrijednosti amonijaka u plazmi >500 $\mu\text{mol/L}$, potrebna je detoksifikacija plazmaferezom ili hemodijalizom (18-20).

Dijagnostički postupnik

Kod prvog epileptičkog napadaja nepoznatog uzroka preporučuju se slijedeće pretrage: glukoza i elektroliti u krvi, ketoni u urinu, UZV mozga, EEG, MR mozga. Primijeniti iv. fenobarbital ili/i benzodiazepine. Potrebno je zalediti plazmu, urin i cerebrospinalni likvor za daljnje pretrage. Ako napadaji nisu prestali preporuča se primijeniti iv. piridoksin 100 mg/kg i nastaviti kroz 3 dana 30 mg/kg na dan (maksimalno 200 mg dnevno). Ako se ne prekinu epileptički napadaji dati iv. folnu kiselinu 3-5 mg/kg/dan. Ako ne dođe do prekida dati iv. piridoksal fosfat od 30 do 50 mg/kg/dan kroz 3-4 dana. Ako se prekinu napadaji nastaviti davati ili piridoksin ili piridoksal ili folnu kiselinu i izostaviti ostale lijekove. Ako nije došlo do prekida napadaja preporuča se napraviti:

- Likvor: glukoza, laktat, piruvat, aminokiseline, pipekolnu kiselinu i neurotransmitere (5-hidroksiindolactena kiselina (5-HIAA), vanilil-mandelična kiselina (VMA), 5'-metiltetrahidrofolna kiselina (5 MTHF)).
- Krv: glukoza, acilkarnitin, aminokiseline, amonijak, laktat, piruvat, acido bazni status, vrlo dugi lanci masnih kiselina, bakar, ceruloplazmin.
- Urin: organske i aminokiseline, purin, pirimidin, guanidinoacetat, kreatin, sulfitni test, alfa-aminoadipični semialdehid.

EPILEPTIČKI NAPADAJI U DOJENAČKO DOBA

Nedostatak glukoznog prijenosnika tip 1 (GLUT1) - bolest De Vivo

Nasljeđivanje je autosomno dominantno, nađene razne mutacije SLC2A1 gena koji se nalazi na kromosomu 1p35-31. U kliničkoj slici prisutno je nekoliko fenotipova. Kod epileptičke encefalopatije dominiraju konvulzije koje se javljaju od poroda pa do 5 mj. života sa ritmičnim pokretima očnih jabučica, fokalnim napadajima, generaliziranim toničko-kloničkim napadajima, mioklonijama i absansima.

Mikrocefalija nastaje s vremenom u 75% bolesnika (opseg glave je <3 percentile). Usporen je psihomotorni razvoj, a prisutna je hipotonija, spastičan i ataktičan hod, poremećaji pokreta, poremećen je razvoj govora. Javljaju se paroksizmi hemiplegije, smetenosti i prestanka govora. Nastaje pogoršanje simptoma u gladovanju. EEG: interiktalno može biti normalan, naročito nakon obroka, obično se nalazi žarište temporalno i okcipitalno, kao i paroksizmi šiljak val kompleksa 2,5-3 Hz. MR mozga je urednog nalaza. Dijagnoza se postavlja obradom lumbalnog likvora nakon 4-6 h gladovanja, GUL je $0,33 \pm 0,07$ mmol/L, odnosno iznosi oko 37% nalaza GUK-a. U likvoru je potrebno načiniti i laktat (snižen ili normalan nalaz), proteine i stanice. GUK je potrebno uzeti prije lumbalne punkcije. Dijagnoza se postavlja nalazom sniženog uptake glukoze u eritrocitima seruma, snižena je i GLUT1

imunoreaktivnost u eritrocitima seruma, nalazom mutacija. Terapija je ketogena dijeta sa ketonima kao alternativnim izvorom energije za mozak u prvih 10 g. života. Ta terapija prekida epileptičke napadaje i poboljšava motoričke funkcije. Uz ketogenu dijetu daje se i 50 mg/kg/24 h karnitina i 600-1800 mg alfa-lipoične kiseline/24 h. Nakon postavljanja dijagnoze GLUT1 treba prestati davati barbiturate, diazepam i kloralhidrat, jer prekidaju transport glukoze kroz krvno-moždanu barijeru. Ako su potrebni i antiepileptici treba davati karbamazepin ili fenitorin. Inhibitori GLUT1 funkcije su i teofilin, kafein, triciklički antidepressivi, alkohol i zeleni čaj (21, 22).

Nedostatak kompleksa piruvat dehidrogenaze

Kompleks piruvat dehidrogenaze (PDK) je mnogostruki enzimski kompleks koji se nalazi u mitohondriju i sastoji se od: E1 (dekarboksilaza, tetramer sa proteinima 2α i 2β podjedinice); E2 (aciltransferaza), E3 (dihidrolipoamid dehidrogenaza) i E3PB (protein X). PDK treba i kofaktore tiamin, pirofosfat, alfa-lipoičku kiselinu, FAD, NAD⁺ i koenzim A. PDK katalizira biosintezu piruvata u acetil-koenzim A. E1- α podjedinica ima najvažniju ulogu u PDK, nalazi se na Xp22.2-p22.1 regiji, nađeno je više od 90 mutacija. E1- β enzim se nalazi na 3p13-q23. Gen za X protein PDK nalazi se na 11p13 i nasljeđuje se autosomno recesivno. E3 enzim nalazi se na kromosomu 7q31-32 i nasljeđuje se autosomno recesivno. Deficit u PDK smanjuje stvaranje citrata, nastaje deficit energije naročito u mozgu, a veličina deficita ovisi o rezidualnoj aktivnosti enzima. Najčešći su poremećaji u X-vezanom E1 α genu, mutacije mogu biti male i asimptomatske, naročito kod ženske djece.

Kod vrlo malih količina rezidualnog enzima nastaju malformacije u razvoju mozga zbog manjka energije za vrijeme neuronalnog razvoja. Morfološke abnormalnosti nastaju prije 10. tjedna gestacije, većina ih ima agenezu korpus kalozuma. Djeca kod kojih jako izraženi simptomi počinju nakon poroda imaju obično <15% rezidualne aktivnosti enzima i umiru tijekom prve godine života.

Ako je PDK aktivnost >25%, simptomi bolesti su manje izraženi i javljaju se kasnije u dojenačkoj dobi kao psihomotorno zaostajanje i dizmorfija. Nakon dojenačke dobi djeca imaju ataksiju ili intermitentnu letargiju. Kod disfunkcije E1 α enzima, koji se nalazi na X kromosomu, djevojčice heterozigoti imaju izražene simptome, najčešće je to Westov sindrom i progresivna neurološka deterioracija. Kod dječaka su simptomi jače izraženi, imaju jako izraženu laktičnu acidozu i Leigh sindrom.

Osim Westovog sindroma napadaji mogu biti miokloni ili toničko-klonički. Kod djece s laktičnom acidozom prisutna je progresivna encefalopatija, hipotonija, koreoatetoza i ataksija. Može biti prisutna mikrocefalija. Distonija je povremena ili progresivna, prisutan je tremor, diplegija ili kvadruplegija, odsutni su tetivni refleksi i pozitivan je Babinski. Dijagnoza se postavlja nalazom povišenih vrijednosti laktata i piruvata i normalnim odnosom laktar/piruvat u plazmi, urinu i likvoru. Enzimska ispitivanja se rade u fibroblastima i mišiću. Terapija nije efikasna, daje se ketogena dijeta i 500 do 2000 mg tiamina dnevno. Prognoza je loša (23).

Nedostatak kreatina

Sindrom deficita kreatina u mozgu je skupina prirodnih grešaka u metabolizmu kreatina koja se sastoji od dva autosomno recesivna poremećaja u biosintezi kreatina - nedostatak arginin-glicin amidotransferaze (AGAT) ili guandinoacetat metiltransferaze (GAMP) i X vezanog poremećaja koji zahvaća prijenosnik kreatina (nedostatak SLC6A8) (23). U kliničkoj slici kod nedostatka AGAT prisutna je umjerena mentalna retardacija, autističko ponašanje, razni oblici epileptičkih napadaja i usporen razvoj govora. Kod nedostatka GAMT epileptički napadaji su prisutni od novorođenačke dobi, prisutno je psihomotorno propadanje, javljaju se febrilne konvulzije i generalizirani toničko-klonički, miokloni ili astatički napadaji, kao i ekstrapiramidni simptomi. Kod nedostatka SLC6A8 prisutna je mentalna retardacija, poremećaj ekspresivnog govora. Dijagnoza se postavlja in vivo na 1H MRS gdje se na-

lazi nedostatak kreatina, na MR mozga se vide promjene u globus palidusu. Na EEG se nalaze paroksizmi šiljaka i sporih valova, izmijenjen je osnovni ritam. U urinu i plazmi snižene su vrijednosti guanidinoacetičke kiseline (GAA) kod nedostatka AGAT, a kod nedostatka GAMT vrijednosti GAA su povišene. U urinu dječaka sa nedostatkom SLC6A, nađen je sniženi odnos kreatin/kreatinin. Liječenje je uspješno kod AGAT i GAMT: kreatin monohidrat 350-2 gr/kg/24 h uz restrikciju arginina u prehrani, daje se i ornitin 100 mg/kg/24 h. Dolazi do prekida epileptičkih napadaja i antiepileptička terapija se prekida. Ovo liječenje ima slab utjecaj na razvoj govora. Za nedostatak SLC6A nisu poznate uspješne terapijske smjernice (24).

Nedostatak biotinidaze

To je autosomno recesivna metabolička bolest s mutacijama u BTBD9 genu što dovodi do deficita biotinidaze i poremećaja u metabolizmu biotina (vitamin H). Serumska biotinidaza katalizira hidrolizu biocitina (koji normalno nastaje kod degradacije karboksilaze uz posredovanje biotina) do biotina i lizina, uz stvaranje slobodnog biotina. Biotin je u vodi toplivi vitamin i koenzim za 4 mitohondrijske karboksilaze: piruvat karboksilazu (PCC), propionil-CoA karboksilazu (PCCA), alpha-metilcrotonil-CoA karboksilazu (MCCC1) i acetyl-CoA karboksilazu (ACACA).

Zbog nedostatka biotina nastaje mnogostruki deficit karboksilaze: 1. poremećaj holokarboksilaza sintetaze i 2. poremećaji zbog nedostatka biotinidaze. Kod 1. poremećaja simptomi počinju u novorođenačko doba sa konvulzijama i laktičnom acidozom, konvulzije se prekidaju visokim dozama biotina 10-20 (-40) mg/24 h. Kod 2. poremećaja simptomi počinju u dojenačko doba ili u ranom djetinjstvu. Vrijeme javljanja prvih simptoma i klinička slika ovise o tome da li je deficit biotinidaze potpun ili djelomičan. Konvulzije se javljaju u prva 3 m. života, javljaju se i mioklonije i infantilni spazmi. Djeca su hipotona. Prisutna je i atrofija optičkog živca, imunodeficijencija, atopijski dermatitis, a alopecija može i ne mora biti prisutna. U terapiji davanje

5-10 mg biotina dnevno dovodi do prekida konvulzija i druga antiepileptička terapija nije potrebna. Dijagnoza se postavlja prema neurološkim i kutanim simptomima, uz nalaz povišenih vrijednosti laktata, amonijaka i aminokiselina u plazmi, a vrijednosti karnitina su snižene. U urinu su povišene vrijednosti laktata i prisutna je organska acidurija (naročito 3-OH-izovalerijanska kiselina). U metaboličkom probiru su povišene vrijednosti acilkarnitin 3-OH izovalerilkarnitina. Mjere se vrijednosti biotinidaze (plazma) i karboksilaze (fibroblasti, limfociti). Sekundarni deficit biotina može nastati kod liječenja valproatom, također i kod konzumacije velike količine sirovog bjelanjka jajeta (26, 27).

Organske acidurije

Organske acidurije su poremećaji intermedijarnog metabolizma, dolazi do nagomilavanja karboksilnih kiselina, a dijagnosticiraju se sa CG/MS analizom urina. Neki bolesnici imaju opće sistemske simptome, a neki samo cerebralne simptome. Kod nekih organskih acidurija epileptički napadaji su prvi simptomi, a kod drugih se konvulzije javljaju u fazi dekompenzacije. Dijagnoza se kod svih postavlja određivanjem organskih kiselina u urinu. Kod takozvanih "cerebralnih organskih acidurija" klinički nalazimo metaboličko-epileptičku encefalopatiju, progresivnu ataksiju, ekstrapiramidne znakove, mioklonije, makrocefaliju, psihomotornu retardaciju. Neuroradiološki su nalazi progresivna demijelinizacija, atrofija mozga, promjene u bazalnim ganglijama, aplazija ili hipoplazija malog mozga, kao i simetrične promjene u talamusu, hipotalamusu i moždanom deblu.

Kod glutaričke acidurije tip I nedostaje enzim glutaryl-CoA dehidrogenaza za razgradnju lizina i triptofana, a uzrok je mutacija u GCDH genu. Konvulzije su jedan od prvih znakova kod početka simptoma akutne encefalopatičke krize koja se javlja od 6 do 18 m. života, uz makrocefaliju, s frontotemporalnom atrofijom, propadanjem strijatum, a kasnije se javljaju distoničko-diskinetički pokreti, a u starijoj dobi i leukoencefalopatija. Dijagnoza se postavlja nalazom povišenih vrijednosti glutarične kiseline i 3-OH-

glutarične kiseline u urinu, a vrijednosti karnitina i acilkarnitina su snižene, rade se enzimatske studije i mutacije. Metaboličke abnormalnosti nisu stalno prisutne. Terapija je karnitin 100 mg/kg/dan i dijeta sa smanjenim unosom lizina i triptofana (28, 29). Kod nedostatka 2-metil-3-hidroksibutiril-CoA dehidrogenaze dolazi do poremećaja u razgradnji izoleucina. Javlja se progresivno neurološko propadanje sa epilepsijom, sljepoćom i kardiopijopatijom. Bolest je X vezana, žene mogu imati simptome. Dijagnoza se postavlja nalazom povišenih vrijednosti 2-metil-3-hidroksibutirata u urinu, analizom HADH2 gena (30).

Canavanova bolest se nasljeđuje autosomno recesivno, mutacije su u genu ASPA koji je odgovoran za stvaranje enzima aspartoacilaze, enzima koji posreduje kod razvoja mijelina. Simptomi počinju u rano dojenačko doba sa mentalnom retardacijom i regresom u razvoju, snižen ili povišen mišićni tonus, megalencefalija, epileptički napadaji i sljepoća. Dijagnoza se postavlja nalazom povišenih vrijednosti N-acetil aspartične kiseline u urinu, acilkarnitin je normalan. Rade se enzimatske studije i dijagnosticiraju mutacije. Liječenje je simptomatsko (31). Kod L-2-hidroksiglutarčne acidurije, mutacije se nalaze na genu L2HGA. Klinički znakovi su psihomotorno zaostajanje do teške psihomotorne retardacije, epilepsija, ataksija, atrofija optikusa, hipoakuzija, makrocefalija. MR mozga pokazuje subkortikalnu leukoencefalopatiju, atrofiju cerebeluma i lezije u putamenu i nukleus dentatusu. Epilepsija se može kontrolirati antiepilepticima (32). Kod etilmaloničke encefalopatije mutacije se nalaze na ETHE1 genu koji kodira mitohondrijski proteinski matriks. U urinu su povišene etilmalonička i metilsukcinička kiselina, u plazmi se nalazi laktacidemija i povišene vrijednosti acilkarnitina. Klinički znakovi su psihomotorno zaostajanje, piramidni i ekstrapiramidni znakovi, epileptički napadaji, petehije, ortostatska akrocijanoza, kronični proljev, malformacije SŽS-a. Liječenje je simptomatsko (33). Kod "klasičnih organskih acidurija" konvulzije se javljaju kod metilmalonske i propionske acidemije, a ako se pravilno liječe, napadaji su rijetki (34).

Nedostatak bakra - Menkesova bolest

Uzrok je mutacija gena (ATP7A) koji kodira 13 enzima Cu(2+) - prijenosnika ATP-aze. X-vezani recesivni poremećaj, češći u dječaka, a kod djevojčica su potrebna 2 promijenjena alela za razvoj bolesti. Zbog poremećaja apsorpcije bakra u crijevima nedostatan je bakar u stanicama mozga, poremećen je metabolizam kolagena, abnormalne su arterije, promijenjen je metabolizam kreatina i kosa je lomljiva, depigmentirane su + kosa i koža, promijenjena je citokrom C oksidaza za hipotermiju, nastaje demineralizacija. Bakar se nagomilava u tankom crijevu i bubrezima. Prvi simptomi se javljaju u dojenčeta, često su djeca rođena pretermurno, hipotona su, lice je bez mimike, javljaju se epileptički napadaji i Westov sindrom, djeca su mentalno retardirana i nastaje zastoj i somatskog i psihomotornog razvoja, tjelesna temperatura je snižena. U terapiji se s malo uspjeha primjenjuju soli bakra (histidinat, sulfat) sc. ili iv., ostala terapija je suportivna (35).

Dijagnostički postupnik

- Likvor: neurotransmiteri (5HIAA, HVA, 5MTHF, GABA), pipekolna kiselina, aminokiseline, glukoza, laktat, piruvat.
- Krv: aminokiseline, acilkarnitin, laktat, amonijak, piruvat, glukoza, vakuole u limfocitima, sijalotransferin, vrlo dugi lanci masnih kiselina i α -fetoprotein.
- Urin: organske kiseline, aminokiseline, purine, pirimidine, guanidoacetat, kreatin, alfa-aminoadipični semialdehid, mukopolisaharidi i oligosaharidi.
- Biopsiju kože i analiza sa EM; kultura fibroblasta.
- Biopsija mišića i analize za mitohondrijske bolesti.
- MR mozga i MR spektroskopiju.
- Genska analiza za kanalopatije.

EPILEPTIČKI NAPADAJI KOD MALOG DJETETA I U ŠKOLSKOG DJETETA

Lizosomske bolesti nakupljanja

Infantilni, kasni infantilni i juvenilni oblik ceroidne lipofuscinoze

Neuronalne ceroidne lipofuscinoze (CLN) su klinički i generički heterogene skupine herodegenerativnih bolesti sa intracelularnim nakupljanjem ultrastrukturno različitih autofluorescentnih lipopigmenata. Lipopigment se nakuplja u neuronima, stanicama jetre, slezene, miokarda i bubrega. Razlikuje se više mutacija. Kod infantilnog oblika CLN1 (Santavouri-Haltia) uzrok je u mutaciji gena koji kodira lizosomni enzim palmitoil-protein tioesterazu (PPT1). U stanicama se nalazi osmofilni nakupljeni lipopigmentni materijal u obliku granula. Radi se o progresivnoj dojenačkoj encefalopatiji koja je opisana u Finskoj, prisutno je psihomotorno propadanje, gubitak vida, mikrocefalija i epilepsija sa miokloničkim, atoničkim i toničko-kloničkim napadajima. Smrt nastupa u prvoj dekadi. Na MR mozga se prikazuje kortikalna atrofija, ugasli je elektroretinogram. Dijagnoza se postavlja analizom biopta kože sa elektronskim mikroskopom (EM) i određivanjem enzimatske aktivnosti palmitoil-protein tioesteraze.

Kasni infantilni oblik CLN2 (Jansky-Bielschowsky) povezan je s mutacijom u CLN2 genu koji kodira lizosomsku tripeptidil-peptidazu na kromosomu 11p15. Kod CLN5, CLN6 i CLN7 membranski protein nije poznat. Simptomi počinju između 2-4 godine sa epilepsijom, progresivnom ataksijom, regresijom, pigmentoznim retinitisom i smrću u ranom djetinjstvu. Epileptički napadi su toničko-klonički, atonički, astatički i miokloni, prisutan je intencioni mioklonus. Na EEG-u se vide šiljci i spori valovi na fotostimulaciju niskim frekvencijama od 1-2 Hz. Dijagnoza se postavlja nalazom "kurvilinearne tjelešaca" na EM u stanicama i određivanjem enzimatske aktivnosti.

Juvenilni oblik CLN3 (Batten, Vogt, Spielmeyer, Sjogren) povezan je s mutacijom u CLN3 genu, membranski protein nije poznat, a smatra se da ima ulogu u

lizosomskoj pH homeostazi. Simptomi počinju od 4-10 g. sa pigmentoznim retinitisom sa gubitkom vida, polaganom regresijom, epilepsijom, promjenama u ponašanju, halucinacijama, smetnjama spavanja, ekstrapiramidnim simptomima. Dijagnoza se postavlja nalazom nakupljenog autofluorescentnog pigmenta raznog oblika poput "fingerprint" tjelešaca sa ili bez "kurvilinearne" tjelešaca sa EM u lizosomima, a nalaze se vakuole u limfocitima. Adultni oblik CLN (Kufs) povezan je s mutacijama u CLN4 genu. Simptomi počinju od 17 do 50 g. sa regresijom, mioklonom epilepsijom, ataksijom, piramidnim i ekstrapiramidnim simptomima. Dijagnoza se postavlja nalazom nakupljenog autofluorescentnog pigmenta raznog oblika poput granula, "fingerprint" i "kurvilinearne" tjelešaca sa EM u lizosomima, a nalaze se vakuole u limfocitima (36, 37).

Ostale lizosomske bolesti nakupljanja

Većina bolesti nakupljanja povezana je s epileptičkim napadajima koji su tvrdokorni na liječenje. Epilepsija se javlja kod sfingolipidoza: GM2 gangliozidoze zbog mutacija u HEXB genu i nedostatka beta-heksozaminidaze A i B (Sandhoff, Tay-Sachs), metakromatske leukodistrofije zbog deficita aril sulfataze A, Krabbeove bolesti kod deficita galaktozil ceramidaze, Niemann-Pick tip C ili D kod mutacije gena NPC1 ili 2 koji kodiraju transportne molekule u lizosomima (38-42). U skupinu progresivnih mioklonih epilepsija osim ranije spomenutih CLN ubrajaju se Gaucher tip II i III koji nastaje zbog deficita glukocerebrosidaze, kao i sijalidoza tip I koja nastaje zbog mutacija u genima koji kodiraju neuraminidazu (sijalidozu) (43).

Kod mukopolisaharidoze tip III ili Sanfilippo poremećena je razgradnja heparan sulfata. Razlikuju se 4 oblika (A, B, C, D) koji su povezani sa nedostatkom jednog od 4 zahvaćena enzima. Početak kliničkih znakova javlja se između 2. i 6. g. života sa mentalnim propadanjem, smetnjama ponašanja, hiperaktivnošću, umjerenom visceromegalijom, promjenama na očima i skeletu. Teško neurološko odstupanje i propadanje javlja se u

većine bolesnika između 6. i 10. g. života, a smrt nastupa u drugoj ili trećoj dekadi (44). Kod tipa C javlja se i epilepsija (45).

Mitohondrijske bolesti

Mitohondrijske bolesti su često povezane s epilepsijom i smatra se da je epilepsija prisutna u 26-60% bolesnika s mitohondrijskim poremećajem (46). Kada mitohondrijske encefalopatije počinju u dojenčadi i male djece često su prisutni miokloni napadaji i prisutna je teška mentalna retardacija. Mogu biti prisutni tonički, toničko-klonički, parcijalni, motorički napadaji ili infantilni spazmi, a također i epileptički status. Na EEG-u se vidi burst supresion, a u vrijeme mioklonija paroksizmi nepravilnih šiljaka. Epilepsia partialis continua je prisutna kod Alpersovog sindroma. Alpersov sindrom nastaje kod mutacija u mitohondrijskoj DNK γ polimerazi (POLG1) uzrokujući mitohondrijske deplecije (47). POLG služi za biosintezu mitohondrijske DNK. Alpersov sindrom se sastoji od triasa simptoma - nekonvulzivni epileptički status ili hipsaritmija prethode razvoju demencije i neurološke deterioracije, slijedi progresivno oštećenje jetre. Mutacija u POLG1 genu može biti povezana s epilepsijom okcipitalnog režnja sa pojavom "svjetlećih boja", iktalnim gubitkom vida, pojavom nistagmusa.

Bolesnici imaju jednostavne i kompleksne parcijalne napadaje, kloničke i mioklone napadaje, javlja se epilepsia partialis continua i česti epileptički statusi. Jedan od prvih opisanih mitohondrijskih poremećaja je mioklona epilepsija sa "iskidanim mišićnim vlaknima" (MERRF), uzrok su mutacije u mitohondrijskoj tRNK za lizin (48). Javlja se obično u drugoj dekadi, sa progresivnom mioklonom epilepsijom, sa visokim paroksizmima šiljaka u EEG-u i fotosenzitivnošću. Kod mutacija mitohondrijalne tRNK za leucin javlja se encefalopatija sa laktičnom acidozom i klinička slika cerebrovaskularnog infarkta (MELAS). Često su prisutni epileptički napadaji u vrijeme epizoda koje nalikuju cerebrovaskularnom infarktu, može se javiti i fokalni epileptički status, zatim hemipar-

reza, hemianopsija, kortikalna sljepoća i povraćanje (49).

Poremećaj ekscitabilnosti u neuronskim ionskim kanalima, receptorima i regulaciji sinaptičke transmisije

Uz genske defekte u ionskim kanalima (kanalopatije) povezano je više epileptičkih sindroma. Poremećaj neurotransmisije može nastati zbog mutacije neuronalnog nikotinskog acetilkolinog receptora (NACHR), bilo gena CHRNA4 na kromosomu 20q13.2-13.3 u podjedinici $\alpha 4$ ili gena CHRNA2 na kromosomu 1q21 u podjedinici $\beta 2$, bilo podjedinica $\alpha 3$, $\alpha 5$ i $\beta 4$ na kromosomu 15q24 uzrokujući autosomno dominantnu noćnu frontalnu epilepsiju (50, 51). Mutacije u A322D u GABRA1 genu $\alpha 1$ podjedinice GABA A receptora uzrokuju juvenilnu mioklonu epilepsiju (52). Kod juvenilnih mioklonih epilepsija nađene su mutacije u genima za Ca^{2+} naponske kanale: CACNB4 za $\beta 4$ podjedinicu, u genu CACNA1A za $\alpha 1$ podjedinicu i u genu CACNA1H za $\alpha 1$ podjedinicu, a nađene su mutacije i u Cl-naponskim kanalima na genu CLCN2 (53). Mutacija u genu GABRG2 u $\gamma 2$ podjedinici receptora uzrokuje generaliziranu epilepsiju i febrilne konvulzije + (GEFS+), tešku mioklonu epilepsiju dječje dobi (Dravet) epilepsiju s apsansima (54, 55).

Mutacije SCN2A gena koji kodiraju različite α podjedinice naponskih Na^+ kanala u mozgu uzrokuju benigne neonatalne i infantilne konvulzije, a mutacije SCN1A gena uzrokuju GEFS+ i tešku mioklonu epilepsiju dječje dobi (56, 57). Mutacije gena KCNQ2 i KCNQ3 koji kodiraju K^+ naponske kanale uzrokuju benigne obiteljske neonatalne konvulzije (58). Mutacije gena CLCN2 koji kodiraju naponske Cl- kanale uzrokuju generaliziranu epilepsiju s apsansima dječje i juvenilne dobi i generaliziranu epilepsiju sa grand mal napadajima (59). Za membranske potencijale u neuronima zadužene su ionske pumpe Na/K-ATPaze i K/Cl prijenosnik, a prolaz kroz proteinske kanele omogućuju ligandi kao npr. transmiteri ili promjene u naponskim potencijalima. Mutacije gena ATP1A2 koji kodira $\alpha 2$ podjedinicu Na/K-ATPaze 1 uzrokuje alterirajuću hemiplegiju

djetinjstva. Prvi simptomi mogu početi u prvoj godini života ili kasnije sa pojavama hemiplegije koja traje od par minuta do nekoliko dana, javljaju se tonički, toničko-klonički i distonički napadaji, dispnea, nistagmus, kognitivno propadanje i koreoatetozna (60). Mutacija gena SLC12A6 za K/Cl prijenosnik 3 uzrokuje Andermannov sindrom sa agenezom korpus kalozuma, senzomotornom neuropatijom, mentalnom retardacijom, dizmorfijom, a može se javiti i epilepsija ili infantilni spazmi (61, 62).

Peroksizomske bolesti

Poremećaj u peroksizomskom metabolizmu može zahvatiti sve (12 gena), većinu ili jedan PEX gen koji kodiraju proteine peroksine koji vrše β oksidaciju vrlo dugih lanaca masnih kiselina (VLCFA). Poremećaj u peroksizomskom metabolizmu sa nedostatkom svih (ili skoro svih) enzima naziva se Zellweger spektar koji osim Zellwegerovog sindroma obuhvaća i neonatalnu adrenoleukodistrofiju i infantilni oblik Refsumove bolesti. Zellwegerov sindrom je najteži oblik, poremećen je kortikalni razvoj mozga i mijelinizacija, prisutna je hipotonija, encefalopatija sa epilepsijom, mentalnom retardacijom, dizmorfijom, promjenama na očima i skeletu, poremećena je funkcija jetre, izostaje napredovanje rasta, a smrt nastupa između 6. i 12. mj. života. Kod pojave prvih simptoma Zellwegerovog spektra u dojenačkom periodu ili u djetinjstvu, ili kod nedostatka samo jednog enzima, uz mnoga druga neurološka odstupanja ne javljaju se više epileptički napadaji. Liječenje je simptomatsko (63, 64).

Dijagnostički postupnik

- Likvor: glukoza, laktat, piruvat, 5HIAA; HVA; 5MTHF.
- Krv: glukoza, laktat, piruvat, amonijak, vakuole u limfocitima, bakar, ceruloplazmin, aminokiseline, acilkarnitin, saialotransferin, VLCFA, alfafetoprotein, enzime na CLN.
- Urin: aminokiseline, organske kiseline, purine, pirimidine, guanidinoacetat, kreatin, mukopolisaharide, oligosaharide.

- Pregled očne pozadine, VEP i ERG.
- Koža: biopsija za EM i fibroblaste.
- MR mozga i MRs spektroskopija.
- Biopsija mišića zbog određivanja enzima respiratornog lanca.
- Genske analize: mtDNK, POLG mutacije, gene za kanalopatije.

ZAKLJUČAK

Epileptički napadaji su čest simptom kod mnogih metaboličkih bolesti. Na metaboličke bolesti kao uzrok epileptičkih napadaja moramo misliti ako napadaji ne prestaju na antiepileptičku terapiju, ako su prisutni i drugi simptomi kao što je mentalna retardacija i poremećaji pokreta. Druge pretrage, kao što su nalazi na očnoj pozadini ili nalazi MR mozga, mogu nas usmjeriti u traženje metaboličke bolesti. Dijagnostika ovisi o dobi djeteta kada su se javili epileptički napadaji. U starijoj dobi je broj metaboličkih bolesti koje se mogu javiti uz epileptičke napadaje mnogo manji nego u mlađoj dobi. Kod novorođenčadi treba primijeniti piridoksin, piridoksal i folnu kiselinu, bez obzira što je dijete imalo perinatalnu asfiksiju ili ima sepsu. Dijagnostiku treba usmjeriti u traženje metaboličke bolesti ako se razvija encefalopatija, napadaji ne prestaju na primijenjenu terapiju, javlja se epileptički status ili epilepsia partialis continua, prema nalazu na EEG-u, dizmorfiji, zahvaćenosti drugih organa i sistema.

Osnovne pretrage moraju obuhvatiti nalaze u plazmi i likvoru za glukozu, laktat, amonijak i aminokiseline, kao i organske kiseline u urinu. Kod nekih metaboličkih bolesti će postavljanje dijagnoze i adekvatno liječenje dovesti do reguliranja epilepsije. Kod drugih metaboličkih bolesti će se moći odabirom antiepileptika prema vrsti napadaja i EEG-u kontrolirati epilepsija. Kod progresivnih metaboličkih bolesti sa encefalopatijom, niti epileptički napadaji se neće moći kontrolirati. Davanje valproata bi trebalo izbjegavati kod mitohondrijskih poremećaja i poremećaja ciklusa ureje, a treba oprez kod mnogih drugih metaboličkih bolesti. Točna dijagnoza metaboličke bolesti usmjerit će liječenje i same bolesti

i epilepsije, a važna je dijagnoza i zbog genetskog savjetovanja i prenatalne dijagnostike u toj obitelji.

LITERATURA

1. Bahi-Buisson N, Mention K, Leger PL, Valayanopoulos V, Nabbout R, Kaminska A, Plouin P, Dulac O, de Lonlay P, Desguerre I. Neonatal epilepsy and inborn errors of metabolism. *Arch Pediatr* 2006; 13: 284-92.
2. Wolf NI, Bast T, Surtrees R. Epilepsy in inborn errors of metabolism. *Epileptic Disord* 2005; 7: 67-81.
3. Nordli DR Jr, De Vivo DC. Classification of infantile seizures: implications for identification and treatment of inborn errors of metabolism. *J Child Neurol* 2002; 17 (suppl 3): 3-7.
4. Buist NR, Dulac O, Bottiglieri T, Gartner J, Rinaldo P, Wolf NI, Amalfi Group. Metabolic evaluation of infantile epilepsy: summary recommendations of the Amalfi Group. *J Child Neurol* 2002; 17 (suppl 3): 98-102.
5. Caraballo RH, Sakr D, Mozzi M, Guerrero A, Adi JN, Cersosimo RO, Fejerman N. Symptomatic occipital lobe epilepsy following neonatal hypoglycaemia. *Paediatr Neurol* 2004; 31: 24-9.
6. Udani V, Munot P, Ursekar M, Gupta S. Neonatal hypoglycemic grain injury - a common cause of infantile-onset remote symptomatic epilepsy. *Indian Pediatr* 2009; 46: 127-32.
7. Cowan F. Neonatal hypoglycemia: Role in infantile epilepsy. *Indian Pediatrics* 2009; 46: 122-3.
8. Molony CJ, Parmelee AH. Convulsions in young infants as a result of piridoksin deficieney. *J Am Med Assoc* 1954; 154: 405-6.
9. Striano P, Battaglia S, Giordano L, Capovilla G, Beccaria F, Struys EA, Salomons GS, Jakobs C. Two novel ALDH7A1 (antiquitin) splicing mutations associated with pyridoxine-dependent seizures. *Epilepsia* (Epub ahead of print) Aug 19 2008.
10. Bagci S, Zschocke J, Hoffmann GF, Bast T, Klepper J, Muller A, Heep A, Bartmann P, Franz AR. Pyridoxal phosphate-dependent neonatal epileptic encephalopathy. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 2008; 93: 151-2.
11. Gallagher RC, Van Hove JL, Scharer G, Hyland K, Plecko B, Waters PJ, Mercimek-Mahmutoglu S, Stockler-Ipsiroglu S, Salomons GS, Rosenberg EH, Struys EA, Jakobs G. Folic acid-responsive seizures are identical to pyridoxine-dependent epilepsy. *Ann Neurol* (Epub ahead of print) Jan 13 2009.
12. De Koning TJ, Klomp LW. Serine-deficiency syndromes. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 197-204.
13. Johnson JL, Wadman SK. Molybdenum cofactor deficiency and isolated sulfite oxidase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. (eds.): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, 1995; 2271-83.
14. Biancheri R, Cerone R, Rossi A, Schiaffino MC, Carus U, Minniti G, Perrone MV, Tortori-Donati P, Veneselli E. Early-onset Cobalamin C/D Deficiency: Epilepsy and Electroencephalographic Features. *Epilepsia* 2002; 43: 616-22.
15. Ciardo F, Salerno C, Curatolo P. Neurologic Aspects of Adenylosuccinate Lyase Deficiency. *J Child Neurol* 2001; 16: 301-8.
16. Castro M, Pérez-Cerdá C, Merinero B, García MJ, Bernar J, Gil Nagel A, Torres J, Bermúdez M, Garavito P, Marie S, Vincent F, Van den Berghe G, Ugarte M. Screening for adenylosuccinate lyase deficiency: clinical, biochemical and molecular findings in four patients. *Neuropediatrics* 2002; 33: 186-9.
17. Hoover-Fong JE, Shah S, Van Hove JLK, Applegarth D, Toone J, Hamosh A. Natural history of nonketotic hyperglycemia in 65 patients. *Neurolog* 2004; 63: 1847-53.
18. McCullough BA, Yudkoff M, Batshaw ML, Wilson JM, Raper SE, Tuchman M. Genotype spectrum of ornithine transcarbamylase deficiency: correlation with the clinical and biochemical phenotype. *Am J Med Genet* 2000; 93: 313-9.
19. Cohn RM, Roth KS. Hyperammonemia, bane of the brain. *Clin Pediatr (Phila)* 2004; 43: 683-9.
20. Smith W, Smith W, Kishnani PS, Lee B, Singh RH, Rhead WJ, Sniderman King L, Smith M, Summar M. Urea cycle disorders: clinical presentation outside the newborn period. *Crit Care Clin* 2005; 21 (Suppl 4): 9-17.
21. De Vivo DC, Leary L, Wang D. Glucose transporter 1 deficiency syndrome and other glycolytic defects. *J Child Neurol* 2002; 17 (Suppl 3): 15-23.
22. Klepper J. Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2008; 49 (Suppl 8): 46-9.
23. Lissens W, De Meirleir L, Seneca S, Liebaers I, Brown GK, Brown RM, Ito M, Naito E, Kuroda Y, Kerr DS, Wexler ID, Patel MS, Robinson BH, Seyda A. Mutations in the X-linked pyruvate dehydrogenase (E1) alpha subunit gene (PDHA1) in patients with a pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *Hum Mutat* 2000; 15: 209-19.
24. Stockler S, Isbrandt D, Hanefeld F, Schmidt B, von Figura K. Guanidinoacetate methyltransferase deficiency: the first inborn error of creatine metabolism in man. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 914-22.

25. Stockler S, Schutz PW, Salomons GS. Cerebral creatine deficiency syndromes: clinical aspects, treatment and pathophysiology. *Subcell Biochem* 2007; 46: 149-66.
26. Wolf B, Grier RE, Allen RJ, Goodman SI, Kien CL. Biotinidase deficiency: the enzymatic defect in late-onset multiple carboxylase deficiency. *Clin Chim Acta* 1983; 131: 273-81.
27. Wolf B. Children with profound biotinidase deficiency should be treated with biotin regardless of their residual enzyme activity or genotype. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 167-8.
28. Barić I, Baraka K, Maradin M, Bartonicek D, Sarnavka V, Begović D, Fumić K. Glutaric aciduria type 1: an example of the importance of early detection of so-called cerebral organic aciduria. *Lijec Vjesn* 2003; 125: 312-6.
29. Kevin A. Strauss Scientific Commentary-Glutaric aciduria type 1: a clinician's view of progress *Brain* 2005; 128: 697-9.
30. Ofman R, Ruiten JPN, Feenstra M, Duran M, Poll-The BT, Zschocke J, Ensenauer R, Lehnert W, Jörn Oliver Sass JO, Sperl W, Wanders RJA. 2-Methyl-3-Hydroxybutyryl-CoA Dehydrogenase Deficiency Is Caused by Mutations in the HADH2 Gene. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1300-7.
31. Matalon R, Michals-Matalon K. Molecular basis of Canavan disease. *Eur J Paediatr Neurol* 1998; 2: 69-76.
32. Seijo-Martinez M, Navarro C, Castro del Rio M, Vila O, Puig M, Ribes A, Butron M. L-2-hydroxyglutaric aciduria: clinical, neuroimaging, and neuropathological findings. *Arch Neurol* 2005; 62: 666-70.
33. Grosso S, Mostardini R, Farnetani MA, Molinelli M, Berardi R, Dionisi-Vici C, Rizzo C, Morgese G, Balestri P. Ethylmalonic encephalopathy: further clinical and neuroradiological characterization. *J Neurol* 2002; 249: 1446-50.
34. Dionisi-Vici C, Deodato F, Roschinger W, Rhead W, Wilcken B. "Classical" organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inher Metab Dis* 2006; 29: 383-9.
35. De Bie P, Muller P, Wijmenga C, Klomp LW. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutation with molecular defects and disease phenotypes. *J Med Genet* 2007; 44: 673-88.
36. Mole SE, Mitchison HM, Munroe PB. Molecular basis of the neuronal ceroid lipofuscinoses: mutations in CLN1, CLN2, CLN3, and CLN5. *Hum Mutat* 1999; 14: 199-215.
37. Mole SE, Williams RE, Goebel HH. Correlations between genotype, ultrastructural morphology and clinical phenotype in the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurogenetics* 2005; 6: 107-26.
38. Fernandes Filho JA, Shapiro BE. Tay-Sachs disease. *Arch Neurol* 2004; 61: 1466-8.
39. Drousiotou A, Stylianidou G, Anastasiadou V, Christopoulos G, Mavrikiou E, Georgiou T, Kalakoutis G, Oladimeja A, Hara Y, Suzuki K, Furihata K, Ueno I, Ioannou PA, Fensom AH. Sandhoff disease in Cyprus: population screening by biochemical and DNA analysis indicates a high frequency of carriers in the Maronite community. *Hum Genet* 2000; 107: 12-7.
40. Biffi A, Cesani M, Fumagalli F, Del Carro U, Baldoli C, Canale S, Gerevini S, Amadio S, Falautano M, Rovelli A, Comi G, Roncarolo MG, Sessa M. Metachromatic leukodystrophy-mutation analysis provides further evidence of genotype-phenotype correlation. *Clin Genet* 2008; 74: 349-57.
41. Husain AM, Altuwajiri M, Aldosari M. Krabbe disease: neurophysiologic studies and MRI correlations. *Neurology* 2004; 63: 617-20.
42. Vanier MT, Millat G. Niemann-Pick disease type C. *Clin Genet* 2003; 64: 269-81.
43. Zupanc ML, Legros B. Progressive myoclonic epilepsy. *The Cerebellum* 2004; 3: 156-71.
44. Valstar MJ, Ruijter GJ, van Diggelen OP, Poorthuis BJ, Wijburg FA. Sanfilippo syndrome: A mini-review. *Inherit Metab Dis*. (Epub ahead of print) Apr 4 2008.
45. Ruijter GJ, Valstar MJ, van de Kamp JM, van der Helm RM, Durand S, van Diggelen OP, Wevers RA, Poorthuis BJ, Pshezhetsky AV, Wijburg FA. Clinical and genetic spectrum of Sanfilippo type C (MPS IIIC) disease in The Netherlands. *Mol Genet Metabol* 2008; 93: 104-11.
46. Morava E, van den Heuvel L, Ool F, de Vries MC, Hogeveen M, Rodenburg RJ, Smeitink JA. Mitochondrial disease criteria: diagnostic applications in children. *Neurology* 2006; 67: 1823-6.
47. Naviaux RK, Nguyen KV. POLG mutations associated with Alpers' syndrome and mitochondrial DNA depletion. *Ann Neurol* 2004; 55: 706-12.
48. Mansuco M, Filosto M, Mootha VK, Rocchi A, Pistolesi S, Murri L, DiMauro S, Siciliano G. A novel mitochondrial tRNA-phe mutation causes MERRF syndrome. *Neurology* 2004; 62: 2119-21.
49. Iizuka T, Sakai F, Kan S, Suzuki N. Slowly progressive spread of the stroke-like lesions in MELAS. *Neurology* 2003; 61: 1238-44.
50. Steinlein OK, Mulley JC, Propping P, Wallace RH, Phillips HA, Sutherland GR, Scheffer IE, Berkovic SF. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 1995; 11: 201-3.
51. De Fusco M, Becchetti A, Patrignani A, Annesi G, Gambardella A, Quattrone A, Ballabio A, Wanke E, Casari G. The nicotinic receptor beta 2 subunit is mutant in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 2000; 26: 275-6.
52. Cosette P, Liu L, Brisebois K, Dong H, Lortie A, Vanasse M, Saint-Hilaire JM, Carmant L, Verner A, Lu WY, Wang YT, Rouleau GA. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2002; 31: 184-9.
53. Delgado-Escueta AV. Advances in genetics of juvenile myoclonic epilepsies. *Epilepsy Curr* 2007; 7: 61-7.
54. Wallace RH, Marini C, Petrou S, Harkin LA, Bowser DN, Panchal RG, Williams DA, Sutherland GR, Mulley JC, Scheffer IE, Berkovic SF. Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet* 2001; 28: 49-52.
55. Harkim LA, Bowser DN, Dibbens LM, Singh R, Phillips F, Wallace RH, Richards MC, Williams DA, Mulley JC, Berkovic SF, Scheffer IE, Petrou S. Truncation of the GABA(A)-receptor gamma2 subunit in a family with generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 530-6.
56. Berkovic SF, Heron SE, Giordano L, Marini C, Guerrini R, Kaplan RE, Gambardella A, Steinlein OK, Grinton BE, Dean JT, Bordo L, Hodgson BL, Yamamoto T, Mulley JC, Zaza F, Scheffer IE. Benign familial neonatal-infantile seizures: characterization of a new sodium channelopathy. *Ann Neurol* 2004; 55: 550-7.
57. Claes L, Ceulemans B, Audenaert D, Smets K, Lofgren A, Del-Favero J, Ala-Mello S, Basel-Vanagaite L, Plecko B, Raskin S, Thiry P, Wolf NI, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo SCN1A mutations are a major cause of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Hum Mutat* 2003; 21: 615-21.
58. Singh NA, Charlier C, Stauffer D, DuPont BR, Leach RJ, Melis R, Ronen GM, Bjerre I, Quattlebaum T, Murphy JV, McHarg ML, Gagnon D, Rosales TO, Peiffer A, Anderson VE, Leppert M. A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nature Genet* 1998; 18: 25-9.
59. Haug K, Warnstedt M, Alekov AK, Sander T, Ramirez A, Poser B, Maljevic S, Hebeisen S, Kubisch C, Rebstock J, Horvath S, Hallmann K et al. Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. *Nature Genet*, 33: 527-32.
60. Swoboda KJ, Kanavakis E, Xaidara A, Johnson JE, Leppert MF, Schlesinger-Massart MB, Ptacek LJ, Silver K, Youroukos S. Alternating hemiplegia of childhood or familial hemiplegic migraine?: a novel ATPIA2 mutation. *Ann Neurol* 2004; 55: 884-7.

61. Howard HC, Mount DB, Rochefort D, Byun N, Dupré N, Lu J, Fan X, Song L, Rivière JB, Prévost C, Horst J, Simonati A, Lemcke B, Welch R, England R, Zhan FQ, Mercado A, Siesser WB, George AL Jr, McDonald MP, Bouchard JP, Mathieu J, Delpire E, Rouleau GA. The K-Cl cotransporter KCC3 is mutant in a severe peripheral neuropathy associated with agenesis of the corpus callosum. *Nat Genet* 2002; 32: 384-92.
62. Dupre N, Howard HC, Mathieu J, Karpati G, Vanasse M, Bouchard JP, Carpenter S, Rouleau GA. Hereditary motor and sensory neuropathy with agenesis of the corpus callosum. *Ann Neurol* 2003; 54: 9-18.
63. Krause C, Rosewich H, Thanos M, Gärtner J. Identification of novel mutations in PEX2, PEX6, PEX10, PEX12 and PEX13 in Zellweger spectrum patients. *Hum Mutat* 2006; 27: 1157.
64. Krause C, Rosewich H, Gärtner J. Rational diagnostic strategy for Zellweger syndrome spectrum patients. *Eur J Hum Genet*. (Epub ahead of print) Jan 14 2009.

Summary

SEIZURES AS A SYMPTOM OF AN UNDERLYING METABOLIC DISORDER

Lj. Cvitanović-Šojat

At any time at early onset of epilepsy or when epilepsy is difficult to treat, inborn errors of metabolism must be considered. Seizures may be the only presenting symptom of an underlying metabolic disorder: deficiency of inhibitory neurotransmitters, Alpers' or Menkes syndrome, lysosomal storage diseases, urea cycle disorder, certain types of organic acidurias, mitochondrial cytopathies, ceroid lipofuscinosis, type III Gaucher, Niemann-Pick type C, type III mucopolysaccharidosis and others. Seizure types in inborn errors of metabolism are variable from simple partial motor semiology, tonic seizures or spasms predominating in early infancy. Myoclonic seizures or massive myoclonus occur predominantly in later period of childhood. EEG is usually abnormal but may vary from altered background to focal discharges, burst-suppression pattern or hypsarrhythmia. MR of the brain is often not helpful showing unspecific changes (brain atrophy or delayed myelination) or normal findings. Large spectrum of metabolic screening and laboratory tests is recommended to prove a diagnosis: plasma glucose, electrolytes, ammonia, lactate, aminoacids, very long chain fatty acids, transferrin isoelectric focusing, urine amino and organic acids, pipercolic acid, purines and pyrimidines, sulfite test, cerebrospinal fluid analysis. The recognition and detection of a metabolic background in epileptic encephalopathies and epileptic syndroms is of highest value, as some of them would answer to a specific treatment.

Descriptors: EPILEPSY IN CHILDREN - CAUSES, METABOLIC DISORDERS - EPILEPTIC SEIZURES, TREATMENT